

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 038**

51 Int. Cl.:

C07D 513/14 (2006.01)

C07D 513/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2009 PCT/EP2009/004942**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2010 WO10003658**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2009 E 09793887 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2310396**

54 Título: **Derivados de indol macrocíclicos útiles como inhibidores del virus de la hepatitis C**

30 Prioridad:

08.07.2008 EP 08159965

11.07.2008 EP 08160254

04.08.2008 EP 08161743

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.01.2018

73 Titular/es:

JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)

Eastgate Village, Eastgate

Little Island, County Cork, IE

72 Inventor/es:

VENDEVILLE, SANDRINE, MARIE, HÉLÈNE;

RABOISSON, PIERRE, JEAN-MARIE, BERNARD;

LIN, TSE-I;

THARI, ABDELLAH y

AMSSOMS, KATIE, INGRID, EDOUARD

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 651 038 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

Derivados de indol macrocíclicos útiles como inhibidores del virus de la hepatitis C

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere a derivados de indol macrocíclicos que tienen actividad inhibitoria sobre la replicación del virus de la hepatitis C (HCV). También se refiere a composiciones que comprenden estos compuestos como ingredientes activos, así como a procedimientos para preparar estos compuestos y composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 El virus de la hepatitis C es la causa principal de la enfermedad hepática crónica en todo el mundo y se ha convertido en el centro de considerable investigación médica. El HCV es un miembro de la familia *Flaviviridae* de virus del género *hepacivirus* y está estrechamente relacionado con el género *flavivirus*, el cual incluye varios virus implicados en enfermedades humanas, tales como el virus del dengue y el virus de la fiebre amarilla, y con la familia animal *pestivirus*, la cual incluye el virus de la diarrea viral bovina (BVDV). El HCV es un virus de ARN de cadena simple de sentido positivo, con un genoma de aproximadamente 9.600 bases. El genoma comprende regiones no traducidas 5' y 3' que adoptan estructuras secundarias de ARN, y un marco de lectura abierto central que codifica una única poliproteína de aproximadamente 3.010-3.030 aminoácidos. La poliproteína codifica diez productos génicos, que son generados a partir de la poliproteína precursora por una serie orquestada de escisiones endoproteolíticas co- y post-traduccionales mediadas por proteasas tanto de hospedante como virales. Las proteínas estructurales virales incluyen la proteína de nucleocápside central, y dos glicoproteínas de la cubierta, E1 y E2. Las proteínas no estructurales (NS) codifican algunas funciones enzimáticas virales esenciales (helicasa, polimerasa, proteasa), así como proteínas de función desconocida. La replicación del genoma viral es mediado por una polimerasa de ARN dependiente del ARN, codificada por la proteína no estructural 5b (NS5B). Además de la polimerasa, se ha demostrado que las funciones de la helicasa y la proteasa viral, ambas codificadas en la proteína bifuncional NS3, son esenciales para la replicación del ARN del HCV. Además de la serina proteasa NS3, el HCV también codifica una metaloproteínasa en la región NS2.

15 El HCV se replica preferentemente en los hepatocitos pero no es directamente citopático, lo cual conduce a una infección persistente. En particular, la falta de una respuesta vigorosa de los linfocitos T y la alta propensión del virus a mutar parecen promover un alto índice de infección crónica. Existen 6 genotipos principales del HCV y más de 50 subtipos, los cuales tienen diferente distribución geográfica. El HCV tipo 1 es el genotipo predominante en los EE.UU. y Europa. Por ejemplo, el HCV tipo 1 es responsable del 70 al 75% de todas las infecciones por HCV en los Estados Unidos de América. La extensa heterogeneidad genética del HCV tiene importantes implicaciones diagnósticas y clínicas, que tal vez expliquen las dificultades para desarrollar una vacuna y la falta de respuesta a la terapia. Se estima que 170 millones de personas en todo el mundo están infectadas con el virus de la hepatitis C (HCV). Tras la infección aguda inicial, la mayoría de los individuos infectados desarrolla hepatitis crónica, la cual puede progresar y convertirse en fibrosis hepática, que lleva a la cirrosis, a la enfermedad hepática en estadio terminal y al HCC (carcinoma hepatocelular) (National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology*, 36, 5 Supl. S3-S20, 2002). La cirrosis hepática debida a la infección por el HCV es responsable de aproximadamente 10.000 muertes por año en los EE.UU. solo, y es la principal causa de trasplante de hígado. La transmisión del HCV puede producirse a través del contacto con sangre o productos sanguíneos contaminados, por ejemplo después de una transfusión de sangre o el uso de drogas por vía intravenosa. La introducción de ensayos de diagnóstico usados en el cribado sanguíneo ha disminuido la tendencia en la incidencia del HVC post-transfusión. Sin embargo, dada la lenta progresión hacia la enfermedad hepática en estadio terminal, las infecciones existentes seguirán presentando una seria carga médica y económica durante décadas (Kim, W.R. *Hepatology*, 36, 5 Supl. S30-S34, 2002).

20 Las terapias actuales contra el HCV se basan en interferón alfa (pegilado) (IFN- α) en combinación con ribavirina. Esta terapia de combinación proporciona una respuesta virológica sostenida en más del 40% de los pacientes infectados con los virus del genotipo 1, y en aproximadamente el 80% de aquellos infectados con los genotipos 2 y 3. Además de la eficacia limitada contra el HCV tipo 1, la terapia de combinación tiene efectos secundarios significativos y es poco tolerada en muchos pacientes. Por ejemplo, en los ensayos para el registro del interferón pegilado y la ribavirina, los efectos secundarios significativos dieron como resultado la discontinuación del tratamiento en aproximadamente 10 al 14% de los pacientes. Los principales efectos secundarios de la terapia de combinación incluyen síntomas similares a la gripe, anomalías hematológicas y síntomas neuropsiquiátricos. El desarrollo de tratamientos más efectivos, convenientes y tolerados constituye una importante meta de la salud pública. Por lo tanto, el tratamiento de esta enfermedad crónica es una necesidad clínica insatisfecha, ya que la terapia actual solo es parcialmente efectiva y está limitada por efectos secundarios indeseables.

25 Un área de particular interés ha sido la búsqueda de inhibidores de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5b (RdRp). No existen homólogos estructurales cercanos de esta polimerasa dentro de la célula hospedante no infectada, y el descubrimiento de inhibidores de dicha polimerasa proporcionaría un modo de acción más específico. Los inhibidores que se están investigando actualmente se pueden clasificar como inhibidores nucleosídicos (NIs) o

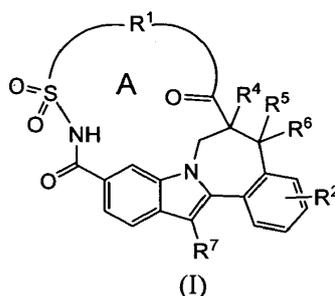
inhibidores no nucleosídicos (NNIs). Los NIs compiten directamente con los sustratos nucleotídicos por la unión a sitios activos altamente conservados. Se puede lograr mayor especificidad mediante los NNIs, que pueden interactuar fuera del sitio activo altamente conservado en un sitio alostérico único común solamente a polimerasas estructuralmente relacionadas.

- 5 Se han descrito derivados de indol para la actividad inhibidora del HCV. El documento WO 2007/092000 describe derivados de indol tetracíclicos como inhibidores de NS5B del HCV para el tratamiento y/o la prevención de la infección por virus de HCV. El documento US 2008/0146537 describe inhibidores de NS5B del HCV de indolobenzacepina fusionada a ciclopropilo. El documento WO 2008/075103 describe derivados de indol macrocíclicos útiles para el tratamiento o la prevención de la infección por el virus de la hepatitis C.
- 10 Hasta la fecha, los ensayos clínicos preliminares han tenido como resultado una alta tasa de fracasos, lo cual destaca la necesidad de buscar nuevos inhibidores de NS5b. Hay una gran necesidad médica de un tratamiento seguro y efectivo contra el HCV. Dichos inhibidores del HCV pueden superar las desventajas de la actual terapia para el HCV, tales como efectos secundarios, eficacia limitada, la aparición de resistencia y fracasos en cuanto al cumplimiento, así como mejorar la respuesta viral sostenida. En particular, en el que los compuestos terapéuticos
- 15 tienen buena biodisponibilidad y un perfil farmacocinético y metabólico favorable. El documento WO2007/140200 describe inhibidores de NS5B de indolobenzacepina condensada con ciclopropilo.

Sumario de la invención

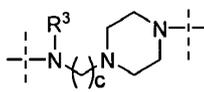
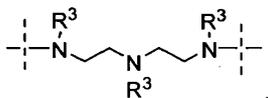
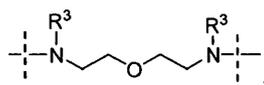
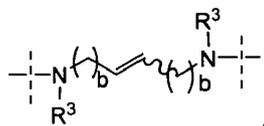
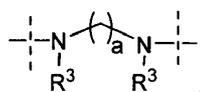
- 20 Se ha descubierto que ciertos derivados de indol macrocíclicos exhiben actividad antiviral en sujetos infectados con el HCV, con propiedades útiles respecto de uno o varios de los siguientes parámetros: eficacia antiviral, un perfil mutante favorable, ausencia de toxicidad, un perfil farmacocinético y metabólico favorable, y facilidad de formulación y administración. Estos compuestos por lo tanto son útiles para tratar o combatir la infección por HCV.

La presente invención se refiere a inhibidores de la replicación del HCV, los cuales se pueden representar mediante la fórmula (I),

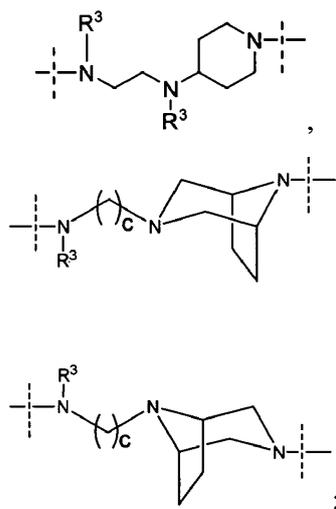


- 25 incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas, y los N-óxidos, sales, hidratos y solvatos de dichos inhibidores, en la que:

- R¹ es una cadena bivalente seleccionada de:



30



y

- 5 - cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de C_{1-4} y cicloalquilo de C_{3-5} ;
- a es 3, 4, 5 o 6;
- cada b es independientemente 1 o 2;
- c es 1 o 2;
- 10 - el macrociclo A tiene de 14 a 18 átomos miembro;
- cada R^2 es independientemente hidrógeno, halo o alcoxi de C_{1-4} ;
- R^4 y R^5 son hidrógeno, o R^4 y R^5 juntos forman un enlace doble o un grupo metileno para formar un ciclopropilo condensado;
- R^6 es hidrógeno o metilo; y
- 15 - R^7 es un cicloalquilo de C_{3-7} opcionalmente sustituido con halo.

La invención se refiere además a métodos para preparar los compuestos de fórmula (I), incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas, y los *N*-óxidos, aminas cuaternarias, complejos de metales, sales, hidratos o solvatos de dichos compuestos, sus intermedios, y al uso de los intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I).

- 20 La invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) per se, incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas, y los *N*-óxidos, complejos de metales, sales, hidratos o solvatos de dichos compuestos, para usar como medicamentos. La invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) per se, incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas, y los *N*-óxidos, complejos de metales, sales, hidratos o solvatos de dichos compuestos, para tratar la hepatitis C. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden un portador y una cantidad antiviralmente efectiva de un compuesto de fórmula (I) según se especifica en la presente. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender combinaciones de los compuestos antes mencionados con otros agentes contra el HCV. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender combinaciones de los compuestos antes mencionados con agentes contra el VIH. La invención además se refiere a las composiciones farmacéuticas antes mencionadas para la administración a un sujeto que sufre de una infección por HCV.
- 25
- 30

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), incluyendo formas estereoquímicamente isoméricas, o *N*-óxidos, complejos de metales, sales, hidratos o solvatos de dicho compuesto, para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del HCV. La invención además se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), incluyendo formas estereoquímicamente isoméricas, o *N*-óxidos, complejos de metales, sales, hidratos o solvatos de dicho compuesto, para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar afecciones asociadas con el HCV.

Descripción detallada

- 40 La presente invención se describirá ahora adicionalmente. En los siguientes pasajes, se definen diferentes aspectos o realizaciones de la invención más detalladamente. Cada aspecto o realización así definida se puede combinar con cualquier otro aspecto o realización, a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier

característica indicada como preferida o ventajosa se puede combinar con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas para formular una realización particular.

Según se usan en lo que antecede y en lo que sigue, se aplican las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario.

- 5 Para los fines de la presente invención, los términos “sujeto” o “sujeto infectado” o “paciente” se refieren a un individuo infectado con el HCV que necesita tratamiento.

El término “halo” o “halógeno” es un término genérico para denotar flúor, cloro, bromo y yodo.

- 10 Según se usa en la presente, “alquilo de C_{1-4} ”, como grupo o parte de un grupo, define radicales de hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen entre 1 y 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, but-1-ilo, but-2-ilo, isobutilo, 2-metilprop-1-ilo; “alquilo de C_{1-3} ”, como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen entre 1 y 3 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo.

- 15 El término “alquileo de C_{1-6} ”, como grupo o parte de un grupo, se refiere a grupos alquilo de C_{1-6} que son divalentes, es decir, que tienen dos enlaces sencillos para unirse a otros dos grupos. Los ejemplos no limitativos de grupos alquileo incluyen metileno, etileno, metilmetileno, propileno, etiletileno, 1-metiletileno y 1,2—dimetiletileno. “Cicloalquilo de C_{3-7} ” es un término genérico para denotar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término “cicloalquilo de C_{3-5} ” comprende ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

- 20 El término “alcoxi de C_{1-4} ” o “alquilo de C_{1-4} ”, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical de fórmula -OR^a, en la que R^a es alquilo de C_{1-4} como se definió antes. Los ejemplos no limitativos de alcoxi de C_{1-4} adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

Cabe destacar que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular usado en las definiciones puede ser cualquiera en dicho resto, en tanto sea químicamente estable.

- 25 Los radicales usados en las definiciones de las variables incluyen todos los posibles isómeros, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, piperidinilo incluye piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo; pentilo incluye pent-1-ilo, pent-2-ilo y pent-3-ilo. Cuando cualquiera de las variables aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

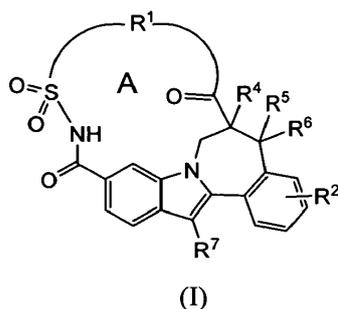
- 30 Siempre que se usa en la presente, el término “compuestos de fórmula (I)” o “los presentes compuestos”, o términos similares, incluye los compuestos de fórmula (I), incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas, y sus *N*-óxidos, complejos de metales, sales, hidratos o solvatos de dichos compuestos. Una realización comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos especificado en la presente, incluyendo las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, así como los *N*-óxidos, sales, hidratos y solvatos de dichos compuestos. Otra realización comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos especificado en la presente, incluyendo las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, así como los *N*-óxidos, sales, hidratos y solvatos de dichos compuestos.

- 35 Siempre que se usa en la presente, el término “opcionalmente sustituido” incluye tanto la posibilidad no sustituida como la sustituida con al menos uno de los radicales sustituyentes especificados. A modo de ejemplo, “alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con cloro” incluye alquilo de C_{1-4} no sustituido así como alquilo de C_{1-4} sustituido con cloro.

- 40 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o varios centros de quiralidad, y pueden existir como formas estereoquímicamente isoméricas. El término “formas estereoquímicamente isoméricas”, según se usa en la presente, define todos los posibles compuestos constituidos por los mismos átomos enlazados por la misma secuencia de enlaces pero con diferentes estructuras tridimensionales que los compuestos de fórmula (I) pueden poseer.

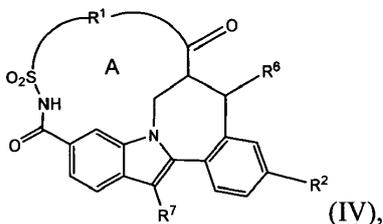
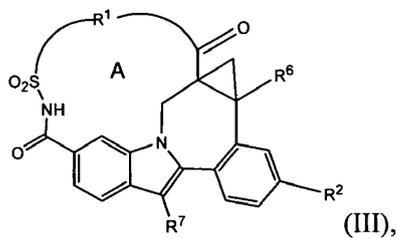
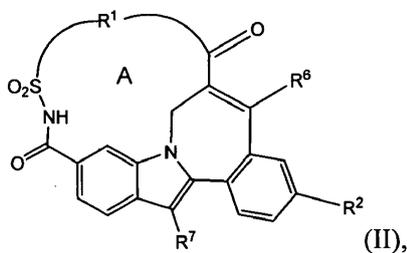
- 45 Con referencia a los casos en los que se usa (R) o (S) para designar la configuración absoluta de un átomo quiral dentro de un sustituyente, la designación se hace teniendo en cuenta el compuesto entero y no el sustituyente aislado.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



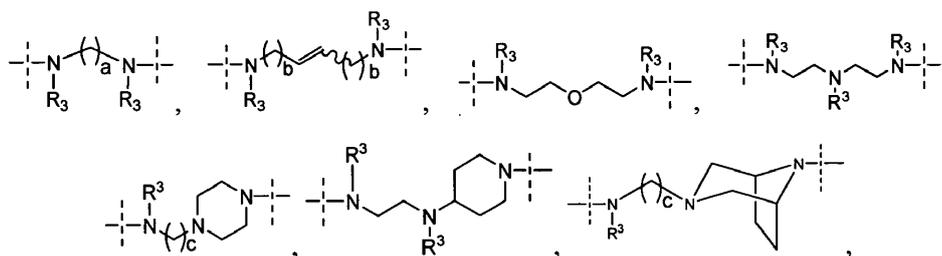
5 incluyendo formas estereogúmicamente isoméricas, y N-óxidos, sales, hidratos y solvatos de dichos compuestos, en la que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y A tienen el mismo significado como se define en la presente. Las realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos según se define en la presente, en los que se aplica una o varias de las definiciones de R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 especificadas en las realizaciones a continuación:

Los subgrupos particulares de los compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (II), (III) o (IV)

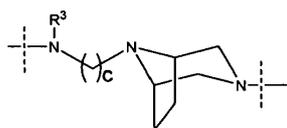


10 en las que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y A tienen el mismo significado como se define en la presente.

En una realización, R^1 es una cadena bivalente seleccionada de

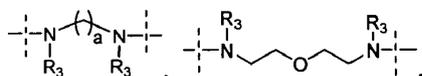


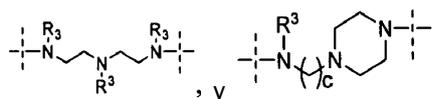
y



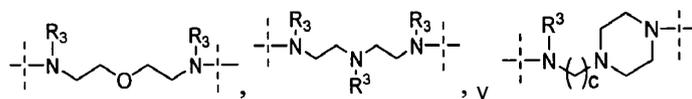
15

En una realización particular, R^1 se selecciona de

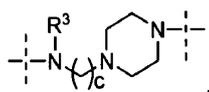




en las que a y c son como se definió anteriormente en la presente, o en las que a es 4 o 5 y c es 1 o 2. En otra realización particular, R¹ se selecciona de -N(R³)-(CH₂)₄-N(R³)-,

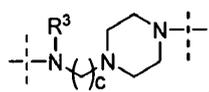


5 Cuando R¹ es



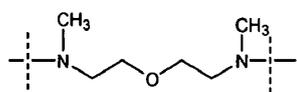
se entiende que R¹ puede estar orientado en dos direcciones, es decir, el resto piperazinilo se puede conectar al grupo sulfonamida mientras que la amina alifática se conecta a el grupo carbonilo, o el resto piperazinilo se conecta a el grupo carbonilo y la amina alifática se conecta a el grupo sulfonamida.

10 Preferiblemente, cuando R¹ es

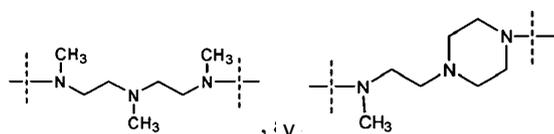


el resto piperazinilo está conectado al grupo carbonilo y la amina alifática está conectada al grupo sulfonamida.

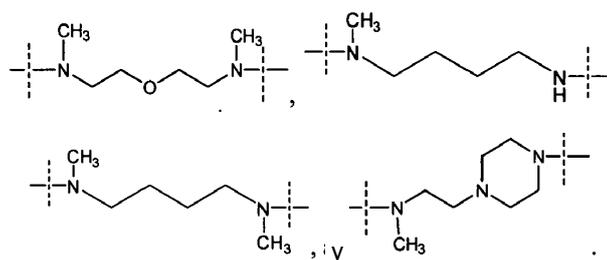
En una realización más particular, R¹ se selecciona de



15

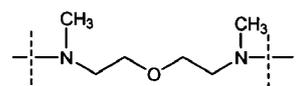


Alternativamente, R¹ se selecciona de

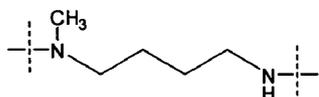


En una realización preferida, R¹ es

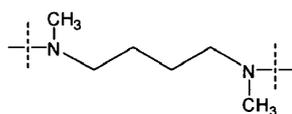
20



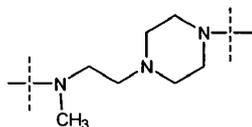
En otra realización, R¹ es



En otra realización, R¹ es



En otra realización preferida, R¹ es



- 5 Cada R³ se selecciona independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ y cicloalquilo de C₃₋₅. En una realización particular, R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo. En una realización más particular, cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; o R³ es metilo.

El macrociclo A tiene 14 a 18 átomos miembro. En una realización particular, el macrociclo A tiene 16, 17 o 18 átomos miembro. En una realización más particular, A tiene 17 átomos miembro.

- 10 R² se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, halo o alcoxi de C₁₋₄. En una realización particular, R² se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, cloro, fluoro o metoxi. En una realización más particular, R² es hidrógeno o metoxi o cloro; o, alternativamente, R² es fluoro o metoxi; o, en una realización preferida, R² es metoxi.

- 15 En otra realización, R² se ubica en el anillo bencénico en posición meta o para con respecto al enlace que une el benceno al grupo indol. En una realización preferida, R² se ubica en el anillo bencénico en posición para con respecto al enlace que une este benceno al grupo indol.

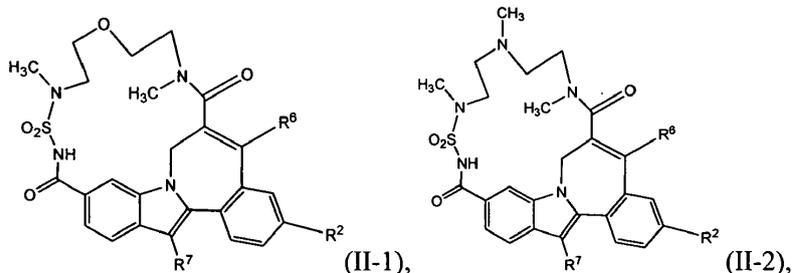
R⁴ y R⁵ son hidrógeno, o R⁴ y R⁵ juntos forman un enlace doble o un grupo metileno para formar un ciclopropilo condensado. En una realización particular, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, o R⁴ y R⁵ juntos forman un grupo metileno para formar un ciclopropilo condensado.

En otra realización particular, R⁴ y R⁵ juntos forman un enlace doble.

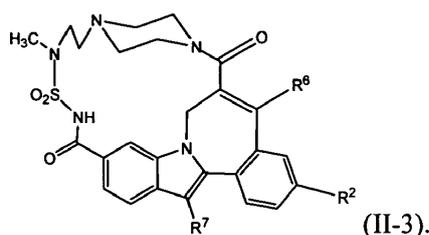
- 20 En otra realización, R⁶ se selecciona de hidrógeno y metilo. En una realización particular, R⁶ es hidrógeno cuando el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (III) o (IV). En otra realización particular, R⁶ es metilo cuando el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II).

- 25 R⁷ es un cicloalquilo de C₃₋₇ opcionalmente sustituido con halo. En una realización particular, R⁷ se selecciona de ciclopentilo, ciclohexilo y fluorociclohexilo (en particular, 2-fluorociclohexilo). En una realización preferida, R⁷ es ciclohexilo.

- 30 Un subgrupo particular de compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (I), en los que R⁴ y R⁵ juntos forman un enlace doble, y en los que se aplica una o varias de las definiciones de R¹, R², R⁶ y R⁷ especificadas en las realizaciones de la presente. Un subgrupo más particular de compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (II), en los que R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y A tienen el mismo significado como se define en la presente. Más particulares son aquellos compuestos representados por las siguientes fórmulas estructurales (II-1), (II-2), y (II-3) en las que R², R⁶ y R⁷ tienen el mismo significado como se define en la presente para los compuestos de fórmula (I) o sus subgrupos.



y

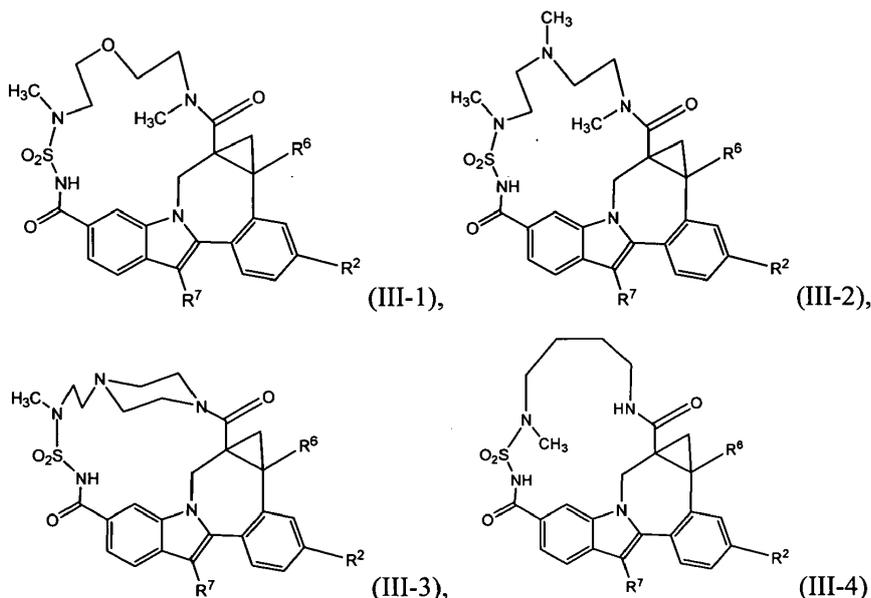


En una realización particular, la invención proporciona compuestos de, independientemente, fórmula (II), (II-1), (II-2) y (II-3), en las que R^6 es hidrógeno o metilo, más particularmente, en las que R^6 es un metilo.

5 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (II) o subgrupos de ellos, en la que R^7 es ciclohexilo o 2-fluorociclohexilo.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (II) o subgrupos de ellos, en la que R^2 es hidrógeno, metoxi o cloro. Alternativamente, la invención proporciona compuestos de fórmula (II) o subgrupos de ellos, en la que R^2 es fluoro o metoxi.

10 Un subgrupo particular de compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (III), en la que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y A tienen el mismo significado como se define en la presente. Más particulares son aquellos compuestos representados por las siguientes fórmulas estructurales (III-1), (III-2), (III-3) y (III-4), en las que R^2 , R^6 y R^7 tienen el mismo significado como se define en la presente para compuestos de fórmula (I).

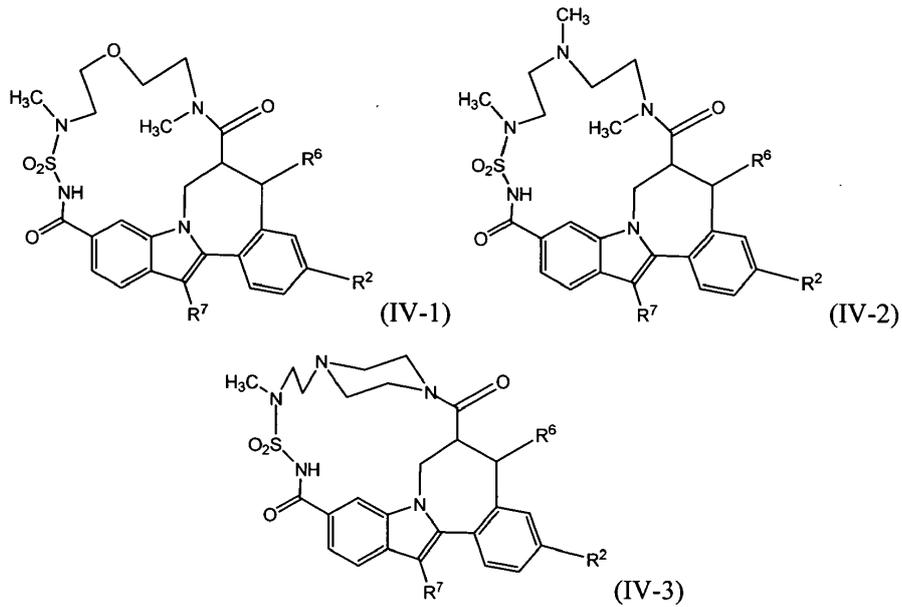


15 En particular, la invención proporciona compuestos de, independientemente, fórmula (III), (III-1), (III-2), (III-3) y (III-4), en las que R^6 es hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (III) o subgrupos de ellos, en la que R^7 es ciclohexilo o 2-fluorociclohexilo.

20 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (III) o subgrupos de ellos, en la que R^2 es hidrógeno, metoxi o cloro.

Un subgrupo particular de compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (IV), en la que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y A tienen el mismo significado como se define en la presente. Más particulares son aquellos compuestos representados por las siguientes fórmulas estructurales (IV-1), (IV-2) y (IV-3), en las que R^2 , R^6 y R^7 tienen el mismo significado como se define en la presente para compuestos de fórmula (I).

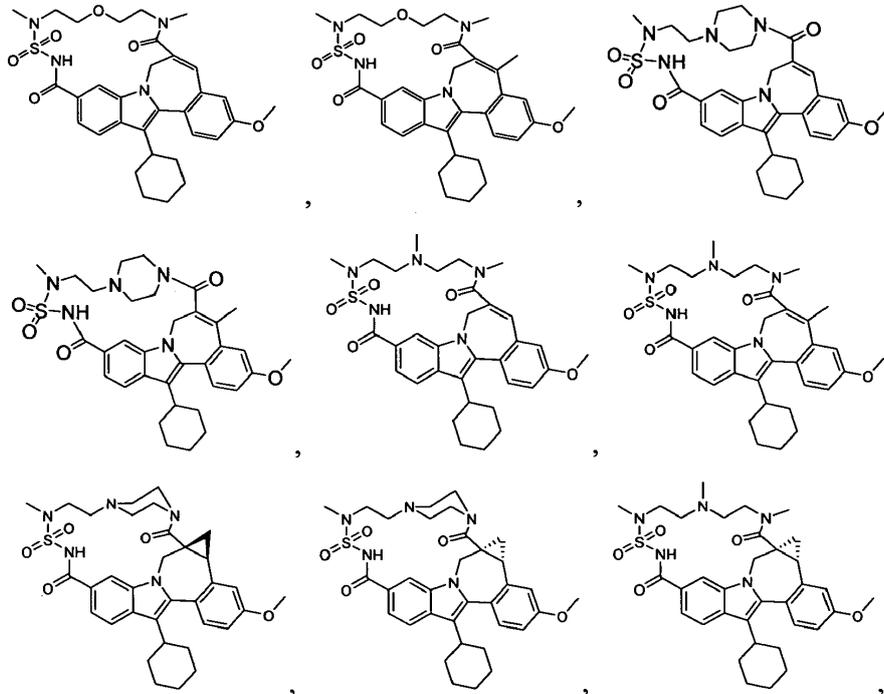


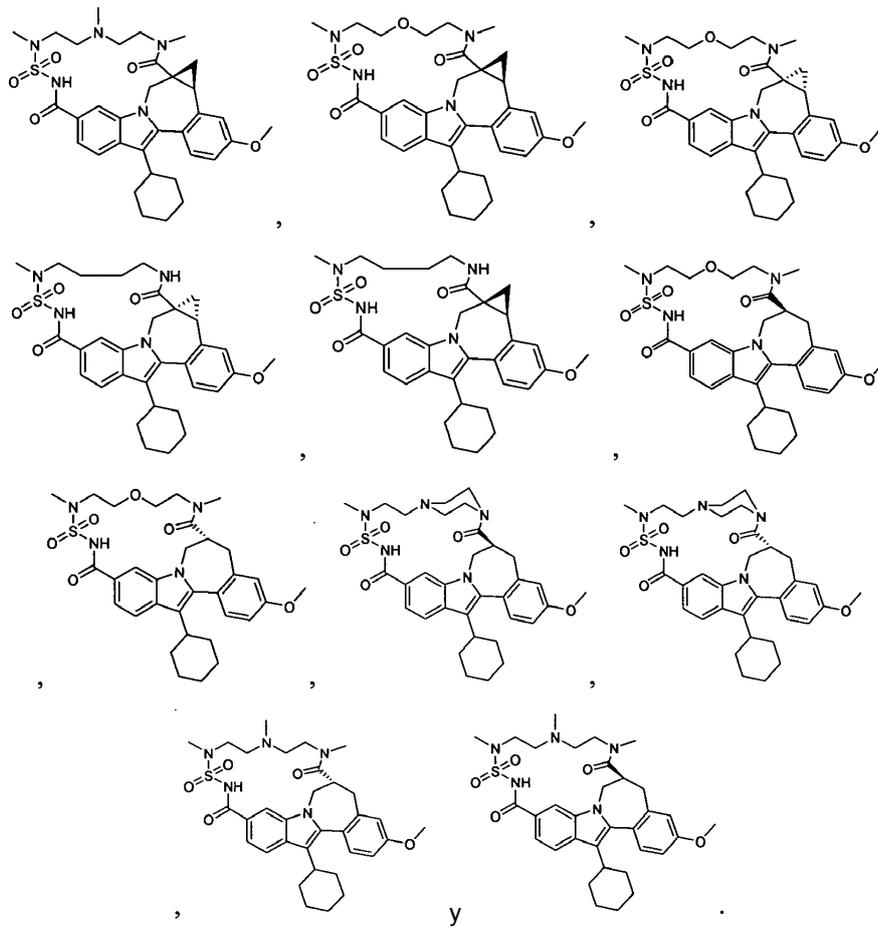
En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (IV) o subgrupos de ellos, en la que R⁷ es ciclohexilo o 2-fluorociclohexilo.

- 5 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (IV) o subgrupos de ellos, en la que R² es hidrógeno, metoxi o cloro.

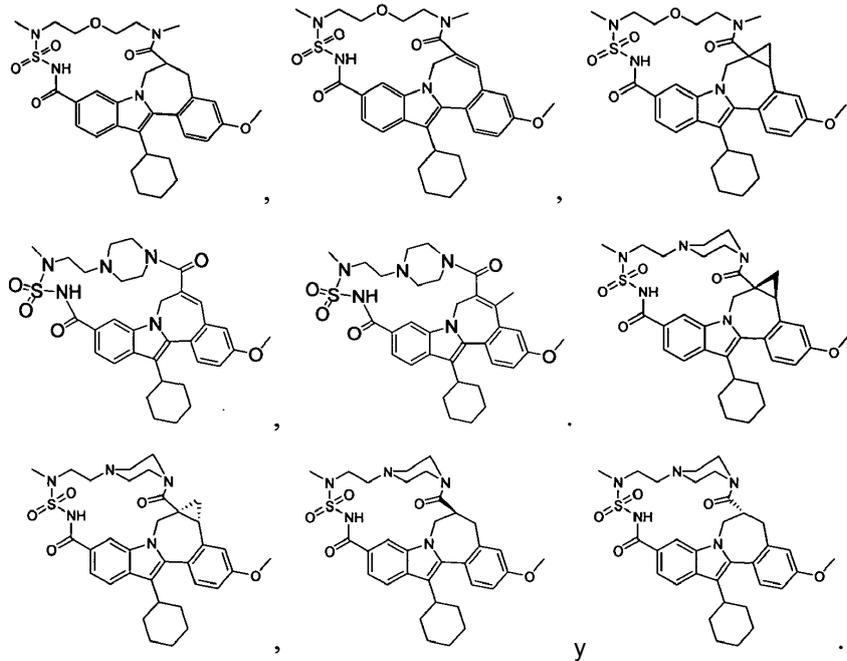
En una realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (II-1), (III-1) y (IV-1). Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (II-2), (III-2) y (IV-2). Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (II-3), (III-3) y (IV-3).

- 10 En una realización particular, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que comprende

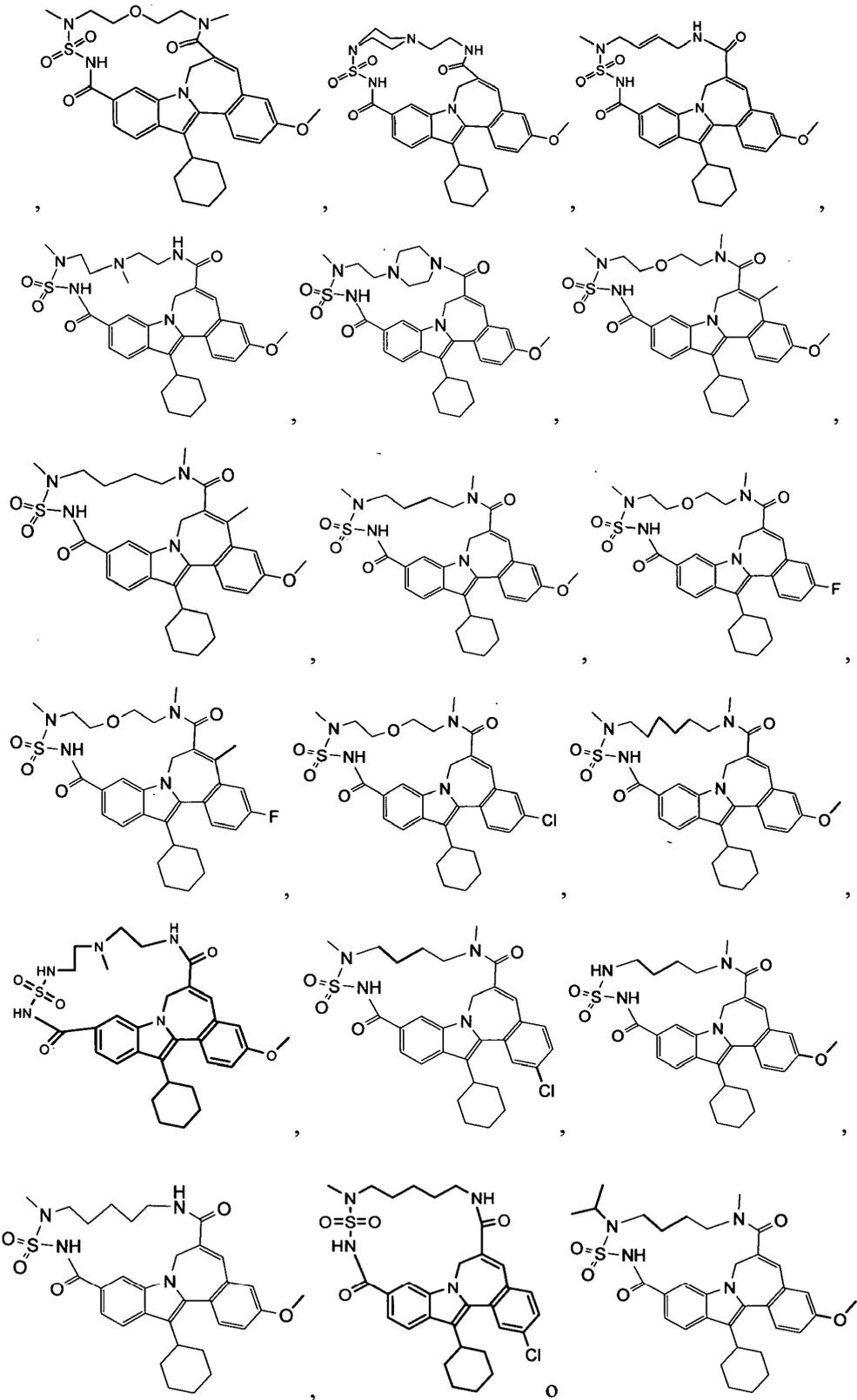




5 Más en particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) seleccionados de

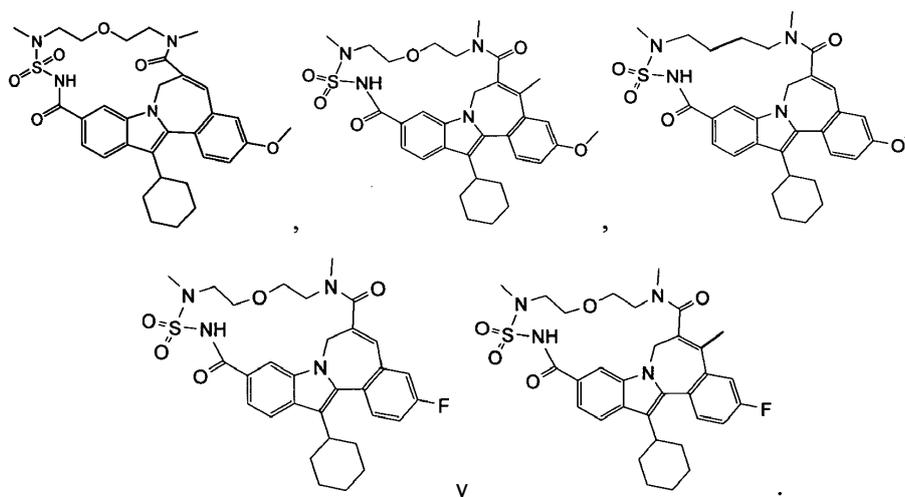


Alternativamente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) seleccionados de



5

Más en particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) seleccionados de



A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de algunas o todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas que dicho compuesto puede tener. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como mezcladas entre sí, están comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

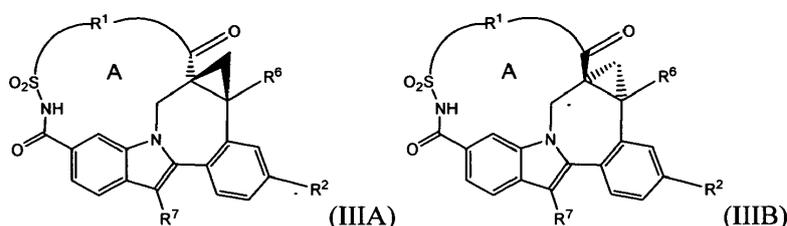
Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios mencionados en la presente se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, el término “estereoisoméricamente puro” se refiere a compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir, un mínimo de 90% de un isómero y un máximo de 10% de los otros isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico del 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), más en particular, compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico del 90% hasta el 100%, incluso más en particular que tienen un exceso estereoisomérico del 94% hasta el 100%, y aún más en particular que tienen un exceso estereoisomérico del 97% hasta el 100%. Los términos “enantioméricamente puro” y “diastereoméricamente puro” deben entenderse de manera similar, pero con respecto al exceso enantiomérico y al exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

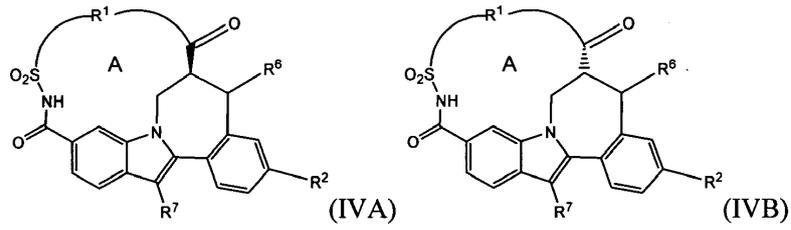
Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos e intermedios de esta invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar entre sí por cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Los ejemplos de ellos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico y ácido canfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetiza mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los racematos diastereoméricos de los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos se pueden obtener por separado mediante métodos convencionales. Los métodos de separación física apropiados que se pueden emplear ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, por ejemplo cromatografía en columna.

Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales, hidratos, solvatos, o complejos de metales, y los intermedios usados en su preparación, no se ha determinado experimentalmente la configuración estereoquímica absoluta. El especialista en la técnica es capaz de determinar la configuración absoluta de dichos compuestos mediante métodos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IIIA), (IIIB), (IVA) y (IVB),

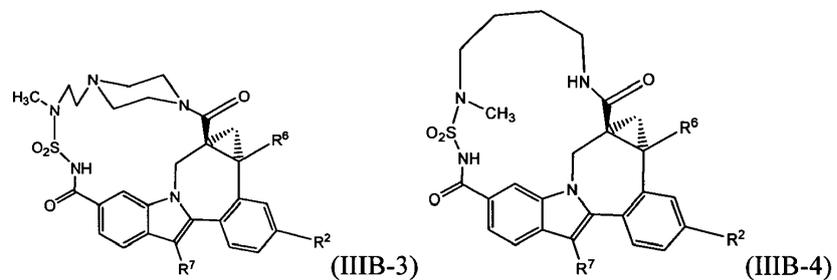
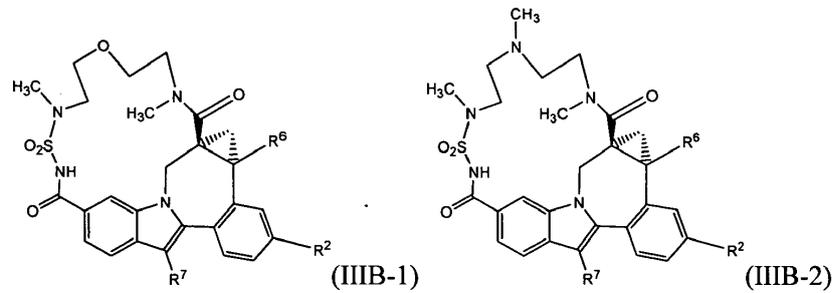
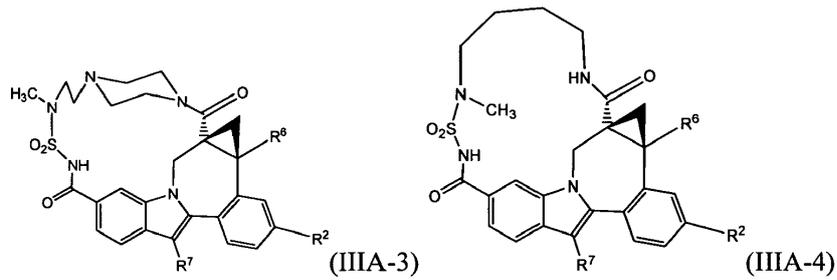
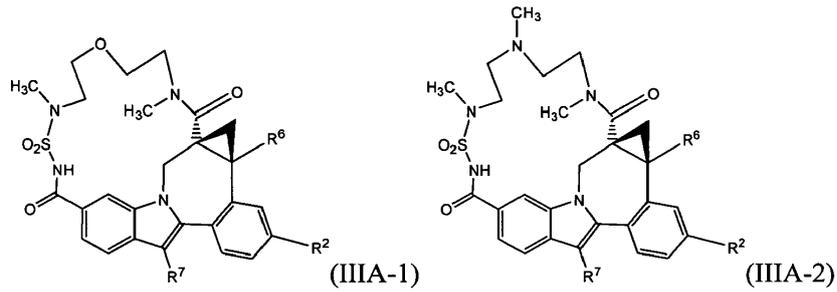


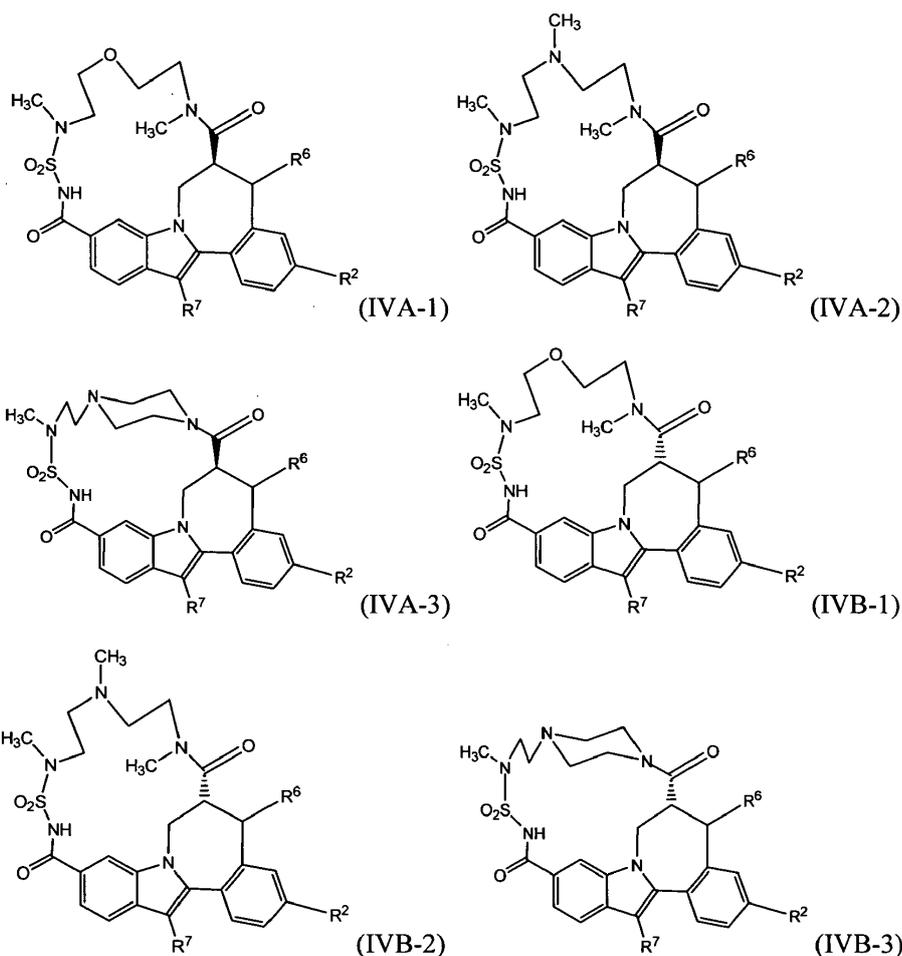


en las que R^1 , R^2 , R^6 , R^7 y A tienen el mismo significado como el definido en la presente.

En una realización más particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IIIA-1), (IIIA-2), (IIIA-3), (IIIA-4), (IIIB-1), (IIIB-2), (IIIB-3), (IIIB-4), (IVA-1), (IVA-2), (IVA-3), (IVB-1), (IVB-2) y (IVB-3)

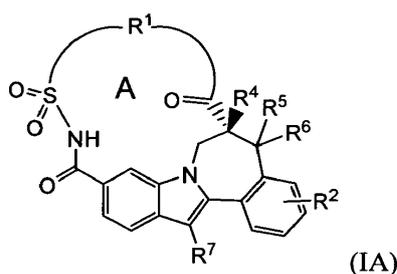
5





en las que R^2 , R^6 y R^7 tienen el mismo significado como el definido en la presente.

- 5 En otra realización, cuando sea aplicable, los compuestos de fórmula (I) o subgrupos de ellos tienen la configuración estereoquímica se ilustra por la fórmula (IA).



- 10 La presente invención también está destinada a incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

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

- 20 Las sales farmacéuticamente aceptables de ácidos y bases como se mencionó anteriormente comprenden las formas de sales de adición de ácidos y bases terapéuticamente activas no tóxicas que los compuestos de fórmula (I) pueden formar. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con dichos ácidos apropiados. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y

similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir, ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, cicláxico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares.

- 5 Por el contrario, dichas formas de sal se pueden convertir en la forma de base libre por tratamiento con una base apropiada.

Los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos que contenga un protón ácido también se pueden convertir en su forma de sal de adición no tóxica de metal o amina por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo las sales de benzatrina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

El término "amina cuaternaria", según se usa anteriormente en la presente, define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos puede formar por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos y un agente cuaternizante apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También se pueden usar otros agentes reaccionantes con buenos grupos salientes, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y *p*-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno con carga positiva. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección se puede introducir usando resinas de intercambio iónico.

Las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos en la que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan al denominado *N*-óxido.

Podrá apreciarse que los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos pueden tener propiedades de unión a metales, quelantes o de formación de complejos, y por lo tanto pueden existir como complejos de metales o quelatos de metales. Dichos derivados metalados de los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos y sus intermedios también pueden existir en una o varias formas tautoméricas. Dichas formas, aunque no indicadas explícitamente en la fórmula anterior, están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Por consiguiente, los compuestos e intermedios pueden estar presentes como una mezcla de tautómeros o como un tautómero individual.

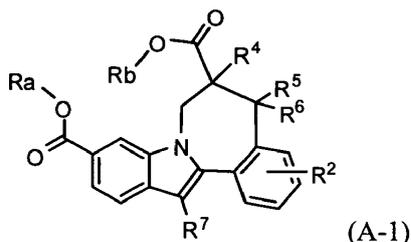
En la invención, se da preferencia particular a compuestos de fórmula I, o cualquier subgrupo de ellos, que en los ensayos de inhibición descritos a continuación tienen un valor de inhibición de menos de 100 μ M, preferentemente menos de 50 μ M, más preferentemente menos de 10 μ M, preferentemente menos de 5 μ M, incluso más preferentemente menos de 1 μ M, preferentemente menos de 100 nM, y en particular menos de 10 nM, según se determina mediante un ensayo adecuado, tal como los ensayos usados en los Ejemplos a continuación.

Se entenderá que los subgrupos de compuestos de fórmula (I) antes definidos, así como cualquier otro subgrupo definido en la presente, incluyen las formas estereoquímicamente isoméricas, y cualquier *N*-óxidos, sales, hidratos, solvatos y complejos de metales de dichos compuestos.

- 40 Preparación de los compuestos de fórmula (I)

Esquemas de síntesis generales

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar siguiendo los diferentes métodos A, B, C, D, E, F y G descritos a continuación, a partir de derivados de indol A-1



- 45 en la que R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se define para los compuestos de fórmula (I) o subgrupos de ellos, y Ra se selecciona de metilo y *tert*-butilo, y Rb se selecciona de metilo. Los compuestos de fórmula (A-1) son conocidos en

la técnica o se pueden obtener como se describe en los documentos US20070270406A1, WO2007/054741 y WO2007/092000.

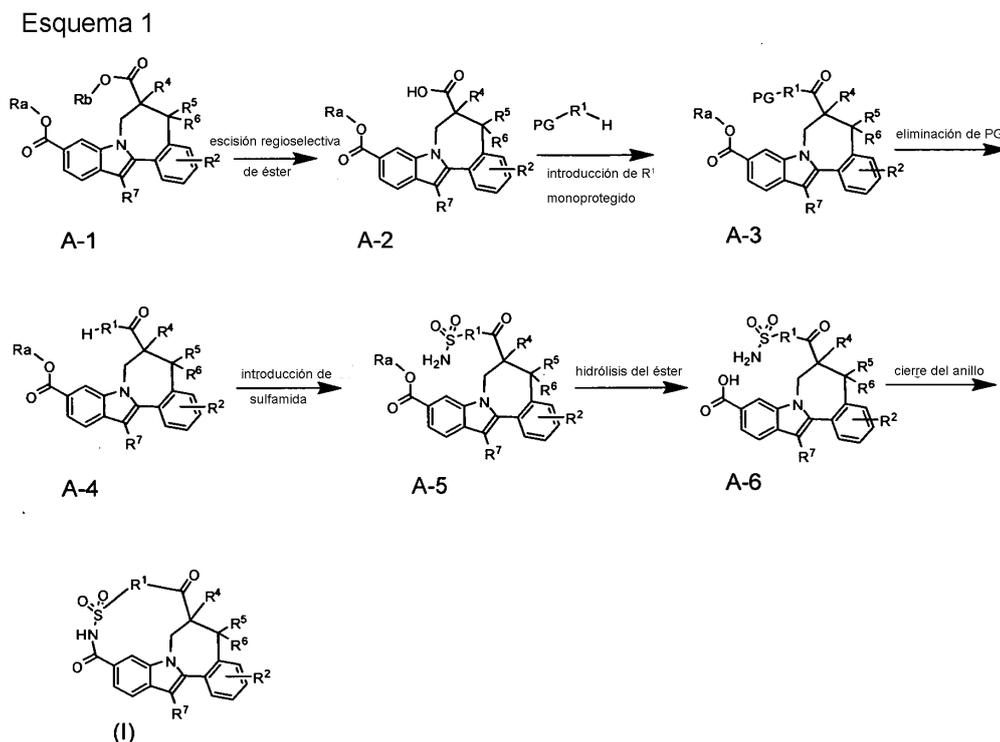
Método A

5 En el esquema 1 se proporciona un resumen esquemático para la síntesis de los compuestos de fórmula (I). El método comienza a partir de un compuesto de fórmula **A-1**.

Los compuestos de fórmula **A-2** se pueden preparar a través de la hidrólisis regioselectiva del éster que tiene el grupo Rb, en condiciones básicas, usando un hidróxido tal como LiOH o NaOH, en disolventes polares tales como agua, un alcohol tal como metanol o etanol, tetrahidrofurano (THF) o una mezcla de ellos. Este método se puede usar cuando Rb es un grupo metilo y Ra es un grupo *tert*-butilo, o Ra es un grupo metilo.

10 Un reactivo derivado R¹ bifuncional monoprotectado de fórmula PG-R¹-H, en la que R¹ es como se define para la fórmula (I), o sus subgrupos, se puede acoplar después con el ácido carboxílico de los compuestos **A-2** para formar un enlace de amida, lo cual conduce a los compuestos **A-3**. "PG", según se usa en la presente, es un grupo protector de amina adecuado, seleccionado entre aquellos conocidos en la técnica. Preferentemente, PG es un grupo protector de *tert*-butiloxycarbonilo (Boc) o un grupo 4-nitrobenzenosulfonilo (nosilo).

15 La formación de enlaces de amida se puede llevar a cabo usando procedimientos estándar, tales como aquellos empleados para acoplar aminoácidos en la síntesis de péptidos. Esto último implica el acoplamiento deshidratante de un grupo carboxilo de un agente reaccionante con un grupo amino del otro agente reaccionante para formar un enlace de unión de amida. La formación del enlace de amida se puede llevar a cabo por reacción de los materiales de partida en presencia de un agente de acoplamiento, o por conversión de la funcionalidad carboxilo en una forma activa, tal como un éster activo, anhídrido mixto o un cloruro o bromuro de ácido carboxílico. Las descripciones generales de dichas reacciones de acoplamiento y los reactivos usados allí se pueden encontrar en textos generales sobre química de péptidos, por ejemplo, M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2^a rev. ed., Springer-Verlag, Berlín, Alemania, (1993).



25 Los ejemplos de reacciones de acoplamiento con formación de enlace de amida incluyen el método de azida, el método de anhídrido de ácido carbónico-carboxílico mixto (cloroformiato de isobutilo), el método de carbodiimida (diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) o carbodiimida hidrosoluble tal como *N*-etil-*N*'-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC)), el método de éster activo (por ejemplo ésteres de *p*-nitrofenilo, *p*-clorofenilo, triclorofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, imidoésteres *N*-hidroxisuccínicos, y ésteres similares), el método K de reactivo de Woodward, el método de 1,1-carbonildiimidazol (CDI o *N,N'*-carbonildiimidazol), y los métodos de reactivos de fósforo u oxidación-reducción. Algunos de estos métodos se pueden mejorar añadiendo catalizadores adecuados, por ejemplo en el método de carbodiimida añadiendo 1-hidroxibenzotriazol o 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP). Otros agentes de acoplamiento son hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-*tris*-(dimetilamino)fosfonio, ya sea solo o en presencia de 1-hidroxi-benzotriazol o 4-DMAP; o tetrafluoroborato de 2-(1*H*-

benzotriazol—1—il)—*N,N,N',N'*-tetra-metiluronio o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio. Estas reacciones de acoplamiento se pueden llevar a cabo en disolución (fase líquida) o en fase sólida.

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

10 En muchos casos, las reacciones de acoplamiento se realizan en presencia de una base adecuada, tal como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina, diisopropil-etilamina (DIPEA), *N*-metil-morfolina, *N*-metilpirrolidina, 4-DMAP o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La temperatura de reacción puede oscilar entre 0°C y 50°C, y el tiempo de reacción puede variar entre 15 minutos y 24 horas.

15 La eliminación del grupo protector mediante métodos conocidos en la técnica puede conducir a los compuestos **A-4**. Estos métodos incluyen la reacción de los compuestos **A-3** con ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente adecuado, tal como DCM, cuando PG es un grupo protector de Boc, o la reacción de los compuestos **A-3** con un tiol como ácido mercaptoacético o tiofenol, en disolución o en fase sólida, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio o LiOH, en un disolvente adecuado, tal como DMF, THF cuando PG es nosilo. Cuando Ra es un grupo *terc*-butílico y PG es un grupo protector de Boc, la eliminación de PG, como se describió antes, puede conducir a un compuesto **A-4**, siendo Ra es OH.

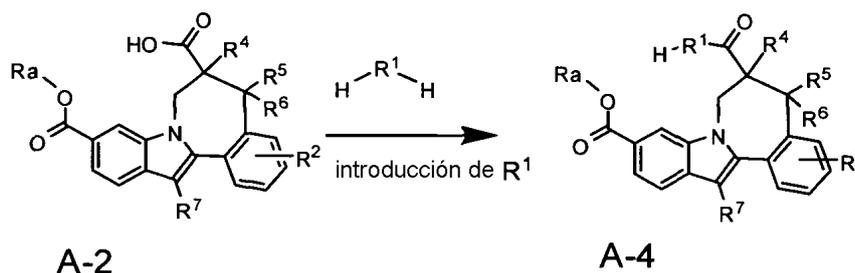
20 Los compuestos **A-4** se hacen reaccionar después con sulfamida, en un disolvente adecuado, por ejemplo dioxano, en condiciones de calentamiento, es decir, a 100°C. Esta reacción se puede llevar a cabo bajo irradiación de microondas y conduce a los compuestos **A-5**. Otro método para introducir el resto sulfamida puede consistir en la reacción del compuesto **A-4** con cloruro de aminosulfonilo, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, DIPEA o piridina, en un disolvente adecuado, tal como un disolvente clorado como DCM, DMF o THF.

25 La función éster de los compuestos **A-5**, es decir, -CO-O-Ra, se puede hidrolizar después usando condiciones conocidas en la técnica e incluyendo la saponificación en medios básicos como se describió anteriormente, lo cual conduce a los compuestos **A-6**. Se puede requerir calentamiento para completar esta reacción. También se pueden emplear condiciones ácidas para hidrolizar la función éster de los compuestos **A-5**, por ejemplo TFA en un disolvente adecuado como DCM, cuando Ra es un grupo *terc*-butílico.

30 Los compuestos (I) se pueden obtener por macrociclación formando el enlace de acilsulfamida intramolecular, en presencia de agentes de acoplamiento, tales como CDI, lo cual convierte el grupo de ácido carboxílico en una especie reactiva de acilimidazol bajo calentamiento. Este acilimidazol se puede purificar después antes de añadir una base adecuada, tal como DBU, a fin de lograr el cierre del anillo, que se puede producir en condiciones de calentamiento. Los disolventes usados para estas reacciones pueden incluir acetonitrilo o THF. También se pueden usar otros agentes de acoplamiento, tales como aquellos conocidos en la técnica, para lograr el cierre del anillo.

Método B

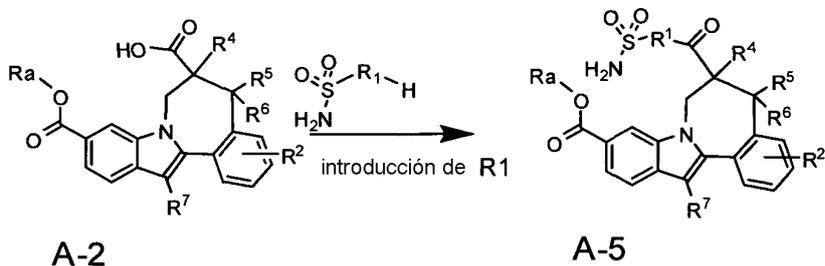
Esquema 2



40 Un método alternativo que conduce a los compuestos **A-4**, como se ilustra en el esquema 2, puede ser la formación de un enlace de amida entre los compuestos **A-2** y una cadena bivalente simétrica R1, usada en exceso en comparación con los compuestos **A-2**. Este enlace de amida se puede sintetizar como se describió antes, en particular usando un agente de acoplamiento tal como hexafluorofostato de [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)-metilén]-dimetil-amonio (HATU), en presencia de una base tal como DIPEA y en un disolvente adecuado como DCM, DMF, o más preferentemente THF. Los compuestos **A-4** se pueden hacer reaccionar después como se describió antes en el método A a fin de preparar los compuestos (I).

Método C

Esquema 3



Los compuestos se pueden preparar directamente a partir de los compuestos **A-2** de manera similar como se describe anteriormente para la síntesis de los compuestos **A-3**, pero usando una cadena bivalente R^1 que tiene un resto sulfamida en lugar de un grupo protector. Dicha cadena de sulfamida R^1 se puede introducir en $H-R^1-H$ por calentamiento de un reactivo de fórmula $H-R^1-H$, el cual puede estar mono-protector por un grupo protector adecuado (es decir, $PG-R^1-H$) o de lo contrario, si es simétrico, con sulfamida en un disolvente adecuado, tal como dioxano, bajo irradiación de microondas. El grupo protector se puede eliminar después mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por reacción con TFA en diclorometano cuando el grupo protector es un grupo protector de Boc, lo cual conduce a la cadena R^1 derivatizada con monosulfamida.

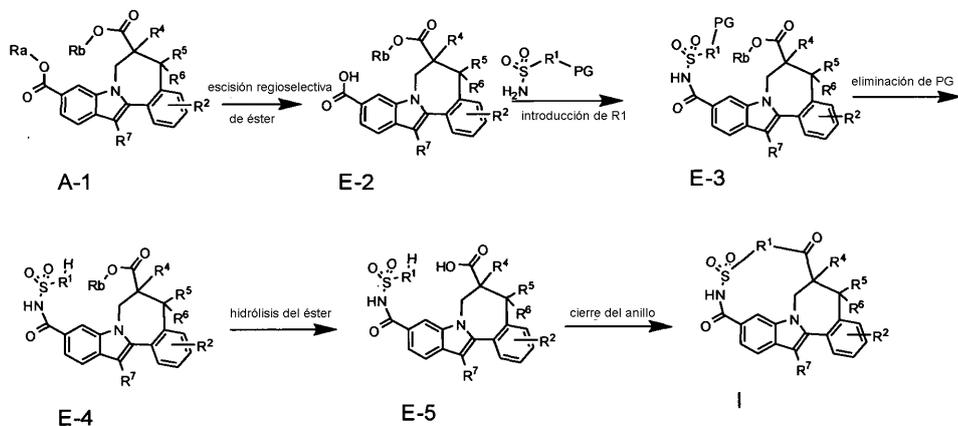
5

10 Método D

Los compuestos de fórmula **A-3** o **A-4** pueden someterse a manipulación de grupos funcionales, tal como alquilación o aminación reductora, antes de la eliminación de PG de los compuestos **A-3** y/o la reacción que conduce a la sulfamida **A-4**.

Método E

Esquema 4



15

El éster que tiene el grupo Ra de los compuestos **A-1** (siendo Ra, por ejemplo, un grupo *tert*-butílico y Rb un grupo metilo) se puede hidrolizar como se describió antes, en condiciones ácidas, usando por ejemplo TFA en un disolvente adecuado, como DCM, para proporcionar el derivado de ácido carboxílico **E-2**.

20

La reacción de los compuestos **E-2** con el resto sulfamida introducido en una cadena R^1 bivalente mono-protectora puede conducir a los compuestos de acilsulfamida **E-3**, usando las condiciones descritas para la última etapa del método A. Preferentemente, el agente de acoplamiento usado para activar el grupo de ácido carboxílico puede ser CDI, en un disolvente adecuado, como acetonitrilo o THF, en condiciones de calentamiento. La adición de la cadena de sulfamida en presencia de una base, tal como DBU, puede llevar después a los compuestos **E-3**. PG es un grupo protector de amina adecuado, seleccionado entre aquellos conocidos en la técnica. Preferentemente, en el método E, PG es un grupo protector de Boc.

25

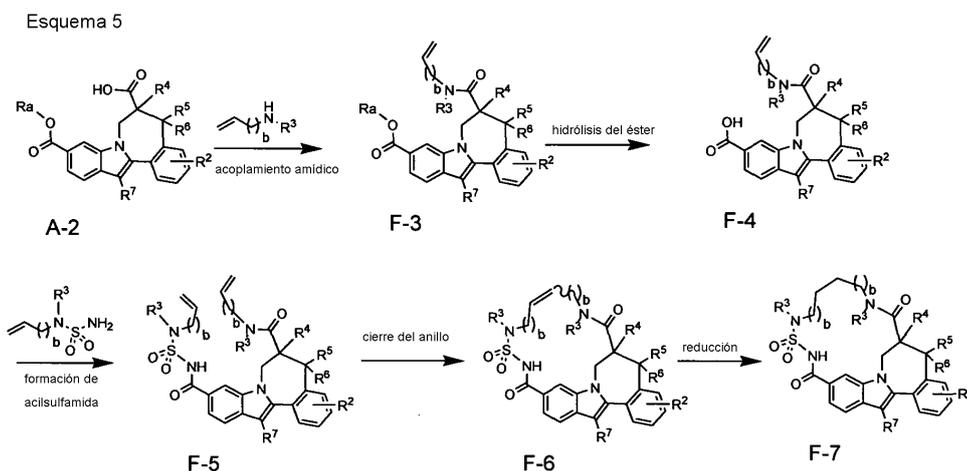
La eliminación del grupo protector PG de los compuestos **E-3** siguiendo métodos conocidos en la técnica puede conducir a los compuestos **E-4**. Estos métodos incluyen la reacción de los compuestos **E-3** con TFA en un disolvente adecuado, tal como DCM, cuando PG es un grupo protector de Boc. La función éster de los compuestos **E-4** (Rb es un grupo metilo) puede hidrolizarse después usando condiciones conocidas en la técnica e incluyendo la saponificación en medios básicos como se describió antes, lo cual conduce a los compuestos **E-5**.

30

Alternativamente, los compuestos **E-3** pueden someterse a la reacción de saponificación en medios básicos para hidrolizar el éster que porta Rb, antes de la eliminación del grupo protector de amina, usando las condiciones descritas antes, lo cual lleva a los compuestos **E-5**.

- 5 Los compuestos (I) se pueden obtener por macrociclación de los compuestos **E-5** formando el enlace de amida intramolecular, en presencia de agentes de acoplamiento, como se describe en el método A. Preferentemente, esta etapa de formación de amida se puede llevar a cabo en condiciones de alta dilución.

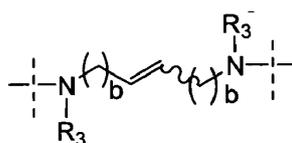
Método F



- 10 Los compuestos **F-3** se pueden obtener mediante una reacción de formación de amida, partiendo de los compuestos **A-2** y una alquenilamina, como se describe para la segunda etapa del método A. La posterior hidrólisis del éster en condiciones básicas o ácidas como se describió anteriormente puede conducir a los compuestos **F-4**. Después, el enlace de acilsulfamida se puede formar mediante el método descrito para la última etapa del método A, usando un compuesto de alquenilsulfamida, lo cual conduce a los compuestos **F-5**.

- 15 Alternativamente, el grupo acilsulfamida se puede introducir en un compuesto de fórmula **E-2** antes de la hidrólisis del éster que porta el grupo Rb y el acoplamiento del ácido carboxílico obtenido con una alquenilamina como se describió antes, lo cual lleva al compuesto **F-5**.

La formación del macrociclo, es decir, el compuesto de fórmula F-6, que es un compuesto de fórmula (I) que tiene la siguiente cadena bivalente como R¹:



- 20 se puede llevar a cabo a través de una reacción de metátesis olefínica en presencia de un catalizador de metal adecuado, tal como, por ejemplo, el catalizador basado en Ru dado a conocer por Miller, S.J., Blackwell, H.E., Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614; Kingsbury, J. S., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 791-799; y Huang et al., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 2674-2678; por ejemplo un catalizador de Hoveyda-Grubbs.

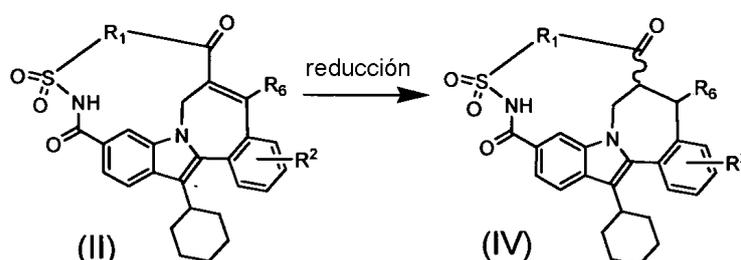
- 25 Se pueden utilizar catalizadores de rutenio estables al aire, tales como cloruro de bis(triciclohexilfosfina)-3-fenil-1H-inden-1-iliden-rutenio (Neolyst M1®) o dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)-[(feniltilio)metileno]rutenio (IV). Otros catalizadores que se pueden emplear son los catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación, es decir, bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororutenio y (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio, respectivamente. Son de particular interés los catalizadores de Hoveyda-Grubbs de primera y segunda generación, los cuales son dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)(triciclohexilfosfina)-rutenio (II) y 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro-(o-isopropoxifenilmetileno)rutenio, respectivamente. Asimismo, se pueden usar para esta reacción otros catalizadores que contienen otros metales de transición, tales como Mo.

- 35 Las reacciones de metátesis se pueden llevar a cabo en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, éteres, por ejemplo THF, dioxano; hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, CHCl₃, 1,2-dicloroetano y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno. Estas reacciones se llevan a cabo a mayor temperatura bajo atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, se pueden convertir entre ellos siguiendo reacciones de transformación de grupos funcionales conocidas en la técnica. Por ejemplo, los grupos amino se pueden *N*-alquilar, los grupos nitro se pueden reducir a grupos amino, un átomo de halo se puede cambiar por otro halo.

- 5 Los compuestos de fórmula **F-6** se pueden someter a hidrogenación catalítica usando, por ejemplo, Pd/C como catalizador, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, THF, ácido acético o una mezcla de ellos, para proporcionar compuestos de fórmula **F-7**, en los que el alqueno de la cadena bivalente R1 se reduce al alcano correspondiente. Los compuestos de fórmula **F-6** que pertenecen al grupo de compuestos de fórmula (II) pueden conducir a compuestos **F-7** que tienen la estructura de los compuestos de fórmula (IV) después de esta etapa de hidrogenación.
- 10 En forma más general, un compuesto de fórmula (II) se puede transformar en un compuesto de fórmula (IV) por hidrogenación catalítica como se muestra a continuación.

Esquema 6



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

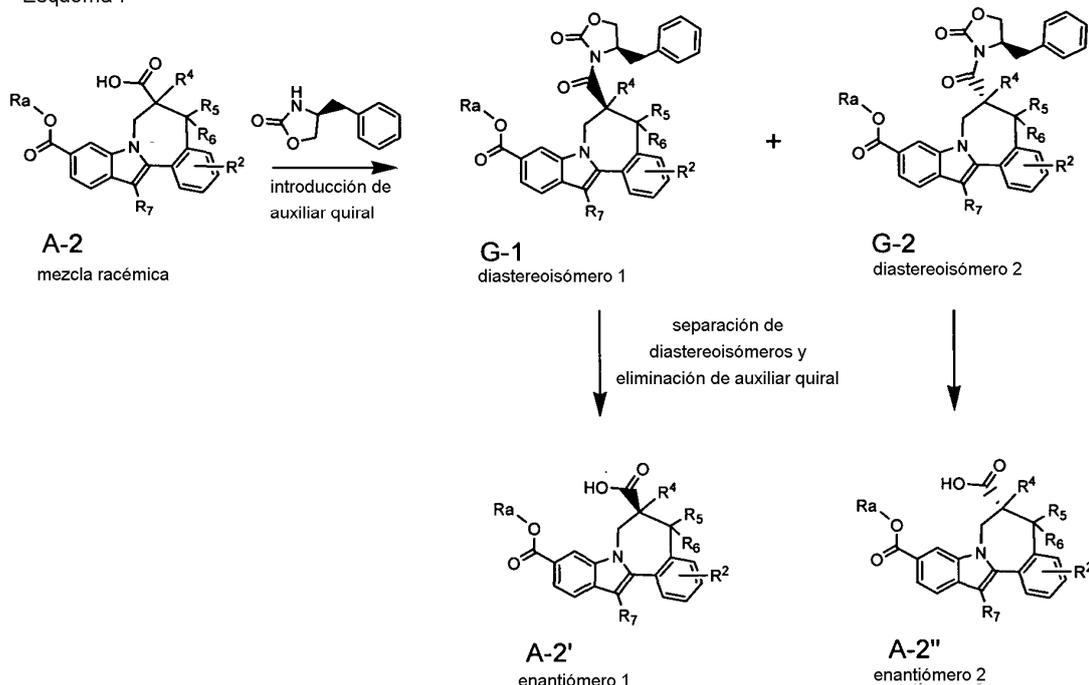
- 25 Las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereómeros se pueden separar mediante métodos físicos, tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por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

- 30 Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener como mezclas racémicas de enantiómeros, los cuales se pueden separar unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) que son lo suficientemente básicos o ácidos se pueden convertir en las correspondientes formas de sales diastereoméricas por reacción con un ácido quiral adecuado, o con una base quiral, respectivamente. Dichas formas de sales diastereoméricas después se separan, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de ellas mediante álcali o ácido. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos, en particular cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se puede sintetizar mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos pueden emplear ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

- 40 El Método G describe la síntesis de materiales de partida enantioméricamente puros **A-2**, que pertenecen a los grupos de compuestos (III) y (IV).

Método G

Esquema 7



- Una mezcla racémica **A-2** se puede hacer reaccionar con un auxiliar quiral, tal como (S)-4-bencil-2-oxazolidinona, después de haber sido transformado en su cloruro de acilo usando métodos conocidos en la técnica, tales como la reacción de **A-2** con cloruro de oxalilo en un disolvente adecuado, tal como THF, en presencia de una cantidad catalítica de DMF. El cloruro de ácido después se puede hacer reaccionar con el anión de (S)-4-bencil-2-oxazolidinona formado por reacción con una base fuerte, tal como butil-litio, en un disolvente adecuado, tal como THF, a baja temperatura, generalmente -78°C , y bajo una atmósfera inerte, lo cual conduce a los diastereoisómeros **G1** y **G2**, los cuales se pueden aislar mediante métodos conocidos en la técnica, tales como cromatografía sobre gel de sílice.
- La eliminación del auxiliar quiral de cada uno de los diastereoisómeros **G1** y **G2** se puede llevar a cabo entonces con una base, tal como NaOH, en un disolvente adecuado, tal como metanol, agua o THF, lo cual conduce a los compuestos enantioméricamente puros **A-2'** y **A-2''**. Usando estos materiales de partida enantioméricamente puros se pueden obtener compuestos enantioméricamente puros de fórmula (I) que tienen un estereocentro, tales como los compuestos de fórmula (IIIA), (IIIB).
- Las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereómeros se pueden separar mediante métodos físicos, tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo distribución en contracorriente, cromatografía de líquidos y similares.
- Los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos se pueden obtener como mezclas racémicas de enantiómeros, los cuales se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos que son suficientemente básicos o ácidos se pueden convertir en las correspondientes formas de sales diastereoméricas por reacción con un ácido quiral adecuado, o con una base quiral, respectivamente. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan después, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de ellas mediante álcali o ácido. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, implica cromatografía de líquidos, en particular cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se puede sintetizar mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos pueden emplear ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.
- En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, según se especifica en la presente, y un portador farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente efectiva en este contexto es una cantidad suficiente para actuar de manera profiláctica contra una infección viral, para estabilizarla o para reducirla, y en particular una infección viral por el HCV, en sujetos infectados o sujetos en riesgo de contraer la

infección. En incluso otro aspecto, esta invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según se especifica en la presente, que comprende mezclar íntimamente un portador farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, según se especifica en la presente.

5 Por lo tanto, según una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, se pueden formular en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Se entiende que todas las composiciones usualmente empleadas para administrar fármacos sistémicamente están incluidas como composiciones apropiadas. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad efectiva del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal o de complejo de metales, como ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador el cual puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración oral, rectal, percutánea, o para inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos, tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de su administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación orales unitarias más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador generalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares adecuados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que se convierten, poco antes de usar, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos los cuales no causan un efecto nocivo significativo sobre la piel.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por inhalación o insuflación oral a través de métodos y formulaciones empleadas en la técnica para la administración por esta vía. De esta forma, en general los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de disolución, suspensión o polvo seco, entre los que se prefiere la disolución. Cualquier sistema desarrollado para la administración de disoluciones, suspensiones o polvos secos por inhalación o insuflación oral es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

35 Por lo tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica adaptada para administración por inhalación o insuflación a través de la boca, que comprende un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos y un portador farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, los compuestos de la presente invención se administran por inhalación de una disolución en dosis nebulizadas o aerosolizadas.

40 Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas antes mencionadas en forma de dosificación unitaria para fácil administración y uniformidad de dosis. Una forma de dosificación unitaria, según se usa en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvo, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, y similares, y sus diferentes variantes.

Los compuestos de fórmula (I), y cualquier subgrupo de ellos, exhiben propiedades antivirales. Las infecciones virales y sus enfermedades asociadas que se pueden tratar usando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen aquellas infecciones generadas por el HCV y otros flavivirus patogénicos, tales como el virus de la fiebre amarilla, dengue (tipos 1-4), encefalitis de San Luis, encefalitis japonesa, encefalitis del valle de Murray, virus del Nilo Occidental y virus de Kunjin. Las enfermedades asociadas con el HCV incluyen fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis que conduce a la cirrosis, enfermedad hepática en estadio terminal y HCC; y para los demás flavivirus patogénicos, las enfermedades incluyen fiebre amarilla, dengue, fiebre hemorrágica y encefalitis.

Sin embargo, los compuestos de la invención también pueden ser atractivos debido al hecho de que carecen de actividad contra otros virus, en particular contra el VIH. Los pacientes infectados con el VIH a menudo sufren de coinfecciones tales como HCV. El tratamiento de dichos pacientes con un inhibidor del HCV que también inhibe el VIH puede hacer que surjan cepas del VIH resistentes.

Debido a sus propiedades antivirales, particularmente sus propiedades anti-HCV, los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas, y sus *N*-óxidos, complejos de metales, sales, hidratos y solvatos, son útiles en el tratamiento de individuos que sufren una infección viral, en particular una infección por HCV, y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus, en particular flavivirus tales como el HCV.

Los compuestos de la presente invención, o cualquier subgrupo de ellos, por lo tanto se pueden usar como medicinas. Dicho uso como medicina o método de tratamiento comprende la administración sistémica, a sujetos con infecciones virales o a sujetos susceptibles de contraer infecciones virales, de una cantidad efectiva para combatir las afecciones asociadas con la infección viral, en particular la infección por HCV.

La presente invención también se refiere al uso de los presentes compuestos, o cualquier subgrupo de ellos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones virales, en particular la infección por HCV.

La presente invención también se refiere a combinaciones de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, según se especifica en la presente, con otros agentes anti-HCV. En una realización, la invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, con al menos un agente anti-HCV. En una realización particular, la invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, con al menos dos agentes anti-HCV. En una realización particular, la invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, con al menos tres agentes anti-HCV. En una realización particular, la invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, con al menos cuatro agentes anti-HCV. La combinación de compuestos anti-HCV previamente conocidos, tales como interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado, ribavirina o una combinación de ellos, y un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, se puede usar como medicina en una terapia de combinación. En una realización, el término "terapia de combinación" se refiere a un producto que contiene obligatoriamente (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) al menos otro compuesto anti-HCV, como preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de las infecciones por HCV, en particular, en el tratamiento de infecciones por HCV.

Los compuestos anti-HCV abarcan agentes seleccionados de inhibidores de la polimerasa del HCV, -7128, MK-0608, VCH759, PF-868554, GS9190, NM283, valopicitabina, PSI-6130, XTL-2125, NM-107, R7128 (R4048), GSK625433, R803, R-1626, BILB-1941, HCV-796, JTK-109 y JTK-003, ANA-598, IDX-184, MK-3281, MK-1220, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831 y A-689; inhibidores de proteasas de HCV (NS2-NS3 y NS3-NS4A), los compuestos del documento WO02/18369 (véase, por ejemplo, la página 273, líneas 9-22, y página 274, línea 4 a página 276, línea 11), BI-1335, TMC435350, MK7009, ITMN-191, BILN-2061, VX-950, BILN-2065, BMS-605339, VX-500, SCH 503034; inhibidores de otras dianas en el ciclo vital del HCV, incluyendo inhibidores de helicasas y metaloproteasas, ISIS-14803; agentes inmunomoduladores tales como interferones α , β y γ tales como rIFN- α 2b, rIFN- α 2ba, IFN- α de consenso (infergón), ferón, reiferón, intermax α , rIFN- β , infergón + actinmune, IFN-omega con DUROS, albuferón, locterón, Rebif, IFN- α oral, IFN- α 2b XL, AVI-005, infergón pegilado, compuestos de interferón- α pegilados derivatizados tales como rIFN- α 2b pegilado, rIFN- α 2a pegilado, IFN- β pegilado, compuestos que estimulan la síntesis de interferón en las células, interleucinas, agonistas del receptor tipo Toll (TLR), compuestos que mejoran el desarrollo de la respuesta de células T auxiliares tipo 1, y timosina; otros agentes antivirales tales como ribavirina, análogos de ribavirina tales como rebetol, copegus y viramidina (taribavirina), amantadina, y telbivudina, inhibidores de la entrada de ribosomas internos, inhibidores de alfa-glucosidasa 1 tales como MX-3253 (celgosivir) y UT-231B, hepatoprotectores tales como IDN-6556, ME-3738, LB-84451 y MitoQ, inhibidores virales de amplio espectro, tales como inhibidores de IMPDH (por ejemplo, los compuestos de los documentos US5.807.876, US6.498.178, US6.344.465, US6.054.472, WO97/40028, WO98/40381, WO00/56331, ácido micofenólico y sus derivados, incluyendo, aunque no a modo de limitación, VX-497, VX-148 y/o VX-944); y otros fármacos para tratar el HCV tales como zadaxina, nitazoxanida, BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA-971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavtuximab, y Oglufanida; o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

De este modo, para combatir o tratar infecciones por el HCV, los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, se pueden coadministrar en combinación con, por ejemplo, interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado, ribavirina o una combinación de ellos, así como con agentes terapéuticos basados en anticuerpos dirigidos contra los epítomos del HCV, ARN pequeño de interferencia (ARNpi), ribozimas, ADNzimas, ARN antisentido, antagonistas de molécula pequeña de, por ejemplo, proteasa de NS3, helicasa de NS3 y polimerasa de NS5B.

Las combinaciones de la presente invención se pueden usar como medicamentos. Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, como se definió antes, para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad del HCV en un mamífero infectado con virus del HCV, en el que dicho medicamento se usa en una terapia de combinación, comprendiendo preferentemente dicha

terapia de combinación un compuesto de fórmula (I) y al menos otro compuesto inhibidor del HCV, por ejemplo IFN- α , IFN- α pegilado, ribavirina o una combinación de ellos.

5 Más aún, se sabe que un gran porcentaje de pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH) también están infectados con el HCV, es decir, están coinfectados con HCV/VIH. La infección por VIH parece afectar adversamente todos los estadios de la infección por HCV, lo cual conduce a una mayor persistencia viral y a una acelerada progresión de la enfermedad hepática relacionada con el HCV. A su vez, la infección por HCV puede afectar el manejo de la infección por VIH al aumentar la incidencia de toxicidad hepática causada por las medicaciones antivirales.

10 La presente invención por lo tanto también se refiere a combinaciones de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, con agentes anti-VIH. Asimismo, la combinación de uno o varios compuestos anti-VIH adicionales y un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, se puede usar como medicina. En particular, dicha combinación se puede emplear para la inhibición del HCV y la replicación del VIH.

15 El término "terapia de combinación" también abarca un producto que comprende (a) un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos, y (b) al menos un compuesto anti-VIH, y (c) opcionalmente al menos otro compuesto anti-HCV, en forma de preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de las infecciones por HCV y VIH, en particular, en el tratamiento de las infecciones por HCV y VIH, o para prevenir o tratar afecciones asociadas con el HCV y el VIH.

20 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) al menos un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos, y (b) uno o varios compuestos anti-VIH adicionales, en forma de preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento anti-HCV y anti-VIH. Los diferentes fármacos se pueden combinar en una sola preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dichos compuestos anti-VIH pueden ser cualquier compuesto antirretroviral conocido, tal como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet sódico (fosfono formiato trisódico); inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI), por ejemplo zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), emtricitabina (FTC), abacavir (ABC), amdoxovir (DAPD), elvicitabina (ACH-126,443), AVX 754 ((-)-dOTC), fozivudina tidoxilo (FZT), fosfazida, HDP-990003, KP-1461, MIV-210, racivir (PSI-5004), UC-781 y similares; inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI) tales como delavirdina (DLV), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), dapivirina (TMC120), etravirina (TMC125), rilpivirina (TMC278), DPC-082, (+)-Calanolida A, BILR-355 y similares; inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa (NtRTI), por ejemplo tenofovir ((R)-PMPA) y tenofovir disoproxil fumarato (TDF), y similares; inhibidores de la transcriptasa inversa que compiten con nucleótidos (NcRTI), por ejemplo NcRTI-1 y similares; inhibidores de proteínas trans-activantes, tales como inhibidores de TAT, por ejemplo RO-5-3335, BI-201 y similares; inhibidores de REV; inhibidores de proteasas, por ejemplo ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), lopinavir (ABT-378 o LPV), indinavir (IDV), amprenavir (VX-478), TMC126, nelfinavir (AG-1343), atazanavir (BMS 232,632), darunavir (TMC114), fosamprenavir (GW433908 o VX-175), brecanavir (GW-640385, VX-385), P-1946, PL-337, PL-100, tipranavir (PNU-140690), AG-1859, AG-1776, Ro-0334649, y similares; inhibidores de la entrada, que comprenden inhibidores de la fusión (por ejemplo, enfuvirtida (T-20)), inhibidores de unión e inhibidores de co-receptores, comprendiendo estos últimos los antagonistas de CCR5 (por ejemplo, ancriviroc, CCR5mAb004, maraviroc (UK-427,857), PRO-140, TAK-220, TAK-652, vicriviroc (SCH-D, SCH-417,690)) y antagonistas de CXR4 (por ejemplo, AMD-070, KRH-27315), los ejemplos de inhibidores de entrada son PRO-542, TNX-355, BMS-488043, BlockAide/CR™, FP 21399, hNM01, nonaquina, VGV-1; un inhibidor de la maduración, por ejemplo, es PA-457; los inhibidores de la integrasa viral, por ejemplo, raltegravir (MK-0518), elvitegravir (JTK-303, GS-9137), BMS-538158; ribozimas; inmunomoduladores; anticuerpos monoclonales; terapia génica; vacunas; ARNpi; ARN antisentido; microbicidas; inhibidores de los dedos de cinc.

45 Por lo tanto, los pacientes infectados con el HCV que también sufren de afecciones asociadas con el VIH o incluso otros retrovirus patogénicos, tales como SIDA, complejo relacionado con el SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL), así como enfermedades crónicas del SNC causadas por retrovirus, tales como, por ejemplo, demencia mediada por el VIH y esclerosis múltiple, se pueden tratar convenientemente con la presente composición.

50 Las composiciones se pueden formular en formas de dosificación farmacéutica adecuadas, tales como las formas de dosificación descritas antes. Cada uno de los ingredientes activos se puede formular por separado, y las formulaciones se pueden coadministrar, o se puede proporcionar una formulación que contenga ambos y, si así se desea, otros ingredientes activos.

55 Según se usa en la presente, el término "composición" abarca un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", según se usa en la presente, significa aquella cantidad de compuesto activo o componente o agente farmacéutico que genera la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que es buscada, a la luz de la presente invención, por el investigador, veterinario, médico u otro especialista, la cual incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad que se está tratando. Dado que

la presente invención se refiere también a combinaciones que comprenden dos o más agentes, la “cantidad terapéuticamente efectiva” en el contexto de las combinaciones también es aquella cantidad de los agentes tomados juntos de modo que el efecto combinado genere la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende (a) el compuesto de fórmula (I) y (b) otro agente anti-HCV, sería aquella cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad del otro agente anti-HCV que, cuando se toman juntas, tienen un efecto combinado que resulta terapéuticamente efectivo.

En general, se contempla que la cantidad diaria antiviral efectiva estaría entre 0,01 mg/kg y 500 mg/kg de peso corporal, más preferentemente entre 0,1 mg/kg y 50 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida en forma de dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados durante todo el día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contienen entre 1 y 1000 mg, y en particular entre 5 y 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto de fórmula (I) particular usado, de la afección particular que se está tratando, de la gravedad de la afección tratada, de la edad, el peso, el sexo, el alcance de la enfermedad y el estado físico general del paciente particular, así como de las otras medicaciones que el individuo pueda estar tomando, como es bien sabido por el especialista en la técnica. Más aún, resulta evidente que dicha cantidad diaria efectiva se puede disminuir o aumentar según la respuesta del sujeto tratado y/o según la evaluación del médico que receta los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, los intervalos de cantidades diarias efectivas mencionados antes son solo guías.

En una realización de la presente invención, se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición efectiva para tratar una infección por HCV o para inhibir la polimerasa de NS5B del HCV; y material de envasado que comprende una etiqueta que indica que la composición se puede usar para tratar la infección por el virus de la hepatitis C; en el que la composición comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, o la combinación que se describe en la presente.

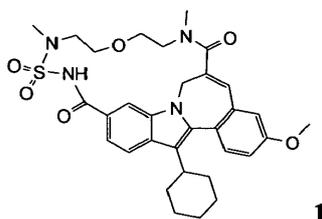
Otra realización de la presente invención se refiere a un kit o envase que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de él, en una cantidad efectiva para usar como estándar o reactivo en un ensayo o una prueba con el fin de determinar la capacidad de los potenciales agentes farmacéuticos para inhibir la polimerasa de NS5B del HCV, el desarrollo del HCV o ambos. Este aspecto de la invención puede resultar útil en los programas de investigación farmacéutica.

Los compuestos y las combinaciones de la presente invención se pueden usar en ensayos de analitos diana de alto rendimiento, tales como aquellos empleados para medir la eficacia de dicha combinación en el tratamiento del HCV.

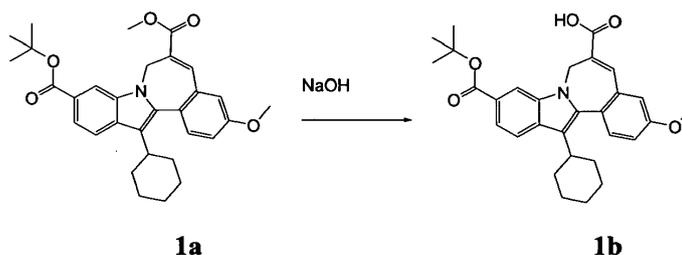
Ejemplos

Los siguientes ejemplos tienen como fin ilustrar la presente invención y no limitarla a ellos. A menos que se indique lo contrario, la purificación de los compuestos sintetizados por cromatografía en columna o cromatografía ultrarrápida se realiza en una columna de gel de sílice.

Ejemplo 1 - síntesis del compuesto 1



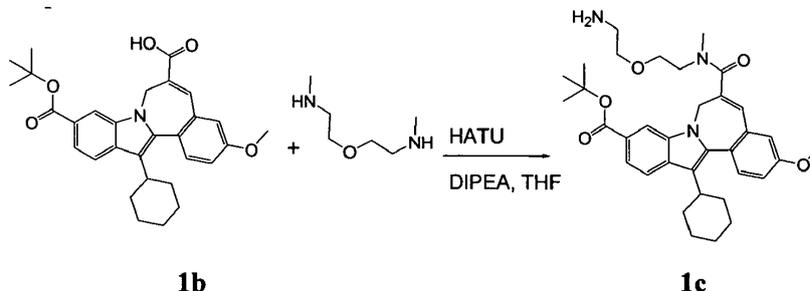
Etapa 1



Una disolución de NaOH (6,38 g) en 25 ml de agua se añadió a una disolución agitada de **1a** (13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxilato de 10-*tert*-butilo y 6-metilo, sintetizado como se describe en el documento US 2007270406 A1) en THF (100 ml) y MeOH (150 ml). Después de 1 hora, la reacción se concentró a

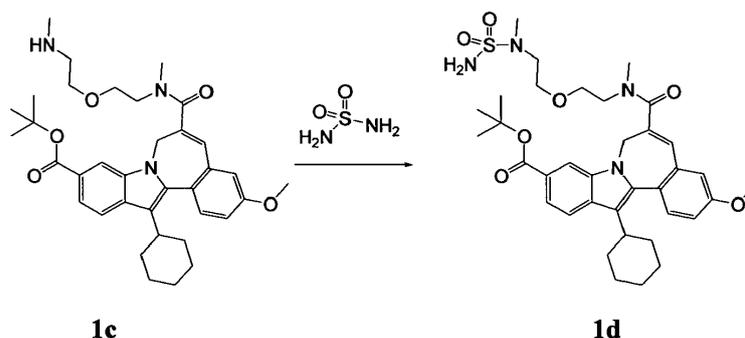
presión reducida, después se diluyó con agua enfriada con hielo (150 ml). El pH de la disolución resultante se ajustó hasta 6 con ácido acético (AcOH). El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar 1,90 g (98%) de **1b** como un polvo amarillento: $m/z = 488$ (M+H)⁺

Etapa 2



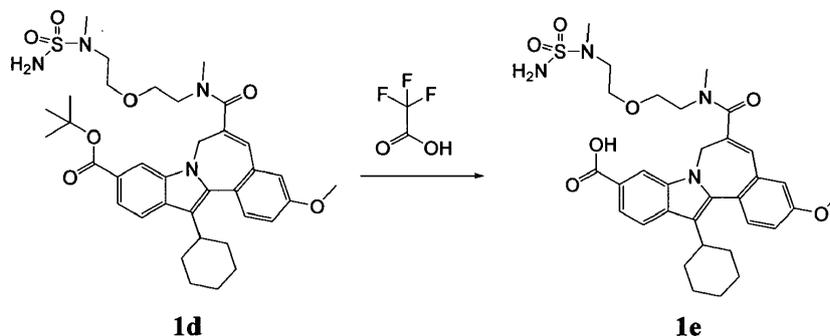
5 Se añadió HATU (1,17 g, 3,08 mmoles) bajo nitrógeno a una disolución agitada de **1b** (1,00 g, 2,05 mmoles), DIPEA (1,07 ml, 6,15 mmoles) y 2,2'-oxbis(*N*-metiletanamina) (1,08 g, 8,20 mmoles) en 30 ml de THF seco. Después de 1 h, la mezcla de reacción se paralizó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc). La capa orgánica se secó sucesivamente (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró en agua, se filtró y se secó para dar 1,15 g (93%) del compuesto diana **1c** como un polvo amarillento: $m/z = 602$ (M+H)⁺

Etapa 3



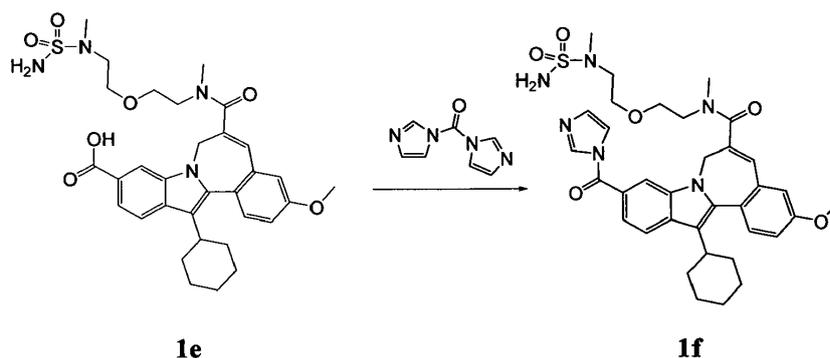
15 Una disolución de **1c** (1,15 g, 1,91 mmoles) y sulfamida (1,84 g, 19,1 mmoles) en dioxano (10 ml) se calentó a 100°C en un horno de microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se evaporó a vacío. El residuo se trituró en agua, se filtró y se lavó con agua. El polvo se reconstituyó en EtOAc, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 1,15 g (88%) del producto deseado **1d** como un polvo amarillento: $m/z = 681$ (M+H)⁺

Etapa 4



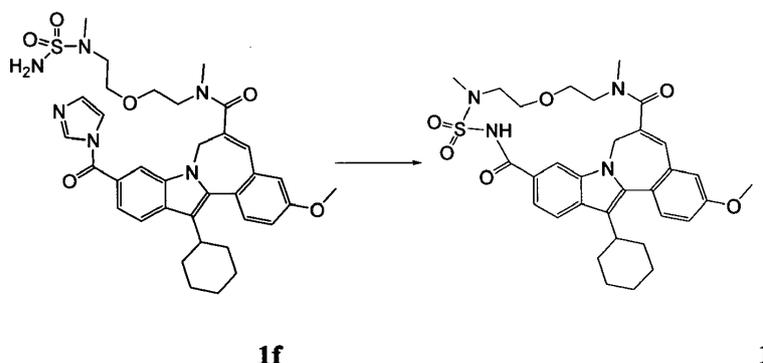
20 Se añadió TFA (3,0 g, 26,3 mmoles) a una disolución de **1d** (1,15 g, 1,70 mmoles) en diclorometano (3 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se trituró en éter, se filtró y se lavó con éter, después se purificó mediante cromatografía (gradiente EtOAc hasta EtOAc/EtOH, 9:1) para dar 802 mg (76%) del producto deseado **1e**: $m/z = 625$ (M + H)⁺

Etapa 5



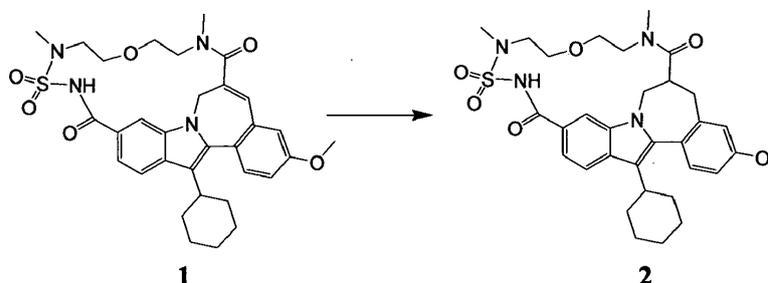
Se añadió carbonildiimidazol (389 mg, 2,40 mmoles) a una disolución agitada de **1e** (500 mg, 0,80 mmoles) en THF seco (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h: se observó la conversión completa al intermedio **1f**. La disolución resultante se evaporó, después el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente EtOAc a CH₃CN 1:0 hasta 0:1) para dar 550 mg del producto diana **1f**, que se usó como tal en la etapa siguiente: $m/z = 675$ (M + H)⁺

Etapa 6



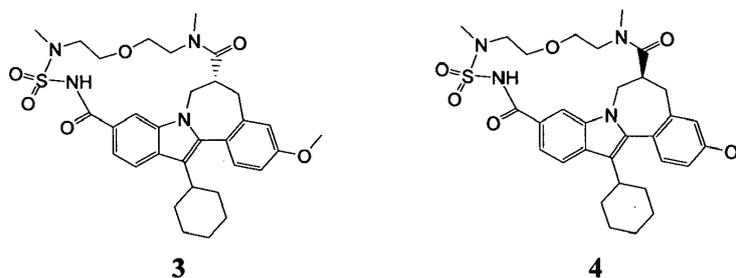
Se añadió DBU (244 mg, 0,32 mmoles) a una disolución de **1f** (550 mg) en acetonitrilo (25 ml). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (30 ml), y el pH de la disolución resultante se ajustó hasta 5. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. La recristalización en etanol seguido de una purificación mediante cromatografía en columna (gradiente EtOAc hasta EtOAc/EtOH 9:1) proporcionó 380 mg (78%) del producto del título **1** como un polvo blanco: $m/z = 607$ (M + H)⁺, ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,15 (m, 1H), 1,40 (m, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 2,56 (m, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,50-3,71 (m, 6H), 3,87 (s, 3H), 4,44 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 11,40 (s, 1H).

Ejemplo 2 - síntesis del compuesto 2



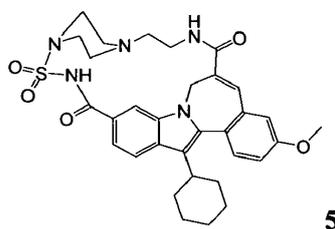
Una disolución de **1** (56 mg, 0,092 mmoles) en MeOH (15 ml) y THF (5 ml) se hidrogenó en un aparato H-cube usando un cartucho de Pd al 10% sobre carbono. Después, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂/CH₃CN, 9:1) para dar 23 mg (41%) del producto deseado **2** como un polvo blanco: $m/z = 609$ (M+H)⁺.

Ejemplos 3 y 4 - síntesis de los compuestos 3 y 4

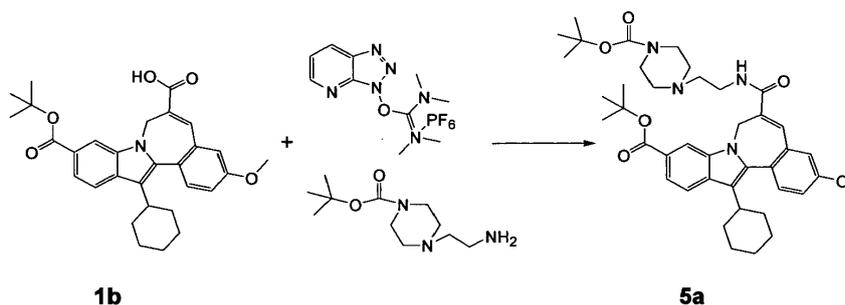


La mezcla racémica **2** se purificó mediante SFC, usando una pasada de 6,5 minutos sobre una columna quiral CHIRALCEL OD-H (250 x 10 mm, revestida sobre 5 μm de gel de sílice) y 55% metanol / 45% CO_2 como fase móvil, a un caudal de 10 ml/min. y condujo a los dos enantiómeros puros **3** y **4**. Los tiempos de retención en estas condiciones se observaron a 4,25 min. y 5,54 min.

Ejemplo 5 - síntesis del compuesto **5**

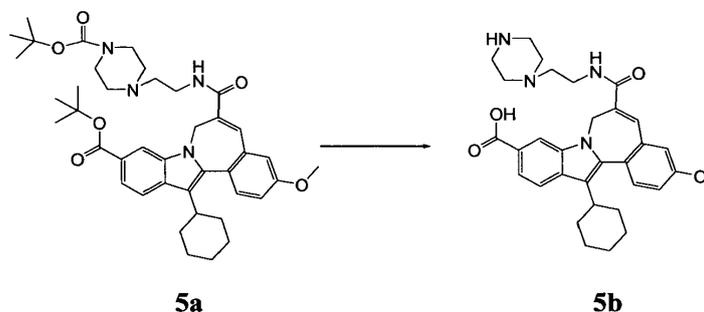


Etapa 1



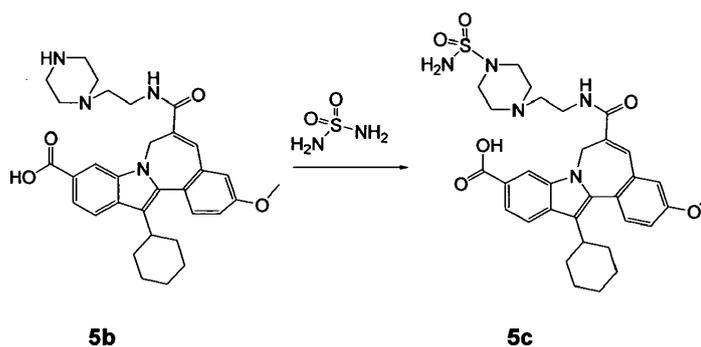
10 El compuesto **5a** se sintetizó con 96% de rendimiento a partir del intermedio **1b** y 2-[4-(terc-butiloxicarbonyl)piperazin-1-il]etilamina siguiendo el procedimiento dado a conocer para la síntesis del intermedio **1c**: $m/z = 699$ (M+H)⁺.

Etapa 2



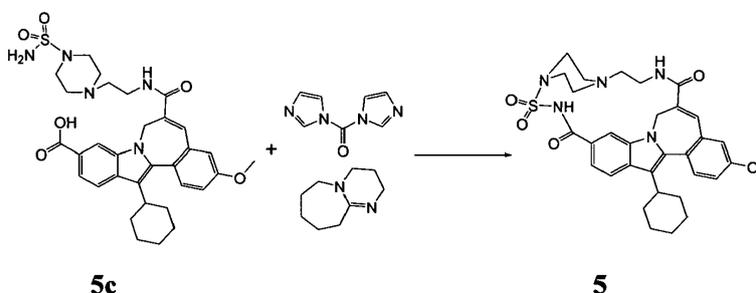
15 Se añadió ácido trifluoroacético (5,00 g, 43,9 mmoles) a 740 mg de intermedio **5a**. Después de 1 hora a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó. El residuo se trituró en EtOH/Et₂O, se filtró y se secó a alto vacío para dar 380 mg (64%) del producto deseado **5b** como un polvo amarillento: $m/z = 543$ (M+H)⁺.

Etapa 3



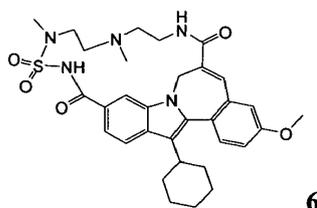
Una disolución de **5b** (380 mg, 0,700 mmoles) y sulfamida (673 mg, 7,00 mmoles) en dioxano (10 ml) se calentó a 100°C en un horno de microondas durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió sucesivamente a temperatura ambiente, se concentró a vacío, se trituró en agua y se filtró. La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente EtOAc/CH₂Cl₂ 1:1 hasta 1:0) dio 210 mg (46%) del producto deseado **5c**: $m/z = 622$ (M+H)⁺.

Etapa 4

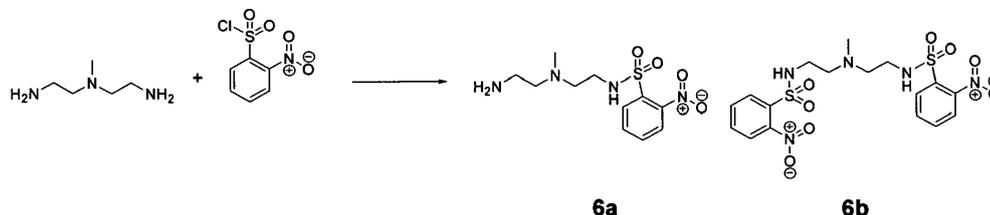


El producto del título **5d** se sintetizó con 11% de rendimiento siguiendo el procedimiento (etapas 5 y 6) dado a conocer para la síntesis del compuesto **1**, seguido de una recristalización en etanol, produciendo el producto deseado como un polvo blanco, $m/z = 604$ (M+H)⁺.

Ejemplo 6 - síntesis del compuesto 6

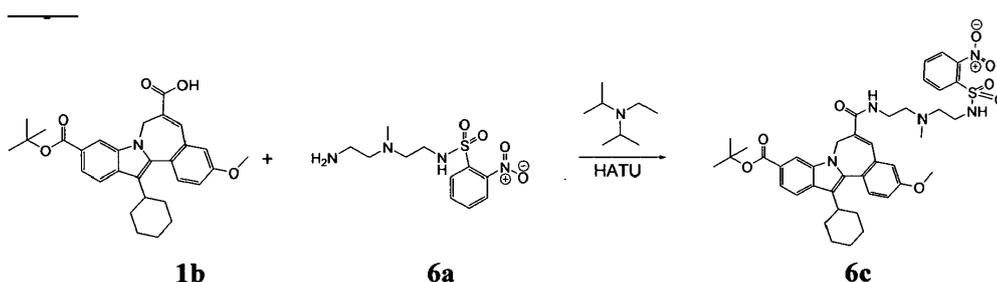


Etapa 1



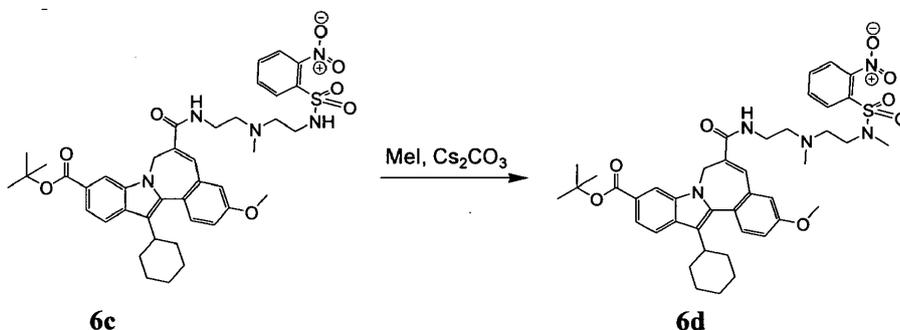
A una disolución de *N*₁-(2-aminoetil)-*N*₁-metiletano-1,2-diamina (10,58 g, 90 mmoles) en DCM (350 ml) se añadió lentamente una disolución de cloruro de 2-nitrobenzeno-1-sulfonilo disuelto en DCM (50 ml). Después de 2 h a RT, la mezcla de reacción (RM) se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de metanol en DCM (0 hasta 10%), produciendo hasta 6,9 g de *N*-(2-((2-aminoetil)(metil)-amino)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida **6a** y 3,9 g de *N,N'*-(2,2'-(metilazanodiil)-bis(etano-2,1-diil)bis(2-nitrobenzenosulfonamida) **6b**; m/z (**6a**) = 303 (M+H)⁺, m/z (**6b**) = 488 (M+H)⁺.

Etapa 2



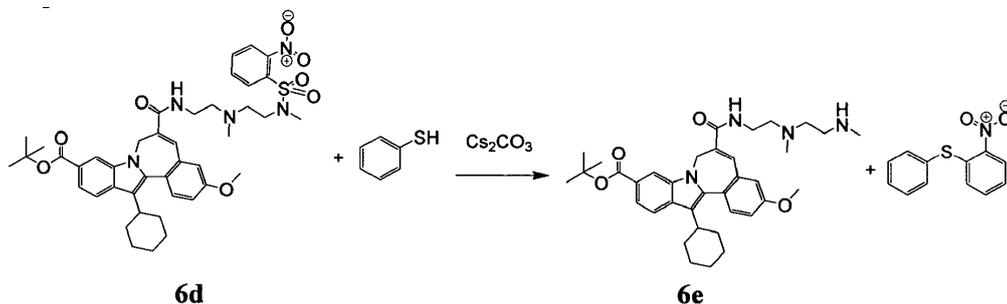
5 A una disolución de ácido carboxílico **1b** (500 mg, 1,025 mmoles), HATU (585 mg, 1,5 eq.) y diisopropiletilamina (212 mg, 1,6 eq.) en DMF seca (10 ml) se añadió *N*-(2-((2-aminoetil)(metil)amino)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida **6a** (341 mg, 1,1 eq.). Después de 30 minutos a RT, la RM se diluyó con agua. El precipitado amarillo se separó por filtración y se lavó con agua. Después se reconstituyó en EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se secó a vacío para dar 800 mg del producto deseado éster *tert*-butílico del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(2-{metil-[2-(2-nitro-benzenosulfonil-amino)-etil]-amino}-etilcarbamoil)-7H-benzo[3,4]azepino[1,2-a]indol-10-carboxílico **6c** como un polvo amarillo; *m/z* = 772 (M+H)⁺.

Etapa 3



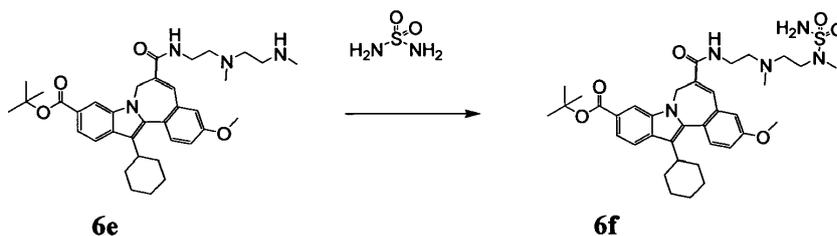
10 A una disolución de éster *tert*-butílico del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(2-{metil-[2-(2-nitro-benzenosulfonil-amino)-etil]-amino}-etilcarbamoil)-7H-benzo[3,4]azepino[1,2-a]indol-10-carboxílico **6c** (650 mg, 0,842 mmoles) y carbonato de cesio (1,646-g, 6 eq.) en DMF seca (10 ml) se añadió lentamente una disolución de yoduro de metilo (122 mg, 1,02 mmoles) en DMF seca (2 ml). Tras agitar durante 1 h a RT, la RM se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó entonces con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando un gradiente de EtOAc en DCM (0 hasta 100%), produciendo hasta 550 mg (83% de rendimiento) del producto deseado éster *tert*-butílico del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(metil-[2-(2-nitro-benzenosulfonil)-amino]-etil)-amino]-etilcarbamoil)-7H-benzo[3,4]azepino[1,2-a]indol-10-carboxílico **6d** como un sólido amarillo; *m/z* = 786 (M+H)⁺.

20 Etapa 4



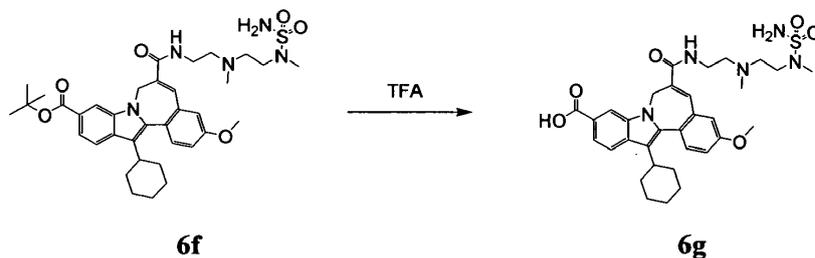
25 Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(metil-[2-(2-nitro-benzenosulfonil)amino]-etil)-amino]-etilcarbamoil)-7H-benzo[3,4]azepino[1,2-a]indol-10-carboxílico **6d** (380 mg, 0,483 mmoles), carbonato de cesio (315 mg, 2 eq.) y tiofenol (107 mg, 2 eq.) en DMF (5 ml) se agitó a RT toda la noche. Después se añadieron carbonato de cesio (315 mg, 2 eq.) y tiofenol (107 mg, 2 eq.) a la RM, y la RM se agitó durante 1 h. Al terminar la reacción, la RM se filtró y se cargó en un cartucho que contiene una resina SCX, prelavada con DCM. Tras enjuagar el cartucho con DCM (varias veces, hasta que se obtuvo una fracción incolora), el producto se eluyó con NH₃ en MeOH, produciendo hasta 240 mg del producto deseado éster *tert*-butílico del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(metil-[2-(2-nitro-benzenosulfonil)-amino]-etil)-amino]-etilcarbamoil)-7H-benzo[3,4]azepino[1,2-a]indol-10-carboxílico **6e**, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa; *m/z* = 601 (M+H)⁺.

Etapa 5



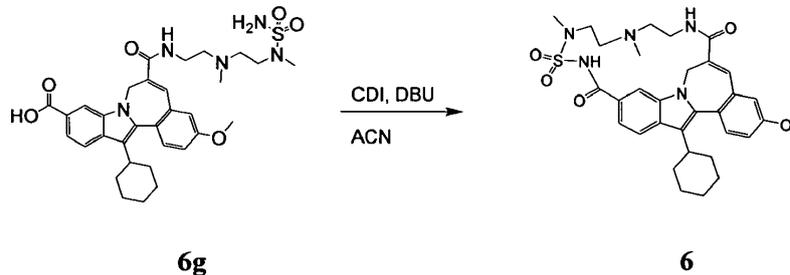
La síntesis del producto **6f** se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **1d**, usando el intermedio **6e** en vez del intermedio **1c**, produciendo 200 mg (50%) del producto diana; $m/z = 680$ (M+H)⁺.

5 Etapa 6



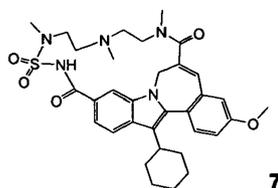
La síntesis del producto **6g** se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **1e**, usando el intermedio **6f** en vez del intermedio **1d**, produciendo 187 mg (rendimiento cuantitativo) del producto diana; $m/z = 624$ (M+H)⁺.

10 Etapa 7

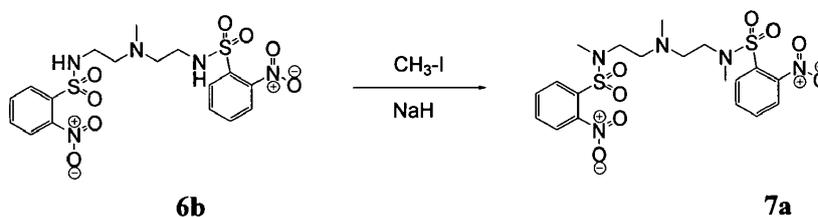


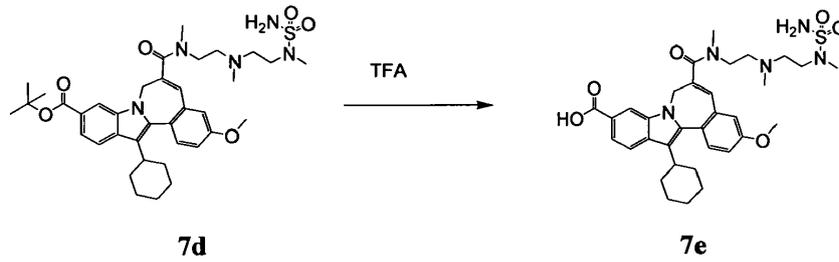
La síntesis del producto **6** se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **1**, usando el intermedio **6g** en vez del intermedio **1e**, produciendo 43 mg (22% de rendimiento) del producto diana; $m/z = 606$ (M+H)⁺.

15 Ejemplo 7 - síntesis del compuesto 7



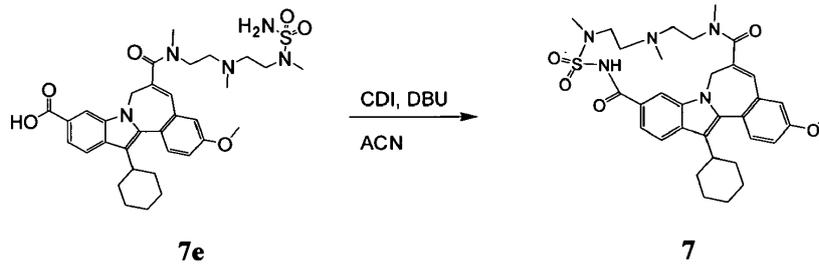
Etapa 1





La síntesis de **7e** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **1e**, usando el intermedio **7d** en vez del intermedio **1d**; $m/z = 638$ ($M+H$)⁺.

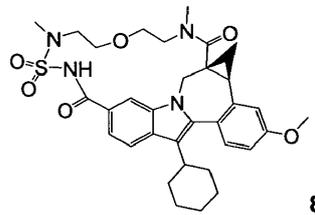
Etapa 6



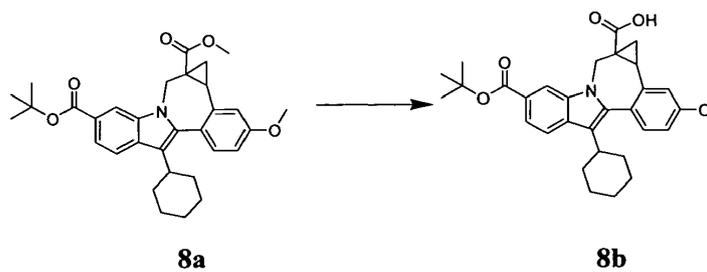
5

La síntesis del producto **7** se está llevando a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **1**, usando el intermedio **7e** en vez del intermedio **1e**.

Ejemplo 8 - síntesis del compuesto 8

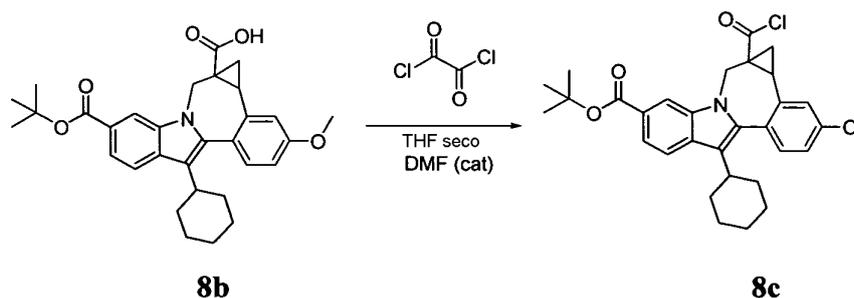


10 Etapa 1



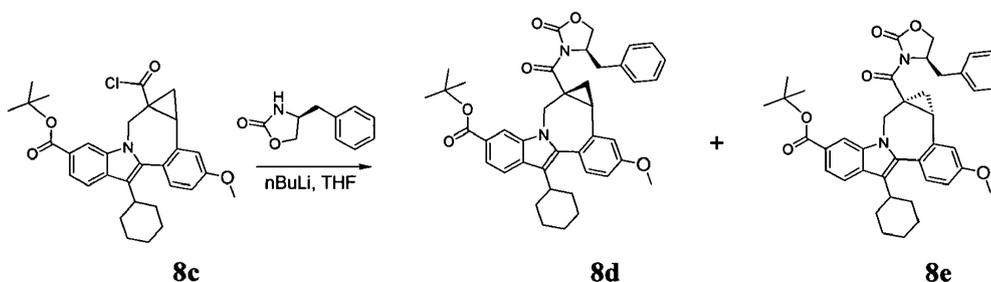
La síntesis de **8b** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **1b**, usando éster metílico **8a** en vez de **1a**. El producto deseado **8b** se obtuvo con 95% de rendimiento como un sólido amarillo claro; $m/z = 502$ ($M+H$)⁺.

15 Etapa 2



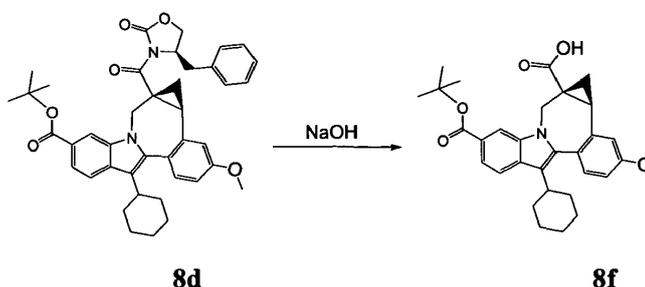
5 A 0°C y bajo atmósfera protectora, se añadió cloruro de oxalilo (4,07 ml, 47,4 mmoles) a una disolución de ácido carboxílico **8b** (19,83 g, 39,5 mmoles) y DMF (5 gotas) en tetrahidrofurano (seco) (100 ml). Al añadir cloruro de oxalilo, se observó formación inmediata de gas. La reacción se agitó a 0°C durante 1,5 horas. Después, se añadió una cantidad extra de 0,5 eq. de cloruro de oxalilo, y la reacción se agitó durante 1 hora más (se repitió una vez hasta que se obtuvo la conversión total). La reacción se evaporó entonces hasta sequedad a vacío para producir 20,5 g (97%) del cloruro de ácido **8c** como un sólido blanco; m/z (se formó éster metílico mediante adición de metanol antes del análisis) = 516 (M+H)⁺.

Etapa 3



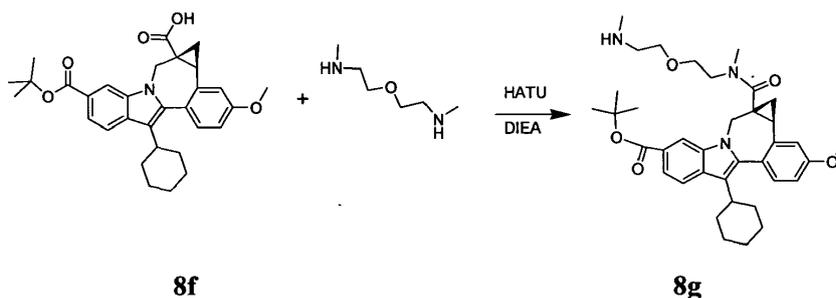
10
15
20 A una disolución de (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (7,50 g, 42,3 mmoles) en tetrahidrofurano (seco) (60 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente *n*-butil-litio (26,4 ml, 42,3 mmoles) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a -78°C. Tras 40 minutos, la disolución aniónica se añadió vía una cánula a una disolución del cloruro de ácido **8c** (20 g, 38,5 mmoles) en 60 ml de THF a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a -78°C. Cuando la reacción se terminó, se paralizó con una disolución de cloruro de amoníaco a -70°C. La mezcla de reacción se calentó entonces hasta la temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se filtró y se concentró para producir 26,34 g de un sólido amarillo. Los dos enantiómeros **8d** y **8e** se separaron mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando 5:1 heptano/EtOAc, y se obtuvieron como sólidos amarillos claros; m/z = 661 (M+H)⁺.

20 Etapa 4



25
30 En primer lugar se disolvió el diastereoisómero **8d** (11,17 g, 16,90 mmoles) en THF (130 ml), después se añadió metanol (130 ml). Se añadió lentamente disolución 1N de NaOH (101 ml, 101 mmoles), de manera que la temperatura se mantuvo por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Cuando la reacción se terminó, se añadió disolución 1 N de HCl hasta que el pH alcanzó 2. Después, se añadió 500 ml de H₂O, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando heptano/EtOAc 1:1 produjo 5,24 g (60%) del enantiómero deseado ácido (4*b*R,5*a*S)-9-(*terc*-butoxicarbonil)-12-ciclohexil-3-metoxi-4*b*,5,5*a*,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclopropa[5,6]azepino[1,2-*a*]indol-5*a*-carboxílico **8f**, con una ee de 97%; m/z = 502 (M+H)⁺.

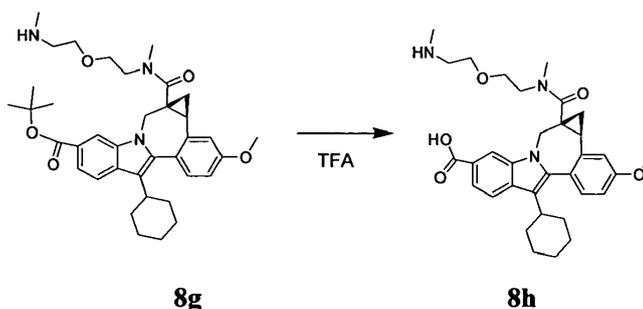
Etapa 5



5 A una disolución agitada de intermedio **8f** (2 g, 3,99 mmoles) en DMF seca (50 ml) a 0°C, se añadieron diisopropiletilamina (DIEA, 1,54 g, 11,9 mmoles), HATU (2,27 g, 5,98 mmoles) y 2,2'-oxibis(*N*-metiletanamina) (2,1 g, 15,95 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, después se mantuvo a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió entonces sucesivamente en una disolución de agua con hielo, se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄, después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de metanol en diclorometano (0 hasta 10%) para producir 0,94 g (38% de rendimiento) del producto deseado (1*aR*,12*bS*)-8-ciclohexil-11-metoxi-1*a*-(metil{2-[2-(metilamino)etoxi]etil}carbamoil)-1,1*a*,2,12*b*-tetrahidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-5-carboxilato de *terc*-butilo **8g** como un sólido blanco; *m/z* 616 (M+H)⁺.

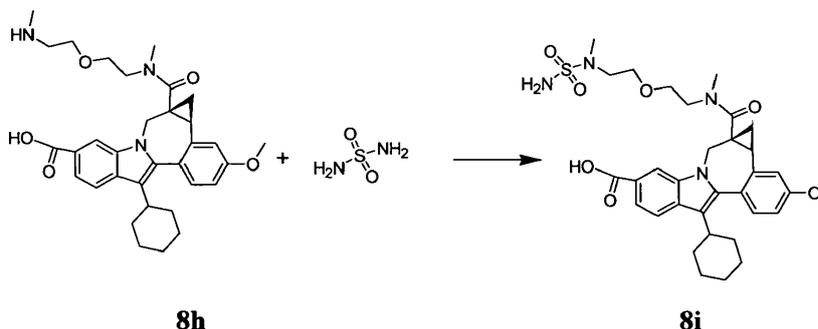
10

Etapa 6



15 La síntesis de ácido (1*aR*,12*bS*)-8-ciclohexil-11-metoxi-1*a*-(metil{2-[2-(metil-amino)etoxi]etil}carbamoil)-1,1*a*,2,12*b*-tetrahidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]-benzazepin-5-carboxílico **8h** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento dado a conocer para la preparación del compuesto **1e**, usando el intermedio **8g** en vez de **1d**. El residuo obtenido se disolvió adicionalmente en DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad, conduciendo a 0,474 g (56% de rendimiento) del compuesto del título **8h**; *m/z* = 560 (M+H)⁺.

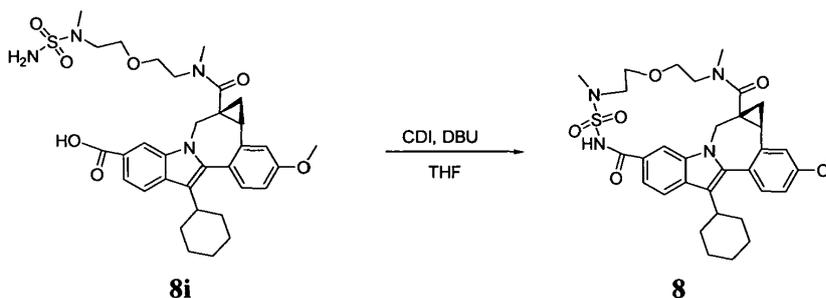
Etapa 7



20 A una disolución de intermedio **8h** (0,474 g, 0,847 mmoles) en dioxano (10 ml) se añadió sulfamida (0,814 g, 8,47 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 100°C en un horno de microondas durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de metanol en diclorometano (0 hasta 10%) para dar 143 mg (26%) del producto del título ácido (1*aR*,12*bS*)-1*a*-[(2-[2-(aminosulfonyl)(metil)amino]etoxi]etil)(metil)carbamoil]-8-ciclohexil-11-metoxi-1,1*a*,2,12*b*-tetrahidrociclopropa[*d*] indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-5-carboxílico **8i**; *m/z* = 639 (M+H)⁺.

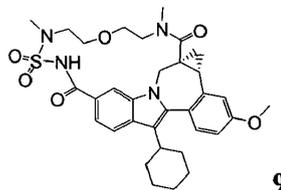
25

Etapa 8



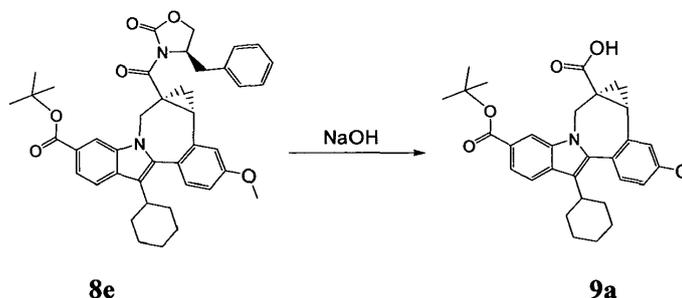
5 La síntesis de 15,15-dióxido de (1a*R*,12b*S*)-8-ciclohexil-11-metoxi-16,22-dimetil-1,12b-dihidro-5,1a-(metanoiminotioiminoetanooxietanoiminometano)ciclopropa[*d*]-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-13,23(2*H*)-diona **8** se llevó a cabo siguiendo la etapa 2 del procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **1**, usando el intermedio **8i** en vez de **1e**, produciendo hasta 90 mg (52% de rendimiento) de un sólido blanco; $m/z = 621 (M+H)^+$.
 1HRMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,3 - 1,5 (m, 3 H) 1,75 - 1,8 (m, 5 H) 1,85 - 2,05 (m, 6 H) 2,5-3 (m, 3 H) 3,2 (s, 3 H) 3,22 (s, 3H) 3,4-3,7 (m, 6 H) 3,87 (s, 3 H) 3,75-3,9 (m, 1 H) 4,9-5,1 (m, 1 H) 6,95-7,16 (d, $J=8,39$ Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,44-7,55 (m, 2 H) 7,80 (d, $J=8,39$ Hz, 1 H) 9,4 (s a, 1 H).

Ejemplo 9 - síntesis del compuesto 9



10

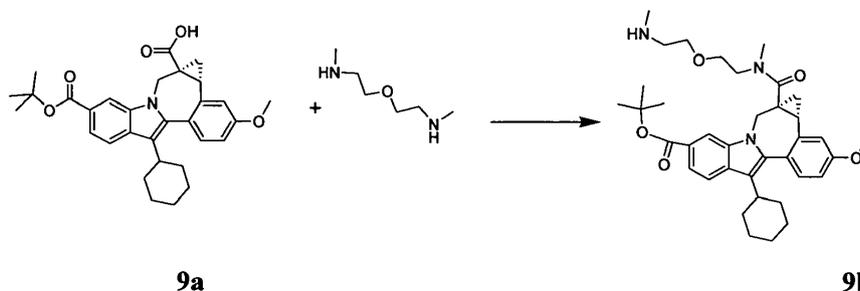
Etapa 1



15

El enantiómero ácido (4b*S*,5a*R*)-9-(*tert*-butoxicarbonil)-12-ciclohexil-3-metoxi-4b,5,5a,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclopropa[5,6]azepino[1,2-*a*]indol-5a-carboxílico **9a** se obtuvo con 27% de rendimiento, y 96% de ee, siguiendo el procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **8f**, partiendo del diastereoisómero **8e** en vez de **8d**; $m/z = 502 (M+H)^+$.

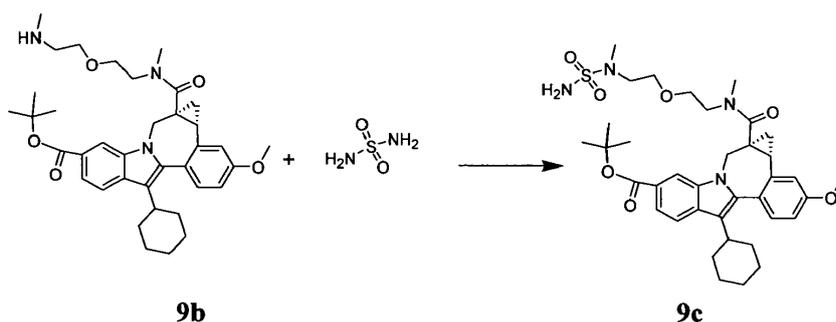
Etapa 2



20

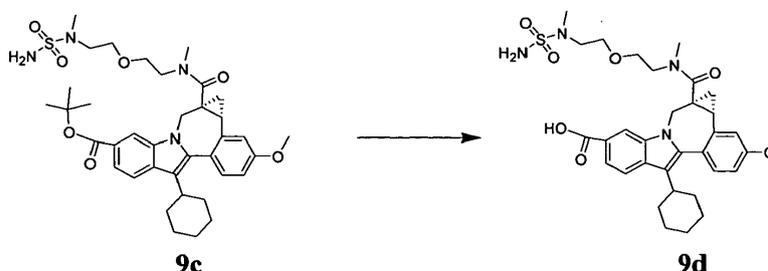
Se preparó (1a*S*,12b*R*)-8-ciclohexil-11-metoxi-1a-(metil{2-[2-(metilamino)etoxi]etil}carbamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-5-carboxilato de *tert*-butilo **9b** con 60% de rendimiento a partir de **9a** y 2,2'-oxibis(*N*-metil-etanamina) siguiendo el procedimiento usado para la preparación del compuesto **1c**; $m/z = 616 (M+H)^+$.

Etapa 3



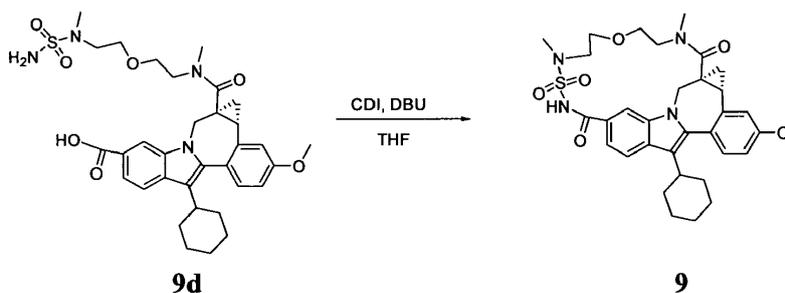
- 5 A una disolución de intermedio **9b** (0,73 g, 1,185 mmoles) en dioxano (10 ml) se añadió sulfamida (1,14 g, 11,85 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 100°C en un horno de microondas durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de metanol en diclorometano (0 hasta 10%) para producir 743 mg (80%) del producto del título (1*aS*,12*bR*)-1*a*-[(2-{2-[(aminosulfonyl)(metil)amino]-etoxi]etil}(metil)carbamoil]-8-ciclohexil-11-metoxi-1,1*a*,2,12*b*-tetrahidro-ciclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-5-carboxilato de *tert*-butilo **9c**.

Etapa 4



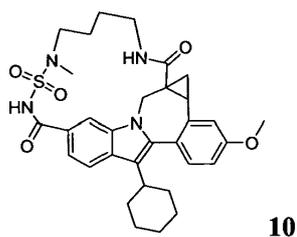
- 10 La síntesis de ácido (1*aS*,12*bR*)-1*a*-[(2-{2-[(aminosulfonyl)(metil)amino]etoxi]etil}(metil)carbamoil]-8-ciclohexil-11-metoxi-1,1*a*,2,12*b*-tetrahidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-5-carboxílico **9d** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento dado a conocer para la preparación del compuesto **1e**, usando el intermedio **9c** en vez de **1d**, produciendo 517 mg (79% de rendimiento) de una espuma parduzca; $m/z = 639 (M+H)^+$.

Etapa 5

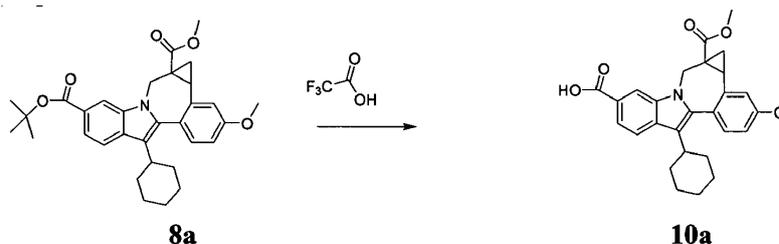


- 15 La síntesis de 15,15-dióxido de (1*aS*,12*bR*)-8-ciclohexil-11-metoxi-16,22-dimetil-1,12*b*-dihidro-5,1*a*-(metanoiminotioiminoetanooxietanoiminometano)ciclopropa[*d*]indolo-[2,1-*a*][2]benzazepin-13,23(2*H*)-diona **9** se llevó a cabo siguiendo la etapa 2 del procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **1**, usando el intermedio **9d** en vez de **1e**, produciendo hasta 80 mg (16% de rendimiento) de un sólido blanco; $m/z = 621 (M+H)^+$.
- 20 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,3 - 1,5 (m, 3 H) 1,75 - 1,8 (m, 5 H) 1,85 - 2,05 (m, 6 H) 2,5-3 (m, 3 H) 3,2 (s, 3 H) 3,22 (s, 3H) 3,4-3,7 (m, 6 H) 3,87 (s, 3 H) 3,75-3,9 (m, 1 H) 4,9-5,1 (m, 1 H) 6,95-7,16 (d, $J=8,39$ Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,44-7,55 (m, 2 H) 7,80 (d, $J=8,39$ Hz, 1 H) 9,4 (s a, 1 H).

Ejemplo 10 - síntesis del compuesto 10



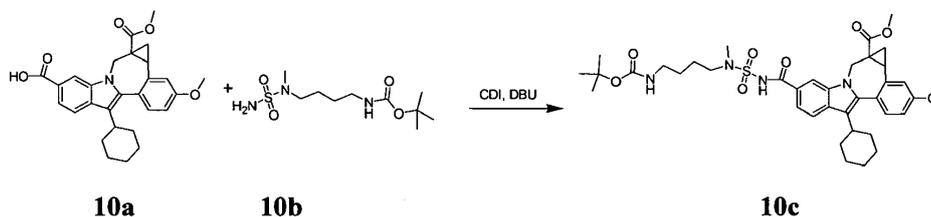
Etapa 1



5 A una disolución de 8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclo-propa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a,5(2*H*)-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo y 1a-metilo **8a** (2 g, 3,88 mmoles) en diclorometano (25 ml) se añadió TFA (22,34 g, 194 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, después se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió sucesivamente en diclorometano, se lavó con agua, se secó bajo MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó entonces mediante cromatografía en columna usando diclorometano y acetato de etilo como eluyente para producir 1,7 g (95%) del producto del título ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico **10a** como un polvo blanco; m/z 460 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

Etapa 2

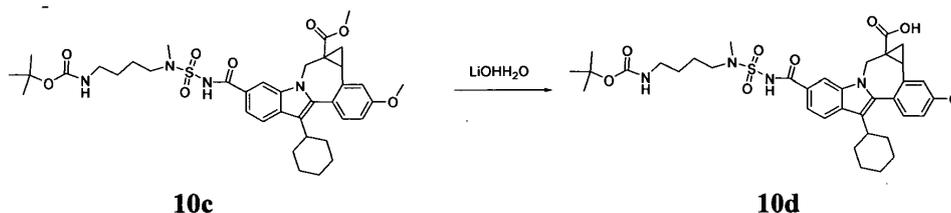


15 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,847 g, 5,22 mmoles) a una disolución agitada de ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico **10a** (0,8 g, 1,74 mmoles) en THF (15 ml) a 25°C. La evolución de CO_2 fue instantánea, y cuando se ralentizó, la disolución se calentó a 50°C durante 2 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió {4-[(aminosulfonyl)(metil)amino]butil}carbamato de *terc*-butilo **10b** (0,735 g, 2,61 mmoles) seguido de la adición de DBU (0,53 g, 3,48 mmoles). La agitación se continuó durante 12 horas a 50°C. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se repartió entre diclorometano y agua. El agua se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , después se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano y acetato de etilo para producir 0,66 g (53%) del producto del título 5-({4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]butil} (metil)amino)sulfonyl)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2*H*)-carboxilato de metilo **10c** como una espuma blanca; m/z 723 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20

25

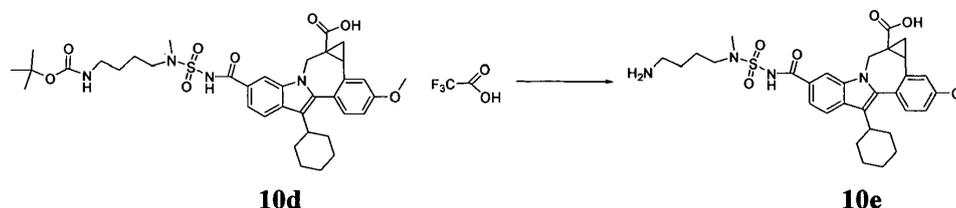
Etapa 3



30 A una disolución de intermedio **10c** (0,65 g, 0,899 mmoles) en THF (20 ml) se añadió hidróxido de litio (0,75 g, 1,8 mmoles) disuelto en agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se diluyó con agua, y se neutralizó con una disolución acuosa 2M de HCl. La mezcla resultante se extrajo con

diclorometano, se secó sobre MgSO₄, después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de metanol en CH₂Cl₂ para producir 0,55 g (86%) del producto del título ácido 5-(((4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butil)(metil)amino)sulfonil)-carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropano[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2*H*)-carboxílico **10d** como un sólido blanco; m/z 709 (M+H)⁺

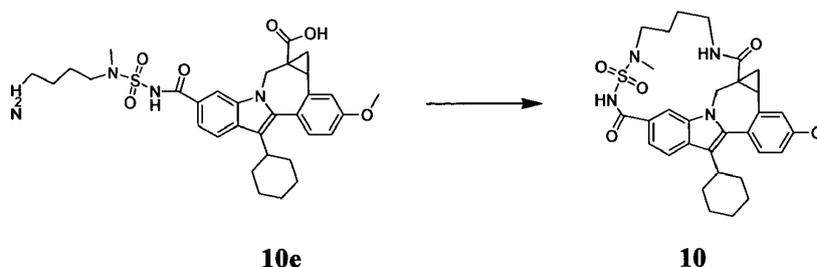
5 Etapa 4



Se añadió TFA (2,5 g, 22 mmoles) a una disolución de intermedio **10d** (0,52 g, 0,734 mmoles) en DCM (10 ml). La mezcla resultante se agitó a RT durante aproximadamente 10 horas. La reacción se evaporó entonces hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de metanol en DCM para producir 0,3 g (68%) del compuesto del título ácido 5-(((4-aminobutil)(metil)amino)sulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropano[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2*H*)-carboxílico **10e** como una sal de TFA; m/z 609 (M+H)⁺

10

Etapa 5

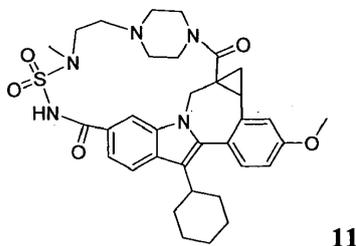


15 A una disolución agitada de intermedio **10e** (0,22 g, 0,36 mmoles) en DMF seca (100 ml), a 0°C, se añadieron DIPEA (0,14 g, 1,08 mmoles) y HATU (0,206 g, 0,542 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, después se mantuvo a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió sucesivamente entonces en una disolución aguada con hielo, se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir 0,188 g (88%) del producto del título

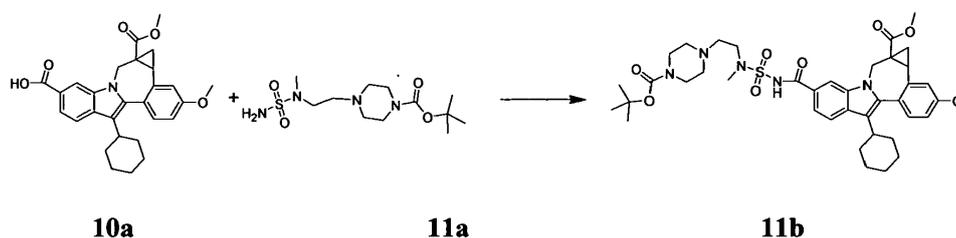
20 15,15-dióxido de 8-ciclohexil-11-metoxi-16-metil-1,12b-dihidro-5,1a-(metanoiminotiiminobutanoimino)ciclopropano[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-13,22(2*H*)-diona **10** como un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆): 11,5 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,8 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,3 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,6 (d, J=16Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,55 (d, J=16 Hz, 1H), 3-3,2 (m, 2 H), 3 (s, 3H), 2,7-2,9 (m, 4H), 1,8-2,1 (m, 5H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,3-1,6 (m, 6H), 1-0,7 (m, 3H); m/z 609 (M+H)⁺

20

25 Ejemplo 11 - síntesis del compuesto 11

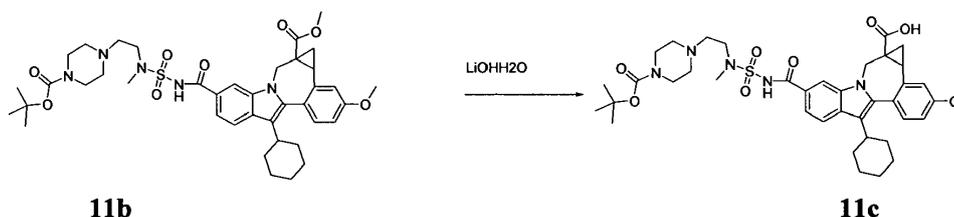


Etapa 1



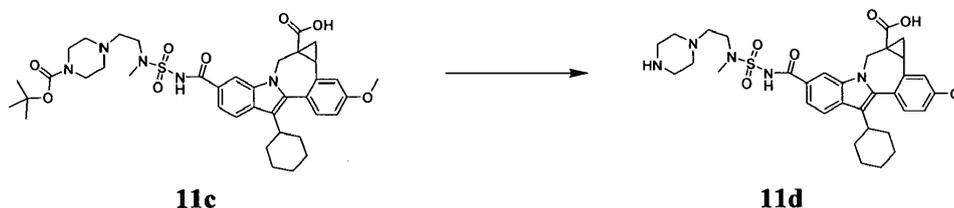
Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,522 g, 3,22 mmoles) a una disolución agitada de ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropano-[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-5-carboxílico **10a** (0,74 g, 1,61 mmoles) en THF (15 ml) a 25°C. La evolución de CO₂ fue instantánea, y cuando se ralentizó, la disolución se calentó a 50°C durante 2 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió 4-{2-[(aminosulfonil)(metil)amino]etil}piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **11a** (1,038 g, 3,22 mmoles) seguido de la adición de DBU (0,49 g, 3,22 mmoles). La agitación se continuó durante 12 horas a 50°C. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se repartió entre diclorometano y agua. El agua se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, después se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano y acetato de etilo para producir 0,83 g (68%) del compuesto del título 5-({[2-[4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]etil](metil)amino]sulfonil}carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropano[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2*H*)-carboxilato de metilo **11b** como una espuma blanca; m/z 764 (M+H)⁺

Etapa 2



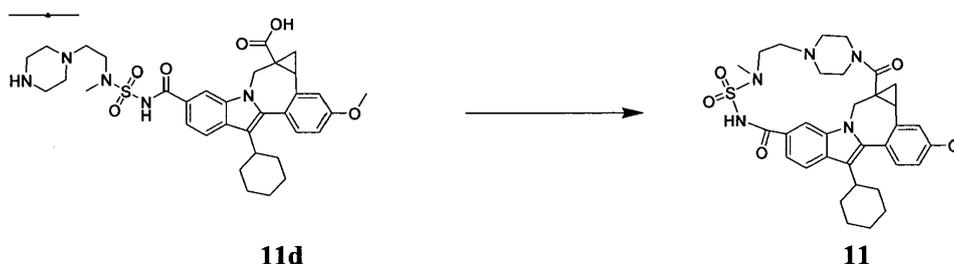
A una disolución de intermedio **11b** (0,6 g, 0,785 mmoles) en THF (20 ml) se añadió LiOH (0,82 g, 1,96 mmoles) en agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se diluyó con agua y se neutralizó con una disolución acuosa 2M de HCl. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄, después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando CH₂Cl₂ y metanol para producir 0,4 g (68%) del compuesto del título ácido 5-({[2-[4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]etil](metil)amino]sulfonil}carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropano[d]indolo[2,1-a][2]benzazepin-1a(2*H*)-carboxílico **11c** como un sólido blanco; m/z 750 (M+H)⁺

Etapa 3



Se añadió TFA (1,44 g, 12,7 mmoles) a una disolución de intermedio **11c** (0,38 g, 0,507 mmoles) en diclorometano (10 ml). La mezcla resultante se agitó a RT durante aproximadamente 10 horas. La reacción se evaporó entonces hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano y metanol para producir el compuesto del título ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-5-({[metil(2-piperazin-1-il-etil)amino]sulfonil}carbamoil)-1,12b-dihidrociclopropano[d]indolo[2,1-a][2]-benzazepin-1a(2*H*)-carboxílico **11d** (0,24 g, 73%); m/z 650 (M+H)⁺

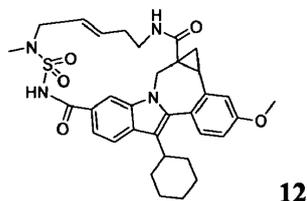
Etapa 4



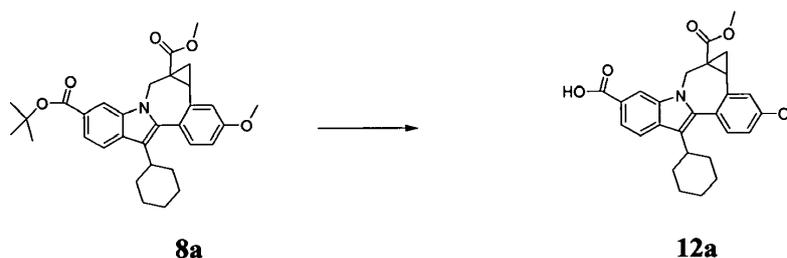
A una disolución agitada de intermedio **11d** (0,24 g, 0,37 mmoles) en DMF seca (100 ml), a 0°C, se añadieron diisopropiletilamina (0,143 g, 1,1 mmoles) y HATU (0,211 g, 0,554 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, después se mantuvo a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió sucesivamente entonces en una disolución aguada con hielo, se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol para producir 0,018 g (18%) del compuesto del título 21,21-dióxido de 31-ciclohexil-8-metoxi-22-metil-21-tia-

1,13,20,22,25-pentaazaheptaciclo-[23,2,2,1^{3,13},1^{12,15},1^{14,18},0^{3,5},0^{6,11}]dotriaconta-6,8,10,12(31),14(30),15,17-heptaeno-2,19-diona **11** como un sólido blanco; m/z 632 (M+H)⁺

Ejemplo 12 - síntesis del compuesto 12

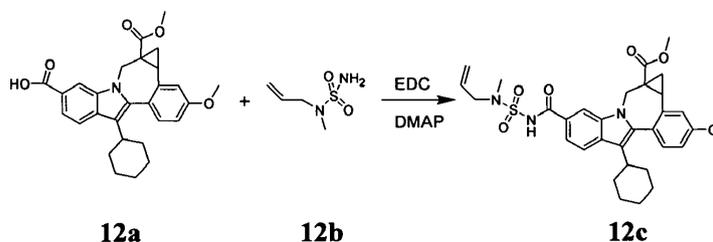


5 Etapa 1



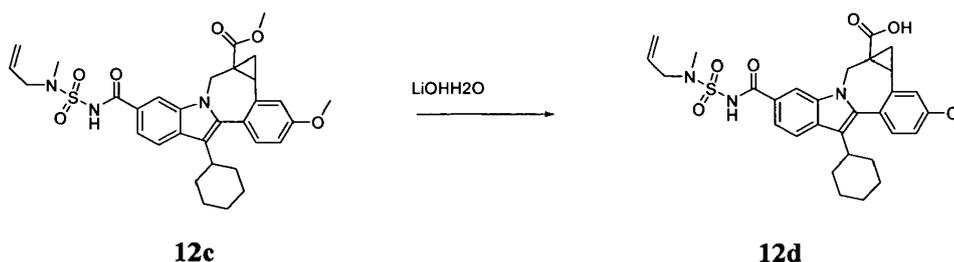
A una disolución de 8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-1a,5(2*H*)-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo y 1a-metilo **8a** (2 g, 3,88 mmoles) en diclorometano (25 ml) se añadió ácido trifluoroacético (22,34 g, 194 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, después se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió sucesivamente en diclorometano, se lavó con agua, se secó bajo MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano y acetato de etilo como eluyente para producir 1,7 g (95%) del producto del título ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-(metoxicarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-5-carboxílico **12a** como un polvo blanco; m/z 460 (M+H)⁺

15 Etapa 2



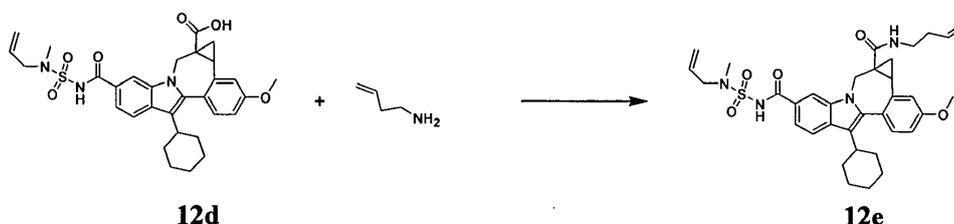
A una disolución de intermedio **12a** (1,73 g, 3,76 mmoles) en THF (25 ml) a 0°C se añadieron sucesivamente 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (1,38 g, 3,76 mmoles), hidrocioruro de *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (EDC) (2,16 g, 11,29 mmoles) y alil(metil)aminosulfonamida **12b** (1,3 g, 8,66 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h, después a temperatura ambiente durante 8 h. Después se añadió agua, y la mezcla de reacción se filtró. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano y acetato de etilo para producir 500 mg (23%) del producto del título 5-((alil(metil)amino)sulfonil)-carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]-benzazepin-1a(2*H*)-carboxilato de metilo **12c**; m/z 592 (M+H)⁺

25 Etapa 3



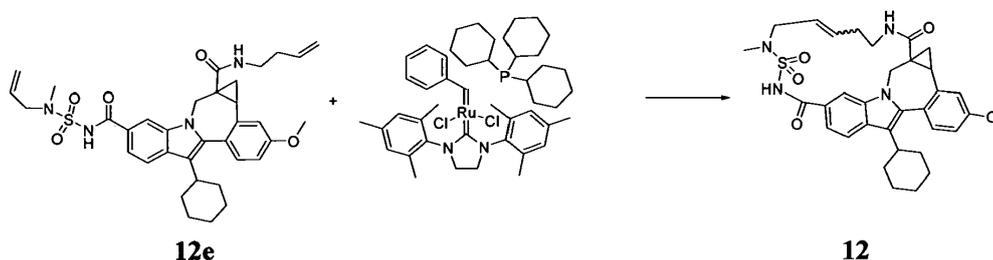
A una disolución de intermedio **12c** (0,5 g, 0,845 mmoles) en THF (20 ml) se añadió hidróxido de litio (0,73 g, 1,69 mmoles) en agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se diluyó con agua y se neutralizó con una disolución acuosa 2M de HCl. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄, después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando CH₂Cl₂ y metanol para producir 0,4 g (75%) del producto del título ácido 5-{{[alil(metil)amino]sulfonil}carbamoil}-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-1a(2*H*)-carboxílico **12d** como un sólido blanco; m/z 578 (M+H)⁺

Etapa 4



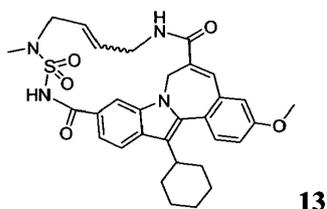
A una disolución de intermedio **12d** (0,2 g, 0,346 mmoles) en THF (15 ml), a 0°C, se añadieron sucesivamente 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,127 g, 1,04 mmoles), hidrocloruro de *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (EDC) (0,199 g, 1,04 mmoles) y but-3-en-1-amina (0,062 g, 0,866 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h, después a temperatura ambiente durante 8 h. Después se añadió agua, y la mezcla resultante se filtró. El sólido se lavó con diclorometano, después se extrajo sucesivamente con diclorometano, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con diclorometano y acetato de etilo para producir 70 mg (32%) del producto del título *N*⁶-{{[alil(metil)amino]sulfonil}-*N*^{1a}-but-3-en-1-il-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-1a,5(2*H*)-dicarboxamida **12e**; m/z 631 (M+H)⁺

Etapa 5

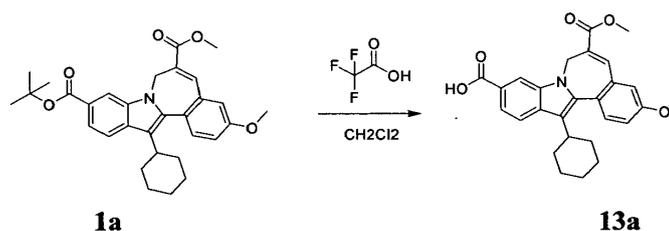


Una disolución de intermedio **12e** (0,1 g, 0,16 mmoles) en dicloroetano (50 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos, después se añadió catalizador de 1^a generación Hoveyda-Grubbs (0,03 mg, 0,032 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta 70°C y se mantuvo bajo argón toda la noche. La mezcla se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo oscuro resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando DCM y acetato de etilo para dar 15 mg (16%) del producto del título 15,15-dióxido de 8-ciclohexil-11-metoxi-16-metil-1,12b-dihidro-5,1a-(metaniminotio-iminopent[2]enoiminometano)-ciclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-13,23(2*H*)-diona **12** como un sólido blanco; m/z 603 (M+H)⁺

Ejemplo 13 - síntesis del compuesto 13

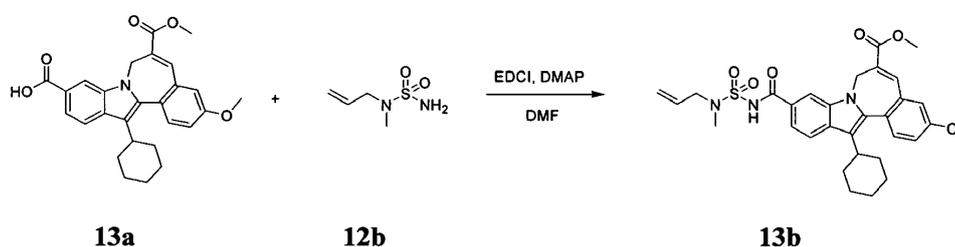


30 Etapa 1



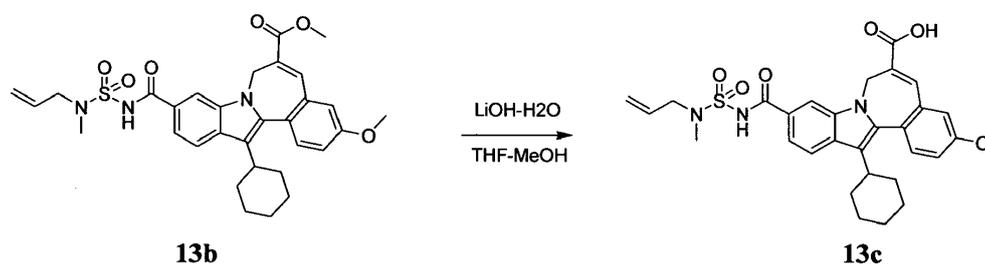
- 5 Se disolvió éster 6-metílico y éster 10-*tert*-butílico del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-7*H*-benzo[3,4]azepino[1,2-*a*]indol-6,10-dicarboxílico **1a** (1 g, 1 eq.) en diclorometano seco bajo N₂, seguido de la adición de ácido trifluoroacético (TFA) (8,88 ml, 60 eq.). La disolución se agitó a RT durante 24 h. El disolvente se eliminó entonces a presión reducida. El producto bruto se trituró con éter dietílico. Los cristales se separaron por filtración y se secaron a vacío toda la noche para producir el producto del título éster 6-metílico del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-7*H*-benzo[3,4]azepino[1,2-*a*]indol-6,10-dicarboxílico **13a** (89%, 0,86 g); LC-MS: Rt. 3,19 min., *m/z* 446 [M+H]⁺.

Etapa 2



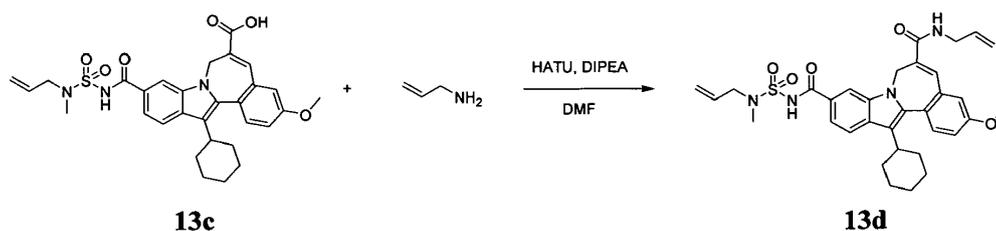
- 10 Se disolvieron éster 6-metílico del ácido 13-ciclohexil-3-hidroxi-7*H*-benzo[3,4]azepino[1,2-*a*]indol-6,10-dicarboxílico **13a** (0,86 g, 1 eq.), diamida *N*-metil-*N*-alil-sulfúrica **12b** (0,67 g, 2,03 eq.), hidrocloreuro de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (EDCI) (1,14 g, 3,06 eq.) y dimetil-piridin-4-il-amina (DMAP) (0,67 g, 3,04 eq.) en dimetilformamida seca (20 ml) bajo N₂. La disolución se agitó a RT durante 3 días. Esta disolución se añadió lentamente en agua con hielo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se lavó con tetrahidrofurano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar 0,63 g (55%) del producto del título **13b**; LC-MS: Rt. 6,16 min., *m/z* 578 [M+H]⁺. ¹H-RMN (DMSO) δ(ppm) 1,13-1,20 (m, 1H, CH₂), 1,30-1,47 (m, 3H, CH₂ (2x)), 1,62-1,78 (m, 2H, CH₂), 1,81-1,93 (m, 1H, CH₂), 1,93-2,12 (m, 3H, CH₂ (2x)), 2,70-2,82 (m, 1H, CH), 2,86 (s, 3H, CH₃N), 3,79 (s, 3H, CH₃O), 3,88 (s, 3H, CH₃O), 3,90-3,98 (m, 2H, CH₂), 4,21 (d, 1H, *J*= 12,97 Hz, CH₂), 5,21 (d, 1H, *J*= 10,15 Hz, CH₂), 5,31 (d, 1H, *J*= 17,13 Hz, CH₂), 5,61 (d, 1H, *J*= 13,12 Hz, CH₂), 5,78-5,90 (m, 1H, CH_{arom}), 7,25 (dd, 1H, *J*= 2,50 y *J*= 8,60 Hz, CH_{arom}), 7,32-7,35 (m, 1H, CH_{arom}), 7,54 (d, 1H, *J*= 8,60 Hz, CH_{arom}), 7,61 (d, 1H, *J*= 8,45 Hz, CH_{arom}), 7,88 (d, 1H, *J*= 9,01 Hz, CH_{arom}), 7,91 (s, 1H, CH), 8,31-8,34 (s a, 1H, NHSO₂).
- 15
- 20

Etapa 3



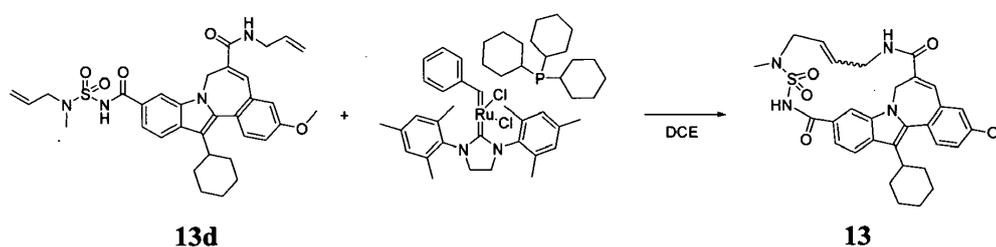
- 25 El compuesto **13b** (0,60 g, 1 eq.) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano:metanol (1:1) (20 ml), seguido de la adición de una disolución de LiOH en agua (0,09 g, 2 eq.). La disolución se agitó toda la noche a RT durante varios días. Los disolventes se evaporaron entonces a presión reducida, y la capa acuosa se acidificó con una disolución 3 N de HCl hasta pH 2. Los cristales resultantes se separaron por filtración, se lavaron con agua y éter isopropílico y se secaron a vacío toda la noche para producir 0,44 g (74%) del producto del título **13c**; LC-MS: Rt. 5,84 min., *m/z* 562 [M-H]⁻.
- 30

Etapa 4



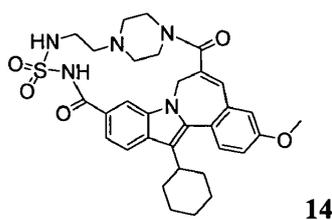
- 5 Se disolvieron compuesto **13c** (0,44 g, 1 eq.) y HATU (0,47 g, 1,6 eq.) en dimetilformamida bajo N_2 , seguido de la adición de DIPEA (0,15 g, 0,20 ml, 1,5 eq.) y alilamina (0,07 ml, 1,2 eq.). La disolución se agitó a RT durante 3 días. La disolución de dimetilformamida se vertió entonces lentamente en agua con hielo. Los cristales resultantes se separaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a vacío toda la noche para producir 0,47 g (100%) del producto del título **13d**; LC-MS: Rt. 3,01 min., m/z 603 $[M+H]^+$.

Etapa 5

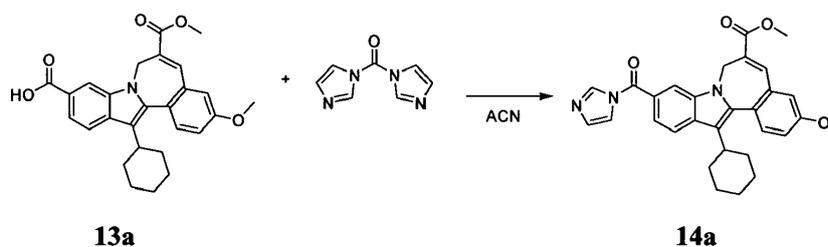


- 10 Se burbujeó N_2 a través de una disolución de compuesto **13d** (0,47 g, 1 eq.) en 50 ml de dicloroetano durante 1 h. Después se añadió catalizador de 2ª generación Grubbs (0,13 g, 0,2 eq.), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C toda la noche. La disolución se enfrió hasta RT, y se añadió alguna cantidad extra de catalizador (65 mg). La disolución se calentó a 80°C bajo N_2 durante varias horas. La disolución se evaporó entonces a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en la elución de diclorometano:metanol (100 hasta 95:5), y se recrystalizó subsiguientemente en metanol. Finalmente, el producto se purificó mediante cromatografía de HPLC preparativa para producir 30 mg (5,86%) del producto del título **13**; LC-MS: Rt. 5,33 min., m/z 575 $[M+H]^+$. 1H -RMN (DMSO) δ (ppm) 1,05-1,21 (m, 1H, CH_2), 1,30-1,48 (m, 3H, CH_2 (2x)), 1,62-1,78 (m, 2H, CH_2), 1,82-1,93 (m, 1H, CH_2), 1,93-2,12 (m, 3H, CH_2 (2x)), 2,65-2,90 (m, 4H, CH y CH_3N), 3,56 (d, 2H, J = 18,10 Hz, CH_2), 3,80-3,97 (s a, 5H, CH_2 y CH_3O), 4,21 (d, 1H, J = 15,12 Hz, CH_2), 4,28-4,46 (m, 1H, CH), 5,72 (d, 1H, J = 14,15 Hz, CH_2), 5,78-5,88 (m, 1H, CH), 6,53 (s, 1H, CH_{arom}), 7,18-7,28 (m, 2H, CH_{arom} (2x)), 7,39-7,49 (m, 1H, CH_{arom}), 7,55 (d, 1H, J = 8,38 Hz, CH_{arom}), 7,62 (s, 1H, CH_{arom}), 7,72-7,84 (m, 1H, NH), 8,29 (s, 1H, CH), 8,51-8,62 (s a, 1H, NH).
- 15
- 20

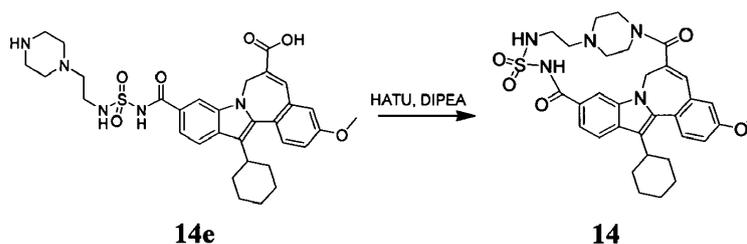
Ejemplo 14 - síntesis del compuesto 14



Etapa 1

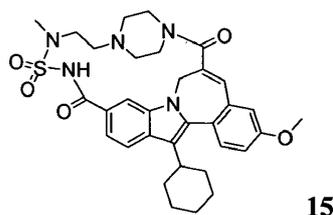


- 25 Se disolvió éster 6-metilico del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-7H-benzo[3,4]azepino[1,2-a]indol-6,10-dicarboxílico **13a** (0,60 g, 1 eq.) en acetonitrilo seco (50 ml) bajo N_2 , seguido de la adición de diimidazol-1-il-metanona (CDI) (0,66 g, 3 eq.). La disolución se agitó toda la noche a 50°C. El disolvente se evaporó entonces a presión reducida, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida al eluir con heptano:acetonitrilo y finalmente acetato de etilo. El producto se recrystalizó en acetato de etilo para dar 0,50 g (75%) del producto del título **14a**.



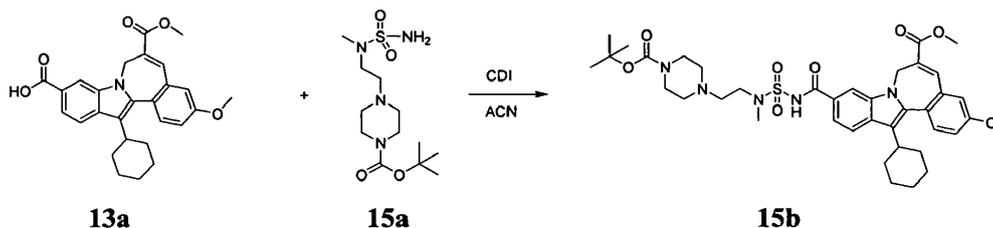
La síntesis del compuesto del título **14** se está llevando a cabo siguiendo el procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **11**, usando el intermedio **14e** en vez de **11d**.

Ejemplo 15 - síntesis del compuesto 15



5

Etapa 1

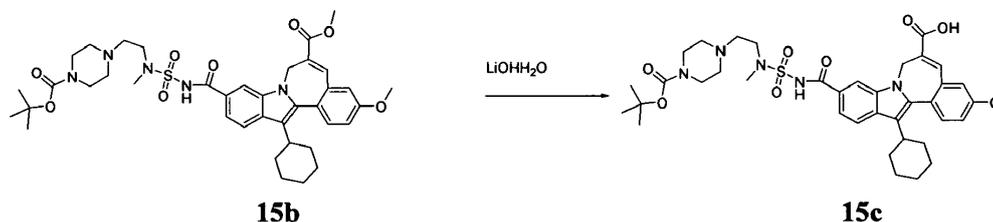


10

15

El compuesto **13a** (0,20 g, 1 eq.) se disolvió en acetonitrilo seco bajo N_2 , seguido de la adición de CDI (0,1 g, 1,3 eq.). La disolución se agitó a $60^\circ C$ durante 1 h. Según la TLC, la reacción llegó a su terminación. Después se añadieron DBU (0,10 ml, 1,52 eq.) y diamida diaminosulfúrica **15a** (0,29 g, 2 eq.). La disolución se agitó a $60^\circ C$ durante 3 h, después se evaporó a presión reducida. Al producto bruto se añadió una disolución acuosa de ácido cítrico (0,1 N) enfriada en hielo. La disolución residual se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se separaron por filtración y se evaporaron a presión reducida para producir 0,21 g (62%) del producto **15b** del título; LC-MS: Rt: 5,63 min., m/z 750 $[M+H]^+$.

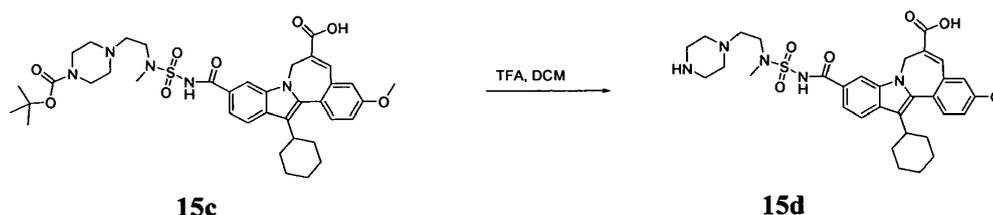
Etapa 2



20

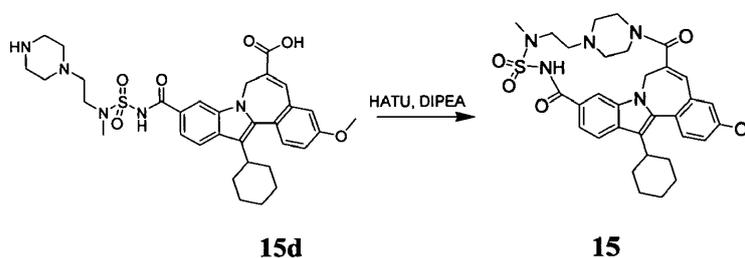
La síntesis del compuesto **15c** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto ácido 5-(((2-[4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]etil)(metil)amino)sulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-1a(2*H*)-carboxílico (**11c**), usando el intermedio **15b** en vez de 5-(((2-[4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]etil)(metil)amino)sulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-1a(2*H*)-carboxilato de metilo (**11b**); m/z 736 $[M+H]^+$.

Etapa 3



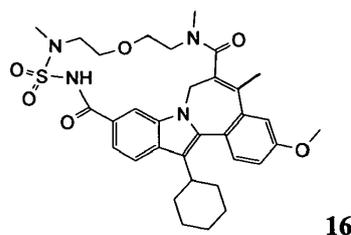
La síntesis del compuesto del título **15d** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-5-({[metil-(2-piperazin-1-iletíl)amino]sulfonil}carbamoil)-1,12b-dihidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-1a(2*H*)-carboxílico (**11d**), usando el intermedio **15c** en vez de ácido 5-({[2-[4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-iletíl](metil)amino]-sulfonil}carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[*d*]indolo-[2,1-*a*][2]benzazepin-1a(2*H*)-carboxílico (**11c**), produciendo hasta 448 mg (rendimiento cuantitativo) del producto deseado; *m/z* 636 [M+H]⁺.

Etapas 4

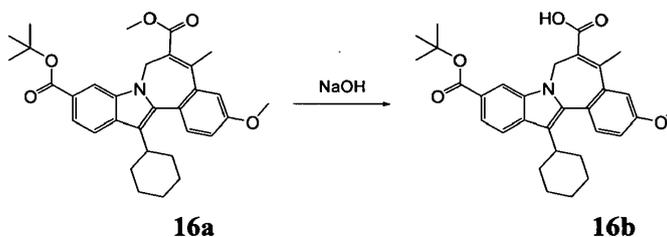


La síntesis del compuesto del título **15** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto 21,21-dióxido de 31-ciclohexil-8-metoxi-22-metil-21-tia-1,13,20,22,25-pentaazaheptaciclo[23,2,2,1^{3,13},1^{12,15},1^{14,18},0^{3,5},0^{6,11}]dotriaconta-6,8,10,12(31),14(30),15,17-heptaeno-2,19-diona **11**, usando el intermedio **15d** en vez de ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-5-({[metil(2-piperazin-1-iletíl)amino]-sulfonil}carbamoil)-1,12b-dihidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-1a(2*H*)-carboxílico **11d**, produciendo 150 mg (34% de rendimiento) de un sólido cremoso; *m/z* 618 [M+H]⁺. 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 - 1,18 (m, 1 H) 1,19 - 1,31 (m, 2 H) 1,31 - 1,50 (m, 2 H) 1,62 - 1,78 (m, 2 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H) 1,93 - 2,10 (m, 2 H) 2,53 - 3,21 (m, 12 H) 3,31 - 3,67 (m, 4H) 3,86 (s, 3 H) 4,33 - 4,51 (m, 1 H) 4,99 - 5,16 (m, 1 H) 7,06 - 7,14 (m, 2 H) 7,17 (d, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,55 - 7,68 (m, 1 H) 7,77 (m, 1 H) 8,39 (m, 1 H).

Ejemplo 16 - síntesis del compuesto 16

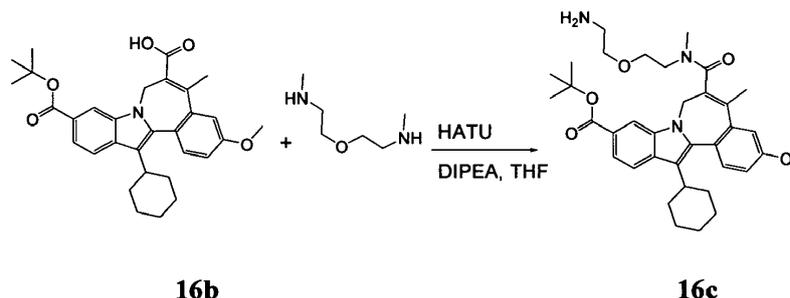


Etapas 1



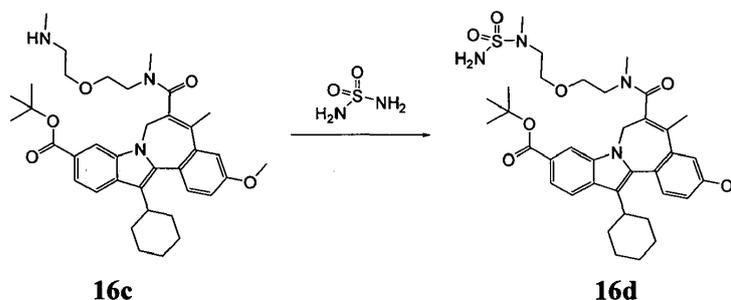
Una disolución de NaOH al 50% p/p en agua (9,31 g) se añadió a una disolución agitada de **16a** (3,0 g, 5,82 mmoles) en THF (100 ml) y MeOH (150 ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y subsiguientemente se diluyó con agua enfriada con hielo (150 ml). El pH de la disolución resultante se ajustó hasta 6 con HCl diluido. Se formó un precipitado que se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío para dar 3,17 g (89%) de **16b** como un polvo amarillento. El producto se usó sin ninguna purificación adicional en la etapa siguiente; *m/z* = 502 (M+H)⁺.

Etapa 2



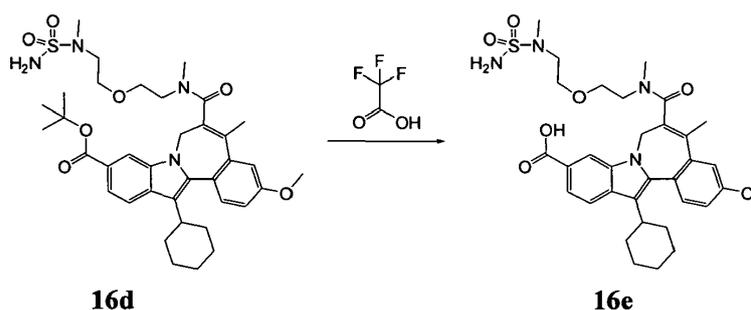
5 Se añadió HATU (3,6 g, 9,48 mmoles) bajo nitrógeno a una disolución agitada de **16b** (3,17 g, 6,32 mmoles), DIPEA (3,3 ml, 3 eq.) y 2,2'-oxis(*N*-metiletanamina) (3,34 g, 4 eq.) en 60 ml de THF seco. Después de 1 h, la mezcla de reacción se paralizó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc). La capa orgánica se secó sucesivamente (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró en agua, se filtró y se secó para dar 4,05 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto diana **16c**, usado directamente en la etapa siguiente: $m/z = 616$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

Etapa 3



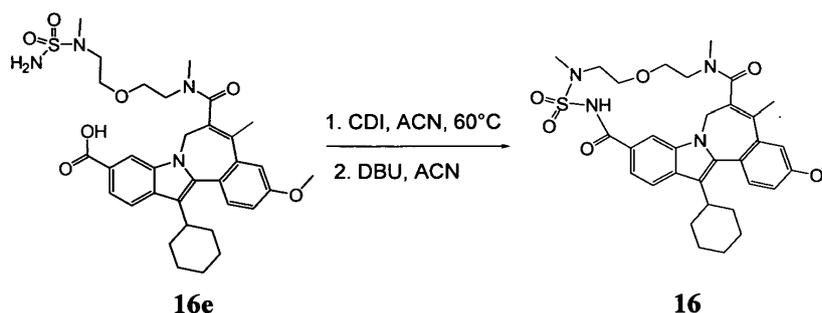
10 Una disolución de **16c** (3,90 g, 6,33 mmoles) y sulfamida (3,04 g, 6 eq.) en dioxano (100 ml) se puso a reflujo a 100°C toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se evaporó a vacío. El residuo se redisolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para dar 4,48 g (rendimiento cuantitativo) del producto **16d** deseado, usado directamente en la etapa siguiente: $m/z = 695$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

15 Etapa 4



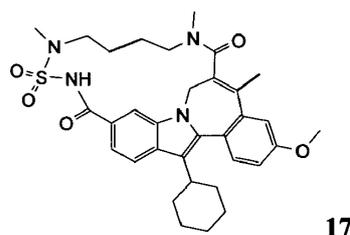
20 Se añadió TFA (14,7 g, 129 mmoles) a una disolución de **16d** (4,48 g, 6,45 mmoles) en diclorometano (50 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se trituró en éter, se filtró y se lavó con éter, después se purificó mediante cromatografía (gradiente EtOAc hasta EtOAc/EtOH, 9:1) para dar 3,05 g (68%) del producto deseado **16e**: $m/z = 639$ ($\text{M} + \text{H}^+$)

Etapa 5

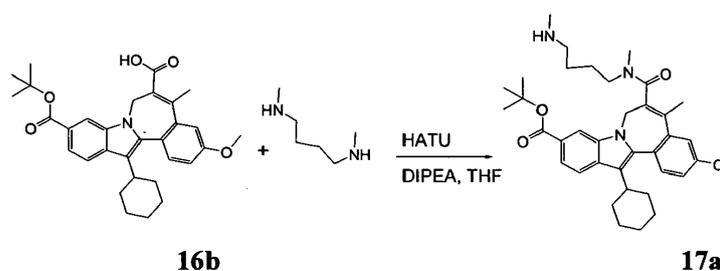


Se añadió carbonildiimidazol (1,07 g, 6,59 mmoles) a una disolución agitada de **16c** (3,05 mg, 4,39 mmoles) en ACN seco (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 h: se observó la conversión completa al intermedio imidazólico de acilo. La disolución resultante se enfrió hasta RT, se diluyó con ACN seco (300 ml), y se añadió DBU (1,34 g, 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo se redisolvió en DCM, se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (gradiente DCM hasta DCM/MeOH 9:1) proporcionó 930 mg (33%) del producto **16** del título como un polvo blanco: $m/z = 621$ (M + H)⁺, 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 - 1,31 (m, 1 H) 1,31 - 1,52 (m, 3 H) 1,69 - 1,81 (m, 2 H) 1,84 (s, 3 H) 1,88 - 2,13 (m, 7 H) 2,45 (d, J=14,87 Hz, 1 H) 2,76 - 2,92 (m, 1 H) 3,14 (s, 3 H) 3,40 (d, J=15,65 Hz, 1 H) 3,54 - 3,70 (m, 3 H) 3,81 - 3,90 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 4,03 - 4,18 (m, 1 H) 4,37 (d, J=14,67 Hz, 1 H) 4,64 - 4,80 (m, 2 H) 7,06 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,48 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,70 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 10,01 (s, 1 H)

Ejemplo 17 - síntesis del compuesto 17

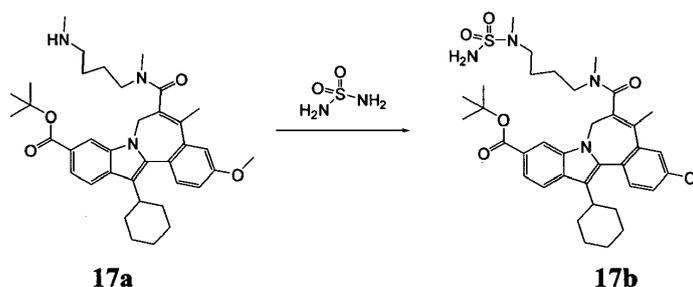


15 Etapa 1



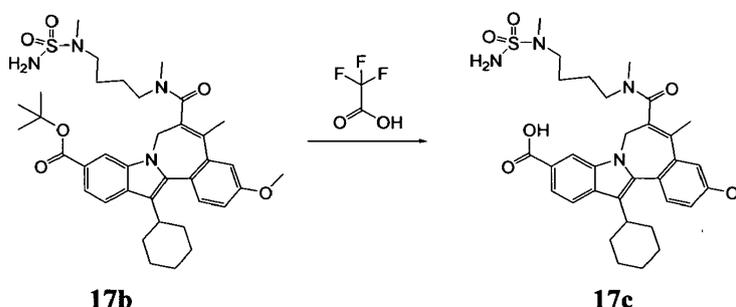
La síntesis del compuesto del título **17a** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **16c**, usando *N,N*-dimetilbutano-1,4-diamina en vez de 2,2'-oxibis(*N*-metiletanamina), produciendo 1,25 g (rendimiento cuant.) de un sólido blanco; m/z 600 [M+H]⁺.

20 Etapa 2



La síntesis del compuesto del título **17b** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **16d**, usando el compuesto **17a** en vez del compuesto **16c**, produciendo 1 g (54% de rendimiento) de un sólido ligeramente amarillo; m/z 679 $[M+H]^+$.

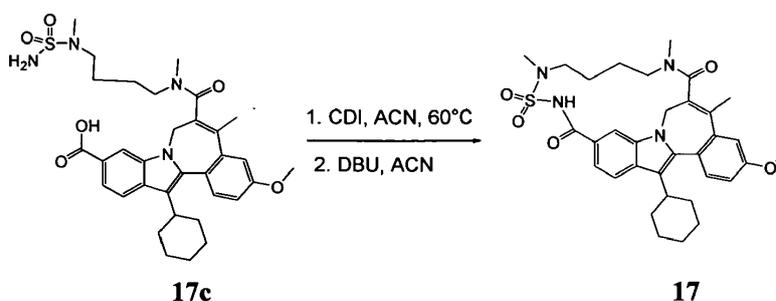
Etapa 3



5

La síntesis del compuesto del título **17c** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **16e**, usando el compuesto **17b** en vez del compuesto **16d**, produciendo 538 mg (62% de rendimiento) de un sólido ligeramente marrón; m/z 623 $[M+H]^+$.

Etapa 4

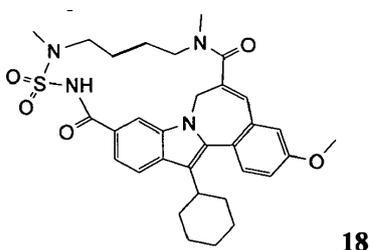


10

La síntesis del compuesto del título **17** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **16**, usando el compuesto **17c** en vez del compuesto **16e**, produciendo 70 mg (15% de rendimiento) de un sólido blanco; m/z 605 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 - 1,20 (m, 1 H) 1,22 - 1,79 (m, 13 H) 1,88 (s, 6 H) 2,40 - 2,47 (m, 1 H) 2,69 - 2,83 (m, 1 H) 2,92 - 3,14 (m, 4 H) 3,56 - 3,72 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,92 - 4,04 (m, 1 H) 4,26 (d, $J=14,67$ Hz, 1 H) 4,86 (d, $J=14,09$ Hz, 1 H) 7,18 (dd, $J=8,61, 2,15$ Hz, 1 H) 7,22 (d, $J=2,15$ Hz, 1 H) 7,46 - 7,57 (m, 2 H) 7,80 - 7,92 (m, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 11,39 (s a, 1 H)

15

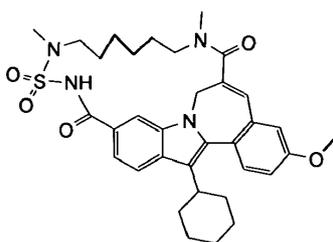
Ejemplo 18 - síntesis del compuesto 18



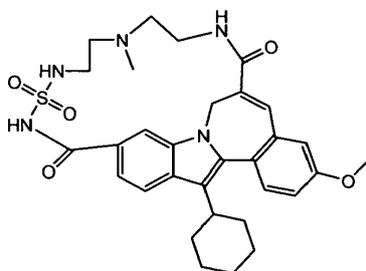
La síntesis del compuesto del título **18** se llevó a cabo siguiendo la etapa 4 del procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **17**, comenzando a partir del intermedio **1b** en vez de **16b**, y produciendo 0,5 g de un sólido blanco; m/z 591 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,01 - 1,19 (m, 1 H) 1,18 - 1,52 (m, 5 H) 1,54 - 1,79 (m, 4 H) 1,80 - 2,08 (m, 4 H) 2,42 - 2,48 (m, 1 H) 2,63 - 2,80 (m, 1 H) 2,93 (s, 3 H) 2,98 - 3,14 (m, 1 H) 3,43 - 3,75 (m, 5 H) 3,85 (s, 3 H) 4,43 (d, $J=14,87$ Hz, 1 H) 5,04 (d, $J=14,48$ Hz, 1 H) 6,84 (s a, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,18 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,45 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=8,41$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=8,41$ Hz, 1 H) 8,35 (s a, 1 H) 11,33 (s a, 1 H)

20

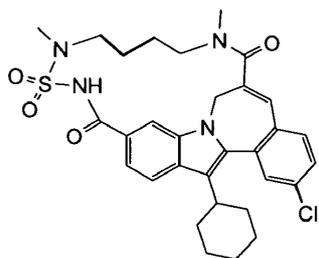
25 Ejemplo 19 - síntesis del compuesto 19

**22**

La síntesis del compuesto del título **22** se llevó a cabo siguiendo la etapa 5 del procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **1**, usando *N*¹,*N*⁶-dimetilhexano-1,6-diamina en vez de 2,2'-oxibis(*N*-metiletanamina) en etapa 2, y produciendo 50 mg de un sólido blanco; *m/z* 619 [M+H]⁺. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,00 - 1,64 (m, 11 H) 1,66 - 1,87 (m, 3 H) 1,87 - 2,15 (m, 4H) 2,47 (s, 3 H) 2,66 - 2,91 (m, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 3,25 - 3,33 (m, 1 H) 3,33 - 3,45 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,09 - 4,25 (m, 1 H) 4,39 (d, *J*=14,28 Hz, 1 H) 5,14 (d, *J*=14,48 Hz, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,06 (dd, *J*=8,61, 2,15 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,81 - 7,96 (m, 2 H) 8,94 (s a, 1 H)

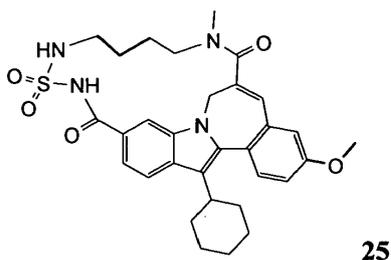
Ejemplo 23 - síntesis del compuesto 23**23**

La síntesis del compuesto del título **23** se llevó a cabo siguiendo la etapa 5 del procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **1**, usando *N*¹,*N*²-dimetil-*N*¹-(2-(metilamino)etil)etano-1,2-diamina en vez de 2,2'-oxibis(*N*-metiletanamina) en etapa 2, y produciendo 20 mg de un sólido blanco; *m/z* 592 [M+H]⁺. 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,04 (d, *J*=5,87 Hz, 1 H) 1,06 - 1,22 (m, 1 H) 1,27 - 1,51 (m, 3 H) 1,60 - 1,78 (m, 2 H) 1,80 - 1,92 (m, 1 H) 1,92 - 2,07 (m, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,27 - 2,41 (m, 1 H) 2,69 - 2,83 (m, 2 H) 2,83 - 2,97 (m, 2 H) 3,01 - 3,15 (m, 2 H) 3,17 - 3,28 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,21 (d, *J*=15,65 Hz, 1 H) 5,54 (d, *J*=15,65 Hz, 1 H) 7,11 - 7,25 (m, 2H) 7,35 (s, 1 H) 7,47 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 7,70 - 7,83 (m, 1 H) 8,32 (s a, 1 H) 8,37 - 8,50 (m, 1 H)

Ejemplo 24 - síntesis del compuesto 24**24**

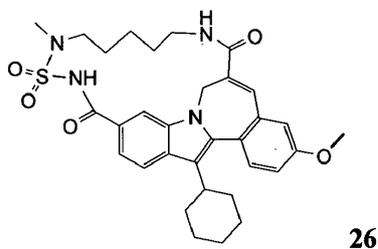
La síntesis del compuesto del título **24** se llevó a cabo siguiendo la etapa 4 del procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **17**, comenzando a partir del intermedio ácido 10-(*tert*-butoxicarbonil)-2-cloro-13-ciclohexil-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-carboxílico **24b** en vez de ácido 10-(*tert*-butoxicarbonil)-13-ciclohexil-3-metoxi-5-metil-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-carboxílico **16b**, y produciendo 0,25 g de un sólido blanco; *m/z* 595 [M+H]⁺. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,25 - 1,5 (m, 4 H) 1,5 - 1,8 (m, 4 H) 1,9 - 2,1 (m, 4 H) 1,8 (s., 3 H) 2,8-2,13 (m, 3 H) 2,5 - 2,6 (m, 2 H) 3,2 (s, 3 H) 3,6 (s a, 1 H) 4,1 (s a, 1H) 4,45 (d, *J*=15 Hz, 1 H) 5 (d, *J*=15 Hz, 1 H) 6,6 (s, 1 H) 7,25 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H) 7,4 (dd, *J*=8,5, *J*=2,5 Hz, 1 H) 7,5-7,6 (m, 2H) 7,69 (s, 1 H) 7,9 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H) 9,1 (s a, 1 H)

Ejemplo 25 - síntesis del compuesto 25

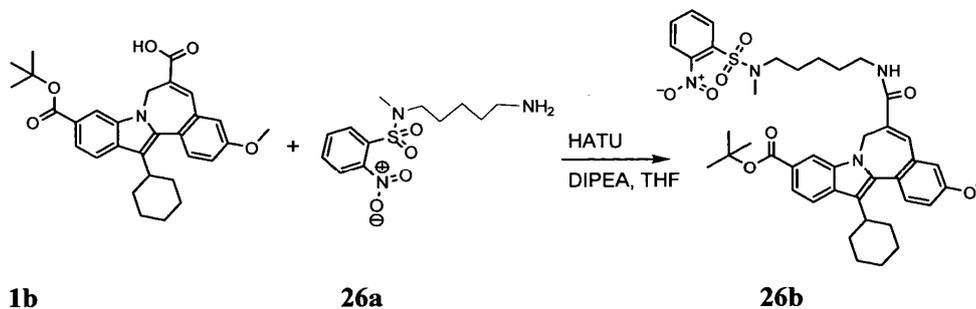


La síntesis del compuesto del título **25** se llevó a cabo siguiendo la etapa 5 del procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **10**, comenzando a partir del intermedio 13-ciclohexil-3-metoxi-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6,10-dicarboxilato de 10-*tert*-butilo y 6-metilo **1a** en vez de 8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-1a,5(2*H*)-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo y 1a-metilo **8a**, y produciendo 45 mg de un sólido blanco; m/z 577[M+H]⁺. 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 - 1,19 (m, 1 H) 1,25 - 1,49 (m, 4 H) 1,49 - 2,29 (m, 10 H) 2,67 - 2,82 (m, 1 H) 2,84 - 3,04 (m, 1 H) 3,05 - 3,24 (m, 1 H) 3,48 - 3,72 (m, 5 H) 3,86 (s, 3 H) 4,42 (d, $J=14,67$ Hz, 1 H) 5,00 (d, $J=14,28$ Hz, 1 H) 6,84 (s a, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,18 (d, $J=8,41$ Hz, 1 H) 7,47 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=8,41$ Hz, 1 H) 7,75 - 7,92 (m, 1 H) 8,19 - 8,41 (m, 1 H) 11,27 (s a, 1 H)

10 Ejemplo 26 - síntesis del compuesto 26

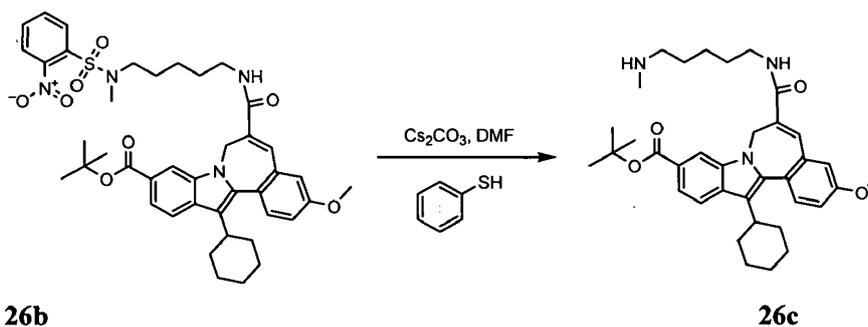


Etapa 1



Una disolución de 606 mg (1,24 mmoles) de **1b**, 410 mg (1,1 eq.) de **26a**, 710 mg (1,5 eq.) de HATU y 0,65 ml (3 eq.) de diisopropilamina en DMF seca (10 ml) se agitó a RT durante 1 h. La RM se diluyó entonces con agua, y el precipitado amarillo resultante se separó por filtración, se lavó con agua, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente DCM hasta DCM/MeOH al 0,5%) para dar un rendimiento cuantitativo del producto deseado **26b** como un polvo amarillo; m/z 771 [M+H]⁺.

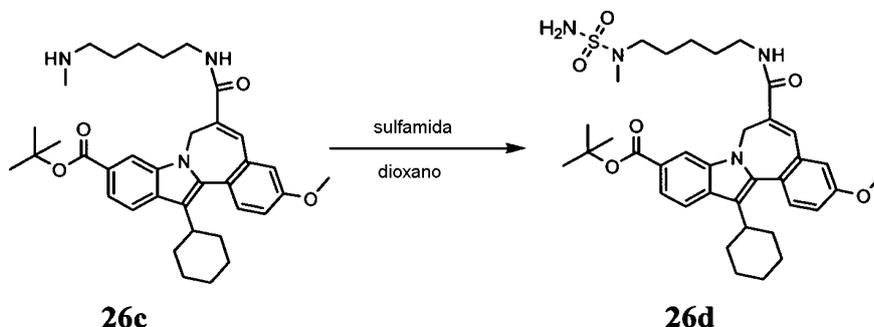
Etapa 2



20

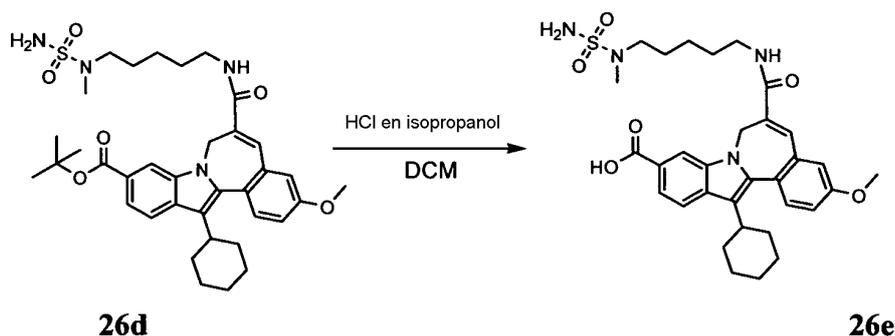
A una disolución de 1,1 g (1,44 mmoles) de **26b** y tiofenol (0,32 g, 2 eq.) en DMF seca (15 ml) se añadió carbonato de cesio (0,94 g, 2 eq.) a RT. Después de 2 h, la RM se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM hasta DCM/NH₃ en MeOH 85/15) para dar 0,77 g (90% de rendimiento) de **26c** como un polvo amarillo; *m/z* 586 [M+H]⁺.

Etapa 3



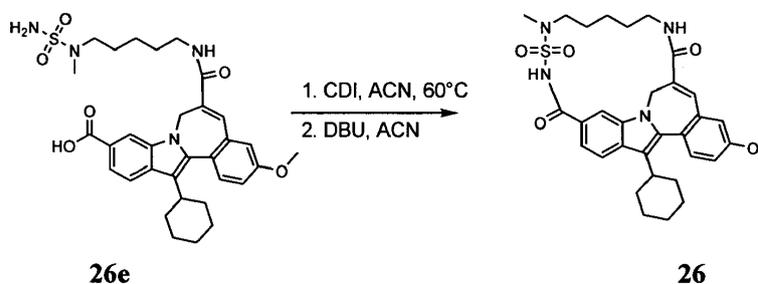
Una mezcla de **26c** (0,72 g, 1,23 mmoles) y sulfamida (0,35 g, 3 eq.) en dioxano (15 ml) se puso a refluxo hasta su terminación (~7 h). La RM se concentró entonces a vacío, y el residuo se trituró en DCM. El precipitado resultante de sulfamida en exceso se separó por filtración. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM hasta DCM/MeOH 1%) para dar 776 mg (95% de rendimiento) del producto deseado **26d** como un polvo amarillo claro; *m/z* 665 [M+H]⁺.

Etapa 4



Una disolución de **26d** (0,72 g, 1,086 mmoles) en 10 ml de HCl en isopropanol y 5 ml de DCM se agitó a RT durante 3 h. La RM se concentró entonces a vacío, y el residuo se trituró en éter dietílico. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con éter y se secó en un horno de vacío toda la noche para dar 661 mg (97% de rendimiento) del producto deseado **26e** como un polvo amarillo claro; *m/z* 609 [M+H]⁺.

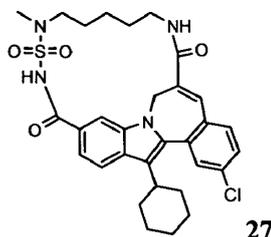
Etapa 5



Una disolución de **26e** (0,6 g, 0,971 mmoles) y CDI (0,205 g, 1,3 eq.) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 60°C hasta la formación completa del intermedio acilimidazólico (~1 h). La RM se diluyó entonces con 20 ml de acetonitrilo, y se añadió DBU (0,296 g, 2 eq.) a RT. La RM se agitó a RT hasta su terminación, después se concentró. El residuo se redisolvió en agua, y después se añadió ácido acético hasta pH 2. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM hasta DCM/MeOH 5%) para dar 0,315 g (55% de rendimiento) del producto deseado **26** como un polvo ligeramente amarillo; *m/z* 591 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 - 2,09 (m, 16 H) 2,71 - 2,84 (m, 1 H) 2,94 (s, 3 H) 3,01 - 3,18 (m, 2 H) 3,19 -

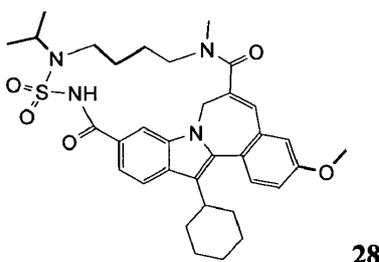
3,31 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,25 (d, $J=15,06$ Hz, 1 H) 5,52 (d, $J=15,26$ Hz, 1 H) 7,16 - 7,26 (m, 2H) 7,32 - 7,44 (m, 2 H) 7,54 (d, $J=9,19$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,40 - 8,51 (m, 1 H) 11,61 (br. s., 1 H)

Ejemplo 27 - síntesis del compuesto 27



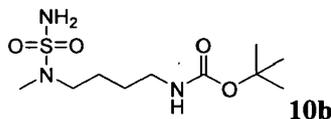
5 La síntesis del compuesto del título **27** se llevó a cabo siguiendo la etapa 5 del procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **26**, comenzando a partir del intermedio ácido 10-(*terc*-butoxicarbonil)-2-cloro-13-ciclohexil-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-carboxílico **24b** en vez de ácido 10-(*terc*-butoxicarbonil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-carboxílico **1b**, y produciendo 85 mg de un sólido amarillo; m/z 596 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,21 - 1,5 (m, 10 H) 1,75 - 1,8 (m, 2 H) 1,9 - 2,1 (m, 4 H) 2,75 (s a, 1 H) 3,01 (s, 3 H) 3,1 - 3,2 (m, 2 H) 3,5 - 3,6 (m, 2 H) 4,23 (dd, $J=15,28, 1,27$ Hz, 1 H) 5,6 (d, $J=15,28$ Hz, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,5-7,6 (m, 3 H) 7,65 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 7,9 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 8,64 (s a, 1 H)

Ejemplo 28 - síntesis del compuesto 28



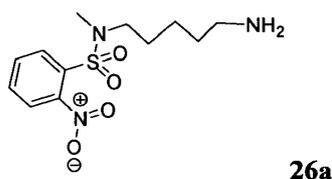
15 La síntesis del compuesto del título **28** se llevó a cabo siguiendo la etapa 5 del procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **10**, comenzando a partir del intermedio 13-ciclohexil-3-metoxi-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6,10-dicarboxilato de 10-*terc*-butilo y 6-metilo **1a** en vez de 8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-1a,5(2*H*)-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo y 1a-metilo **8a**, y usando *N*-[4-(metilamino)butil]-*N*-(1-metiletil)sulfamida **28a** en vez de *N*-(4-aminobutil)-*N*-metilsulfamida **10b**, y produciendo 50 mg del producto deseado **28**; m/z 619 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,05 - 1,15 (m, 1 H) 1,18 (d, $J=6,65$ Hz, 3 H) 1,25 (d, $J=6,46$ Hz, 3 H) 1,28 - 1,51 (m, 4 H) 1,53 - 2,31 (m, 13 H) 2,67 - 2,85 (m, 1 H) 3,01 - 3,19 (m, 1 H) 3,51 - 3,73 (m, 1H) 3,89 (s, 3 H) 3,95 - 4,15 (m, 1 H) 4,42 (d, $J=14,48$ Hz, 1 H) 4,52 - 4,72 (m, 1 H) 5,01 (d, $J=14,48$ Hz, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 7,05 (d, $J=8,41$ Hz, 1 H) 7,52 (d, $J=8,41$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,77 - 7,99 (m, 2 H) 9,42 (s a, 1 H)

Ejemplo 29 - síntesis del compuesto 10b

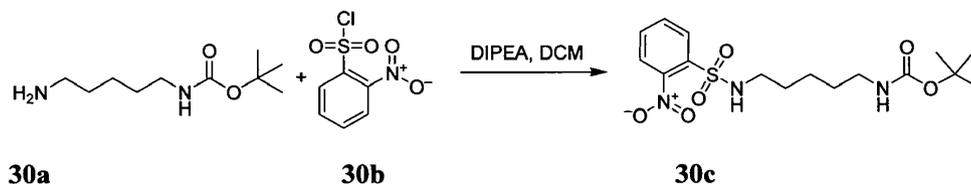


25 Una mezcla de 4-(metilamino)butilcarbamato de *terc*-butilo (4 g, 19,77 mmoles) y diamida sulfúrica (7,6 g, 4 eq.) en dioxano (10 ml) se calentó a 100°C en un horno de microondas durante 30 minutos. La RM se concentró entonces a vacío, y se añadió DCM. El precipitado blanco resultante de diamida sulfúrica en exceso se separó por filtración, y el filtrado se lavó sucesivamente con HCl diluido, después con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La trituración en éter diisopropílico produjo 3,55 g (64% de rendimiento) de 4-(metil(sulfamoil)amino)butilcarbamato de *terc*-butilo **10b** como un sólido blanco; m/z 282 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30 - síntesis del compuesto 26a

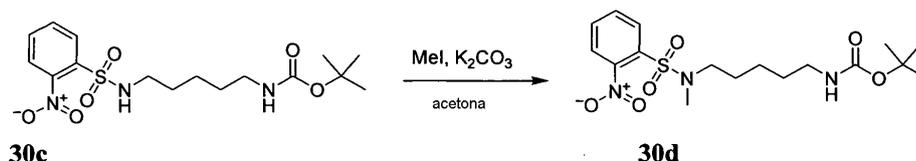


Etapa 1



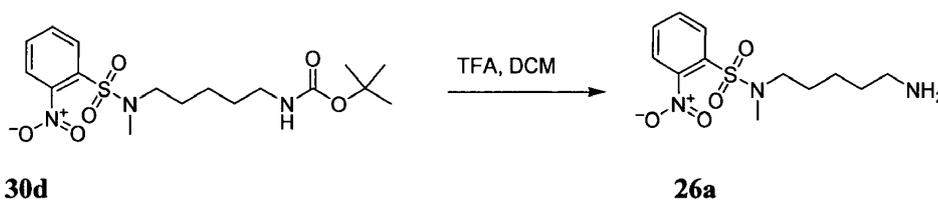
5 A una disolución de 5-aminopentilcarbamato de *tert*-butilo **30a** (20 g, 99 mmoles) y cloruro de 2-nitrobenzo-1-sulfonilo **30b** (23 g, 1,05 eq.) en DCM (200 ml) se añadió gota a gota diisopropiletilamina (19,2 g, 1,5 eq.) a 0°C. Tras agitar a RT toda la noche, la RM se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de ácido cítrico, después con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La trituración en éter diisopropílico produjo 32,61 g (85% de rendimiento) de 5-(2-nitrofenilsulfonamido)pentilcarbamato de *tert*-butilo **30c** como un sólido blanco; m/z 388 $[M+H]^+$.

10 Etapa 2



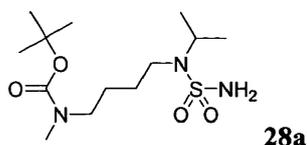
15 A una mezcla de 5-(2-nitrofenilsulfonamido)pentilcarbamato de *tert*-butilo **30c** (32,61 g, 84 mmoles) y carbonato de potasio (13,96 g, 1,2 eq.) en acetona (300 ml) se añadió yoduro de metilo (5,5 ml, 1,05 eq.). Tras agitar a RT toda la noche, se añadieron más yoduro de metilo (1 eq.) y carbonato de potasio (0,6 eq.), y la RM se agitó a RT hasta su terminación. La RM se diluyó entonces con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La trituración en éter diisopropílico produjo 31,59 g (93% de rendimiento) de 5-(*N*-metil-2-nitrofenilsulfonamido)pentilcarbamato de *tert*-butilo **30d** como un sólido blanco; m/z 402 $[M+H]^+$.

Etapa 3

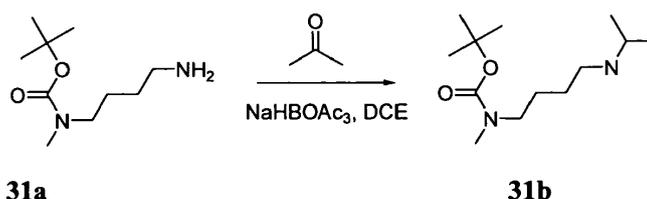


20 Una disolución de 5-(*N*-metil-2-nitrofenilsulfonamido)pentilcarbamato de *tert*-butilo **30d** (31,5 g, 79 mmoles) y ácido trifluoroacético (29,2 ml, 5 eq.) en DCM (300 ml) se agitó a RT hasta su terminación (~ 16 h). La RM se concentró entonces a vacío, se redisolvió en DCM, se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 veces), después con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La trituración en éter diisopropílico produjo 23,7 g (rendimiento cuantitativo) de *N*-(5-aminopentil)-*N*-metil-2-nitrobenzenosulfonamida **26a** como un sólido ligeramente amarillo; m/z 302 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31 - síntesis del compuesto 28a

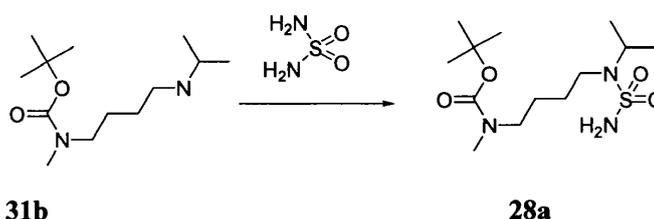


Etapa 1



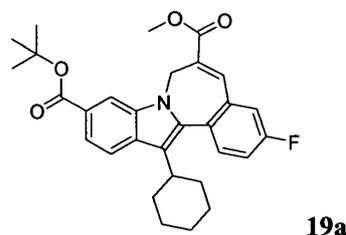
Una mezcla de 4-aminobutil(metil)carbamato de *tert*-butilo **31a** (287 mg, 1,42 mmoles), acetona (75 mg, 1,29 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (383 mg, 1,8 mmoles) se agitó bajo nitrógeno a RT hasta su terminación. La RM se concentró entonces, se diluyó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con éter (2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 200 mg (63% de rendimiento) del producto deseado 4-(isopropilamino)butil(metil)carbamato de *tert*-butilo **31b**, usado sin purificación adicional en la etapa siguiente; m/z 245 $[M+H]^+$.

Etapla 2

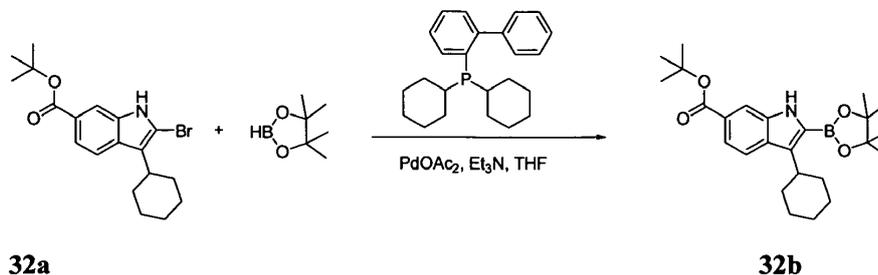


Una mezcla de 4-(isopropilamino)butil(metil)carbamato de *tert*-butilo **31b** (3,38 g, 13,8 mmoles) y diamida sulfúrica (3,99 g, 3 eq.) en dioxano (10 ml) se calentó a 110°C en un horno de microondas durante 60 minutos. La RM se concentró entonces a vacío, y se añadió DCM. El precipitado blanco resultante de diamida sulfúrica en exceso se separó por filtración, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM hasta DCM/MeOH 20%) para dar 1,7 g (38% de rendimiento) del producto deseado 4-(isopropil(sulfamoil)amino)butil(metil)carbamato de *tert*-butilo **28a**; m/z 324 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32 - síntesis del compuesto 19a

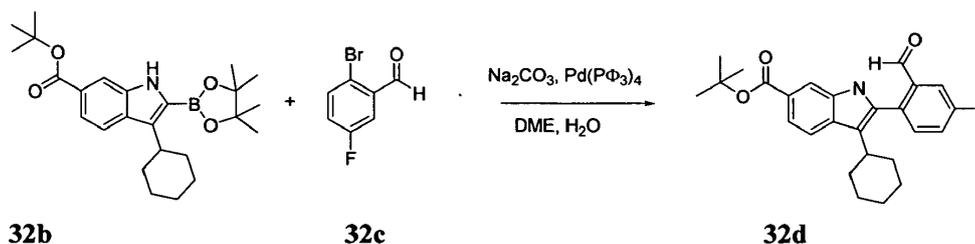


Etapla 1



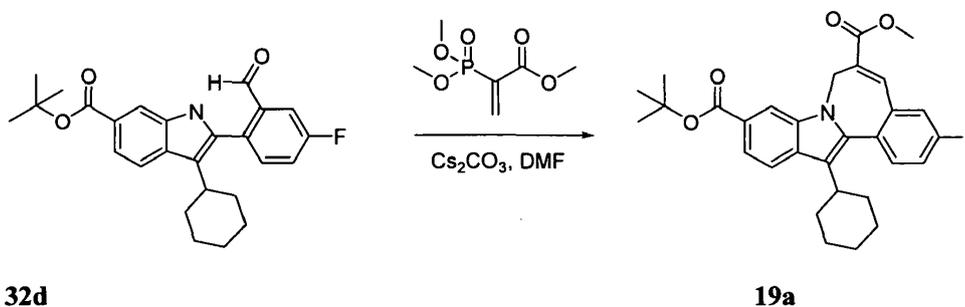
Una mezcla de 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de *tert*-butilo **32a** (5 g, 13,22 mmoles, sintetizado como se describe en el documento US 2007270406 A1), pinacolborano (5,75 ml, 3 eq.) y trietilamina (7,35 ml, 4 eq.) en THF (50 ml) se agitó a RT durante 3 h. Después se añadieron acetato de paladio (90 mg, 0,03 eq.) y bifenil-2-ildiciclohexilfosfina (556 mg, 0,12 eq.), y la RM se calentó a 80°C durante 2h. La mezcla de reacción se dejó enfriar entonces hasta RT y se vertió en una disolución de NH_4Cl acuoso, después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de acetato de etilo en heptano para dar 3,5 g (70% de rendimiento) del producto deseado 3-ciclohexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-carboxilato de *tert*-butilo **32b**; m/z 426 $[M+H]^+$.

Etapla 2



A una mezcla de 3-ciclohexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-carboxilato de *tert*-butilo **32b** (2,77 g, 6,5 mmoles) y 2-bromo-5-fluorobenzaldehído **32c** (1,58 g, 1,2 eq.) en DME (40 ml) se añadió una disolución de carbonato de sodio (2,07 g, 3 eq.) en agua (15 ml). La mezcla resultante se inundó entonces con nitrógeno a RT durante 10 minutos. Tras la adición de tetraquis trifenilfosfina paladio (376 mg, 0,05 eq.), la RM se calentó a 70°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar entonces hasta RT y se vertió en agua, después se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se recrystalizó en éter di-isopropílico/heptano para dar 2 g (73% de rendimiento) del producto deseado 3-ciclohexil-2-(4-fluoro-2-formilfenil)-1H-indol-6-carboxilato de *tert*-butilo **32d** como un sólido blanco; *m/z* 422 [M+H]⁺.

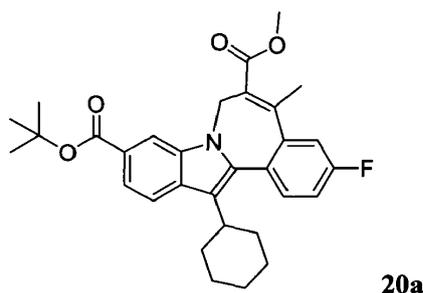
10 Etapa 3



Una mezcla de 3-ciclohexil-2-(4-fluoro-2-formilfenil)-1H-indol-6-carboxilato de *tert*-butilo **32d** (2 g, 4,75 mmoles), carbonato de cesio (1,85 g, 1,2 eq.) y 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (16,475 ml, disolución 0,36 M en tolueno, 1,25 eq.) en DMF (80 ml) se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar entonces hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó entonces sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando heptanos/diclorometano para dar 2 g (86% de rendimiento) del producto deseado 13-ciclohexil-3-fluoro-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxilato de 10-*tert*-butilo y 6-metilo **19a**; *m/z* 490 [M+H]⁺.

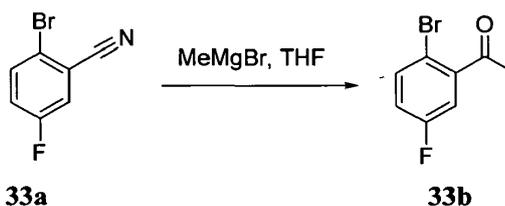
15

Ejemplo 33 - síntesis del compuesto 20a



20

Etapa 1

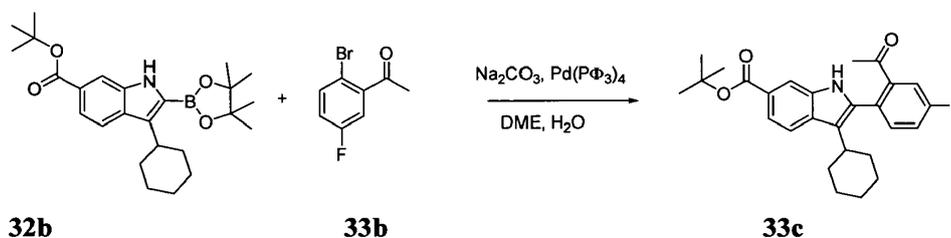


A una disolución de 2-bromo-5-fluoro-benzonitrilo **33a** (10 g, 50 mmoles) en seco tetrahidrofurano (100 ml) bajo nitrógeno se añadió bromuro de metilmagnesio (3,2 M en éter, 19 ml, 60,0 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas.

25

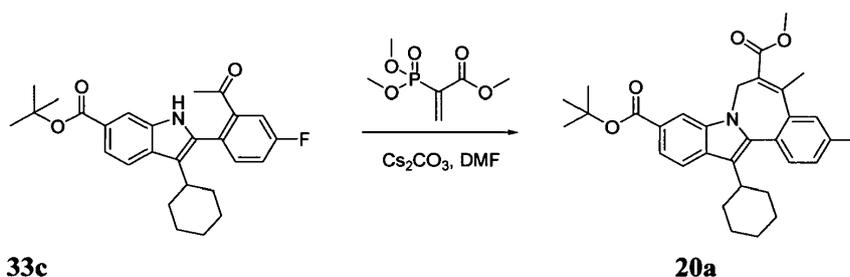
- La RM se enfrió entonces hasta RT, se vertió en una disolución 2 N de HCl (100 ml) y después se diluyó con metanol (100 ml). La disolución verde resultante se concentró en un baño de vapor durante 1 h, en cuyo momento los disolventes orgánicos se han eliminado, y el producto bruto ha precipitado. La mezcla de reacción se extrajo entonces con acetato de etilo, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando heptano y diclorometano para dar 4,88 g (45% de rendimiento) del producto deseado 1-(2-bromo-5-fluorofenil)etanona **33b** como un aceite rosa; *m/z* 218 [M+H]⁺.

Etapa 2



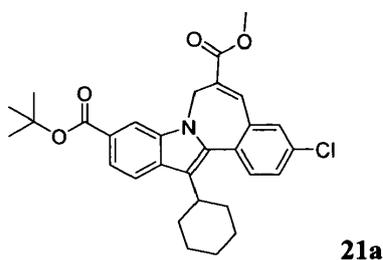
- El producto del título, 2-(2-acetil-4-fluorofenil)-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de *tert*-butilo **33c**, se sintetizó siguiendo el procedimiento dado a conocer para la síntesis de 3-ciclohexil-2-(4-fluoro-2-formilfenil)-1H-indol-6-carboxilato de *tert*-butilo **32d**, usando 1-(2-bromo-5-fluorofenil)etanona **33b** en vez de 2-bromo-5-fluorobenzaldehído **32c**, y se obtuvo con 65% de rendimiento como un sólido blanco; *m/z* 436 [M+H]⁺.

Etapa 3

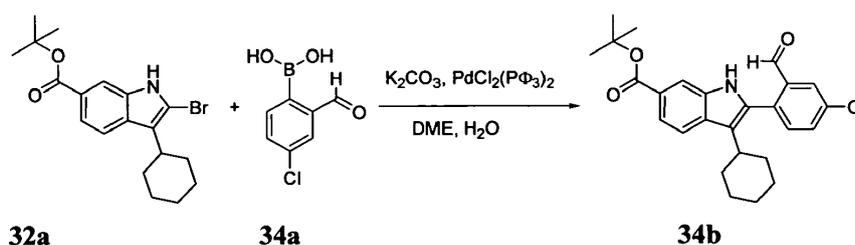


- El producto del título 13-ciclohexil-3-fluoro-5-metil-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxilato de 10-*tert*-butilo y 6-metilo **20a** se sintetizó siguiendo el procedimiento dado a conocer para la síntesis de 13-ciclohexil-3-fluoro-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6,10-dicarboxilato de 10-*tert*-butilo y 6-metilo **19a**, usando 2-(2-acetil-4-fluorofenil)-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de *tert*-butilo **33c** en vez de 3-ciclohexil-2-(4-fluoro-2-formilfenil)-1H-indol-6-carboxilato de *tert*-butilo **32d**, y se obtuvo con 11% de rendimiento como un sólido blanco; *m/z* 504 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 34 - síntesis del compuesto 21a



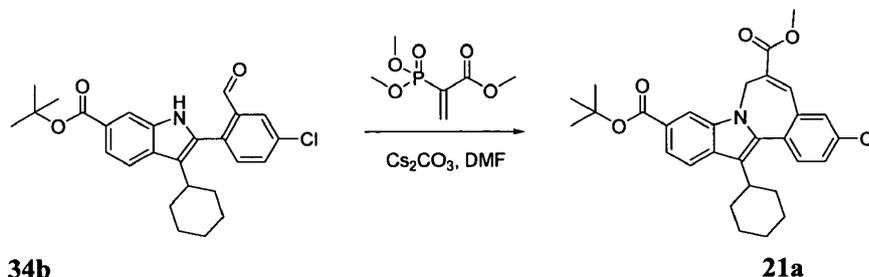
Etapa 1



- El derivado de bromoindol **32a** (5 g, 13,22 mmoles), ácido 4-cloro-2-formilfenilborónico **34a** (3,17 g, 17,18 mmoles) y carbonato de potasio (4,20 g, 30,4 mmoles) se disolvieron en 100 ml de 1,2-dimetoxietano (80 ml)/agua (20 ml) 4/1,

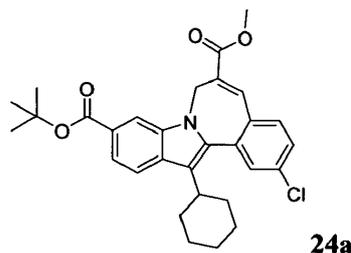
5 y la disolución obtenida se inundó a conciencia con argón. Después se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,464 g, 0,661 mmoles), y la reacción se calentó hasta 63°C bajo argón durante 3 h. La reacción se diluyó entonces con EtOAc, se lavó con agua y con NaHCO₃ ac. sat., se secó (salmuera, sulfato) y se evaporó. El residuo se separó por filtración y se secó para producir 4,97 g (86% de rendimiento) del producto deseado 2-(4-cloro-2-formilfenil)-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de *tert*-butilo **34b**; *m/z* 437 [M+H]⁺.

Etapa 2



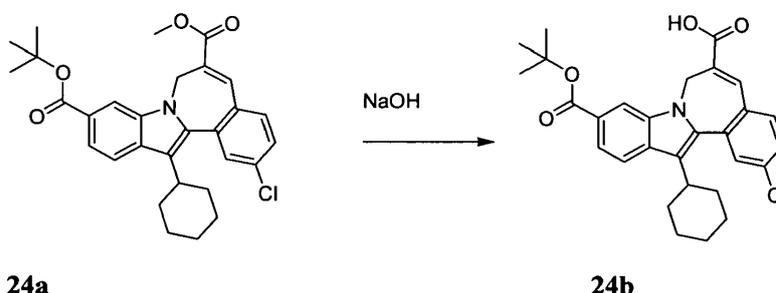
10 El derivado de indol **34b** (4,95 g, 11,30 mmoles) y carbonato de cesio (4,42 g, 13,56 mmoles) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (seca) (50 ml), y se añadió 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (3,23 g, 14,13 mmoles). La RM se agitó a 65°C durante 2 h. Después se enfrió hasta rt y se goteó en 300 ml de agua agitada vigorosamente. El sólido amarillento resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para producir 5,40 g (94% de rendimiento) del producto deseado 3-cloro-13-ciclohexil-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6,10-dicarboxilato de 10-*tert*-butilo y 6-metilo **21a**, usado sin purificación adicional en la etapa siguiente; *m/z* 507 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 35 - síntesis del compuesto 24a**



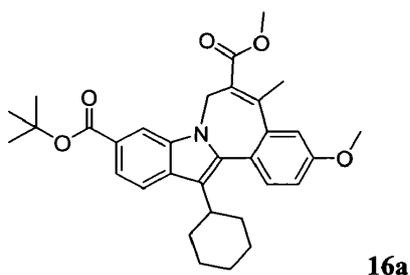
20 El compuesto del título **24a** se sintetizó siguiendo la etapa 2 del procedimiento dado a conocer para la síntesis de 3-cloro-13-ciclohexil-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6,10-dicarboxilato de de 10-*tert*-butilo y 6-metilo **21a**, usando ácido 5-cloro-2-formilfenilborónico en la primera etapa, en vez de ácido 4-cloro-2-formilfenilborónico **34a**, y se obtuvo con un rendimiento global de 70% como un sólido amarillento; *m/z* 507 [M+H]⁺.

Ejemplo 36 - síntesis del compuesto 24b

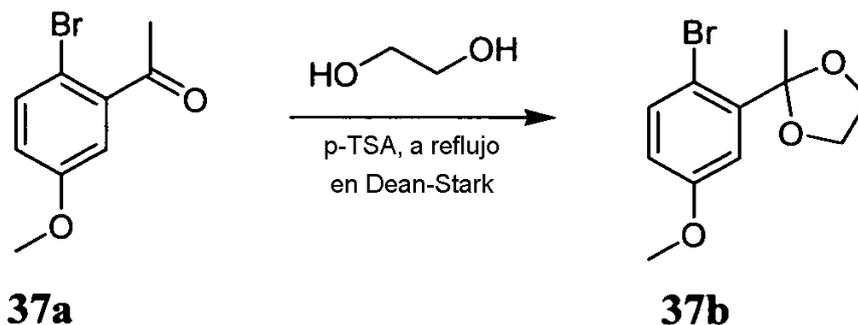


25 **[0375]** Una disolución de NaOH (6,38 g) en 25 ml de agua se añadió a una disolución agitada del derivado de indol **24a** en THF (100 ml) y MeOH (150 ml). Después de 1 hora la reacción se concentró a presión reducida, después se diluyó con agua enfriada con hielo (150 ml). El pH de la disolución resultante se ajustó hasta 6 con HCl después se extrajo con diclorometano y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó después el residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando DCM/MeOH como eluyente para dar 1,7 g (87% de rendimiento) de un sólido amarillento; *m/z* 492 [M+H]⁺.

Ejemplo 37 - síntesis del compuesto 16a

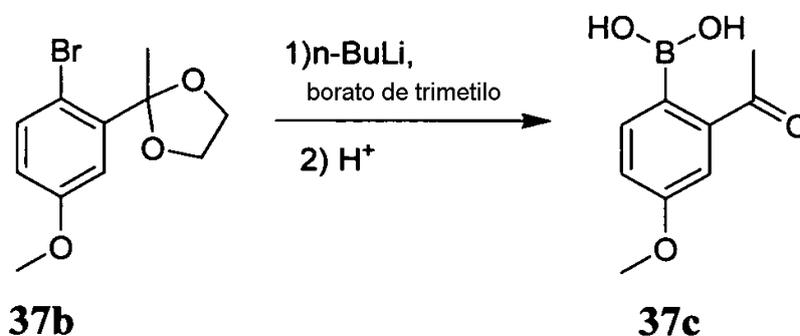


Etapa 1



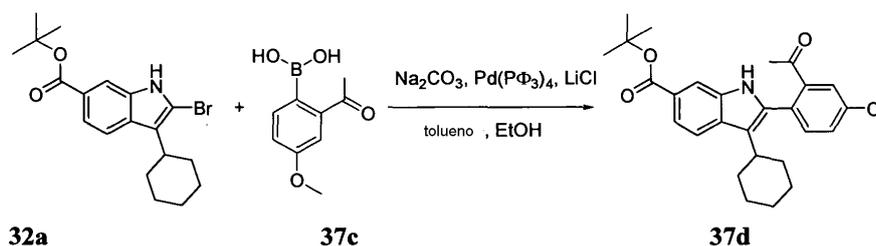
5 Se añadieron etano-1,2-diol (4,06 g) y Tos-OH (0,41 g) a una disolución de 1-(2-bromo-5-metoxifenil)etanona **37a** (5 g) en tolueno (950 ml). La disolución se calentó a reflujo con agitación en un matraz de fondo redondo de 3 bocas ajustado con un receptor Dean-Stark durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, y se añadió una disolución de carbonato de sodio (1 M, 50 ml). La mezcla se agitó y se formaron dos fases. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío para producir 6,5 g (rendimiento cuantitativo) del producto deseado 2-(2-bromo-5-metoxifenil)-2-metil-1,3-dioxolano **37b** como un sólido blanco.

Etapa 2



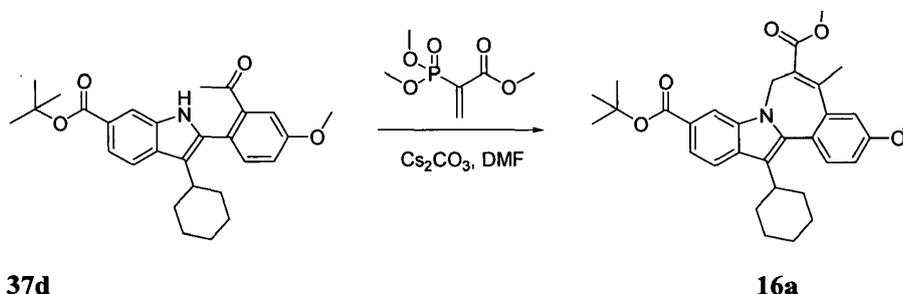
15 El derivado de bromo **37b** (6 g) se disolvió en THF seco (60 ml), y la disolución se enfrió hasta -78°C . Después se añadió n-BuLi (16,5 ml) cuidadosamente a tal velocidad que la temperatura no superó -60°C . Después de 1 h, se añadió $\text{B}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ (6,2 g) cuidadosamente gota a gota -78°C . Después de que se añadió todo, el baño de enfriamiento se retiró. La mezcla se agitó a 0°C durante 2,5 h, después se añadió HCl 2 N (60 ml), y la RM se agitó a r.t. durante 2 h. El disolvente orgánico se eliminó entonces a vacío, y la capa acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío para dar 3 g del producto deseado ácido 2-acetil-4-metoxifenilborónico **37c**.

20 Etapa 3



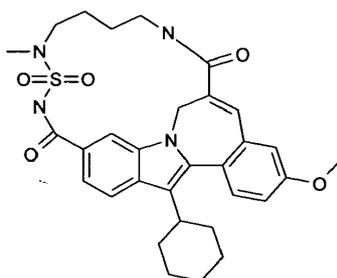
El producto del título 2-(2-acetil-4-metoxifenil)-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de *tert*-butilo **37d** se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al que se usó para la síntesis de 2-(4-cloro-2-formilfenil)-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de *tert*-butilo **34b**, usando ácido 2-acetil-4-metoxifenilborónico **37c** en vez de ácido 4-cloro-2-formilfenilborónico **34a**.

5 Etapa 4



10 El producto del título 13-ciclohexil-3-metoxi-5-metil-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6,10-dicarboxilato de 10-*tert*-butilo y 6-metilo **16a** se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al usado para la síntesis de 13-ciclohexil-3-fluoro-5-metil-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6,10-dicarboxilato de 10-*tert*-butilo y 6-metilo **20a**, usando 2-(2-acetil-4-metoxifenil)-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de *tert*-butilo **37d** en vez de 2-(2-acetil-4-fluorofenil)-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de *tert*-butilo **33c**.

Ejemplo 38 - síntesis del compuesto 38

**38**

15 La síntesis del compuesto del título **38** se llevó a cabo siguiendo la etapa 5 del procedimiento dado a conocer para la síntesis del compuesto **10**, comenzando a partir del intermedio éster 10-*tert*-butílico y éster 6-metílico del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-7*H*-benzo[3,4]azepino[1,2-*a*]indol-6,10-dicarboxílico **1a** en vez de 8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropano[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-1a,5(2*H*)-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo y 1a-metilo **8a**, y produciendo 60 mg de un sólido beige; *m/z* 577 [M+H]⁺.

Ejemplo 39 - Actividad de compuestos de fórmula (I)

20 Ensayo de replicón

Los compuestos de fórmula (I) se examinaron para determinar la actividad en la inhibición de la replicación del ARN del HCV en un ensayo celular. El ensayo demostró que los compuestos de fórmula (I) inhibieron una línea celular de replicación celular funcional del HCV, también conocida como replicones del HCV. El ensayo celular se basó en una construcción de expresión bicistrónica, como describen Lohmann et al. (1999) Science vol. 285 p. 110-113, con modificaciones descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624, en una estrategia de selección de múltiples dianas. En esencia, el método fue el siguiente.

El ensayo utilizó la línea celular establemente transfectada Huh-7 luc/neo (de aquí en adelante denominada Huh-Luc). Esta línea celular alberga un ARN que codifica una construcción de expresión bicistrónica que comprende las regiones de tipo salvaje NS3-NS5B del HCV tipo 1b traducidas desde un sitio de entrada de ribosoma interno (IRES) del virus de la encefalomiocarditis (EMCV), precedidas por una porción informadora (FfL-luciferasa) y una porción marcadora seleccionable (neo^R, neomicina fosfotransferasa). La construcción está bordeada por NTR (regiones no traducidas) 5' y 3' del HCV tipo 1b. El cultivo continuado de las células de replicón en presencia de G418 (neo^R) es dependiente de la replicación del ARN del HCV. Las células de replicón establemente transfectadas que expresan el ARN del HCV, el cual se replica de manera autónoma y en altos niveles, y que codifica, entre otros, a la luciferasa, se usan para detectar los compuestos antivirales.

Las células de replicón se colocaron en placas de 384 pocillos en presencia de los compuestos de ensayo y de control, los cuales se añadieron en distintas concentraciones. Después de una incubación de tres días, la replicación

del HCV se midió evaluando la actividad de luciferasa (usando sustratos y reactivos de ensayo estándar de luciferasa y un instrumento de imágenes de microplacas Perkin Elmer ViewLux™ ultraHTS). Las células de replicón en los cultivos de control tuvieron una alta expresión de luciferasa en ausencia de cualquier inhibidor. La actividad inhibidora del compuesto se monitorizó en las células Huh-Luc, lo cual permitió generar una curva de respuesta a la dosis para cada compuesto de ensayo. Después se calcularon los valores EC₅₀, los cuales representan la cantidad de compuesto requerida para disminuir en un 50% el nivel de actividad de luciferasa detectada o, más específicamente, la capacidad del ARN de replicón del HCV genéticamente unido para replicarse.

Ensayo enzimático

1. NS5B 1bJ4 del HVC

10 1.a) Purificación de proteínas

El ADNc que codifica los aminoácidos de 1-570 NS5B (HC-J4, genotipo 1b, pCV-J4L6S, número de acceso de Genbank AF054247) se subclonó en los sitios de restricción Nhe I y Xho I de pET-21b. La expresión de la NS5B a la que se le suprimieron 21 aminoácidos C terminales etiquetada con His se llevó a cabo de la siguiente manera:

15 La construcción de expresión de NS5B se transformó en BL21(DE3) de *E. coli* (Novagen, Madison, WI). Se inocularon con una colonia cinco mililitros de medio LB suplementado con ampicilina (50 µg/ml). Cuando el precultivo alcanzó una densidad óptica de 0,6 medida a 600 nm, se transfirió a medio LB reciente suplementado con ampicilina, a razón de 1:200. Las células se cultivaron hasta una densidad óptica a 600 nm de 0,6, tras lo cual los cultivos de expresión pasaron a una temperatura de crecimiento de 20°C después de la inducción con isopropil-1-tio-β-D-galactopiranosido y MgCl₂ a una concentración final de 0,4 mM y 10
20 µM, respectivamente. Después de 10 horas de inducción, las células se cosecharon por centrifugación y se resuspendieron en 20 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 300 mM de NaCl, 10% de glicerol, 0,1% de NP40, 4 mM de MgCl₂, 5 mM de DTT suplementado con inhibidor de proteasa completo libre de EDTA (Roche, Basilea, Suiza). Las suspensiones celulares se interrumpieron por sonicación, y se incubaron con 10-15 mg/l de ADNasa I (Roche, Basilea, Suiza) durante 30 minutos. Los residuos celulares se eliminaron por ultracentrifugación a 30.000x g durante 1 hora, y el lisado celular clarificado se congeló instantáneamente y se almacenó a -80°C antes de la purificación.

El lisado celular clarificado se descongeló y después se cargó en una columna de 5 ml pre-empaquetada HisTrap FF equilibrada con 25 mM de HEPES, pH 7,5, 500 mM de NaCl, 10% de glicerol y 5 mM de DTT. Las proteínas se eluyeron con 500 mM de imidazol a un caudal de 1 ml/min. Las fracciones que contenían la proteína de interés se aplicaron sobre una columna de desalado preempaquetada 26/10 HiPrep equilibrada con 25 mM de HEPES, pH 7,5, 150 mM de NaCl, 10% de glicerol y 5 mM de DTT. El pico de NS5B con intercambio de amortiguador se aplicó después sobre una columna de 20 ml de poli-U sefarosa. La proteína se eluyó con un gradiente creciente de sal, y se recogieron las fracciones. La pureza de la proteína se evaluó en geles de premoldeo Nu-PAGE (Invitrogen, Carlsbad, CA). Las muestras de NS5B purificadas se concentraron usando concentradores Centri-Prep (Millipore, Billerica, MA, EE.UU.), y las concentraciones de proteína se determinaron mediante el ensayo de Bradford (Pierce, Rockford, IL, EE.UU.).

1.b) Secuencia de proteínas

PDB: 1nb4, forma Apo

La secuencia de proteínas es como se describe en el documento WO 2007/026024. Propiedades Mol. Calc.: 64941.4 g/mol.

1.c) Ensayo de inhibición con NS5b 1bJ4

La medida de la actividad de polimerización de NS5B del HCV se llevó a cabo evaluando la cantidad de GTP radiomarcado incorporado por la enzima en un ARN recién sintetizado usando una plantilla/cebador de ARN heteropolimérico. El ensayo RdRp se realizó en placas de 384 pocillos usando 50 nM de enzima NS5B purificada, la cual se incubó con 300 nM de cebador-plantilla de oligo(rG₁₃)/poli(rC) o oligo(rU15)/poli(rA) biotinilado en 5', 600 nM de GTP y 0,1 µCi de [³H]GTP o [³H]UTP en 25 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 5 mM de MgCl₂, 25 mM de KCl, 17 mM de NaCl y 3 mM de DTT. La mezcla de reacción de 30 µl se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de detener la reacción añadiendo 30 µl de perlas de SPA recubiertas con estreptavidina (GE Healthcare, Uppsala, Suecia) en EDTA 0,5 M. La reacción de 30 µl se terminó después de 2 horas a 25°C tras la adición de 30 µl de perlas de SPA recubiertas con estreptavidina (GE Healthcare, Uppsala, Suecia, 5 mg/ml en EDTA 0,5 M). Tras la incubación a 25°C durante 30 minutos, la placa se contó usando un lector de microplacas Packard TopCount (30 s/pocillos, retardo de 1 minuto en el recuento), y se calcularon los valores de IC₅₀ (Tabla 1: IC₅₀ 1bJ4). Los valores de IC₅₀ representan la concentración de compuesto requerida para disminuir en un 50% la cantidad de ARN producida que se mide por la detección de GTP radiomarcado incorporado.

55 2. NS5B con1b de HCV

2.a) Clonación, expresión y purificación de NS5B con1b.

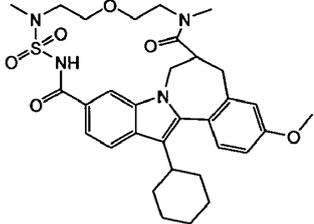
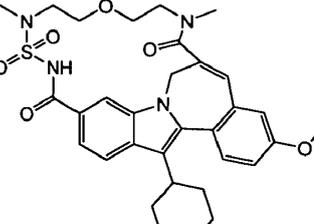
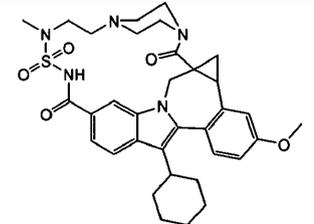
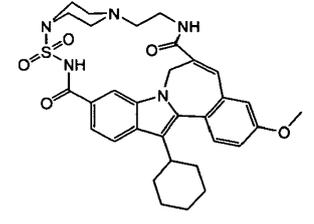
La secuencia codificante para NS5B (cepa de consenso genotipo 1b Con1) que carece de 21 restos C-terminales se amplificó a partir del plásmido pFKI₃₈₉/ns3-3'_N (número de acceso de Genbank AJ242654) y se subclonó en el plásmido pET21b como se describió antes (Pauwels et al, 2007, J Virol 81:6909-19). La construcción de expresión NS5BΔC21 se transformó en Rosetta 2 (DE3) de *E. coli* (Novagen, Madison, WI). Cien mililitros de medio LB suplementado con carbenicilina (50 μg/ml) y cloranfenicol (34 μg/ml) se inocularon con una colonia, se cultivó durante toda la noche, y se transfirió a medio LB reciente suplementado con 3% de etanol, carbenicilina y cloranfenicol, a razón de 1:200. El resto del procedimiento fue como se describió previamente (Pauwels et al, 2007, J Virol 81:6909-19), excepto que la columna usada para la cromatografía de intercambio iónico fue una columna Resource S de 6 ml (GE Healthcare), y que las concentraciones de proteína se determinaron con el Nanodrop (Nanodrop Technologies, Wilmington, DE, EE.UU.).

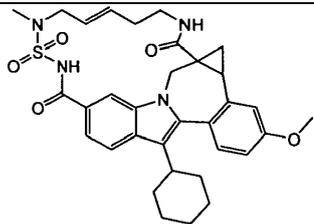
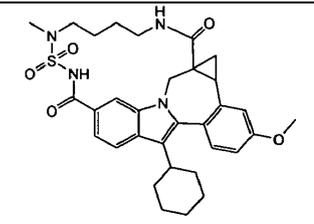
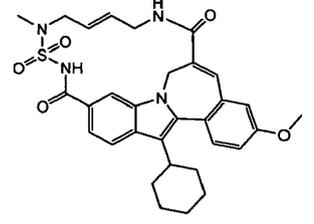
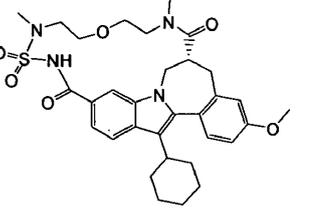
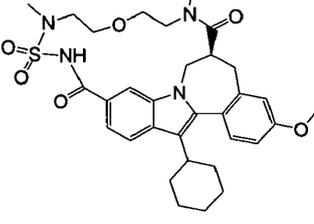
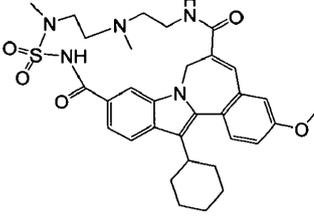
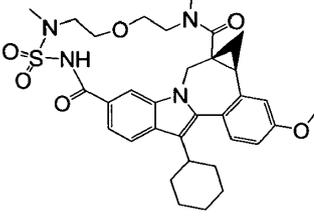
2.b) Ensayo de ARN polimerasa dependiente de ARN.

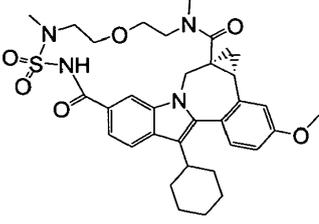
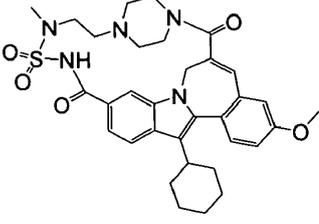
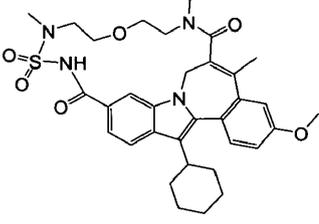
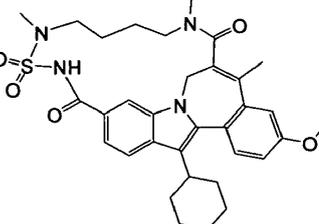
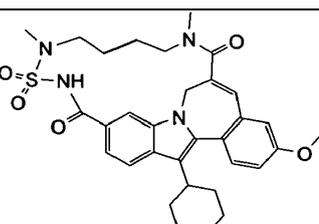
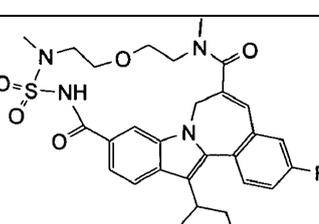
Las concentraciones inhibitoras del 50% (Tabla 1: IC₅₀ con 1b) se determinaron según el método descrito antes (Pauwels et al, 2007, J Virol 81:6909-19) usando un ensayo de transcripción dependiente de cebador. Después de 10 minutos de preincubación con el inhibidor, se incubaron 20 nM de enzima NS5B Con1b purificada durante 15 minutos con 150 nM de cebador oligo (rG₁₃) biotinilado en 5', 15 nM de plantilla poli (rC), 19 mM de Tris-HCl, 5 mM de MgCl₂, 17 mM de NaCl, 21 mM de KCl y 2,5 mM de DTT. Después se añadieron 600 nM de GTP y 0,13 μCi de [³H]GTP para iniciar la mezcla de reacción de 40 μl, la cual se incubó después a temperatura ambiente durante 2 horas antes de detener la reacción añadiendo 40 μl de perlas de SPA recubiertas con estreptavidina.

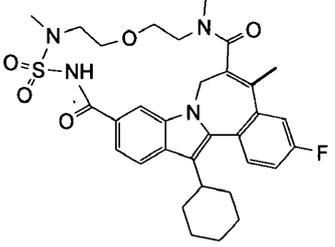
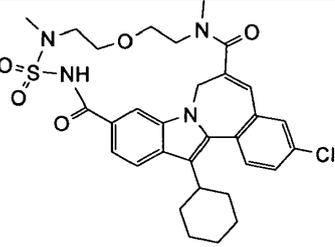
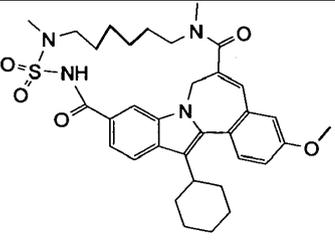
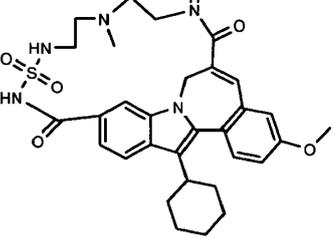
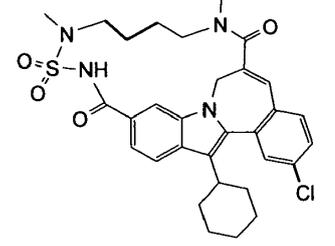
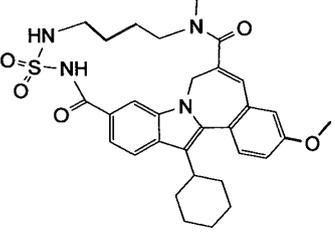
La siguiente Tabla 1 enumera compuestos según cualquiera de los ejemplos anteriores. En la Tabla 1 también se muestran las actividades de los compuestos evaluados.

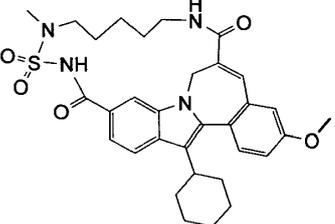
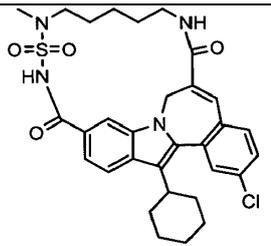
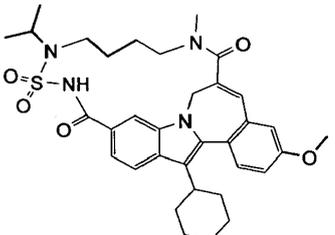
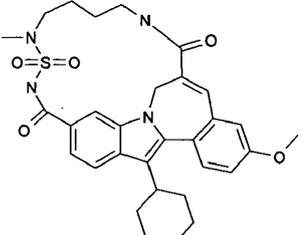
Tabla 1

Nº	Estructura		EC ₅₀ (μM)		IC ₅₀ 1bJ4 (μM)		IC ₅₀ Con1b (μM)
2		=	0.09	=	0.41		
1		=	0.07	=	0.24	=	0.038
11		=	0.055	=	0.22		
5		=	0.92	=	0.29		

Nº	Estructura		EC ₅₀ (µM)		IC ₅₀ 1bJ4 (µM)		IC ₅₀ Con1b (µM)
12		=	0.29	=	0.93		
10		=	0.06	=	0.28		
13		=	0.39	=	0.19		
3		=	0.079			=	0.53
4		=	3.83			=	2.42
6		=	0.550				
8		=	0.040				

Nº	Estructura		EC ₅₀ (µM)		IC ₅₀ 1bJ4 (µM)		IC ₅₀ Con1b (µM)
9		=	0.800				
15		=	0.180				
16		=	0.078			=	0.040
17		=	0.170				
18		=	0.079			=	0.026
19		=	0.072			=	0.031

Nº	Estructura		EC ₅₀ (µM)		IC ₅₀ 1bJ4 (µM)		IC ₅₀ Con1b (µM)
20		=	0.081			=	0.038
21		=	0.280				
22		=	0.160				
23		=	0.470				
24		=	14.48				
25		=	0.550				

N°	Estructura		EC ₅₀ (μM)		IC ₅₀ 1bJ4 (μM)		IC ₅₀ Con1b (μM)
26		=	0.130				
27		=	10.20				
28		=	0.330				
38		=	0.912				

Afinidad de unión enzimática

Los compuestos de fórmula (I) se examinaron para determinar su cinética de unión enzimática usando un método basado en Resonancia de Plasmones de Superficie (SPR), es decir, Biacore. Se cree que una disociación lenta del compuesto inhibidor desde su diana viral (baja K_{off} , baja K_d) reduce potencialmente el desarrollo de resistencia farmacológica contra los fármacos antivirales (Dierynck et al. 2007. Journal of Virology, vol.81, No. 24, 13845-13851). Todas las medidas se realizaron en un instrumento Biacore T100 (GE Healthcare). Las polimerasas NS5BΔC21 etiquetadas con HIS₆ purificadas fueron inmovilizadas por captura no covalente a un chip sensor de NTA (GE Healthcare) en amortiguador de inmovilización (20 mM de MOPS, pH 7,4, 500 mM de NaCl, 0,005% de Tween-P20, 1 mM de DTT, 50 μM de EDTA).

Todos los estudios de interacción se llevaron a cabo a 25°C. Los inhibidores se diluyeron en serie en amortiguador de separación (20 mM de Tris-HCl, pH 7,4, 150 mM de NaCl, 50 μM de EDTA, 1 mM de DTT, 0,005% Tween-P20) que contenía 5% de sulfóxido de dimetilo (DMSO). Se usó cinética de ciclo único, en la cual se inyectaron 5 concentraciones crecientes del compuesto durante un período de 300 s cada uno en 1 ciclo único, y la disociación se monitorizó durante un período de 1200 s. La superficie del sensor se regeneró completamente entre ciclos.

Los datos se analizaron mediante un análisis simultáneo de regresión no lineal (ajuste global) adaptado para cinética de ciclo único con software de evaluación Biacore T100 BiaEval 2.0 (GE Healthcare). Las constantes de velocidad individuales k_{on} y k_{off} , y una constante de afinidad derivada, $K_d = k_{off}/k_{on}$, se determinaron por evaluación cinética de los sensogramas. Los modelos cinéticos dieron cuenta de los efectos del transporte de masa a granel y limitado. Cada análisis se realizó al menos en dos experimentos independientes. La velocidad de disociación de una

interacción cinética se puede traducir en un tiempo de residencia del compuesto (vida media disociativa $t_{1/2} = \ln(2)/k_{off}$) representativo del tiempo de interacción entre la polimerasa y su inhibidor.

5 Las constantes de velocidad de asociación observadas (k_{on}), las constantes de velocidad de disociación (k_{off}), la constante de afinidad derivada (K_d) y la vida media disociativa ($t_{1/2}$) medidas para los compuestos de fórmula (I) o sus subgrupos en la enzima de tipo salvaje NS5B (genotipo 1b, Con1b) se proporcionan en la Tabla 2.

10 La Tabla 3 enumera los datos sobre afinidad de unión para el compuesto n° 1 en diferentes formas de polimerasa NS5B del HCV. Las diferentes formas estudiadas (diana NS5B) comprenden distintos aislados clínicos de diferentes genotipos de la enzima de tipo salvaje y diferentes polimerasas NS5B mutantes. Las enzimas mutantes se obtuvieron por mutagénesis dirigida al sitio de la enzima NS5B 1bJ4 o Con1b. Las mutaciones P495L, V494A y L392I se ubican en el bolsillo de unión de los compuestos de la invención a la polimerasa NS5B.

15 Se observó que la fuerte unión de los compuestos de fórmula (I) o sus subgrupos es consistente dentro de un genotipo, que los compuestos de fórmula (I) o sus subgrupos muestran afinidad por la polimerasa NS5B de los distintos genotipos, así como por las polimerasas NS5B con mutación en el bolsillo de unión a indol, y que la unión de los compuestos de fórmula (I) o sus subgrupos no es afectada por las mutaciones en otros sitios de la enzima.

Tabla 2

N°	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_d (M)	$t_{1/2}$ (min)
16	2,2E+04	3,6E-05	1,6E-09	321,5
18	2,0E+04	4,8E-05	2,4E-09	241,0
1	2,0E+04	9,0E-05	4,4E-09	128,4
28	7,3E+03	6,6E-05	9,0E-09	175,5
25	2,9E+04	3,1E-04	1,1E-08	37,8
17	8,7E+03	1,6E-04	1,8E-08	72,0
27	9,5E+03	3,8E-03	4,0E-07	3,1
24	4,8E+03	3,7E-03	7,6E-07	3,1
38	5,3E+03	4,1E-05	7,7E-09	283,8

Tabla 3

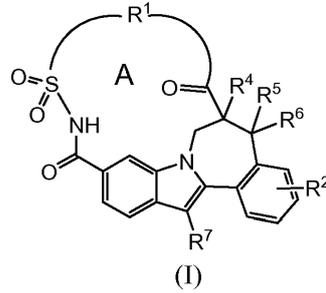
Diana de NS5B	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_d (M)	$t_{1/2}$ (min)
1a aislado 1	7,4E+04	4,8E-04	6,5E-09	24,2
1a aislado 2	3,9E+04	3,7E-04	9,4E-09	31,3
1a aislado 3	8,1E+04	6,0E-04	7,4E-09	19,2
1a aislado 4	7,4E+04	7,7E-04	1,1E-08	14,9
1a aislado 5	1,1E+05	3,1E-04	2,8E-09	37,2
1b aislado 1	2,6E+04	1,0E-04	4,0E-09	110,2
1b aislado 2	2,9E+04	6,7E-05	2,3E-09	172,1
1b aislado 3	3,7E+04	1,2E-04	3,3E-09	96,4
1b aislado 4	3,5E+04	1,7E-04	4,9E-09	67,5
2b aislado 1	1,8E+04	1,4E-02	8,2E-07	0,8
2b aislado 2	4,3E+04	1,2E-02	2,7E-07	1,0
2b aislado 3	4,4E+03	1,7E-02	3,8E-06	0,7

ES 2 651 038 T3

Diana de NS5B	K_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_d (M)	t_{1/2} (min)
3a aislado 1	9,5E+04	3,7E-04	3,9E-09	31,1
3a aislado 2	2,5E+04	4,7E-04	1,9E-08	24,6
3a aislado 3	6,0E+04	3,6E-04	6,1E-09	31,7
4a aislado 1	2,0E+05	4,3E-04	2,1E-09	26,7
4a aislado 2	2,8E+05	3,8E-04	1,4E-09	30,1
4a aislado 3	1,8E+05	6,0E-04	3,4E-09	19,1
5a aislado 4	4,3E+04	9,7E-04	2,2E-08	12,0
6a aislado 5	5,0E+04	1,6E-03	3,2E-08	7,3
1bJ4	2,0E+04	1,0E-04	5,2E-09	110,2
Con1b	2,0E+04	9,0E-05	4,4E-09	128,4
P495L (1bJ4)	5,9E+03	2,2E-02	3,8E-06	0,5
L392I (Con1b)	1,8E+04	9,7E-04	5,5E-08	11,9
P495L (Con1b)	3,4E+03	2,2E-02	6,4E-06	0,5
V494A (Con1b)	5,5E+04	8,4E-04	1,5E-08	13,8
M414T (1bJ4)	2,6E+04	1,5E-04	5,9E-09	75,4
M423T (1bJ4)	2,5E+04	1,5E-04	6,3E-09	75,0
S282T (1bJ4)	3,4E+04	1,3E-04	3,9E-09	88,9
C316Y (Con1b)	3,5E+04	7,6E-05	2,2E-09	151,7

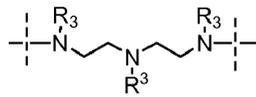
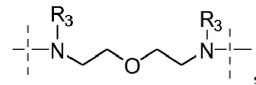
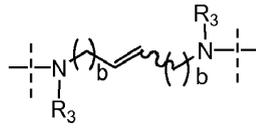
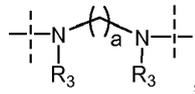
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

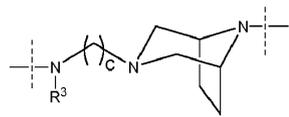
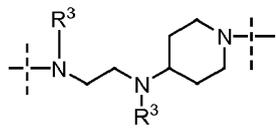
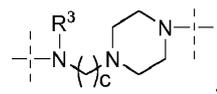


5 incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas, y los N-óxidos, sales, hidratos y solvatos del mismo, en la que:

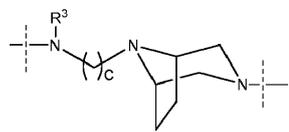
- R¹ es una cadena bivalente seleccionada de



10



y



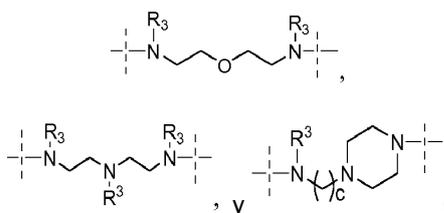
15

- cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo de C_{1-4} y cicloalquilo de C_{3-5} ;
- a es 3, 4, 5 o 6;
- cada b es independientemente 1 o 2;
- 5 - c es 1 o 2;
- el macrociclo A tiene de 14 a 18 átomos miembro, en particular el macrociclo A tiene 17 o 18 átomos miembro;
- cada R^2 es independientemente hidrógeno, halo o alcoxi de C_{1-4} ;
- 10 - R^4 y R^5 son hidrógeno, o R^4 y R^5 juntos forman un enlace doble o un grupo metileno para formar un ciclopropilo condensado;
- R^6 es hidrógeno o metilo; y
- R^7 es un cicloalquilo de C_{3-7} opcionalmente sustituido con halo.

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

- R^1 se selecciona de $-N(R^3)-(CH_2)_4-N(R^3)-$,

15



y,

- cada R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo.

3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^2 está localizado en el grupo benceno en posición para con respecto al enlace que une este benceno con el grupo indol.

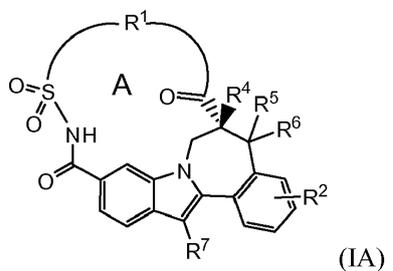
20

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 se selecciona de fluoro y metoxi.

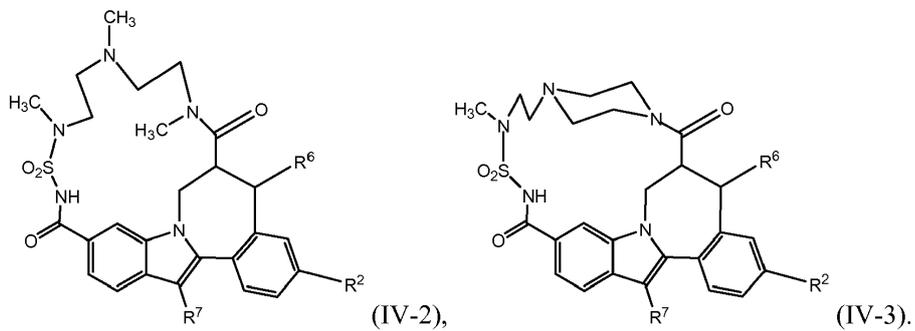
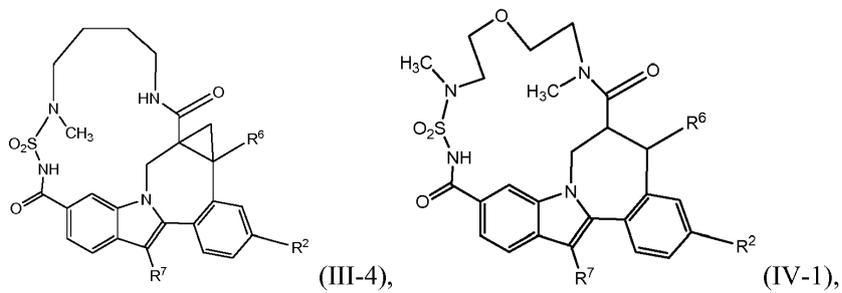
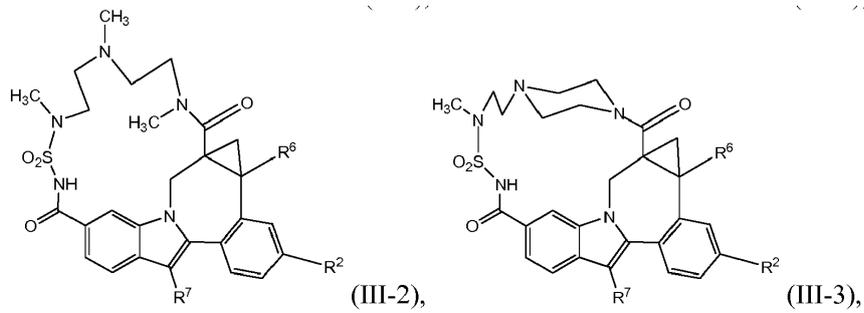
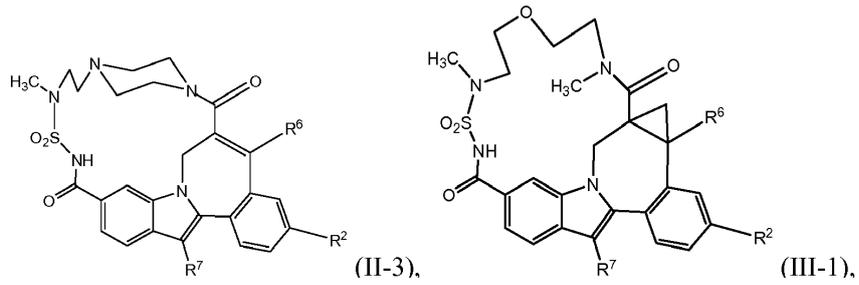
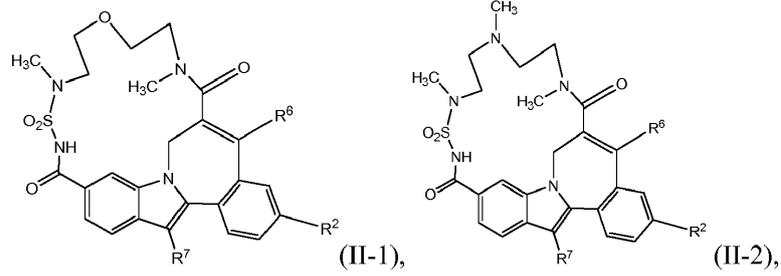
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^7 se selecciona de ciclohexilo y 2-fluorociclohexilo.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^4 y R^5 juntos forman un enlace doble.

25 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que los compuestos de fórmula (I) tienen la configuración estereoquímica ilustrada por la fórmula (IA).

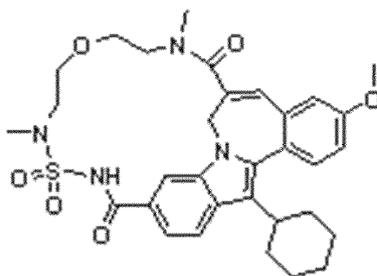


8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene una de las fórmulas estructurales II-1, II-2, II-3, III-1, III-2, III-3, III-4, IV-1, IV-2 o IV-3



5

9. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula estructural



10. Una composición farmacéutica que comprende un portador, y como ingrediente activo una cantidad antiviralmente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 5 11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 10, que comprende además al menos algún otro compuesto anti-HCV.
12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 10 u 11, que comprende además al menos un compuesto anti-VIH.
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, para uso como un medicamento.
- 10 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, para inhibir la replicación del HCV.
15. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del HCV.