



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

Delegatura de Pro
División de Nuev

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134256-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 18:10:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 441

PGT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-134256

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO COMPUESTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

22. BOGOTÁ, D.C., octubre 28, 2010

(FORMA P-10)

2010
00-12-2010

10-12-2010

15

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134256-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 18:10:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 441

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
☒ Capítulo I.	☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY Dirección: Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000, Estados Unidos de America Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Estados Unidos de América Teléfono: Fax: E-Mail:	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
---	--	--

3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6 Teléfono: 6341500 Fax: 3762211 E-Mail: office.bogota@bakermckenzie.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 79.143.366 Usaquén TP 20281
--	---	---

4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: MARTIN, Scott W.; BERGSTROM, Carl P.; DING, Min; ZHENG, Xiaofan; GENTLES, Robert G. Dirección: Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, CT 06492 (US); Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, CT 06492 (US); Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, CT 06492 (US); Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, Connecticut 06492 (US); Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, Connecticut 06492 (US) Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)
---	--

5 PCT (85) Solicitud Internacional No. PCT/US2009/042805 Fecha 05-05-2009 Publicación Internacional No. WO/2009/137454 Fecha 12-11-2009

6 Título (54) COMPUESTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C
--

7 Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61K 31/55, A61P 31/14

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 06-05-2008	(31) Número de Solicitud 61/050,743
---	-------------------------------	------------------------------	--

9 Comprobante de pago No. 10-82,205 - 10-86,614 - 10-86,633 - 10-86,634 - 10-86,635 - 10-86,636 - 10-86,637 - 10-86,638 - 10-86,639 - 10-86,640 - 10-86,641	Fecha 27-10-2010
--	-------------------------

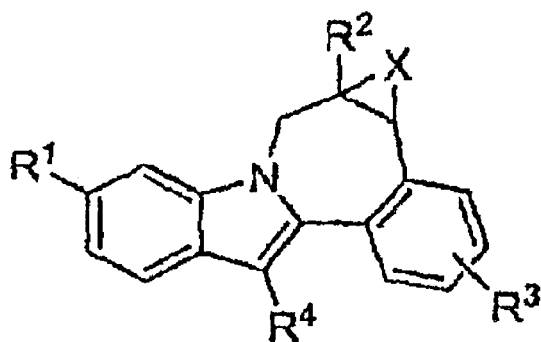
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos

11

FIGURA CARATERISTICA



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

2
2010/019.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 82,205
FECHA : SEPTIEMBRE 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134256-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 18:10:24

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 441

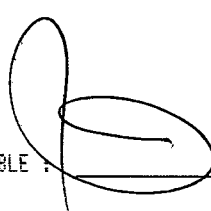
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	139003675	30/09/2010	79,775,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



2010/020

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 86,614
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134256- -00000-0000

Fecha: 2010-10-28 18:10:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 441

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168045	12/10/2010	94,250,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2010/020
4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 86,633
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134256-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 18:10:24
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 441

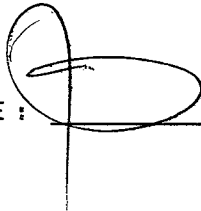
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168045	12/10/2010	94,250,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES	13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SDN: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2010/020

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 86,634
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134256- -00000-0000

Fecha: 2010-10-28 18:10:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 441

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168045	12/10/2010	94,250,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

.....

.....

.....

.....

2010/020

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 86,635
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134256-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 18:10:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 441

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168045	12/10/2010	94,250,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2010/020

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 86,636
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134256-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 18:10:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 441

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168045	12/10/2010	94,250,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2010/020

8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 86,637
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134256-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 18:10:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 441

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168045	12/10/2010	94,250,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2010/020

9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 86,638
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134256-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 18:10:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 441

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168045	12/10/2010	94,250,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2010/020

10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 86,639

FECHA : OCTUBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134256-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 18:10:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 441

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168045	12/10/2010	94,250,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2010/020

11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 86,640
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134256-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 18:10:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 441

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168045	12/10/2010	94,250,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2010/020

12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 86,641
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134256-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 18:10:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 441

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168045	12/10/2010	94,250,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04, A61K 31/55, A61P 31/14

(71) Solicitante(s): **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

(72) Inventor(es): MARTIN, Scott W.; BERGSTROM, Carl P.; DING, Min; ZHENG, Xiaofan; GENTLES, Robert G.

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/050,743	06-05-2008	US

(85) Fecha inicio fase nacional: 06-12-2010

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 12-11-2009

Fecha de presentación de la solicitud: 05-05-2009

N° publicación: WO 2009/137454

No. de solicitud: PCT/US2009/042805

(54) Título: **COMPUESTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C**



Industria y Comercio

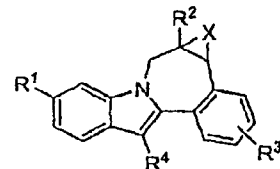
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04, A61K 31/55, A61P 31/14			
(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY			
(72) Inventor(es): MARTIN, Scott W.; BERGSTROM, Carl P.; DING, Min; ZHENG, Xiaofan; GENTLES, Robert G.			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
	61/050,743	06-05-2008	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-12-2010		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 12-11-2009	
Fecha de presentación de la solicitud: 05-05-2009		No. Publicación: WO 2009/137454	
No. de solicitud: PCT/US2009/042805			



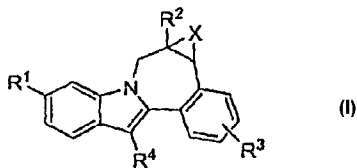
(54) Título: COMPUESTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

(57) Resumen: La invención comprende compuestos de fórmula I así como composiciones y procedimientos de uso de los compuestos. Los compuestos tienen actividad contra el virus de la hepatitis C (VHC) y son útiles en el tratamiento de aquellos infectados por VHC.

CONTINUA AL RESPALDO ...

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 487/04, A61K 31/55, A61P 31/14	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	
(30) Prioridad	(31) No. 61/050,743	(32) Fecha 06-05-2008	(33) País US
		(72) Inventor(es) MARTIN, Scott W.; BERGSTROM, Carl P.; DING, Min; ZHENG, Xiaofan; GENTLES, Robert G.	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06-12-2010		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 12-11-2009	
Fecha de presentación de la solicitud: 05-05-2009		N° publicación: WO 2009/137454	
No. de PCT/US2009/042805			
(54) Título: COMPUESTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C			

Reivindicación(es): 1. Un compuesto de fórmula I



en la que:

R1 es CO2R5 o CONR6R7;

R2 es furanilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, o tetrazolilo; y R2 está sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo constituido por cicloalquilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinonilo, bencimidazolilo, piperidinilo sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo, y piridinilo sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo; y R2 está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de CO2R5, CON(R12)2, y COR13; y R2 está sustituido con 0-1 sustituyentes seleccionados de oxo, amino, alquilo, y haloalquilo;

R3 es hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, hidroxi, benciloxi, o alcoxi;

R4 es cicloalquilo;

R5 es hidrógeno o alquilo;

R6 es hidrógeno, alquilo, alquil-SO2, cicloalquil-SO2, haloalquil-SO2, (R9)(R10)NSO2, o (R11)SO2;

R7 es hidrógeno o alquilo;

R8 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquil-SO2, cicloalquil-SO2, haloalquil-SO2, aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo, bencilo, benciloxicarbonilo, o piridinilo;

R9 es hidrógeno o alquilo;

R10 es hidrógeno o alquilo;

R11 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo;

R12 es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, o (R11)alquilo;

R13 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, amino, ...

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 November 2009 (12.11.2009)(10) International Publication Number
WO 2009/137454 A1(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2009/042805(22) International Filing Date:
5 May 2009 (05.05.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/050,743 6 May 2008 (06.05.2008) US(71) Applicant (for all designated States except US): **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and ProvinceLine Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MARTIN, Scott W.** [US/US]; Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). **BERGSTROM, Carl P.** [US/US]; Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). **DING, Min** [US/US]; Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US). **ZHENG, Xiaofan** [CN/US]; Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US). **GENTLES, Robert G.** [GB/US]; Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US).(74) Agents: **EPPERSON, James et al.**; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

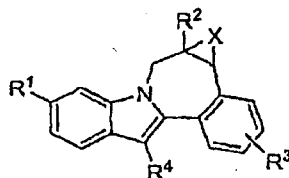
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: 7H-INDOLO[2,1-A] [2] BENZAZEPINE-10-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF HEPATITIS C



(I)

(57) Abstract: The invention encompasses compounds of formula (I) as well as compositions and methods of using the compounds. The compounds have activity against hepatitis C virus (HCV) and are useful in treating those infected with HCV.

**7H-INDOLO[2,1-A] [2] BENZAZEPINE-10-CARBOXYLIC
ACID DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF HEPATITIS C**

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims the benefit of U.S. provisional application serial
5 number 61/050,743 filed May 6, 2008.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] The disclosure generally relates to the novel compounds of formula I,
including their salts, which have activity against hepatitis C virus (HCV) and are
10 useful in treating those infected with HCV. The disclosure also relates to
compositions and methods of using these compounds.

[0003] Hepatitis C virus (HCV) is a major human pathogen, infecting an
estimated 170 million persons worldwide - roughly five times the number infected by
human immunodeficiency virus type 1. A substantial fraction of these HCV infected
15 individuals develop serious progressive liver disease, including cirrhosis and
hepatocellular carcinoma (Lauer, G.M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 345:41-52 (2001)).

[0004] HCV is a positive-stranded RNA virus. Based on a comparison of the
deduced amino acid sequence and the extensive similarity in the 5'-untranslated
region, HCV has been classified as a separate genus in the Flaviviridae family. All
20 members of the Flaviviridae family have enveloped virions that contain a positive
stranded RNA genome encoding all known virus-specific proteins via translation of a
single, uninterrupted, open reading frame.

[0005] Considerable heterogeneity is found within the nucleotide and encoded
amino acid sequence throughout the HCV genome. At least six major genotypes have
25 been characterized, and more than 50 subtypes have been described. The major
genotypes of HCV differ in their distribution worldwide, and the clinical significance
of the genetic heterogeneity of HCV remains elusive despite numerous studies of the
possible effect of genotypes on pathogenesis and therapy.

[0006] The single strand HCV RNA genome is approximately 9500 nucleotides
30 in length and has a single open reading frame (ORF) encoding a single large
polyprotein of about 3000 amino acids. In infected cells, this polyprotein is cleaved
at multiple sites by cellular and viral proteases to produce the structural and non-

structural (NS) proteins. In the case of HCV, the generation of mature non-structural proteins (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, and NS5B) is effected by two viral proteases. The first one is believed to be a metalloprotease and cleaves at the NS2-NS3 junction; the second one is a serine protease contained within the N-terminal region of NS3 (also referred to as NS3 protease) and mediates all the subsequent cleavages downstream of NS3, both in cis, at the NS3-NS4A cleavage site, and in trans, for the remaining NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B sites. The NS4A protein appears to serve multiple functions, acting as a cofactor for the NS3 protease and possibly assisting in the membrane localization of NS3 and other viral replicase components. The complex formation of the NS3 protein with NS4A seems necessary to the processing events, enhancing the proteolytic efficiency at all of the sites. The NS3 protein also exhibits nucleoside triphosphatase and RNA helicase activities. NS5B (also referred to as HCV polymerase) is a RNA-dependent RNA polymerase that is involved in the replication of HCV. The HCV NS5B protein is described in "Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides" (Bressanelli, S. et al., *J. Virology*, 3482-3492 (2002); and Defrancesco et al., *Clinics in Liver Disease*, 7:211-242 (2003).

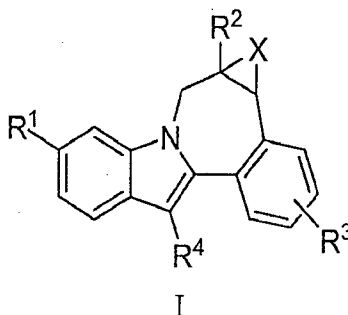
[0007] Currently, the most effective HCV therapy employs a combination of alpha-interferon and ribavirin, leading to sustained efficacy in 40% of patients (Poynard, T. et al., *Lancet*, 352:1426-1432 (1998)). Recent clinical results demonstrate that pegylated alpha-interferon is superior to unmodified alpha-interferon as monotherapy (Zeuzem, S. et al., *N. Engl. J. Med.*, 343:1666-1672 (2000)). However, even with experimental therapeutic regimens involving combinations of pegylated alpha-interferon and ribavirin, a substantial fraction of patients do not have a sustained reduction in viral load. Thus, there is a clear and important need to develop effective therapeutics for treatment of HCV infection.

[0008] The invention provides technical advantages, for example, the compounds are novel and are effective against hepatitis C. Additionally, the compounds provide advantages for pharmaceutical uses, for example, with regard to one or more of their mechanism of action, binding, inhibition efficacy, target selectivity, solubility, safety profiles, or bioavailability.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0009] The invention encompasses compounds of formula I, including pharmaceutically acceptable salts, and compositions and methods of treatment using these compounds.

5 [0010] One aspect of the invention is a compound of formula I



where:

R^1 is CO_2R^5 or CONR^6R^7 ;

10 R^2 is furanyl, pyrrolyl, thienyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, or tetrazolyl; and R^2 is substituted with 1 substituent selected from the group consisting of cycloalkyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, phenyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridinonyl, benzimidazolyl, piperidinyl substituted with 0-1 alkyl substituents, and pyridinyl substituted with 0-1
15 alkyl substituents; and R^2 is substituted with 1 substituent selected from CO_2R^5 , $\text{CON}(R^{12})_2$, and COR^{13} ; and R^2 is substituted with 0-1 substituents selected from oxo, amino, alkyl, and haloalkyl;

R^3 is hydrogen, halo, alkyl, alkenyl, hydroxy, benzyloxy, or alkoxy;

R^4 is cycloalkyl;

20 R^5 is hydrogen or alkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, alkylSO_2 , cycloalkylSO_2 , haloalkylSO_2 , $(R^9)(R^{10})\text{NSO}_2$, or $(R^{11})\text{SO}_2$;

R^7 is hydrogen or alkyl;

R^8 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkyl, alkylcarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkylSO_2 , cycloalkylSO_2 ,
25 haloalkylSO_2 , aminocarbonyl, (alkylamino)carbonyl, (dialkylamino)carbonyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, or pyridinyl;

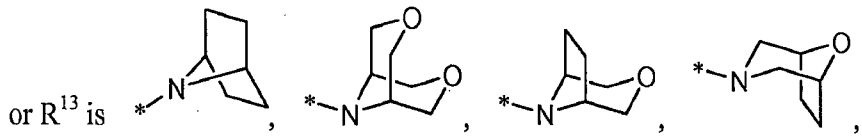
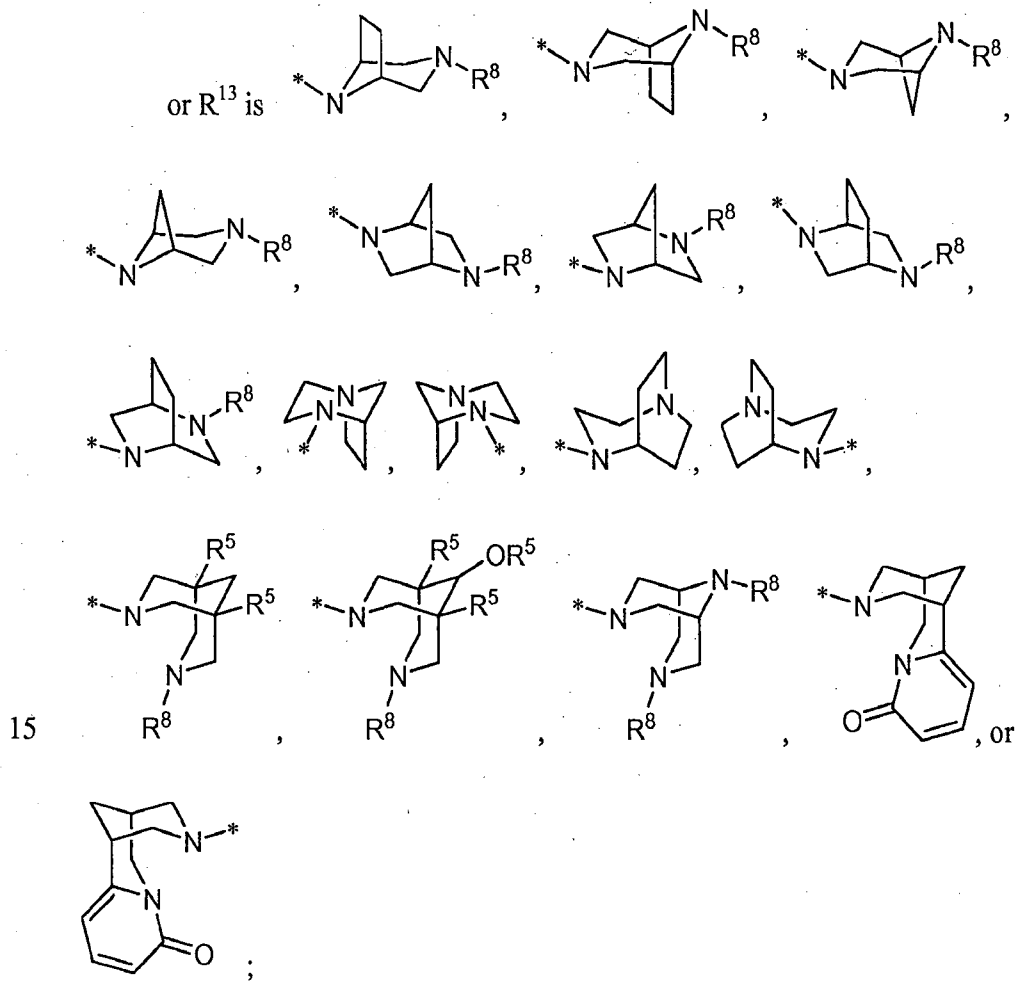
R^9 is hydrogen or alkyl;

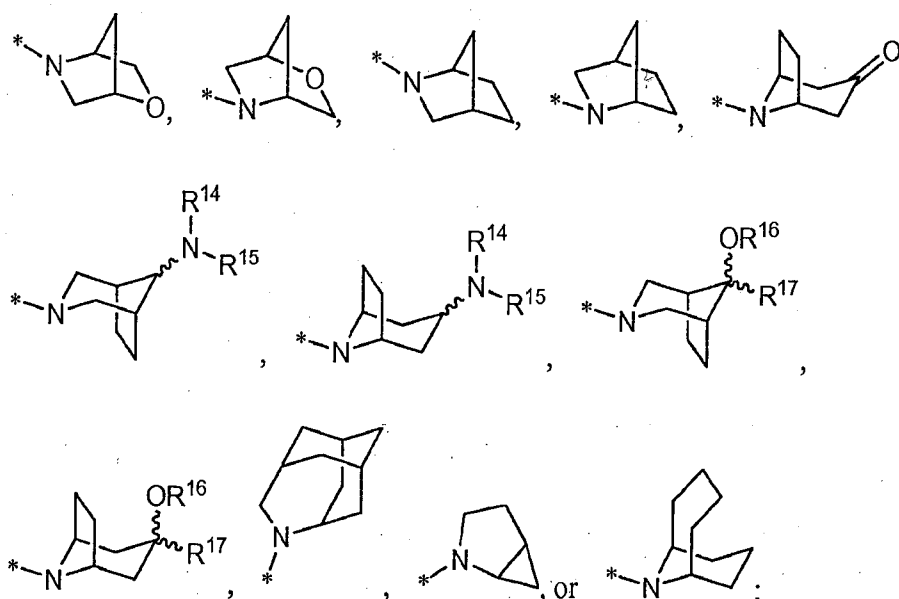
R^{10} is hydrogen or alkyl;

R^{11} is azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, homopiperidiny, homopiperaziny, or homomorpholiny, and is substituted with 0-1 alkyl substituents;

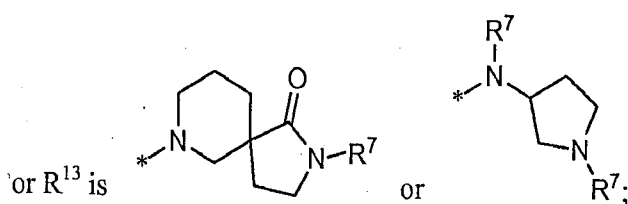
5 R^{12} is hydrogen, alkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, (alkylamino)alkyl, (dialkylamino)alkyl, or (R^{11})alkyl;

R^{13} is azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, homopiperidiny, homopiperaziny, or homomorpholiny, and is substituted with 0-3 substituents selected from halo, alkyl, cycloalkyl, alkoxyalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, R^{11} , aminoalkyl, (alkylamino)alkyl, 10 (dialkylamino)alkyl, (R^{11})alkyl, or CO_2R^5 ;





or R^{13} is a [4.3.0] or [3.3.0] bicyclic diamine attached to the carbonyl through
 5 one nitrogen, and is substituted with 0-2 R^8 substituents;



R^{14} is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkyl, aminoalkyl,
 (alkylamino)alkyl, (dialkylamino)alkyl, or benzyl;

R^{15} is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkyl, aminoalkyl,
 10 (alkylamino)alkyl, (dialkylamino)alkyl, or benzyl;

or $NR^{14}R^{15}$ taken together is azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,
 N-(alkyl)piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homopiperidinyl, or
 homomorpholinyl;

R^{16} is hydrogen or alkyl;
 15 R^{17} is hydrogen, alkyl, or cycloalkyl; and

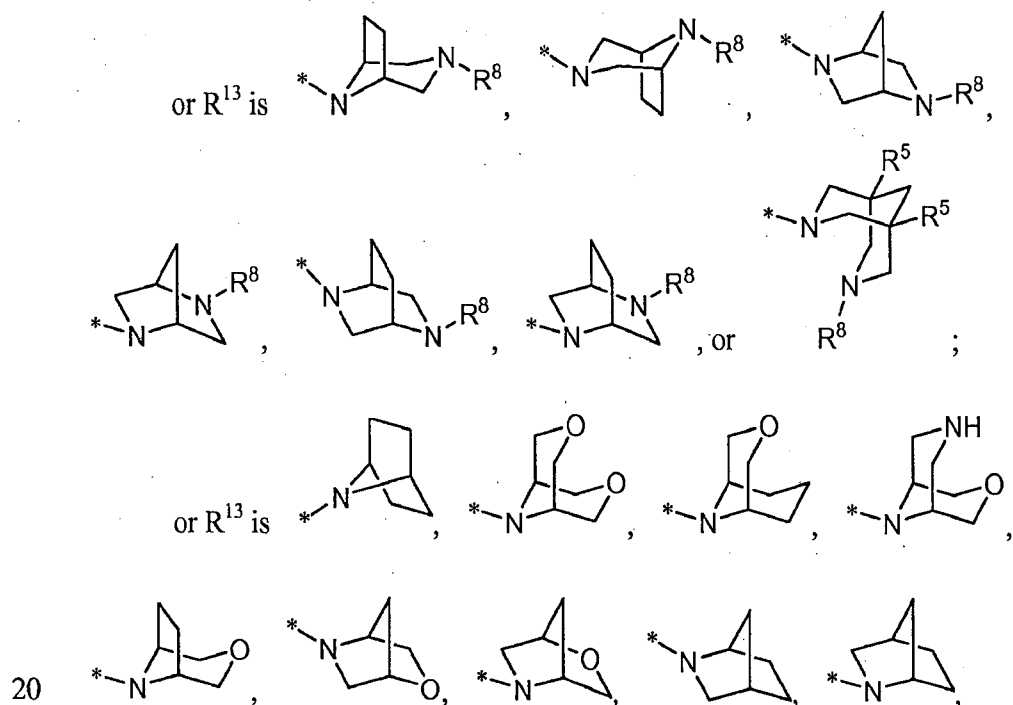
X is methylene, a bond, or absent;

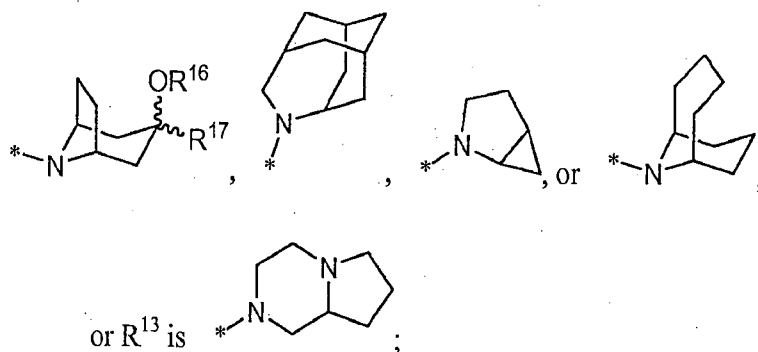
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0011] Another aspect of the invention is a compound of formula I where:

20 R^1 is CO_2R^5 or $CONR^6R^7$;

- R^2 is pyrazolyl, isoxazolyl, or imidazolyl, and is substituted with 1 substituent selected from the group consisting of cycloalkyl, tetrahydropyranyl, phenyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridinonyl, benzimidazolyl, piperidinyl substituted with 1 alkyl substituent, and pyridinyl substituted with 0-1 alkyl substituents; and R^2 is
- 5 substituted with 1 substituent selected from CO_2R^5 , $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$, and COR^{13} ; and R^2 is substituted with 0-1 alkyl substituents;
- R^3 is alkoxy;
- R^4 is cycloalkyl;
- R^5 is hydrogen or alkyl;
- 10 R^6 is alkylSO_2 , cycloalkylSO_2 , or $(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{NSO}_2$;
- R^7 is hydrogen;
- R^8 is hydrogen, alkyl, or (cycloalkyl)alkyl;
- R^{12} is alkyl or alkoxyalkyl;
- R^{13} is azetidiny, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, homopiperazinyl, or
- 15 homomorpholinyl, and is substituted with 0-3 substituents selected from halo, alkyl, cycloalkyl, or alkoxyalkyl;





R^{16} is hydrogen;

R^{17} is alkyl; and

5 X is a bond;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0012] Another aspect of the invention is a compound of formula I where:

R^1 is CO_2R^5 or CONR^6R^7 ;

10 R^2 is pyrazolyl, isoxazolyl, or imidazolyl, and is substituted with 1 substituent selected from cyclopropyl, cyclobutyl, tetrahydropyranyl, phenyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridinonyl, benzimidazolyl, N-methylpiperidinyl, pyridinyl or methylpyridinyl; and R^2 is substituted with 1 substituent selected from CO_2R^5 , $\text{CON}(R^{12})_2$, and COR^{13} ; and R^2 is substituted with 0-1 methyl substituent;

15 R^3 is methoxy;

R^4 is cyclohexyl;

R^5 is hydrogen or alkyl;

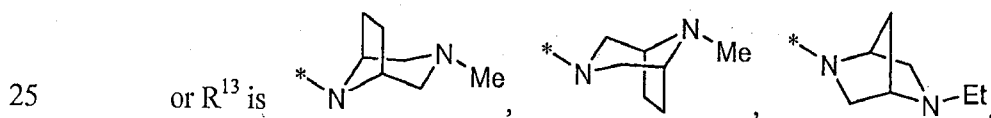
R^6 is isopropyl SO_2 , isobutyl SO_2 , cyclopropyl SO_2 , or Me_2NSO_2 ;

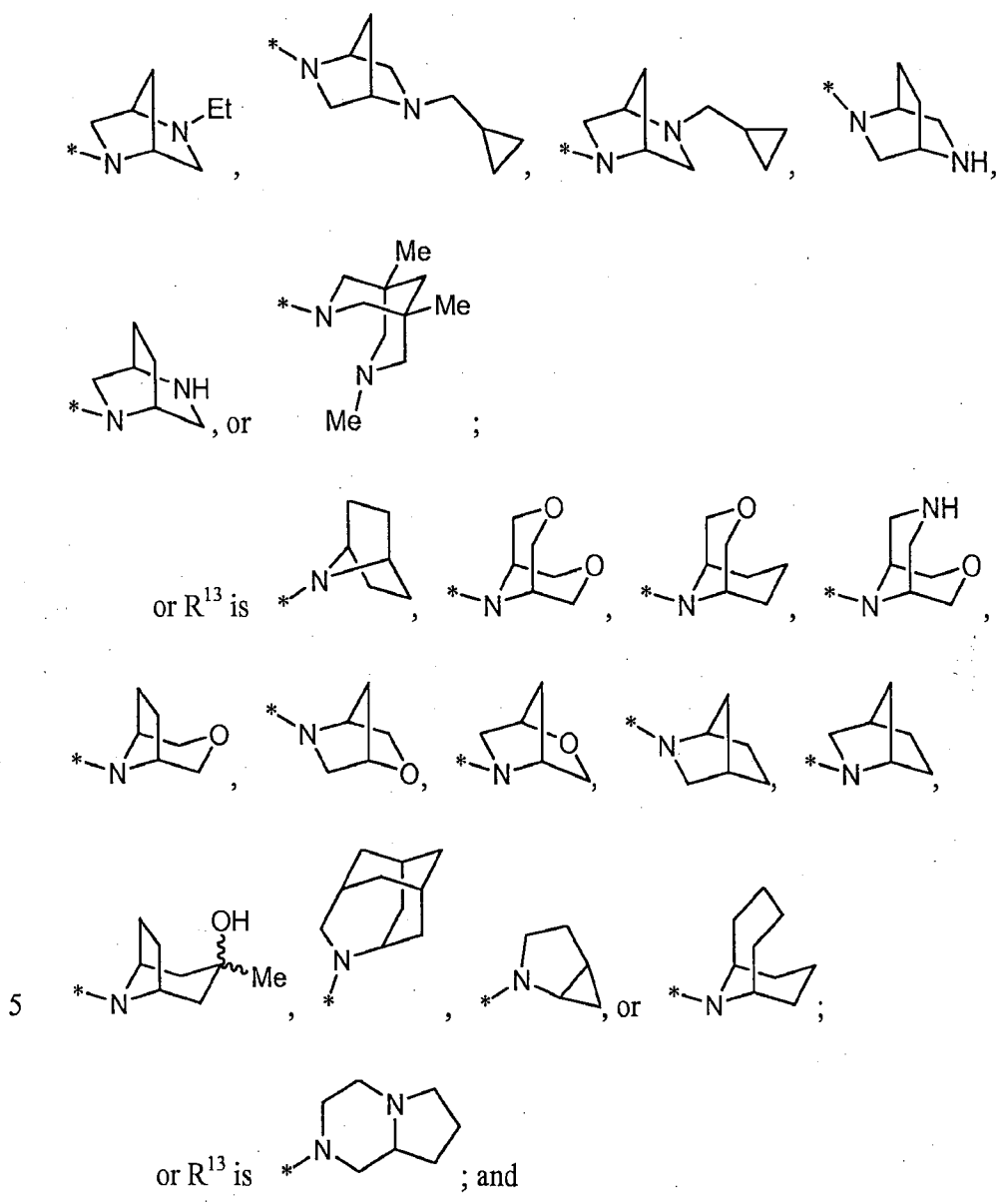
R^7 is hydrogen;

20 R^8 is hydrogen, methyl, ethyl, or (cyclopropyl)methyl;

R^{12} is isopropyl or methoxyethyl;

R^{13} is difluoroazetidiny, difluoropiperidinyl, methylpiperazinyl, cyclopentylpiperazinyl, trimethylpiperazinyl, morpholinyl, dimethylmorpholinyl, (methoxymethyl)morpholinyl, N-methylhomopiperazinyl, or homomorpholinyl;





X a bond;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 [0013] Another aspect of the invention is a compound of formula I where:
R¹ is CO₂R⁵ or CONR⁶R⁷;
R² is furanyl, pyrrolyl, thienyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, or tetrazolyl; and R² is substituted with 1 substituent selected from cycloalkyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl
15 substituted with 0-1 alkyl substituents, and pyridinyl substituted with 0-1 alkyl substituents; and R² is substituted with 1 substituent selected from CO₂R⁵,

CON(R¹²)₂, and COR¹³; and R² is substituted with 0-1 substituents selected from oxo, amino, alkyl, and haloalkyl;

R³ is hydrogen, halo, alkyl, alkenyl, hydroxy, benzyloxy, or alkoxy;

R⁴ is cycloalkyl;

5 R⁵ is hydrogen or alkyl;

R⁶ is hydrogen, alkyl, alkylSO₂, cycloalkylSO₂, haloalkylSO₂, (R⁹)(R¹⁰)NSO₂, or (R¹¹)SO₂;

R⁷ is hydrogen or alkyl;

10 R⁸ is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkyl, alkylcarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkylSO₂, cycloalkylSO₂, haloalkylSO₂, aminocarbonyl, (alkylamino)carbonyl, (dialkylamino)carbonyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, or pyridinyl;

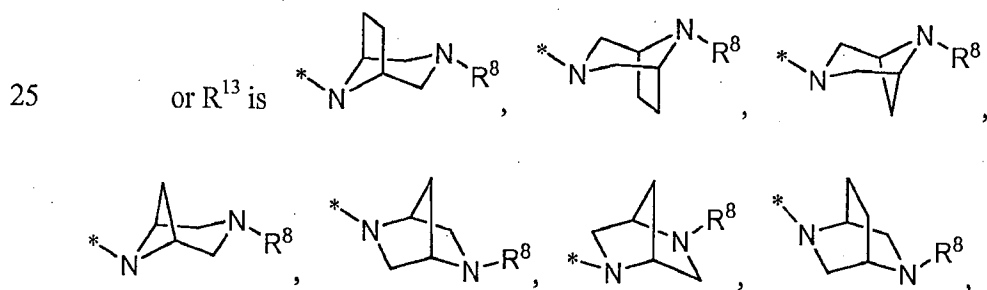
R⁹ is hydrogen or alkyl;

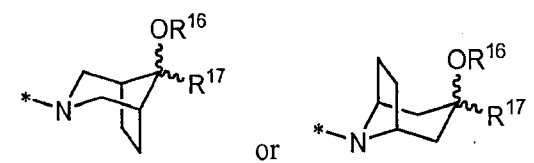
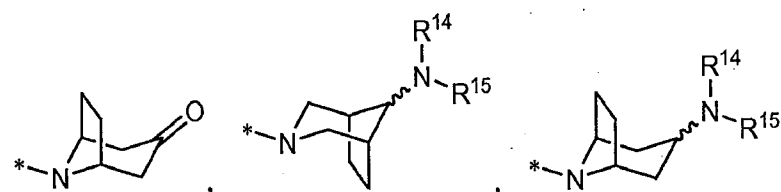
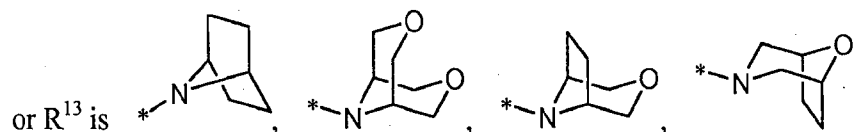
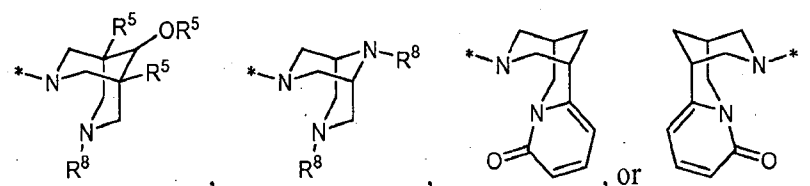
R¹⁰ is hydrogen or alkyl;

15 R¹¹ is azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homopiperidinyl, homopiperazinyl, or homomorpholinyl, and is substituted with 0-1 alkyl substituents;

R¹² is hydrogen, alkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, (alkylamino)alkyl, (dialkylamino)alkyl, or (R¹¹)alkyl;

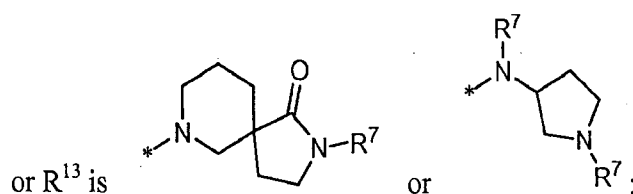
20 R¹³ is azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homopiperidinyl, homopiperazinyl, or homomorpholinyl, and is substituted with 0-3 substituents selected from alkyl, alkoxyalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, R¹¹, aminoalkyl, (alkylamino)alkyl, (dialkylamino)alkyl, (R¹¹)alkyl, or CO₂R⁵;





5

or R^{13} is a [4.3.0] or [3.3.0] bicyclic diamine attached to the carbonyl through one nitrogen, and is substituted with 0-2 R^8 substituents;



10 R^{14} is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkyl, aminoalkyl, (alkylamino)alkyl, (dialkylamino)alkyl, or benzyl;

R^{15} is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkyl, aminoalkyl, (alkylamino)alkyl, (dialkylamino)alkyl, or benzyl;

or $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ taken together is azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, N-(alkyl)piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homopiperidinyl, or homomorpholinyl;

R^{16} is hydrogen or alkyl;

5 R^{17} is hydrogen, alkyl, or cycloalkyl; and

X is methylene, a bond, or absent;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0014] Another aspect of the invention is a compound of formula I where R^1 is
10 CONR^6R^7 ; R^6 is alkylSO_2 , cycloalkylSO_2 , haloalkylSO_2 , $(\text{R}^9)_2\text{NSO}_2$, or $(\text{R}^{10})\text{SO}_2$; and R^7 is hydrogen.

[0015] Another aspect of the invention is a compound of formula I where R^2 is
pyrazolyl substituted with 1 substituent selected from cyclopropyl, cyclobutyl,
N-alkylpiperidin-4-yl, 3-alkylpyridin-4-yl, and tetrahydropyran-4-yl, 1 substituent
15 selected from $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ and COR^{13} , and 0-1 alkyl substituent.

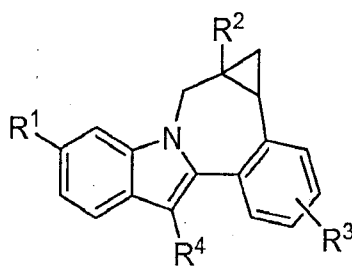
[0016] Another aspect of the invention is a compound of formula I where R^3 is
hydrogen.

[0017] Another aspect of the invention is a compound of formula I where R^3 is
methoxy.

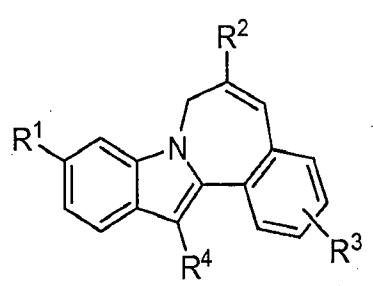
20 [0018] Another aspect of the invention is a compound of formula I where R^4 is
cyclohexyl.

[0019] Another aspect of the invention is a compound of formula I where R^6 is
 $(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{NSO}_2$ or $(\text{R}^{11})\text{SO}_2$.

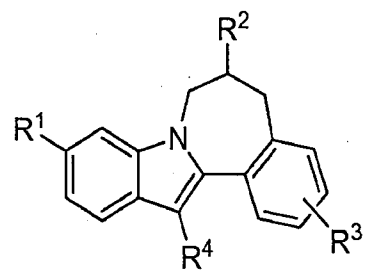
[0020] Another aspect of the invention is a compound of formula I where X is
25 methylene



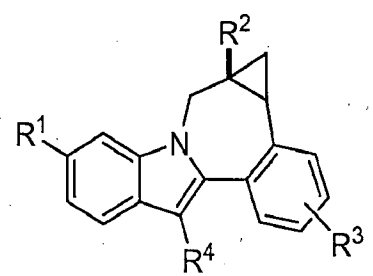
[0021] Another aspect of the invention is a compound of formula I where X is a
bond



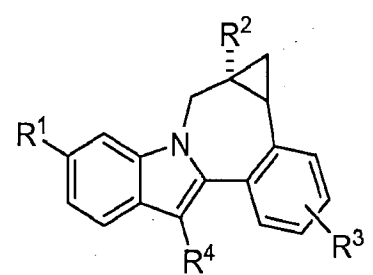
[0022] Another aspect of the invention is a compound of formula I where X is absent



5 [0023] Another aspect of the invention is a compound of formula I according to the following stereochemistry

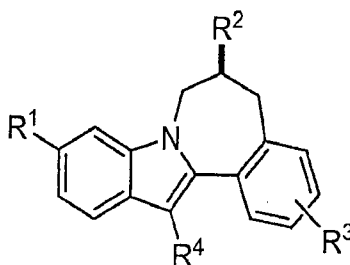


[0024] Another aspect of the invention is a compound of formula I according to the following stereochemistry

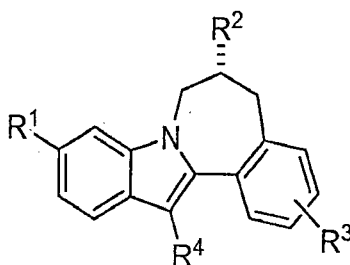


10

[0025] Another aspect of the invention is a compound of formula I according to the following stereochemistry



[0026] Another aspect of the invention is a compound of formula I according to the following stereochemistry



5 [0027] For a compound of formula I, the scope of any instance of a variable substituent, including R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , and X, can be used independently with the scope of any other instance of a variable substituent. As such, the invention includes combinations of the different aspects.

10

[0028] Unless specified otherwise, these terms have the following meanings.

“Alkyl” means a straight or branched alkyl group composed of 1 to 6 carbons.

“Alkenyl” means a straight or branched alkyl group composed of 2 to 6 carbons with at least one double bond. “Alkynyl” means a straight or branched alkyl group

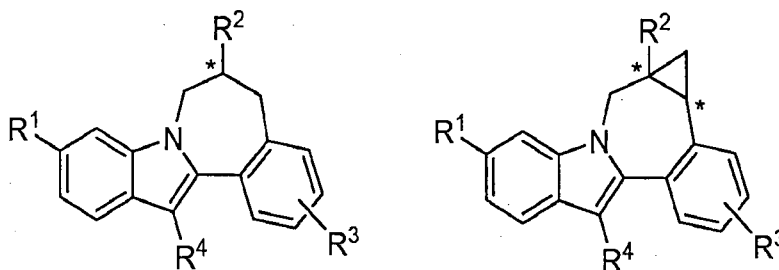
15 composed of 2 to 6 carbons with at least one triple bond. “Cycloalkyl” means a monocyclic ring system composed of 3 to 7 carbons. “Haloalkyl” and “haloalkoxy” include all halogenated isomers from monohalo to perhalo. Terms with a hydrocarbon moiety (e.g., alkoxy) include straight and branched isomers for the hydrocarbon portion. Parenthetical and multiparenthetical terms are intended to clarify
20 bonding relationships to those skilled in the art. For example, a term such as ((R)alkyl) means an alkyl substituent further substituted with the substituent R.

[0029] The invention includes all pharmaceutically acceptable salt forms of the compounds. Pharmaceutically acceptable salts are those in which the counter ions do not contribute significantly to the physiological activity or toxicity of the compounds

and as such function as pharmacological equivalents. These salts can be made according to common organic techniques employing commercially available reagents. Some anionic salt forms include acetate, acistrate, besylate, bromide, chloride, citrate, fumarate, glucouronate, hydrobromide, hydrochloride, hydroiodide, iodide, lactate, maleate, mesylate, nitrate, pamoate, phosphate, succinate, sulfate, tartrate, tosylate, and xinofoate. Some cationic salt forms include ammonium, aluminum, benzathine, bismuth, calcium, choline, diethylamine, diethanolamine, lithium, magnesium, meglumine, 4-phenylcyclohexylamine, piperazine, potassium, sodium, tromethamine, and zinc.

10 [0030] Some of the compounds of the invention possess asymmetric carbon atoms (see, for example, the compound below). The invention includes all stereoisomeric forms, including enantiomers and diastereomers as well as mixtures of stereoisomers such as racemates. Some stereoisomers can be made using methods known in the art. Stereoisomeric mixtures of the compounds and related intermediates can be separated

15 into individual isomers according to methods commonly known in the art



Synthetic Methods

[0031] The compounds may be made by methods known in the art including those described below and including variations within the skill of the art. Some reagents and intermediates are known in the art. Other reagents and intermediates can be made by methods known in the art using readily available materials. The variables (*e.g.*, numbered “R” substituents) used to describe the synthesis of the compounds are intended only to illustrate how to make the compounds and are not to be confused

20 with variables used in the claims or in other sections of the specification. The following methods are for illustrative purposes and are not intended to limit the scope of the invention.

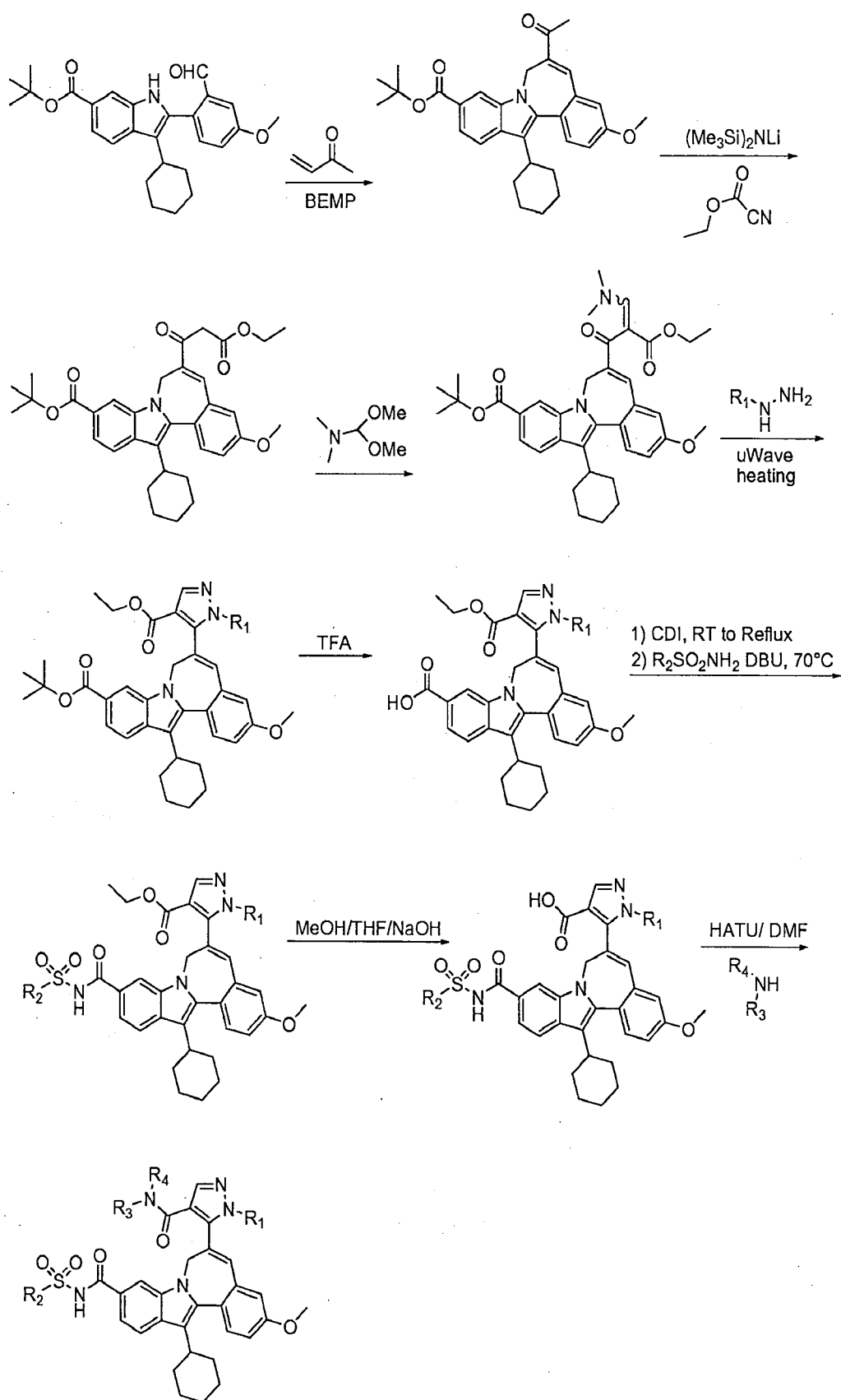
25

[0032] Abbreviations used in the schemes generally follow conventions used in the art. Chemical abbreviations used in the specification and examples are defined as follows: "NaHMDS" for sodium bis(trimethylsilyl)amide; "DMF" for N,N-dimethylformamide; "MeOH" for methanol; "NBS" for N-bromosuccinimide; "Ar" for aryl; "TFA" for trifluoroacetic acid; "LAH" for lithium aluminum hydride; "BOC", "DMSO" for dimethylsulfoxide; "h" for hours; "rt" for room temperature or retention time (context will dictate); "min" for minutes; "EtOAc" for ethyl acetate; "THF" for tetrahydrofuran; "EDTA" for ethylenediaminetetraacetic acid; "Et₂O" for diethyl ether; "DMAP" for 4-dimethylaminopyridine; "DCE" for 1,2-dichloroethane; "ACN" for acetonitrile; "DME" for 1,2-dimethoxyethane; "HOBt" for 1-hydroxybenzotriazole hydrate; "DIEA" for diisopropylethylamine, "Nf" for CF₃(CF₂)₃SO₂-; and "TMOF" for trimethylorthoformate.

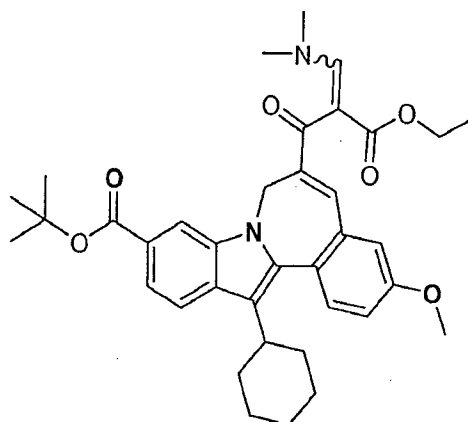
[0033] Abbreviations as used herein, are defined as follows: "1 x" for once, "2 x" for twice, "3 x" for thrice, "°C" for degrees Celsius, "eq" for equivalent or equivalents, "g" for gram or grams, "mg" for milligram or milligrams, "L" for liter or liters, "mL" for milliliter or milliliters, "μL" for microliter or microliters, "N" for normal, "M" for molar, "mmol" for millimole or millimoles, "min" for minute or minutes, "h" for hour or hours, "rt" for room temperature, "RT" for retention time, "atm" for atmosphere, "psi" for pounds per square inch, "conc." for concentrate, "sat" or "sat'd" for saturated, "MW" for molecular weight, "mp" for melting point, "ee" for enantiomeric excess, "MS" or "Mass Spec" for mass spectrometry, "ESI" for electrospray ionization mass spectroscopy, "HR" for high resolution, "HRMS" for high resolution mass spectrometry, "LCMS" for liquid chromatography mass spectrometry, "HPLC" for high pressure liquid chromatography, "RP HPLC" for reverse phase HPLC, "TLC" or "tlc" for thin layer chromatography, "NMR" for nuclear magnetic resonance spectroscopy, "¹H" for proton, "δ" for delta, "s" for singlet, "d" for doublet, "t" for triplet, "q" for quartet, "m" for multiplet, "br" for broad, "Hz" for hertz, and "α", "β", "R", "S", "E", and "Z" are stereochemical designations familiar to one skilled in the art.

WO 2009/137454

PCT/US2009/042805



tert-Butyl 13-cyclohexyl-6-((2E,Z)-3-(dimethylamino)-2-(ethoxycarbonyl)-2-propenoyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylate



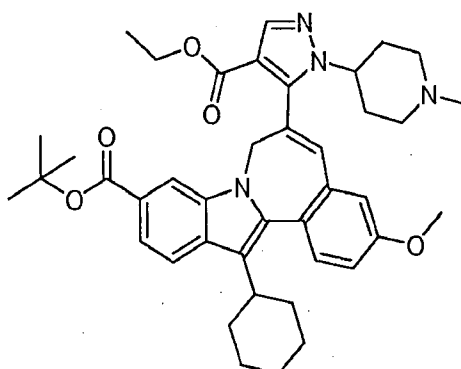
[0034] Dissolve *tert*-butyl 13-cyclohexyl-6-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylate (1.63 g, 2.92 mmol) in N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (7.0 mL, 52.7 mmol) in a 50ml round bottom flask. Place the reaction under a nitrogen atmosphere and heat in oil bath to refluxing (110°C) for 2.75hrs. Cool reaction under a nitrogen atmosphere then remove volatiles *in vacuo* using a rotovap to obtain an orange foam. TLC analysis (SiO₂ plate, elution- 50% diethyl ether in hexanes) confirmed that the reaction is complete. Sample was dried *in vacuo* at room temperature overnight to yield 1.87g of the enamine intermediate an orange amber foam which was used in the next step without any further purification.

15 LC-MS of intermediate enamine:

[0035] LC-MS retention time 2.81 min; 613 m/z (MH⁺). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min , a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 2 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 3 min where solvent A was 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% trifluoroacetic acid and solvent B was 10% H₂O / 90% MeOH / 0.1% trifluoroacetic acid. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

25

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[4-(ethoxycarbonyl)-1-(1-methyl-4-piperidiny)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester

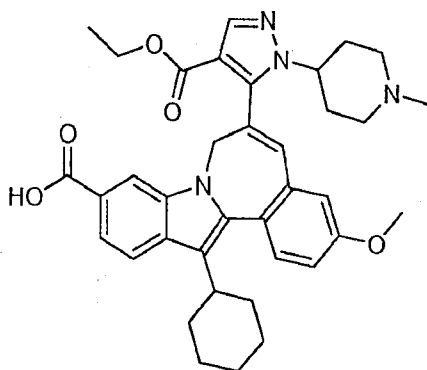


- 5 [0036] In a 5ml microwave vessel suspend *tert*-butyl 13-cyclohexyl-6-((2*E*,*Z*)-3-(dimethylamino)-2-(ethoxycarbonyl)-2-propenoyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylate (500mg, 0.816mmol) in ethanol (2.5ml) and 1,4-dioxane (0.65ml). To the reaction was added 4-hydrazinyl-1-methylpiperidine dihydrochloride (173.6 mg, 0.859 mmol) and triethylamine (0.341 ml, 2.448 mmol).
- 10 The microwave vessel was capped under an inert atmosphere of nitrogen and the reaction heated at 160°C for 40 minutes. The reaction was combined with previous experiments run under identical experimental conditions. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with 1.0N aqueous hydrochloric acid. The acidic aqueous phases were combined and back extracted one time using ethyl acetate. The
- 15 ethyl acetate fractions were combined and washed sequentially with saturated aqueous sodium bicarbonate and brine. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and solvent removed *in vacuo* to obtain an orange-amber foam. The crude product was adsorbed onto 3.1g of silica gel using dichloromethane then chromatograph on 34.7g of silica gel slurry packed in 2%methanol in
- 20 dichloromethane solvent mixture. The product was eluted using a gradient of 2% methanol in dichloromethane to 5% methanol in dichloromethane.
- 25 [0037] The pure product fractions were combined and the solvent removed *in vacuo* using a rotary evaporator. The product was then dried *in vacuo* at room temperature to obtain 753mg (62%) of the title compound as a yellow amorphous solid.

[0038] ^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.23 - 1.30 (m, 1 H) 1.31 - 1.36 (m, 3 H) 1.36 - 1.53 (m, 5 H) 1.56 (s, 9 H) 1.58 - 1.74 (m, 4 H) 1.78 (d, $J=10.99$ Hz, 2 H) 1.91 - 2.00 (m, 5 H) 2.00 - 2.14 (m, 4 H) 2.18 (d, $J=10.99$ Hz, 1 H) 2.61 (d, $J=10.68$ Hz, 1 H) 2.83 - 2.92 (m, 1 H) 2.97 (t, $J=11.60$ Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.30 (d, $J=5.80$ Hz, 2 H) 4.68 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H) 4.92 (d, $J=14.95$ Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.93 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 7.07 (dd, $J=8.55$, 2.75 Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.64 (dd, $J=8.55$, 1.22 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.82 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H).

[0039] LC-MS retention time 2.77 min; 679m/z (MH⁺). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[4-(ethoxycarbonyl)-1-(1-methyl-4-piperidiny)-1H-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-



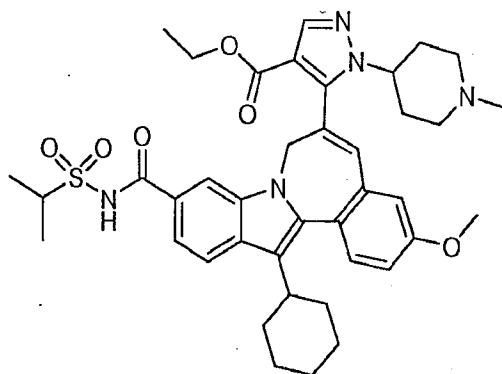
[0040] 7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[4-(ethoxycarbonyl)-1-(1-methyl-4-piperidiny)-1H-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester (744mg, 1.096 mmol) in 1,2-dichloroethane (5.5ml) then add TFA (5.50 ml) to the reaction. The reaction was stirred under a nitrogen atmosphere at room temperature for 2 hours. Volatiles were removed *in vacuo* from the reaction

using a rotary evaporator. The resulting product as an amber foam was dissolved in dichloromethane and benzene added. The volatiles were removed *in vacuo* using a rotary evaporator. The process of dissolution in dichloromethane/benzene and removal was repeated to aid in removal of free TFA in the reaction. The product as an amber foam was dried *in vacuo* at room temperature overnight of yield 920mg of the title compound as an amorphous yellow solid.

[0041] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.58 - 0.68 (m, 0.4 H) 0.75 (d, *J*=14.04 Hz, 0.6 H) 1.03 - 1.14 (m, 1.0 H) 1.16 - 1.27 (m, 0.8 H) 1.28 - 1.41 (m, 4.6 H) 1.42 - 1.54 (m, 2.4 H) 1.64 (d, *J*=14.04 Hz, 0.6 H) 1.73 - 1.87 (m, 2.2 H) 1.88 - 2.25 (m, 6.5 H) 2.26 - 2.39 (m, 0.6 H) 2.43 - 2.56 (m, 2.1 H) 2.69 (s, 1.2 H) 2.82 (t, *J*=12.36 Hz, 0.5 H) 2.94 (q, *J*=11.90 Hz, 1.6 H) 3.06 (d, *J*=10.07 Hz, 0.6 H) 3.26 (d, *J*=9.77 Hz, 0.4 H) 3.51 (d, *J*=10.99 Hz, 1.1 H) 3.64 (s, 0.4 H) 3.85 - 3.98 (m, 3.2 H) 4.25 - 4.40 (m, 2.0 H) 4.73 (d, *J*=14.95 Hz, 0.9 H) 4.95 (d, *J*=15.26 Hz, 0.9 H) 5.98 TFA/H₂O (s, 4.3 H) 6.67 - 6.76 (m, 1.0 H) 6.94 (d, *J*=2.14 Hz, 0.4 H) 6.97 (d, *J*=2.44 Hz, 0.6 H) 7.06 - 7.13 (m, 1.0 H) 7.52 (dd, *J*=8.70, 3.20 Hz, 1.0 H) 7.75 (d, *J*=8.85 Hz, 0.5 H) 7.81 (d, *J*=8.55 Hz, 0.6 H) 7.85 (s, 0.5 H) 7.88 - 7.94 (m, 1.4 H) 7.96 (d, *J*=6.41 Hz, 1.2 H) 11.20 (s, 0.4 H) 11.60 (s, 0.5 H).

[0042] LC-MS retention time 1.57min; 621m/z (MH⁻). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a Waters XTERRA® MS 7u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wavelength of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(1-methyl-4-piperidiny)-, ethyl ester



- [0043] In a 50ml round bottom flask dissolve 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[4-(ethoxycarbonyl)-1-(1-methyl-4-piperidiny)-1H-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-TFA (730 mg, 0.991 mmol) in THF (10 mL). To the
- 5 reaction add CDI (406 mg, 2.507 mmol) and stir reaction at room temperature under a nitrogen atmosphere for 1 hour. Heat reaction to reflux under a nitrogen atmosphere for one hour the cool and add propane-2-sulfonamide (648 mg, 5.26 mmol) followed by DBU (450 μ L, 2.99 mmol). The reaction was again placed under a nitrogen atmosphere and heated at 70°C overnight.
- 10 [0044] The reaction was diluted with ethyl acetate (approx 150ml) and washed sequentially with 1.0N aqueous hydrochloric acid (2x50ml) and brine. The organic phase was dried magnesium sulfate then filtered. To ensure complete hydrochloride salt formation, approximately 10ml of 2.0N hydrogen chloride in diethyl ether was added to the filtrate then volatiles removed *in vacuo* using a rotary evaporator. The
- 15 residue was dissolved in benzene and volatiles removed *in vacuo*. The crude product was dried *in vacuo* to give 1.07g of product as a yellow foam/amorphous film. The crude product was used as is in further synthesis.
- [0045] LC-MS retention time 1.68 min; 726 m/z (MH⁻). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX®
- 20 Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B
- 25 was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode. Sample

exhibits a small peak (~6%) at 220nm with $m/e = 744$ (MH⁺) this may be an oxidation impurity (parent MW+16 mass units), retention time = 1.50 minutes.

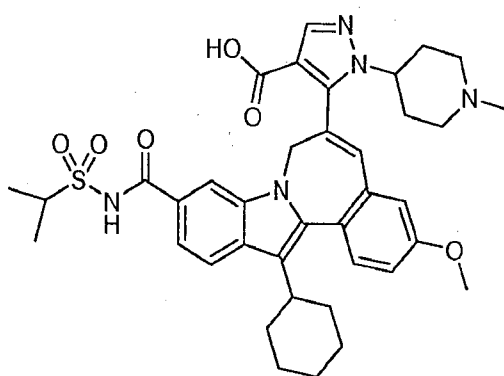
- [0046] Characterization of title compound isolated from small scale reaction run under similar conditions as above: Isolation by reverse phase HPLC: purified on a
- 5 Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The sample was dissolved in acetonitrile / DMF (1:1) (4ml) purified using a PHENOMENEX® Luna C18 30 x 100mm 10u column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm.
- 10 The elution conditions employed a flow rate of 40mL/ min , a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10mM Ammonium Acetate in 95:5 Water/Acetonitrile %B= 10mM Ammonium Acetate in 5:95 Water/Acetonitrile solvent system. The title compound was collected between 10.4 and 11.4 minutes.
- 15 The product fraction were combined and volatiles removed *in vacuo*. The trifluoroacetic acid salt was formed by dissolving the product in dichloromethane(~12ml) and filtering using Whatman autovial 0.45uM filter, then adding TFA (35 µL, 0.454 mmol) then remove volatiles *in vacuo* using a rotary evaporator. The final product was dried *in vacuo* at room temperature. The ¹H NMR
- 20 exhibited characteristics of restricted rotation and/or salt formation with broadening and splitting of spectra peaks.

[0047] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.43 - 0.65 (m, 1.4 H) 0.75 - 0.98 (m, 1.5 H) 1.02 - 1.32 (m, 6.2 H) 1.30 - 1.57 (m, 12.8 H) 1.59 - 1.87 (m, 2.7 H) 1.89 - 2.19 (m, 6.3 H) 2.34 - 2.58 (m, 2.4 H) 2.68 (s, 1.7 H) 2.74 - 3.09 (m, 2.7 H) 3.23 (d, $J=8.55$ Hz, 0.8 H) 3.53 (m, 1.8 H) 3.66 - 3.87 (m, 2.8 H) 3.88 - 3.93 (m, 3.8 H) 3.94 - 4.04 (m, 1.6 H) 4.22 - 4.41 (m, 2.0 H) 4.72 (d, $J=14.95$ Hz, 1.0 H) 4.94 (dd, $J=14.65, 5.80$ Hz, 1.0 H) 6.70 (d, $J=7.63$ Hz, 1.1 H) 6.88 - 7.01 (m, 1.1 H) 7.04 - 7.15 (m, 1.1 H) 7.37 (d, $J=8.24$ Hz, 0.6 H) 7.48 - 7.59 (m, 1.5 H) 7.73 (s, 0.6 H) 7.85 - 7.94 (m, 2.6 H) 8.87 (s, 0.5 H) 11.13 - 12.06 (m, 0.9 H).

- 30 [0048] LC-MS retention time 1.71min; 726m/z (MH⁻). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave

length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min , a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

1H-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-yl]-1-(1-methyl-4-piperidiny)-

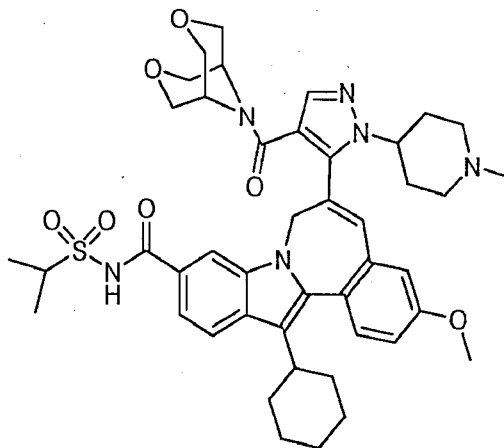


[0049] 1H-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-yl]-1-(1-methyl-4-piperidiny)-, ethyl ester*hydrochloride salt (0.87 g, 1.138 mmol) was dissolved in THF (12 mL) and methanol (12 mL) added to the reaction followed by 1N aqueous sodium hydroxide (12 mL, 12.00 mmol). The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 19hrs. The reaction was diluted with ethyl acetate (400ml) and washed with 1.0N aqueous hydrochloric acid (2x60ml). The aqueous layers were combined and back extracted with ethyl acetate (2x75ml). The organic phases were combined and washed with brine and dried over magnesium sulfate and filtered. To the yellow filtrate was added 10ml of 2.0M hydrogen chloride in diethyl ether, volatiles were then removed *in vacuo* using a rotary evaporator. The product was dissolved in dichloromethane and benzene then volatiles were removed *in vacuo* to give a reddish-orange oil. The product was again dissolved in dichloromethane and solvent removed *in vacuo* to give an orange foam which yielded 799mg after drying *in vacuo* at room temperature.

[0050] LC-MS retention time 1.14 min; 698m/z (MH⁻). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a [LC COLUMN] column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min , a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

10

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-6-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ylcarbonyl)-1-(1-methyl-4-piperidiny)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



- 15 [0051] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(1-methyl-4-piperidiny)- *HCl salt (64 mg, 0.087 mmol) was dissolved in DMF (869 μ L) and HATU (111 mg, 0.292 mmol) added to the reaction. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 1.3hours.
- 20 DMAP (55.9 mg, 0.458 mmol) was added to the reaction followed by the amine reagent, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonane hydrochloride (37.5 mg, 0.226 mmol). The reaction was again capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature overnight (16hr).

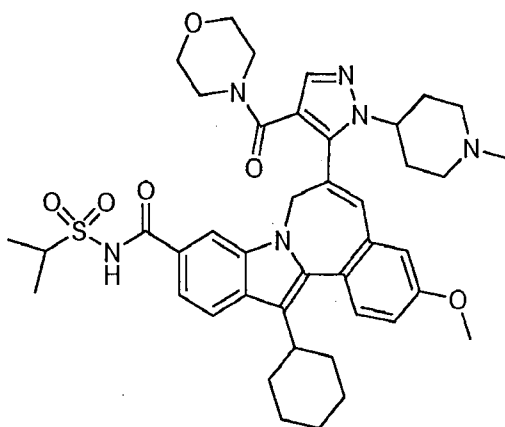
- [0052] The product was purified on a Shimadzu high pressure liquid
25 chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a

- SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The reaction mixture was dissolved in acetonitrile / DMF mixture (total volume= 4ml) and purified using a Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5uM 19mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm.
- 5 The elution conditions employed a flow rate of 25 mL / min , a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 15 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10% acetonitrile, 90% water, 0.1% TFA %B= 90% acetonitrile, 10% water, 0.1% TFA solvent system. Retention time of product= 6.5minutes. Volatiles were removed from the product fractions *in*
- 10 *vacuo* and the sample transferred to a vial using dichloromethane and volatiles removed under a nitrogen sweep. The product was dried *in vacuo* at room temperature to yield a yellow amorphous solid. Preliminary HPLC analysis indicated further purification would be desirable. The sample was further purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY
- 15 VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The sample was dissolved in acetonitrile / DMF (1:1) (2mL) purified using a PHENOMENEX® Luna C18 30 x 100mm 10u column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 40mL/ min , a gradient of 80%
- 20 solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10mM Ammonium Acetate in 95:5 Water/Acetonitrile %B= 10mM Ammonium Acetate in 5:95 Water/Acetonitrile solvent system. The product exhibited rotameric peaks with retention time of 8.5minutes and a shoulder peak at 8.9minutes. The product fractions were combined
- 25 and the volatiles removed *in vacuo* using a rotary evaporator. Place the off white pale yellow product on vacuum pump and dry *in vacuo* for approximately 1hr, then dissolve in dichloromethane and transfer to a 25ml pear shaped flask, add TFA (30 µL, 0.389 mmol), then remove volatiles *in vacuo* using a rotary evaporator. Transfer product to a CMDD vial using dichloromethane then concentrate using a nitrogen
- 30 sweep and finally remove remainder of solvent *in vacuo* using a rotary evaporator. The sample was dried *in vacuo* at room temperature to yield 32.4mg (40%) as a yellow amorphous film.

[0053] ^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.13 - 1.30 (m, 1.4 H)
 1.33 - 1.47 (m, 5.9 H) 1.50 (d, $J=6.41$ Hz, 2.7 H) 1.69 - 1.86 (m, 2.4 H) 1.89 - 2.02
 (m, 2.6 H) 2.02 - 2.17 (m, 2.6 H) 2.24 - 2.77 (m, 4.5 H) 2.77 - 3.04 (m, 3.8 H) 3.09 -
 3.54 (m, $J=110.48$ Hz, 5.5 H) 3.64 (d, $J=46.08$ Hz, 4.7 H) 3.93 (s, 3.0 H) 3.96 - 4.21
 5 (m, 3.3 H) 4.43 (s, 4.7 H) 4.55 - 4.73 (m, 1.9 H) 4.75 - 4.94 (m, 1.7 H) 5.05 (s, 0.8 H)
 6.81 (s, 1.0 H) 6.87 - 6.96 (m, 1.1 H) 7.09 - 7.17 (m, 1.1 H) 7.50 - 7.64 (m, 2.2 H)
 7.64 - 7.78 (m, 1.6 H) 7.88 - 7.99 (m, 1.1 H) 10.20 (s, 0.8 H) 11.46 (s, 1.1 H).

[0054] LC-MS retention time 1.46 min; 809 m/z (MH $^-$). LC data was recorded
 on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX®
 10 Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector
 wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a
 gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a
 gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where
 solvent A was 5% acetonitrile / 95% H $_2$ O / 10 mM ammonium acetate and solvent B
 15 was 5% H $_2$ O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was
 determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(1-
 methylethyl)sulfonyl]-6-[1-(1-methyl-4-piperidiny)-4-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-
 20 pyrazol-5-yl]-



[0055] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-
 methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(1-
 methyl-4-piperidiny)- *HCl salt (68 mg, 0.092 mmol) was dissolved in DMF (924
 25 μL) and HATU (72.7 mg, 0.191 mmol) added to the reaction. The reaction was

- capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 1 hour.
- DMAP (45.9 mg, 0.376 mmol) was added to the reaction followed by the amine reagent, morpholine (24.2 μ L, 0.277 mmol). The reaction was again capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature overnight (18hr). The reaction
- 5 was purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The sample was dissolved in acetonitrile / DMF (1:1) (2ml) purified using a PHENOMENEX® Luna C18 30 x 100mm 10u column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector
- 10 wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 40mL/ min , a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10mM Ammonium Acetate in 95:5 Water/Acetonitrile %B= 10mM Ammonium Acetate in 5:95 Water/Acetonitrile solvent system. Retention time of product is 8.8 minutes.
- 15 Combine product fractions and remove volatiles *in vacuo* using rotary evaporator connected to a vacuum pump.

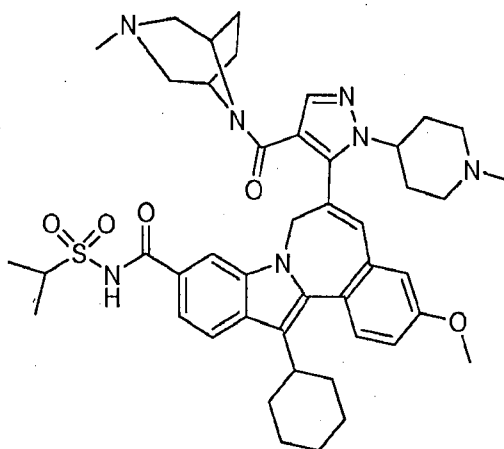
- [0056] The product was dried *in vacuo* at room temperature for approximately 45min then transfer to a 25ml pear flask using dichloromethane and TFA (60 μ L, 0.779 mmol) added. Volatiles were then removed *in vacuo* on rotary evaporator and
- 20 dry *in vacuo* at room temperature for approximately 1hr before re-dissolving in approximately 3ml of dichloromethane (cloudy) then filtering through a 0.45uM syringe filter and transferring into a vial. The solution was concentrated using a nitrogen sweep and TFA (15 μ L, 0.195 mmol) added then volatiles removed *in vacuo* on rotary evaporator to yield a orange solid which was dried *in vacuo* at room
- 25 temperature overnight to give 34.9mg (55%) of the title compound. The proton NMR of the title compound exhibits broadening of peaks along with characteristics of restricted rotation/confirmation.

- [0057] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.11 - 1.30 (m, 2.4 H) 1.32 - 1.54 (m, 10.1 H) 1.79 (d, *J*=9.77 Hz, 2.4 H) 1.87 - 2.18 (m, 6.5 H) 2.78 - 2.98
- 30 (m, 5.3 H) 3.05 - 3.21 (m, 1.6 H) 3.43 (s, 2.2 H) 3.59 (s, 2.5 H) 3.90 - 3.95 (m, 4.1 H) 3.96 - 4.14 (m, 5.4 H) 4.60 (d, *J*=14.95 Hz, 1.0 H) 4.87 (d, *J*=17.09 Hz, 0.9 H) 5.02 (s, 0.2 H) 6.71 - 6.85 (m, 1.0 H) 6.90 - 6.97 (m, 1.0 H) 7.08 - 7.16 (m, 1.0 H) 7.50 -

7.63 (m, 2.2 H) 7.67 (d, $J=6.10$ Hz, 1.5 H) 7.94 (d, $J=8.24$ Hz, 0.3 H) 10.13 (s, 1 H)
11.41 (s, 0.6 H).

[0058] LC-MS retention time 1.49 min; 767m/z (MH⁻). LC data was recorded on
a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna
5 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave
length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a
gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a
gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where
solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B
10 was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was
determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-3-methoxy-6-[4-[(3-
methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-1*H*-
15 pyrazol-5-yl]-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



[0059] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-
methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(1-
methyl-4-piperidinyl)- *HCl salt (71.2 mg, 0.097 mmol) was dissolved in DMF (967
20 μ L) and HATU (82.2 mg, 0.216 mmol) added to the reaction. The reaction was
capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 1 hour.
DMAP (64.5 mg, 0.528 mmol) was added to the reaction followed by the amine
reagent, 3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane dihydrochloride (82.4 mg, 0.414
mmol). Note: excess amine was added to reaction therefore an additional amount of
25 DMAP (50 mg, 0.409 mmol) was added to compensate for the dihydrochloride salt of

the amine. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature (17hrs).

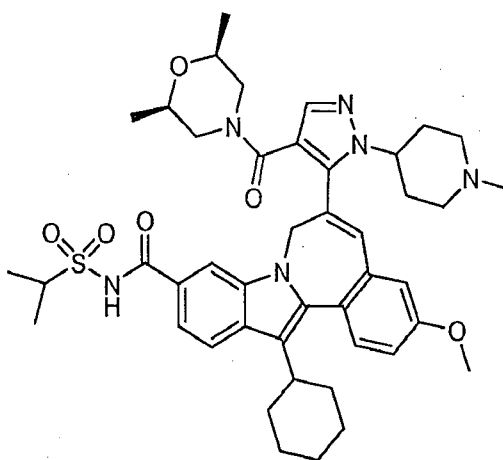
[0060] The reaction was purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The sample was dissolved in acetonitrile / DMF (3:1) (4ml) purified using a PHENOMENEX® Luna C18 30 x 100mm 10u column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 40mL/ min , a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10mM Ammonium Acetate in 95:5 Water/Acetonitrile %B= 10mM Ammonium Acetate in 5:95 Water/Acetonitrile solvent system. The retention time of product is 9.3minutes. Combine product fractions and remove volatiles *in vacuo* using a rotary evaporator using a vacuum pump. The product was briefly dried *in vacuo* at room temperature and the TFA salt made by dissolving in dichloromethane and adding TFA (60 µL, 0.779 mmol). The volatiles were removed *in vacuo* and the sample re-dissolved in dichloromethane, filtered through a 0.45µM syringe filter and the solution concentrated. An additional amount of TFA (15.0 µL, 0.195 mmol) was added to the product solution and the volatiles were removed *in vacuo* using a rotary evaporator to obtain an orange solid. The title compound was dried *in vacuo* at room temperature overnight to yield 35.8mg (34%) as an amorphous orange solid.

[0061] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.68 - 1.29 (m, 3.6 H) 1.28 - 1.53 (m, 9.3 H) 1.61 (s, 1.2 H) 1.79 (d, J=11.29 Hz, 2.2 H) 1.87 - 2.35 (m, 8.4 H) 2.38 - 2.74 (m, 4.1 H) 2.75 - 3.48 (m, 9.1 H) 3.73 (d, J=54.32 Hz, 2.6 H) 3.85 - 4.03 (m, 3.7 H) 4.46 - 4.98 (m, 3.3 H) 4.97 - 5.52 (m, 3.2 H) 6.75 (s, 0.6 H) 6.89 - 6.98 (m, 1.2 H) 7.06 - 7.16 (m, 1.0 H) 7.37 - 7.81 (m, 3.4 H) 7.94 (dd, J=25.48, 8.09 Hz, 1.0 H) 8.10 (s, 0.4 H) 10.16 (s, 0.7 H) 11.53 (s, 0.9 H) 11.73 (s, 0.9 H).

[0062] LC-MS retention time 1.59 min; 806 m/z (MH-). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min , a

gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was
 5 determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-6-[4-[[[(2*R*,6*S*)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



10

[0063] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)- *HCl salt (73.6 mg, 0.100 mmol) in was dissolved in DMF (1.000 mL) and HATU (84 mg, 0.220 mmol) added to the reaction. The reaction was
 15 capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 1.3 hours. DMAP (50.3 mg, 0.412 mmol) was added to the reaction followed by the amine reagent, (2*R*,6*S*)-2,6-dimethylmorpholine (37.1 μ L, 0.300 mmol). The reaction was again capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature overnight (16hr).

20 [0064] The reaction was purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The reaction was diluted in acetonitrile / DMF (1:1) (2ml) purified using a PHENOMENEX® Luna C18 30 x 100mm 10u column and monitored using a SPD-
 25 10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions

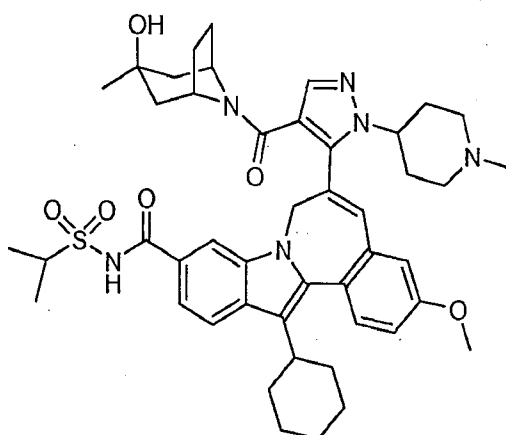
employed a flow rate of 40mL/ min , a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10mM Ammonium Acetate in 95:5 Water/Acetonitrile %B= 10mM Ammonium Acetate in 5:95 Water/Acetonitrile solvent system. The product fractions were combined and the volatiles were removed *in vacuo* using a rotary evaporator. The product was briefly dried *in vacuo* and then dissolved in dichloromethane and TFA (30 μ L, 0.389 mmol) was added. The volatiles were removed *in vacuo* using a rotary evaporator. The sample was re-dissolved in approximately 2ml of dichloromethane and filtered through a 0.45 μ m syringe filter into a vial. The product solution was concentrated under a nitrogen sweep then TFA (15 μ L, 0.195 mmol) was added and the volatiles removed *in vacuo* using a rotary evaporator resulting in an orange foam. The title compound was dried *in vacuo* at room temperature to give 33.1 mg of an orange solid.

[0065] ^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.47 - 1.01 (m, 4.5 H) 1.00 - 1.33 (m, 3.5 H) 1.33 - 1.63 (m, 8.0 H) 1.79 (d, J =10.68 Hz, 1.9 H) 1.85 - 2.19 (m, 5.5 H) 2.20 (s, 1.0 H) 2.38 (s, 1.1 H) 2.58 (s, 1.4 H) 2.69 - 3.02 (m, 4.8 H) 3.14 (s, 2.1 H) 3.52 (d, J =75.38 Hz, 3.8 H) 3.84 - 3.98 (m, 2.7 H) 3.98 - 4.15 (m, 1.7 H) 4.21 - 4.71 (m, 5.1 H) 4.72 - 5.19 (m, 2.0 H) 6.78 (s, 1.0 H) 6.85 - 6.97 (m, 0.9 H) 7.07 - 7.19 (m, 0.9 H) 7.49 - 7.75 (m, 3.2 H) 7.92 (d, J =8.24 Hz, 1.0 H) 10.40 (s, 0.8 H) 11.66 (s, 1.0 H).

[0066] LC-MS retention time 1.65 min; 795 m/z (MH⁻). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10 μ C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

30

[0067] 13-Cyclohexyl-6-(4-((3-hydroxy-3-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl)-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N*-(isopropylsulfonyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide



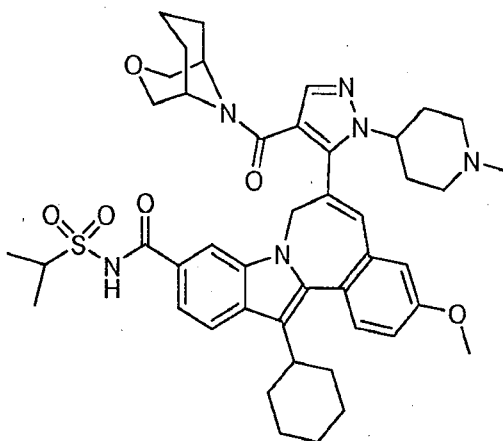
- 5 [0068] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)- *HCl salt (72 mg, 0.098 mmol) in was dissolved in DMF (0.5ml) and HATU (82 mg, 0.215 mmol) added to the reaction. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 1 hour.
- 10 DMAP (49.7 mg, 0.407 mmol), was added to the reaction followed by the amine reagent, 3-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (37.7 mg, 0.267 mmol) dissolved in DMF (0.5 ml). The reaction was again capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature overnight (16hr). The product was purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY
- 15 VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The reaction mixture was diluted with acetonitrile and a small amount of water to effect solubilization of the sample to a total volume of 2ml and purified using a Waters XTERRA® Prep MS C18 OBD, 5uM, 30mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length
- 20 of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 40mL/ min , a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10mM Ammonium Acetate in 95:5 Water/Acetonitrile %B= 10mM Ammonium Acetate in 5:95 Water/Acetonitrile solvent system. The product exhibited rotameric like peak splitting with retention
- 25 time s of 9.2 and 9.4minutes. The product fractions were combined and volatiles

removed *in vacuo* using a rotary evaporator. The product was dried *in vacuo* for ~1hr then dissolved in dichloromethane (~3ml) and filtered through an ACRODISC® 0.45µm syringe filter using a norm jet syringe which was pre-rinsed using dichloromethane in to a 35ml flask. TFA (30 µL, 0.389 mmol) was added to the solution and the volatiles were removed *in vacuo* using a rotary evaporator. The sample was redissolved in dichloromethane and transferred into a vial. The solution was concentrated using a nitrogen sweep and final volatiles were removed *in vacuo* using a rotary evaporator. The title compound was dried *in vacuo* to give 40.0mg (43.7% isolated yield) as an amorphous orange solid.

10 [0069] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm -0.25 (s, 0.6 H) 0.51 (s, 0.7 H) 1.04 (s, 2.7 H) 1.11 - 1.30 (m, 2.5 H) 1.30 - 1.60 (m, 13.1 H) 1.68 - 2.04 (m, 7.5 H) 2.03 - 2.13 (m, 2.3 H) 2.41 - 2.58 (m, 1.7 H) 2.76 (d, *J*=21.67 Hz, 1.2 H) 2.81 - 2.89 (m, 1.3 H) 2.93 (s, 1.9 H) 3.17 - 3.31 (m, *J*=9.16 Hz, 0.9 H) 3.42 (d, *J*=10.68 Hz, 0.8 H) 3.46 - 3.56 (m, 1.1 H) 3.62 (d, *J*=23.19 Hz, 1.4 H) 3.87 - 3.96 (m, 3.1 H) 3.97 - 4.11 (m, 1.6 H) 4.51 - 4.75 (m, 1.2 H) 4.84 (s, 0.8 H) 4.94 (d, *J*=15.56 Hz, 0.8 H) 4.98 - 5.17 (m, 1.3 H) 5.18 - 5.50 (m, 3.6 H) 6.65 - 6.90 (m, 1.0 H) 6.92 (d, *J*=2.14 Hz, 1.0 H) 7.03 - 7.16 (m, 1.0 H) 7.44 - 7.60 (m, 1.3 H) 7.61 - 7.80 (m, 2.5 H) 7.90 (d, *J*=8.24 Hz, 1.2 H) 10.45 (s, 0.5 H) 11.21 (s, 0.6 H).

[0070] LC-MS retention time 1.59 min; 821 m/z (MH⁻). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

30 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-6-[1-(1-methyl-4-piperidiny)-4-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-



- [0071] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)- *HCl salt (71.9 mg, 0.098 mmol) in was dissolved in DMF
- 5 (1.0 ml) and HATU (82 mg, 0.215 mmol) added to the reaction. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 2 hours. DMAP (49.7 mg, 0.407 mmol), was added to the reaction followed by the amine reagent, 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonane hydrochloride (35.2 mg, 0.215 mmol). The reaction was again capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room
- 10 temperature overnight (16hr).
- [0072] The product was purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The reaction mixture was diluted with acetonitrile to 2ml and purified using a Waters
- 15 XTERRA® Prep MS C18 OBD, 5μM, 30mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 40mL/ min, a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10mM Ammonium Acetate in 95:5
- 20 Water/Acetonitrile %B= 10mM Ammonium Acetate in 5:95 Water/Acetonitrile solvent system. The product exhibited rotameric like splitting with retention time s of 10.5 and 10.8minutes. The product fractions were combined and volatiles removed *in vacuo* using a rotary evaporator. The product was transferred to a 25ml flask with dichloromethane then TFA (30 μL, 0.389 mmol) was added via pipet. The product
- 25 solution went from a yellow color to a darker orange-reddish color. The volatiles

were removed *in vacuo* and the product transferred to a vial in dichloromethane. The product solution was concentrated using a nitrogen sweep then the remaining volatiles were removed *in vacuo* using rotary evaporator. The title compound was dried *in vacuo* at room temperature to yield 46.7mg (51.8%) as a reddish-orange amorphous solid. HPLC analysis indicated that further purification was desirable.

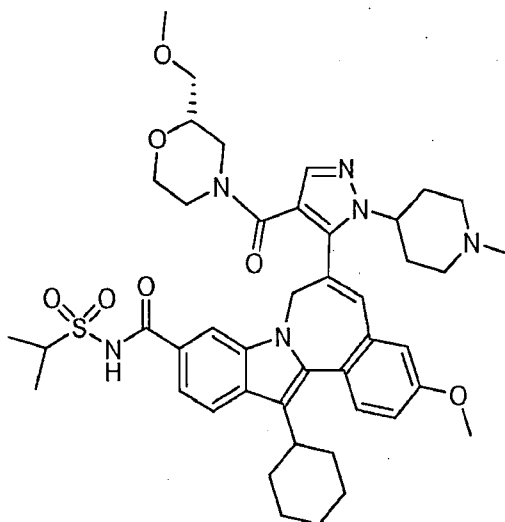
[0073] The sample was further purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The sample was dissolved in acetonitrile (1mL) and purified using a Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5µM 19mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 25 mL / min , a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 15 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10% acetonitrile, 90% water, 0.1% TFA %B= 90% acetonitrile, 10% water, 0.1% TFA solvent system. Retention time of product is 8.4 minutes. Volatiles were removed from the product fraction *in vacuo* using a rotary evaporator. The product was transferred to a vial using dichloromethane, concentrated with a nitrogen sweep and the remainder of volatile solvent was removed *in vacuo* using a rotary evaporator. The title compound was dried *in vacuo* at room temperature to yield 26.0mg (29%) as a pale yellow amorphous solid.

[0074] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.09 - 1.28 (m, 2.7 H) 1.29 - 1.40 (m, 3.2 H) 1.45 (d, *J*=7.02 Hz, 5.5 H) 1.47 - 1.55 (m, 3.8 H) 1.77 (d, *J*=9.16 Hz, 3.0 H) 1.87 (d, *J*=15.87 Hz, 1.0 H) 1.97 (dd, *J*=10.99, 8.85 Hz, 2.4 H) 2.01 - 2.14 (m, 2.7 H) 2.21 (s, 1.0 H) 2.39 (d, *J*=26.55 Hz, 1.6 H) 2.56 (s, 1.4 H) 2.68 - 2.98 (m, 4.7 H) 3.05 (d, *J*=7.32 Hz, 0.9 H) 3.18 (d, *J*=28.08 Hz, 1.5 H) 3.38 (dd, *J*=55.39, 11.14 Hz, 2.4 H) 3.58 (s, 2.6 H) 3.94 (s, 3.4 H) 3.97 - 4.13 (m, 1.9 H) 4.44 - 5.19 (m, 6.5 H) 6.75 - 6.84 (m, 1.0 H) 6.86 - 6.96 (m, 1.0 H) 7.13 (d, *J*=8.24 Hz, 1.0 H) 7.50 - 7.78 (m, 4.0 H) 7.91 (d, *J*=8.24 Hz, 1.2 H) 10.50 (s, 0.6 H) 11.72 (s, 0.7 H).

[0075] LC-MS retention time 1.71 min; 807m/z (MH-). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min , a

gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was
5 determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-3-methoxy-6-[4-
[[[(2*S*)-2-(methoxymethyl)-4-morpholinyl]carbonyl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)-1*H*-
pyrazol-5-yl]-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



10

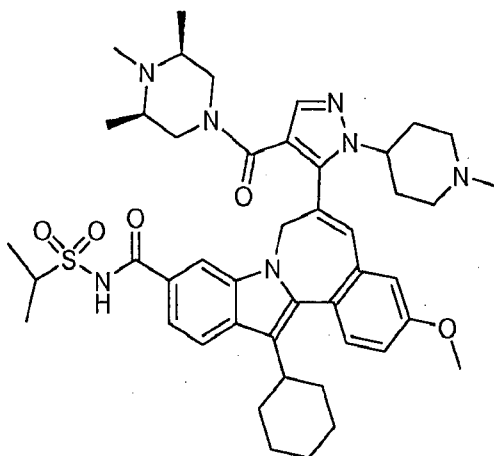
[0076] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)- *HCl salt (71.9 mg, 0.098 mmol) in was dissolved in DMF (1.0 ml) and HATU (82 mg, 0.215 mmol) added to the reaction. The reaction was
15 capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 2 hours. DMAP (46.6 mg, 0.381 mmol), was added to the reaction followed by the amine reagent, (*S*)-2-(methoxymethyl)morpholine hydrochloride (35.4 mg, 0.211 mmol). The reaction was again capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature overnight (16hr).

20 [0077] The product was purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The reaction mixture was diluted with acetonitrile to 2ml and purified using a Waters

- XTERRA® Prep MS C18 OBD, 5µM, 30mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 40mL/ min , a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10mM Ammonium Acetate in 95:5 Water/Acetonitrile %B= 10mM Ammonium Acetate in 5:95 Water/Acetonitrile solvent system. The product exhibited rotameric like splitting with retention time s of 9.3 and 9.6 minutes. The product fractions were combined and volatiles removed *in vacuo* using a rotary evaporator. The product was dried *in vacuo* for approximately 1hr then dissolved in dichloromethane (~4ml) and filtered through an ACRODISC® 0.45µM syringe filter using a norm jet syringe which was pre-rinsed using dichloromethane. TFA (30 µL, 0.389 mmol) was added to the solution and the volatiles were removed *in vacuo* using a rotary evaporator. The product was dried *in vacuo* at room temperature yielding 40.9mg (45.2%) as an amorphous orange solid.
- 15 [0078] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.00 - 1.30 (m, 2.7 H) 1.30 - 1.61 (m, 8.9 H) 1.79 (d, *J*=9.16 Hz, 2.3 H) 1.88 - 2.16 (m, 5.8 H) 2.24 - 2.65 (m, 3.9 H) 2.66 - 2.99 (m, 6.3 H) 2.98 - 3.53 (m, 9.3 H) 3.61 (s, 3.0 H) 3.90 - 3.95 (m, 3.0 H) 3.96 - 4.14 (m, 2.1 H) 4.59 (d, *J*=18.62 Hz, 2.0 H) 4.68 - 5.09 (m, 6.1 H) 6.75 - 6.85 (m, 1.1 H) 6.87 - 6.99 (m, 1.2 H) 7.12 (t, *J*=7.02 Hz, 1.1 H) 7.46 - 7.77 (m, 3.9 H) 7.82 - 8.01 (m, 1.3 H) 10.24 (s, 0.8 H) 11.30 (s, 1.1 H).
- 20 [0079] LC-MS retention time 1.60 min; 811m/z (MH-). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

30

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-6-[1-(1-methyl-4-piperidinyl)-4-[[[(3*R*,5*S*)-3,4,5-trimethyl-1-piperazinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-



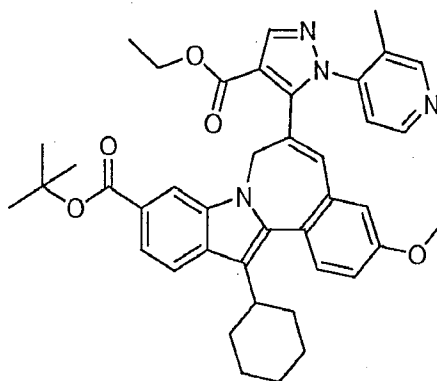
- 5 [0080] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(1-methyl-4-piperidinyl)- *HCl salt (71.7 mg, 0.097 mmol) in was dissolved in DMF (1.0 ml) and HATU (82 mg, 0.215 mmol) added to the reaction. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 2 hours.
- 10 DMAP (64.3 mg, 0.526 mmol), was added to the reaction followed by the amine reagent, (2*R*,6*S*)-1,2,6-trimethylpiperazine dihydrochloride (42mg, 0.209 mmol). The clear orange reaction solution was capped under a nitrogen atmosphere and the reaction stirred at room temperature overnight (16hrs).
- [0081] The product was purified on a Shimadzu high pressure liquid
- 15 chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The reaction mixture was diluted with acetonitrile to 2ml and purified using a Waters XTERRA® Prep MS C18 OBD, 5uM, 30mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution
- 20 conditions employed a flow rate of 40mL/ min , a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10mM Ammonium Acetate in 95:5
- Water/Acetonitrile %B= 10mM Ammonium Acetate in 5:95 Water/Acetonitrile solvent system. The product exhibited an asymmetric peak with retention time of 9.0
- 25 minutes. The product fractions were combined and volatiles removed *in vacuo* using

a rotary evaporator. The product was dried *in vacuo* for ~1hr then dissolved in dichloromethane (~3ml) and filtered through an ACRODISC® 0.45µM syringe filter using a norm jet syringe which was pre-rinsed using dichloromethane in to a 35ml flask. TFA (60 µL, 0.779 mmol) was added to the solution and the volatiles were removed *in vacuo* using a rotary evaporator. The title compound was dried *in vacuo* at room temperature to yield 41.4mg (41%) of amorphous yellow-orange solid.

[0082] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.79 - 1.19 (m, 1 H) 1.24 (s, 1 H) 1.28 - 1.73 (m, 11 H) 1.81 (s, 2 H) 1.90 - 2.18 (m, 5 H) 2.20 - 2.71 (m, 5 H) 2.78 - 2.99 (m, 3 H) 2.98 - 3.79 (m, 7 H) 3.87 - 3.97 (m, 3 H) 4.00 (s, 1 H) 4.54 - 4.73 (m, 2 H) 4.92 (s, 4 H) 5.10 (d, *J*=15.26 Hz, 1 H) 6.74 - 6.89 (m, 1 H) 6.94 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 6.98 - 7.17 (m, 2 H) 7.39 - 7.63 (m, 2 H) 7.69 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.82 - 8.14 (m, 2 H) 11.12 (s, 1 H) 11.45 (s, 1 H).

[0083] LC-MS retention time 1.74 min; 808m/z (MH⁻). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 15 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wavelength of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[4-(ethoxycarbonyl)-1-(3-methyl-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester



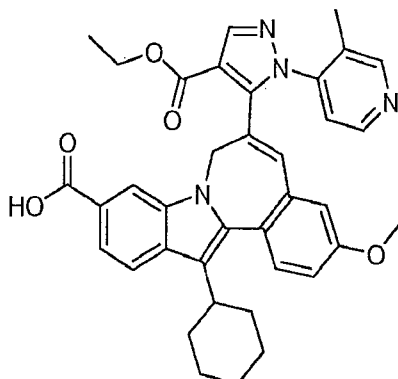
[0084] *tert*-Butyl 13-cyclohexyl-6-((2E,Z)-3-(dimethylamino)-2-(ethoxycarbonyl)-2-propenoyl)-3-methoxy-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylate (98.5 mg, 0.161 mmol) was suspended in ethanol (504 μ L) and dioxane (126 μ L). Triethylamine (68.2 μ L, 0.489 mmol) was added to the reaction followed by 4-hydrazinyl-3-methylpyridine hydrochloride, 0.4 H₂O (27.6 mg, 0.165 mmol). The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and heated in a microwave to 140°C for 40 minutes. The reaction was diluted with ethyl acetate and washed with 1.0N aqueous hydrochloric acid. The aqueous phase was back extracted one time using ethyl acetate. The organic phases were combined and sequentially washed with saturated sodium bicarbonate and brine. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and solvent removed *in vacuo*.

[0085] The product was transferred to a vial using dichloromethane and the solvent removed using a nitrogen sweep. The product was dried *in vacuo* at room temperature to yield 0.114g of an orange amorphous film.

[0086] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.18 (d, *J*=11.29 Hz, 1 H) 1.25 (t, *J*=7.17 Hz, 2 H) 1.39 (t, *J*=7.02 Hz, 5 H) 1.45 - 1.58 (m, 3 H) 1.60 (s, 9 H) 1.62 - 1.66 (m, 1 H) 1.69 - 1.86 (m, 3 H) 1.86 - 2.02 (m, 3 H) 2.02 - 2.08 (m, 5 H) 2.09 (s, 1 H) 2.68 - 2.77 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.37 (q, *J*=7.02 Hz, 2 H) 4.67 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 5.17 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 5.67 (d, *J*=4.58 Hz, 1 H) 6.29 (s, 1 H) 6.73 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 6.98 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=5.19 Hz, 1 H) 7.71 (dd, *J*=8.39, 1.37 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H).

[0087] LC-MS retention time 2.75 min; 673m/z (MH⁺). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[4-(ethoxycarbonyl)-1-(3-methyl-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-



[0088] Dissolve 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[4-(ethoxycarbonyl)-1-(3-methyl-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester (1.233 g, 1.833 mmol) in 1,2-dichloroethane (10 mL) then add trifluoroacetic acid (10.00 mL). The reaction was placed under an inert nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 2 hours. The volatiles were removed from the reaction *in vacuo* using a rotary evaporator. The product was dissolved in approximately 125ml of ethyl acetate and washed two times with 75ml of aqueous 1.0N hydrochloric acid. The aqueous layers were combined and backed extracted with ethyl acetate. The organic extracts were combined and washed with brine and dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give an amorphous orange solid. To aid in trace water removal, the product was dissolved in dichloromethane and benzene added to the solution. The volatiles were removed *in vacuo* using a rotary evaporator. The product was re-dissolved in dichloromethane and solvent removed *in vacuo* to give a amorphous orange foam (1.28g).

[0089] Analytical grade sample was purified by reverse phase HPLC: The sample was purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The sample (40mg) was dissolved in acetonitrile / DMF (1:1) (2ml) purified using a Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5uM 19mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 25 mL / min , a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100%

solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 25 minutes using %A= 10% acetonitrile, 90% water, 0.1% TFA %B= 90% acetonitrile, 10% water, 0.1% TFA solvent system.

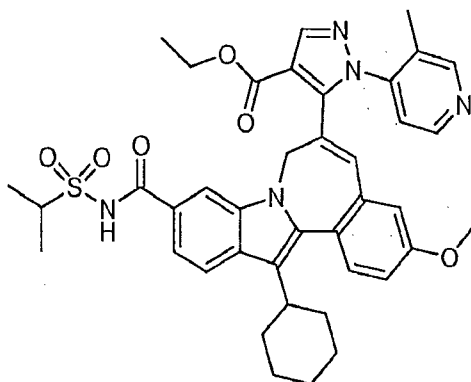
[0090] Retention time of product is 11.5 minutes. Remove volatiles from product
5 *in vacuo* using a rotary evaporator then transfer to a vial in dichloromethane. Dichloromethane was removed using a nitrogen sweep. The yellow amorphous solid was dried *in vacuo* at room temperature overnight to give 24.7mg of the title compound.

[0091] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.10 - 1.23 (m, 1 H) 1.34
10 - 1.48 (m, 6 H) 1.77 (d, *J*=6.71 Hz, 1 H) 1.82 (d, *J*=13.12 Hz, 1 H) 1.88 - 2.01 (m, 2 H) 2.01 - 2.15 (m, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.71 - 2.80 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 4.41 (q, *J*=7.12 Hz, 2 H) 4.72 (d, *J*=15.56 Hz, 1 H) 5.05 (d, *J*=15.26 Hz, 1 H) 6.14 (d, *J*=5.80 Hz, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 6.84 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.05 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.44 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=5.80 Hz, 1 H) 7.83 (dd, *J*=8.39, 1.37 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1
15 H) 7.94 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H).

[0092] LC-MS retention time 1.90 min; 615m/z (MH⁻). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a
20 gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

25

1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(3-methyl-4-pyridinyl)-, ethyl ester

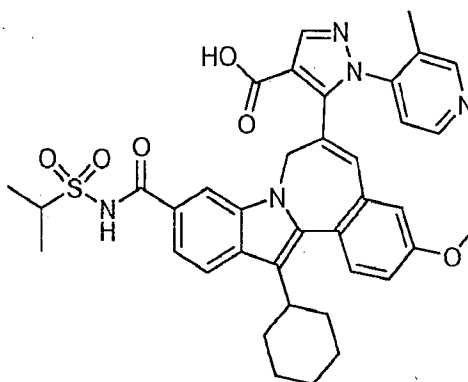


- [0093] In a 50ml round bottom flask dissolve starting acid 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[4-(ethoxycarbonyl)-1-(3-methyl-4-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-yl]-3-methoxy- *HCl (776mg, 1.188 mmol) in
- 5 THF (11.9 mL). To the reaction add CDI (487 mg, 3.01 mmol) then stir the reaction under a nitrogen atmosphere at room temperature for 1 hour. The reaction was then heated at reflux for 45minutes. The reaction was cooled under a nitrogen atmosphere and propane-2-sulfonamide (766 mg, 6.22 mmol) was added followed by DBU (0.537 mL, 3.56 mmol) and the reaction was again heated to 70°C under a nitrogen
- 10 atmosphere for 17hrs. The reaction was cooled and diluted with ethyl acetate, washed with 1.0N aqueous hydrochloric acid. Upon sitting material is precipitating out of the organic phase. Drain off aqueous layer and decant mostly solid from separatory funnel. Attempts to complete solubilize material by addition of dichloromethane and THF was not successful. Combine organic layers and remove solvents *in vacuo* to
- 15 obtain 1.25g as a paste like yellow brownish solid. The material was purified by trituration. The solid reaction residue was heated to reflux in 20ml of methanol then 7ml of de-ionized water added. The material was allowed to cool and stand for 1.5 hours then filtered. The mustard colored precipitate was rinsed with a small amount of 15% water in methanol (%v/v). The product was dried *in vacuo* at room
- 20 temperature to give 445mg of a mustard yellow solid. A second crop of product was obtained from the mother liquor by dissolving with the addition of methanol and the subsequent concentration *in vacuo* using a rotary evaporator. The mustard yellow precipitate formed was filtered and rinsed with a small amount of 30% methanol / 70% water (v/v) mixture then dried *in vacuo* at room temperature to yield 238mg of a
- 25 second crop of product.

[0094] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.66 - 0.90 (m, 1 H) 0.92 - 1.18 (m, 3 H) 1.18 - 1.27 (m, 5 H) 1.27 - 1.46 (m, 10 H) 1.65 - 1.78 (m, 3 H) 1.81 - 1.91 (m, 2 H) 1.93 - 2.09 (m, 6 H) 2.60 - 2.70 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.84 - 3.91 (m, 1 H) 4.10 - 4.35 (m, 2 H) 4.50 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.22 (d, *J*=14.34 Hz, 2 H) 5 6.26 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.14 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=8.55 Hz, 2 H) 7.89 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.28 (s, 2 H) 11.62 (s, 1 H).

[0095] LC-MS retention time 1.95 min; 720m/z (MH⁺). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® 10 Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where 15 was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(3-methyl-4-pyridinyl)- 20



[0096] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(3-methyl-4-pyridinyl)-, ethyl ester* HCl (238 mg, 0.314 mmol) was dissolved in THF 25 (3.3 mL) then methanol (3.3mL) and sodium hydroxide (3.3mL, 3.30 mmol) was added to the reaction. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and

stirred at room temperature for 19hrs. The reaction was diluted with ethyl acetate (125ml) and washed with 1.0N aqueous hydrochloric acid. The aqueous layers were combined and back extracted 1x with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed sequentially with 1.0N aqueous hydrochloric acid and brine.

- 5 The organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and solvent removed *in vacuo*. The sample was dried *in vacuo* at room temperature to give 232mg of product as a amorphous orange/amber solid.

[0097] A small analytical grade sample was purified by reverse phase HPLC.

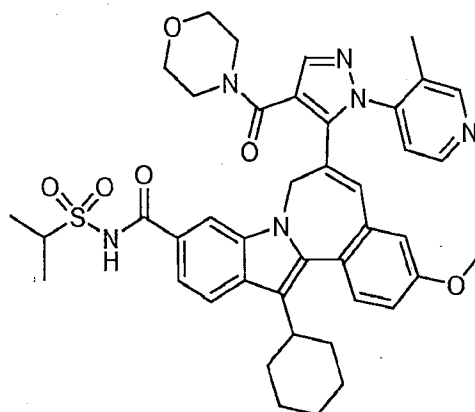
- The 89mg of product was purified on a Shimadzu high pressure liquid
10 chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The sample was dissolved in acetonitrile / DMF (1:1) (2mL) and purified using a Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5uM 19mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions
15 employed a flow rate of 25 mL / min, a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10% acetonitrile, 90% water, 0.1% TFA %B= 90% acetonitrile, 10% water, 0.1% TFA solvent system. Product peak eluted as broad peak collected from 9.97min to 11.18min. Remove volatiles for product fractions *in vacuo* using a
20 SPEED VAC® with heat on low setting. The purified title compound was isolated (49.8mg) as a amorphous yellow solid. The remainder of the reaction product was carried forward into amide coupling reactions without further purification. The ^1H NMR sample was prepared by dissolution in CDCl_3 (1.5ml) then the addition of CD_3OD (6 drops) to achieve complete solubilization.

- 25 [0098] ^1H NMR (500 MHz, $\text{CHLOROFORM-D}/\text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm 1.06 - 1.20 (m, 1 H) 1.27 - 1.36 (m, 2 H) 1.36 - 1.44 (m, 7 H) 1.65 - 1.77 (m, 2 H) 1.81 - 1.94 (m, 2 H) 1.95 - 2.07 (m, 5 H) 2.60 - 2.73 (m, 1 H) 3.31 - 3.48 (m, 9 H) 3.78 (s, 3 H) 3.92 - 4.01 (m, 1 H) 4.60 (d, $J=14.95$ Hz, 1 H) 5.12 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H) 5.74 (d, $J=5.19$ Hz, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 6.71 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 6.94 (dd, $J=8.70, 2.59$ Hz, 1 H) 7.34 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.41 (d, $J=5.19$ Hz, 1 H) 7.54 (dd, $J=8.55, 1.22$ Hz, 1 H) 7.83 - 7.89
30 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H).

[0099] LC-MS retention time 1.23 min; 692m/z (MH⁻). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a
 5 gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

10

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-6-[1-(3-methyl-4-pyridinyl)-4-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-



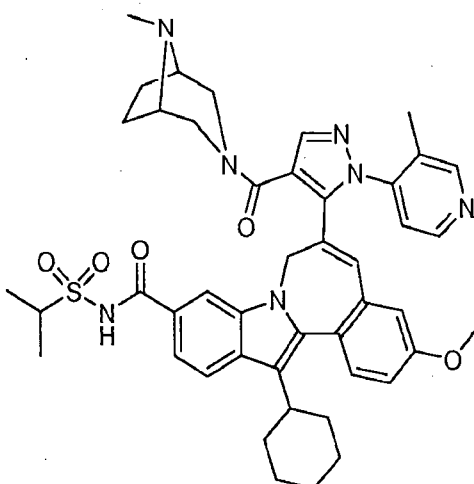
15 [00100] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(3-methyl-4-pyridinyl)- *HCl (69.1mg, 0.095 mmol) was dissolved in DMF (946 μ L) and HATU (81 mg, 0.213 mmol) added to the reaction. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 1hr. DMAP (48.5
 20 mg, 0.397 mmol) was added to the reaction followed by the amine reagent, morpholine (25.0 μ L, 0.287 mmol). The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 36hrs. The product was purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-
 25 10A fraction collector. The reaction was diluted to 2ml with acetonitrile and purified

using a Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5uM 19mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 25 mL / min , a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10% acetonitrile, 90% water, 0.1% TFA %B= 90% acetonitrile, 10% water, 0.1% TFA solvent system. Retention time is 10.2 minutes. Remove volatiles for product fractions *in vacuo* using a SPEED VAC® with heat on low setting. The title compound (48.9mg) was isolated as a amorphous yellow solid trifluoroacetic acid salt.

10 [00101] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.15 - 1.29 (m, 1 H) 1.33 - 1.45 (m, 2 H) 1.50 (d, *J*=6.71 Hz, 3 H) 1.54 (d, *J*=6.71 Hz, 3 H) 1.72 - 1.87 (m, 2 H) 1.88 - 2.11 (m, 4 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 3.33 (s, 6 H) 3.53 (s, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 3.99 - 4.07 (m, 1 H) 4.49 (d, *J*=15.26 Hz, 1 H) 4.80 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 6.25 (s, 2 H, TFA/H₂O) 6.71 (s, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.97 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 7.07 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.40 - 7.51 (m, 3 H) 7.84 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.87 - 7.95 (m, 2 H) 8.55 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H).

[00102] LC-MS retention time 1.19 min; 761 m/z (MH⁻). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-3-methoxy-6-[4-[(8-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)carbonyl]-1-(3-methyl-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



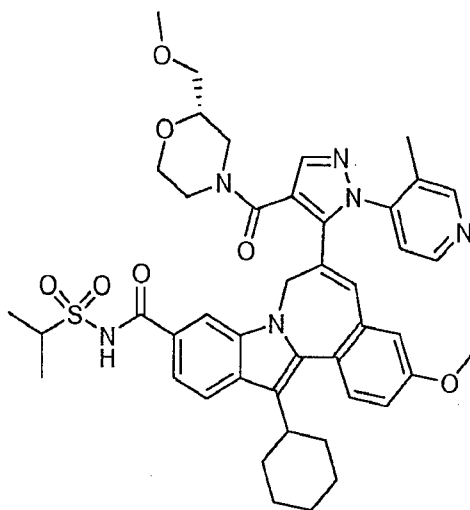
- [00103] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(3-methyl-4-pyridinyl)- *HCl (71.0 mg, 0.097 mmol) was dissolved in DMF (972 μ L) and HATU (81.5 mg, 0.214 mmol) added to the reaction. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 1hr. DMAP (62.0 mg, 0.507 mmol) was added to the reaction followed by the amine reagent, 8-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane dihydrochloride (40.1mg, 0.201 mmol). The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 36hrs.
- 10 The product was purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The reaction was diluted to 2ml with acetonitrile and purified using a Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 μ m 19mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector
- 15 wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 25 mL / min , a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10% acetonitrile, 90% water, 0.1% TFA %B= 90% acetonitrile, 10% water, 0.1% TFA solvent system. The product peak appears to be rotomeric with splitting and
- 20 broadening, retention time is 6.18 to 7.33 minutes. Remove volatiles for product fractions *in vacuo* using a SPEED VAC® with heat on low setting. The title compound (61.9mg) was isolated as a amorphous yellow solid trifluoroacetic acid salt.

[00104] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.07 - 1.28 (m, 2 H) 1.37 (s, 3 H) 1.44 - 1.64 (m, 6 H) 1.79 (d, *J*=17.40 Hz, 3 H) 1.85 - 2.23 (m, 6 H) 2.47 (s, 3 H) 2.66 - 3.16 (m, 4 H) 3.49 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 3.94 (s, 1 H) 4.39 (s, 2 H) 4.91 (s, 2 H) 6.86 (s, 2 H) 6.94 - 7.19 (m, 2 H) 7.29 - 7.49 (m, 2 H) 7.64 - 8.13 (m, 3 H) 8.29 (s, 1 H).

[00105] LC-MS retention time 1.26 min; 800 *m/z* (MH⁺). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wavelength of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

15,

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-3-methoxy-6-[4-[(2*S*)-2-(methoxymethyl)-4-morpholinyl]carbonyl]-1-(3-methyl-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



20 [00106] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(3-methyl-4-pyridinyl)- *HCl (65.0 mg, 0.089 mmol) was dissolved in DMF (890 μL) and HATU (77 mg, 0.203 mmol) added to the reaction. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 2hr. DMAP (49.4

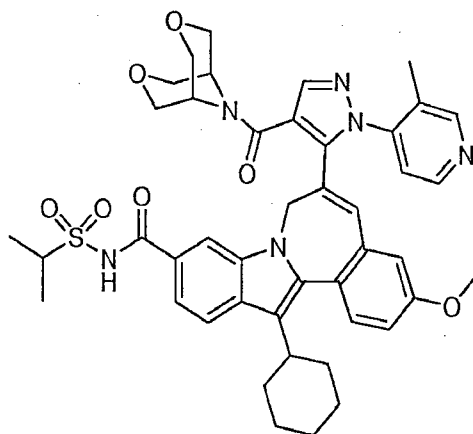
41
mg, 0.404 mmol) was added to the reaction followed by the amine reagent, (S)-2-(methoxymethyl)morpholine hydrochloride (34.7 mg, 0.207 mmol). The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature over weekend (65hrs). The product was purified on a Shimadzu high pressure liquid

5 chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The reaction was diluted to 2ml with acetonitrile and purified using a Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5uM 19mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis
10 detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 25 mL / min , a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10% acetonitrile, 90% water, 0.1% TFA %B= 90% acetonitrile, 10% water, 0.1% TFA solvent system. Retention time of product was 10.4 minutes. Remove
15 volatiles for product fractions *in vacuo* using a SPEED VAC® with heat on low setting. The title compound (56.2mg) was isolated as a amorphous yellow solid trifluoroacetic acid salt.

[00107] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.10 - 1.29 (m, 1 H) 1.32 - 1.44 (m, 2 H) 1.52 (dd, *J*=21.82, 6.87 Hz, 6 H) 1.73 - 1.87 (m, 2 H) 1.88 - 2.12 (m, 4 H) 2.32 - 2.45 (m, 3 H) 2.82 (t, *J*=11.75 Hz, 2 H) 3.12 - 3.42 (m, 5 H) 3.50 (s, 1 H)
20 3.68 (s, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.99 - 4.12 (m, 1 H) 4.48 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 4.72 - 4.92 (m, 1 H) 5.66 (d, *J*=1.53 Hz, 2 H) 6.41 - 6.89 (m, 2 H) 6.96 (s, 1 H) 7.05 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.45 (d, *J*=8.55 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.80 - 7.92 (m, 2 H) 8.56 (s, 1 H) 9.90 (s, 1 H).

[00108] LC-MS retention time 1.61min; 805m/z (MH-). LC data was recorded on
25 a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where
30 solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-6-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ylcarbonyl)-1-(3-methyl-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



5

[00109] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(3-methyl-4-pyridinyl)- *HCl (66.9 mg, 0.092 mmol) was dissolved in DMF (916 μ L) and HATU (103mg, 0.271 mmol) added to the reaction. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 2hr. DMAP (46.1 mg, 0.377 mmol) was added to the reaction followed by the amine reagent, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonane hydrochloride (38.0 mg, 0.229 mmol). The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature over weekend (65hrs). The reaction appeared heterogeneous and an LCMS assay of the reaction indicated an incomplete reaction. HATU (70 mg, 0.184 mmol) was added and the reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 24hrs. The reaction was again assayed using LCMS and the hydroxyazabenztriazole adduct of the acid starting material was observed. DMF (100uL) was added to the reaction followed by 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonane hydrochloride (16.4 mg, 0.099 mmol) then DMAP (14.6 mg, 0.120 mmol). The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 42hrs. The product was purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The reaction was diluted to 4ml with acetonitrile and a few drops of water were added to completely solubilize the mixture.

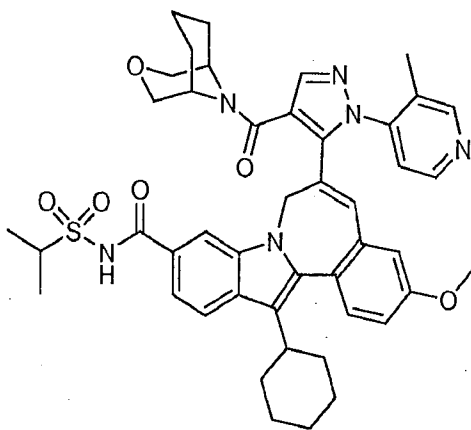
25

The reaction solution was filtered through a 0.45µM syringe filter and filtrate solution was purified using a Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5µM 19mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 25 mL / min , a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10% acetonitrile, 90% water, 0.1% TFA %B= 90% acetonitrile, 10% water, 0.1% TFA solvent system. Remove solvent-volatiles from product fractions *in vacuo* using SPEED VAC® on medium heat setting. The title compound (51.6mg) was isolated as a amorphous yellow solid trifluoroacetic acid salt.

[00110] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.13 - 1.30 (m, 1 H) 1.32 - 1.45 (m, 2 H) 1.51 (dd, *J*=20.91, 6.87 Hz, 6 H) 1.73 - 1.86 (m, 2 H) 1.89 - 2.09 (m, 4 H) 2.44 (s, 3 H) 2.77 - 2.86 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 3.91 - 4.11 (m, 5 H) 4.34 (s, 1 H) 4.51 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 4.81 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.86 - 6.99 (m, 2 H) 7.08 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.39 - 7.49 (m, 3 H) 7.78 (s, 1 H) 7.83 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 9.80 (s, 1 H).

[00111] LC-MS retention time 1.55 min; 803 m/z (MH⁻). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

13-Cyclohexyl-N-(isopropylsulfonyl)-3-methoxy-6-(1-(3-methyl-4-pyridinyl)-4-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide



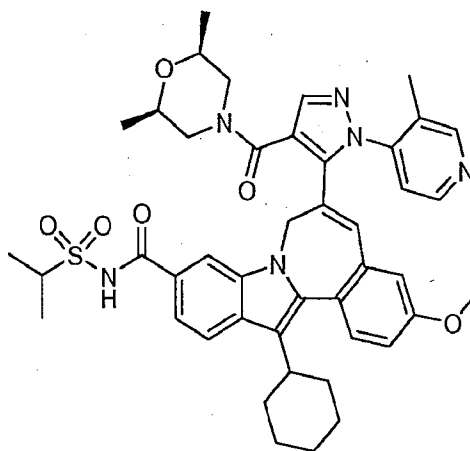
[00112] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(3-methyl-4-pyridinyl)- *HCl (65.6 mg, 0.090 mmol) was dissolved in DMF (898 μ L) and HATU (76.4 mg, 0.201 mmol) added to the reaction. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 2hr. DMAP (51.5 mg, 0.422 mmol) was added to the reaction followed by the amine reagent, 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonane hydrochloride (32.8 mg, 0.200 mmol). The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature over weekend (65hrs). The product was purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The reaction was diluted to 2ml with acetonitrile and purified using a Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 μ M 19mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 25 mL / min , a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10% acetonitrile, 90% water, 0.1% TFA %B= 90% acetonitrile, 10% water, 0.1% TFA solvent system. Retention time of product was approximately 12.0minutes. Remove volatiles from the product fraction *in vacuo* using a SPEED VAC® set on low heat. The title compound (58.2mg) was isolated as a amorphous yellow solid trifluoroacetic acid salt. ¹H NMR spectrum exhibits characteristics of restricted rotation with broadening of peaks and splitting of peaks.

[00113] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.12 - 1.30 (m, 1 H) 1.29 - 1.67 (m, 11 H) 1.79 (s, 4 H) 1.86 - 2.13 (m, 5 H) 2.41 (d, *J*=16.48 Hz, 4 H) 2.77 -

2.89 (m, 1 H) 3.31 - 3.81 (m, 4 H) 3.86 (d, $J=12.82$ Hz, 3 H) 3.92 (d, $J=11.90$ Hz, 0.6 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 4.37 - 4.56 (m, 1 H) 4.87 (dd, $J=32.96, 14.65$ Hz, 1 H) 5.82 (s, 2 H) 6.42 - 6.78 (m, 1 H) 6.83 - 6.97 (m, 1 H) 7.02 - 7.10 (m, 1 H) 7.41 - 7.62 (m, 3 H) 7.79 - 7.90 (m, 2 H) 8.55 (d, $J=30.21$ Hz, 1 H) 9.95 (s, 0.3 H) 10.21 (s, 0.4 H).

- 5 [00114] LC-MS retention time 1.80min; 801 m/z (MH⁻). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a
- 10 gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

- 15 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-6-[4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1-(3-methyl-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



- [00115] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(3-methyl-4-pyridinyl)- *HCl (65.5 mg, 0.090 mmol) was dissolved in DMF (897 μ L)
- 20 and HATU (77.3 mg, 0.203 mmol) added to the reaction. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 2hr. DMAP (43.5 mg, 0.356 mmol) was added to the reaction followed by the amine reagent, (2*R*,6*S*)-
- 25 2,6-dimethylmorpholine (33.3 μ L, 0.269 mmol). The reaction was capped under a

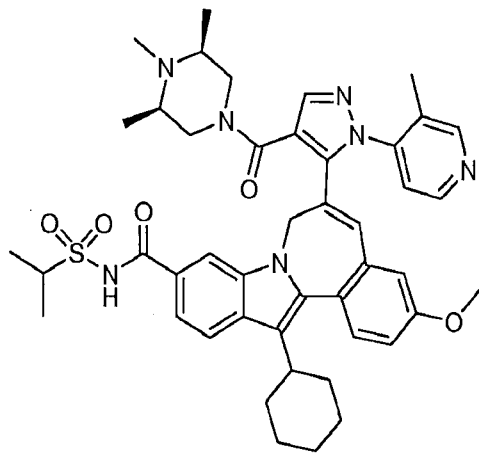
nitrogen atmosphere and stirred at room temperature over weekend (65hrs). The product was purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The reaction was diluted to 2ml
5 with acetonitrile and purified using a Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5µM 19mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 25 mL / min , a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10%
10 acetonitrile, 90% water, 0.1% TFA %B= 90% acetonitrile, 10% water, 0.1% TFA solvent system. Retention time of product was 11.8min.

[00116] Remove volatiles from the product fraction *in vacuo* using a SPEED VAC® set on low heat. The title compound (56.9mg) was isolated as a amorphous yellow solid trifluoroacetic acid salt. ¹H NMR spectrum exhibits characteristics of
15 restricted rotation with broadening of peaks and splitting of peaks.

[00117] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.79 - 0.98 (m, 2 H) 1.07 (s, 3 H) 1.14 - 1.30 (m, 2 H) 1.32 - 1.46 (m, 2 H) 1.52 (dd, *J*=21.67, 6.71 Hz, 6 H) 1.73 - 1.87 (m, 2 H) 1.88 - 2.12 (m, 4 H) 2.33 (s, 1 H) 2.50 (s, 3 H) 2.78 - 2.90 (m, 1 H) 3.39 (s, 1 H) 3.56 (s, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.98 - 4.10 (m, 1 H) 4.48 (s, 1 H) 4.76 (s, 1 H) 6.40 (s, 3 H) 6.70 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.08 (dd, *J*=8.85, 2.75 Hz, 1 H) 7.35 - 7.50 (m, 2 H) 7.53 (s, 0.5 H) 7.69 (s, 0.4 H) 7.83 (d, *J*=5.19 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.56 (d, *J*=48.83 Hz, 1 H) 9.82 (s, 1 H).
20

[00118] LC-MS retention time 1.75min; 789m/z (MH-). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna
25 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B
30 was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-6-[1-(3-methyl-4-pyridinyl)-4-[[[(3*R*,5*S*)-3,4,5-trimethyl-1-piperazinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-



5 **[00119]** 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(3-methyl-4-pyridinyl)- *HCl (66.4 mg, 0.091 mmol) was dissolved in DMF (909 μ L) and HATU (78.4 mg, 0.206 mmol) added to the reaction. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 2hr. DMAP (61.4

10 mg, 0.503 mmol) was added to the reaction followed by the amine reagent, (2*R*,6*S*)-1,2,6-trimethylpiperazine dihydrochloride (40.4 mg, 0.201 mmol). The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature over weekend (65hrs). The product was purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a

15 SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The reaction was diluted to 4ml with acetonitrile with the addition of 1.0*N* aqueous hydrochloric acid. The reaction solution was filtered through a 0.45 μ M syringe filter and purified using a Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 μ M 19mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of

20 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 25 mL / min, a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 20 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10% acetonitrile, 90% water, 0.1% TFA %B= 90% acetonitrile, 10% water, 0.1% TFA solvent system.

25 **[00120]** Two 2 ml injection were performed for purification. Retention time of product was 6.0min. Remove volatiles from the product fractions *in vacuo* using a

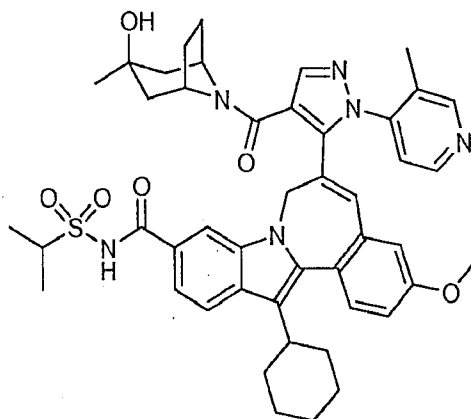
SPEED VAC® set on low heat. The title compound (60.4mg) was isolated as a amorphous yellow solid trifluoroacetic acid salt. ¹H NMR spectrum exhibits characteristics of restricted rotation/salt formation with broadening of peaks and splitting of peaks.

- 5 [00121] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.12 - 1.29 (m, 1 H) 1.29 - 1.67 (m, 9 H) 1.72 - 1.87 (m, 1 H) 1.87 - 2.10 (m, 3 H) 2.31 (s, 2 H) 2.68 - 2.85 (m, 1 H) 2.91 (s, 2 H) 3.14 (s, 1 H) 3.42 (s, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.92 - 4.09 (m, 1 H) 4.47 (d, $J=13.73$ Hz, 1 H) 4.72 - 4.91 (m, 1 H) 6.58 - 6.93 (m, 2 H) 7.03 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 7.33 - 7.72 (m, 4 H) 7.82 (d, $J=7.93$ Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 9.72 (s, 1 H) 11.69 (s, 2 H).

- 10 [00122] LC-MS retention time 1.61 min; 802m/z (MH⁻). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

20,

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-6-[4-[(3-hydroxy-3-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-1-(3-methyl-4-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



615

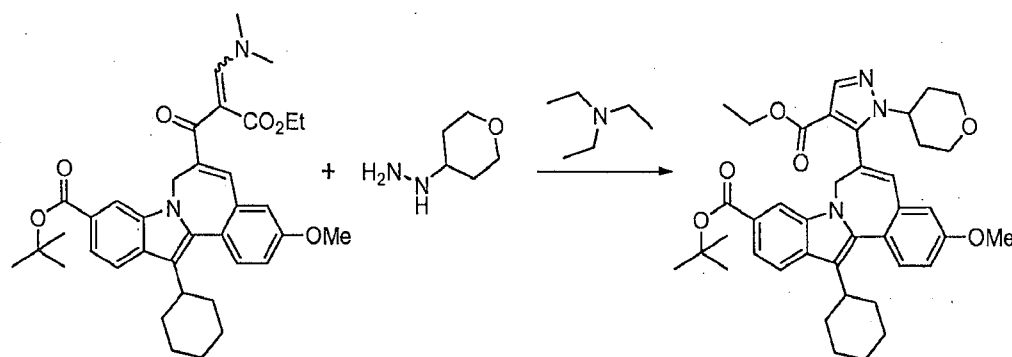
[00123] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(3-methyl-4-pyridinyl)- *HCl (69.2 mg, 0.095 mmol) was dissolved in DMF (474 μ L) and HATU (90 mg, 0.237 mmol) added to the reaction. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 2hr. DMAP (52.8 mg, 0.432 mmol) was added to the reaction followed by the amine reagent, 3-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol hydrochloride (44 mg, 0.248 mmol) dissolved in DMF (474 μ L). The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 45hr. Reaction became heterogeneous. Acetonitrile and a small amount of water were added to the reaction to achieve solubility. The 2ml reaction mixture was filtered through a 0.45 μ m syringe filter and the product filtrate solution was purified by reverse phase HPLC. The product was purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. Product purification was accomplished using a Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 μ m 19mm x 100mm column monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 25 mL / min, a gradient of 80% solvent A / 20% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 15 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10% acetonitrile, 90% water, 0.1% TFA %B= 90% acetonitrile, 10% water, 0.1% TFA solvent system. Retention time of product was 8.63minutes. Remove solvent-volatiles from product fraction *in vacuo* using SPEED VAC® on medium heat setting. The title compound (42.8mg) was isolated as a amorphous yellow solid trifluoroacetic acid salt. ¹H NMR spectrum peakshape is rather broad, exhibiting splitting of peaks characteristic of restricted rotation and/or salt formation.

[00124] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.04 (s, 2 H) 1.08 - 1.30 (m, 3 H) 1.31 - 1.47 (m, 3 H) 1.45 - 1.66 (m, 7 H) 1.77 (d, *J*=10.68 Hz, 4 H) 1.87 - 2.15 (m, 5 H) 2.27 (s, 1 H) 2.37 (s, 2 H) 2.74 - 2.87 (m, 1 H) 3.77 - 3.91 (m, 3 H) 3.98 - 4.19 (m, 2 H) 4.41 - 4.83 (m, 3 H) 4.95 (s, 2 H) 6.22 - 6.85 (m, 3 H) 6.99 - 7.10 (m, 1 H) 7.40 - 7.49 (m, 1 H) 7.52 - 7.73 (m, 2 H) 7.77 - 7.91 (m, 1 H) 7.92 - 8.01 (m, 1 H) 8.39 - 8.78 (m, 2 H) 9.82 (s, 1 H) 10.55 (s, 1 H).

[00125] LC-MS retention time 1.68 min; 815 m/z (MH⁻). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a
 5 gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

10

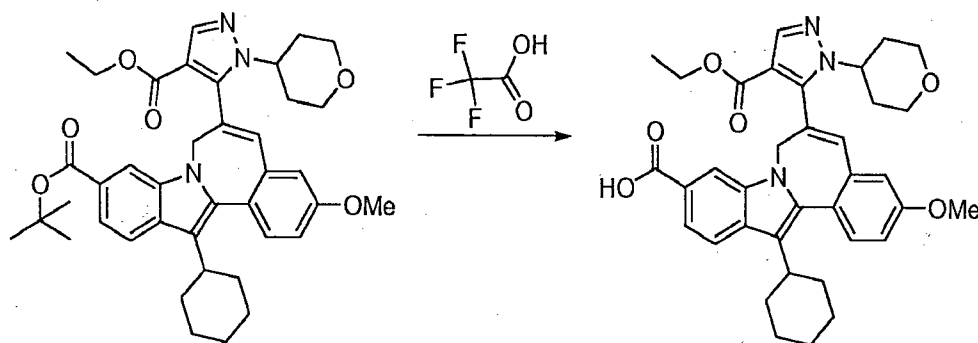
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[4-(ethoxycarbonyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester



15 [00126] TEA (0.136 mL, 0.979 mmol) and (tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)hydrazine, HCl (49.8 mg, 0.326 mmol) were added sequentially to a mixture of starting compound (200 mg, 0.326 mmol) in EtOH (1 mL) and 1,4-dioxane (0.25 mL) in microwave process tube. The resulting suspension was heated at 160 °C for 60 min. The reaction was monitored by LC/MS. The crude was diluted with EtOAc and
 20 washed with H₂O. The aq. layer was extracted with EtOAc (20 mL x2) and the combined organic layer was washed with brine and dried over Na₂SO₄. Concentrated and the residue was purified via BIOTAGE® (4:1 Hex/EtOAc; 25+M column) to afford the title compound as light yellow solid (0.56g, 86%). ESI-MS *m/e* 666 (MH⁺).
 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.20 - 1.86 (m, 24 H) 1.91 - 2.15 (m, 2 H) 2.75 - 2.94 (m, 2 H) 3.14 - 3.25 (m, 1 H) 3.28 - 3.39 (m, 1 H) 3.70 - 3.80 (m, 1 H) 3.88 - 3.94 (m, 3 H) 4.12 (q, *J*=7.02 Hz, 1 H) 4.31 (d, *J*=4.58 Hz, 2 H) 4.70 (d,

$J=14.65$ Hz, 1 H) 4.93 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.94 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H) 7.08 (dd, $J=8.70, 2.59$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.63 (dd, $J=8.39, 1.37$ Hz, 1 H) 7.77 - 7.86 (m, 2 H) 7.94 (s, 1 H).

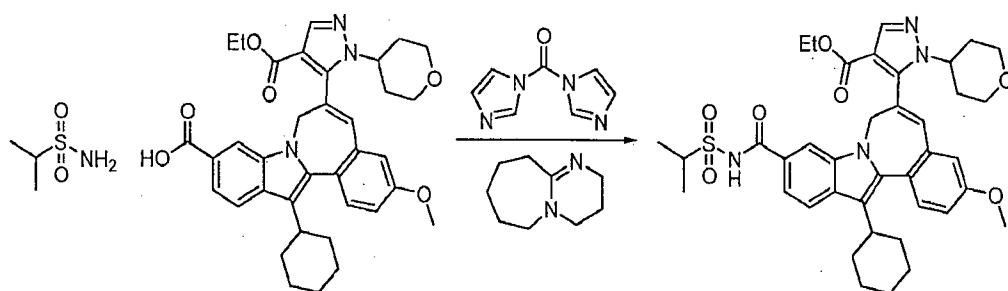
- 5 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[4-(ethoxycarbonyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-



[00127] The CH₂Cl₂ (10 mL) solution of 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[4-(ethoxycarbonyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-

- 10 1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester (1.12 g, 1.682 mmol) was added TFA (8 mL, 104 mmol) and let it stirred at r.t. for 2 h. The reaction was monitored by LC/MS. The solvent was removed *in vacuo* to afford the title compound as light yellow powder. ESI-MS m/e 610 (MH⁺). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 1.12 - 1.59 (m, 9 H) 1.68 - 2.15 (m, 8 H) 2.64 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 2.78 - 2.88 (m, 1 H) 2.99 - 3.13 (m, 2 H) 3.14 - 3.24 (m, 1 H) 3.62 - 3.70 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 4.51 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H) 5.22 (d, $J=15.56$ Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.13 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 7.22 (dd, $J=8.55, 2.44$ Hz, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 2 H) 7.90 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H).

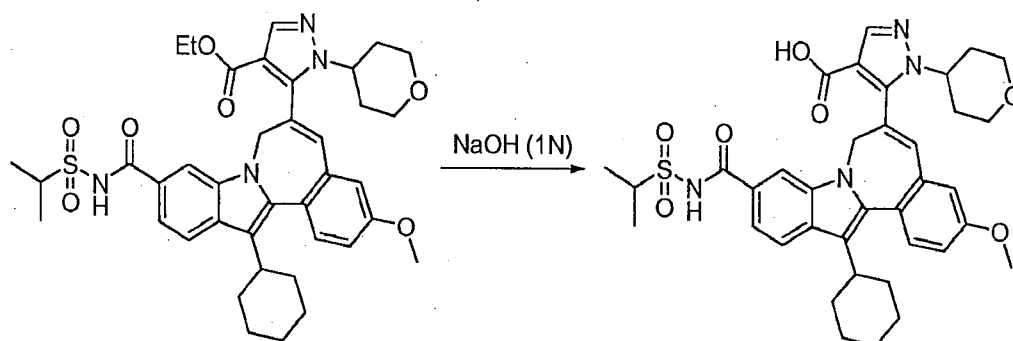
- 20 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-, ethyl ester



[00128] The THF (8 mL) solution of 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[4-(ethoxycarbonyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-(450 mg, 0.738 mmol) was added CDI (239 mg, 1.476 mmol) and let it stirred at 60 °C for 1 h. Cooled to r.t. and propane-2-sulfonamide (273 mg, 2.214 mmol) and DBU (0.222 mL, 1.476 mmol) was added. Let it heated at 60 °C for 3h. The reaction was monitored by LC/MS. The solvent was removed and the residue was redissolved in EtOAc. The organic layer was washed with HCl(1N) (20 mL x3), Brine (20 mL x3) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude was purified using Shimadzu prep HPLC employing ACN/water and 0.1 % TFA buffer with a XTERRA® column, 30 mm x 100 mm, Gradient over 15 min; Starting conc: 10 %B; Ending conc: 100 %B. The solvent was removed by SPEEDVAC® to afford the title compound as light yellow solid (350 mg, 66%). ESI-MS *m/e* 715 (MH⁺). ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.19 - 1.89 (m, 15 H) 1.25 (t, *J*=7.02 Hz, 3 H) 1.44 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H) 1.93 - 2.25 (m, 2 H) 2.83 - 2.95 (m, 2 H) 3.21 - 3.55 (m, 2 H) 3.76 - 3.85 (m, 1 H) 3.98 - 4.17 (m, 4 H) 4.66 - 4.75 (m, 1 H) 4.96 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.96 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.09 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.39 - 7.44 (m, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.47 - 8.61 (m, 1 H).

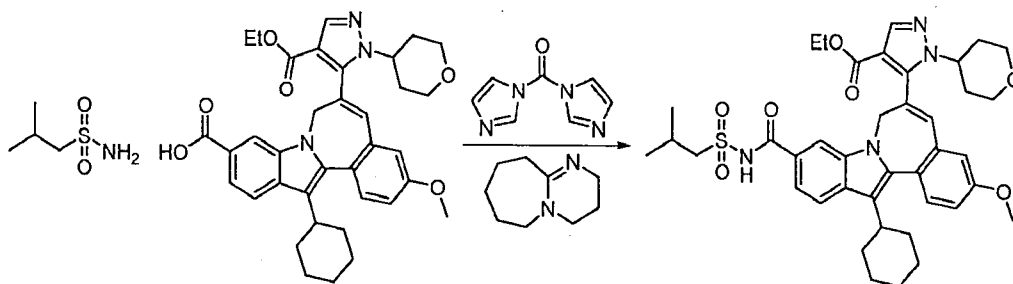
20

1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-



- [00129] The EtOH/THF solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-, ethyl ester (350 mg, 0.490 mmol) was added NaOH (1*N*, 5 mL) and let it shake at r.t. for overnight. The reaction was monitored by LC/MS. HCl (1*N*, 4 mL) was added and the solvent was removed by *vacuo*. The residue was redissolved in EtOAc and washed with brine (20 mL x3) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* to afford the title product as yellow solid (175 mg, 52%). ESI-MS *m/e* 687 (MH⁺). ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ ppm 1.21 - 1.87 (m, 12 H) 1.45 (d, *J*=6.71 Hz, 6 H) 1.91 - 2.17 (m, 2 H) 2.82 - 2.95 (m, 2 H) 3.18 - 3.28 (m, 1 H) 3.34 (d, *J*=10.68 Hz, 1 H) 3.80 (d, *J*=12.21 Hz, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.97 - 4.07 (m, 1 H) 4.32 (d, *J*=6.71 Hz, 1 H) 4.73 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 4.95 (d, *J*=14.34 Hz, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.96 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.10 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.38 (dd, *J*=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.76 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H).

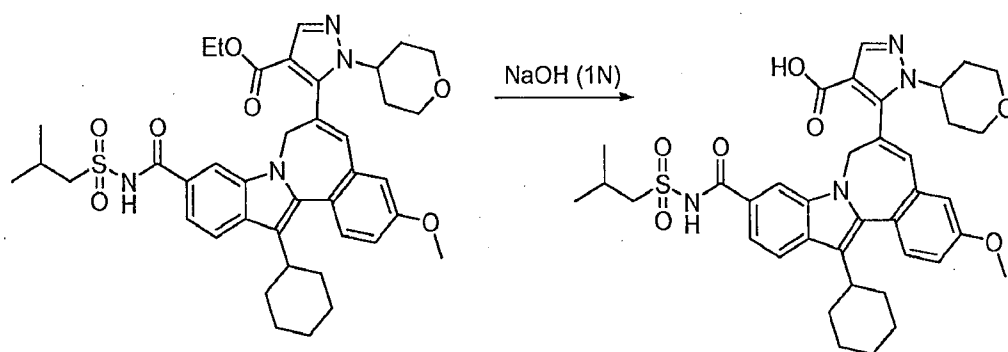
1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylpropyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-, ethyl ester



- [00130] The THF (10 mL)/ EtOH (10.00 mL) solution of 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[4-(ethoxycarbonyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy- (700 mg, 1.148 mmol) was

added CDI (372 mg, 2.296 mmol) and let it stirred at 60 °C for 1 h. Cooled to r.t. and 2-methylpropane-1-sulfonamide (473 mg, 3.44 mmol) and DBU (0.346 mL, 2.296 mmol) was added. Let it heated at 60 °C for overnight. The reaction was completed monitored by LC/MS. The solvent was removed and redissolved in EtOAc. The organic layer was washed with HCl(1N) (20 mL x3), Brine (20 mL x3) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude was purified using Shimadzu prep HPLC employing ACN/water and 0.1 % TFA buffer with a XTERRA® column, 30 mm x 100 mm, Gradient over 20 min; Starting conc: 20 %B; Ending conc: 100 %B. The solvent was removed by SPEEDVAC® to afford the title compound as light yellow solid (750 mg, 90%). ESI-MS *m/e* 729 (MH⁺). ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.12 (d, *J*=6.71 Hz, 6 H) 1.24 (t, *J*=7.02 Hz, 3 H) 1.33 - 1.86 (m, 11 H) 1.93 - 2.15 (m, 2 H) 2.33 - 2.40 (m, 1 H) 2.85 - 2.93 (m, 2 H) 3.19 - 3.36 (m, 2 H) 3.51 (d, *J*=6.41 Hz, 2 H) 3.73 (q, *J*=7.02 Hz, 2 H) 3.76 - 3.83 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 4.32 (d, *J*=7.63 Hz, 2 H) 4.74 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 4.94 (d, *J*=14.34 Hz, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 6.96 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.10 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.30 - 8.38 (m, 1 H).

1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(2-methylpropyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-

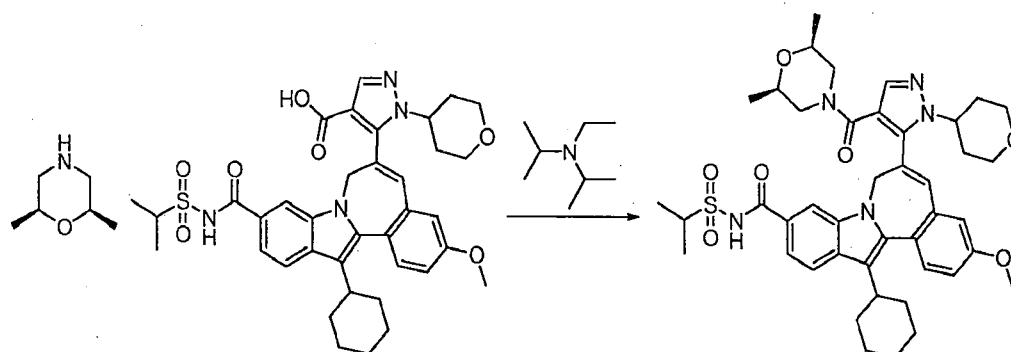


[00131] The EtOH/THF solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylpropyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-, ethyl ester (750 mg, 1.029 mmol) was added NaOH (1N, 5 mL) and let it shake at r.t. for overnight. The

reaction was monitored by LC/MS. HCl (1N, 5 mL) was added and the solvent was removed by vacuo. The residue was redissolved in EtOAc and washed with HCl, brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* to afford the title product as yellow solid (670 mg, 93%). ESI-MS *m/e* 701 (MH⁺). ¹H NMR (500

5 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.10 (d, *J*=6.71 Hz, 6 H) 1.19 - 1.87 (m, 12 H) 1.92 - 2.18 (m, 2 H) 2.29 - 2.40 (m, 1 H) 2.82 - 2.94 (m, 2 H) 3.18 - 3.42 (m, 2 H) 3.50 (dd, *J*=6.71, 2.44 Hz, 2 H) 3.75 - 3.85 (m, 2H) 3.91 (s, 3 H) 4.71 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 4.96 (d, *J*=14.04 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.96 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.09 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.42 (dd, *J*=8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 10 7.90 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H).

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-6-[4-[[[(2*R*,6*S*)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-

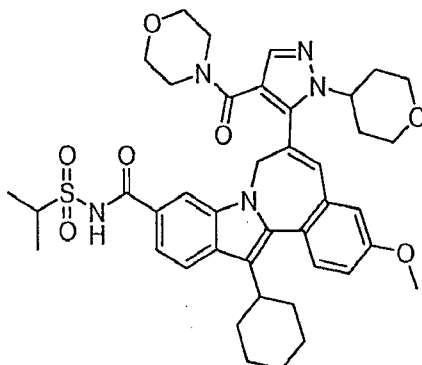


15

[00132] The DMF solution of 74809-037 (50 mg, 0.073 mmol) was added TBTU (46.7 mg, 0.146 mmol), DIPEA (0.038 mL, 0.218 mmol) and (2*S*,6*R*)-2,6-dimethylmorpholine (16.77 mg, 0.146 mmol). The solution was shaken at r.t. for 1 h. The reaction was monitored by LC/MS. The crude was purified by Prep HPLC employed Shimadzu prep HPLC employing ACN/water and 0.1 % TFA buffer with a XTERRA® column, 30 mm x 100 mm, Gradient over 15 min; Starting conc: 10%B; Ending conc: 90%B. The solvent was removed by SPEEDVAC® to afford the title product as light yellow solid (37 mg, 62 %). ESI-MS *m/e* 784 (MH⁺). ¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.81 - 1.66 (m, 16 H) 1.68 - 2.54 (m, 16 H) 2.86 (dd, *J*=11.71, 7.32 Hz, 1 H) 3.09 - 3.61 (m, 3 H) 3.85 - 3.91 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.96 - 4.14 (m, 2 H) 4.60 (d, *J*=15.37 Hz, 1 H) 4.91 (d, *J*=16.10 Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 25

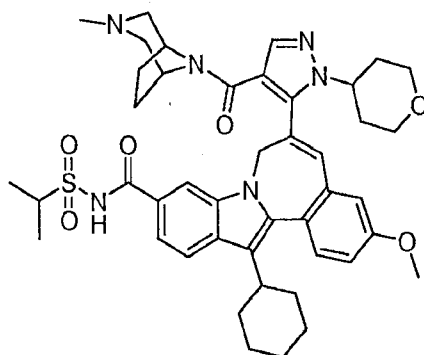
H) 6.89 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.15 (m, 1 H) 7.51 - 7.62 (m, 2 H) 7.66 (s, 1 H)
7.72 (s, 1 H) 7.90 (d, $J=8.42$ Hz, 1 H).

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-6-[4-(4-morpholinylcarbonyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-



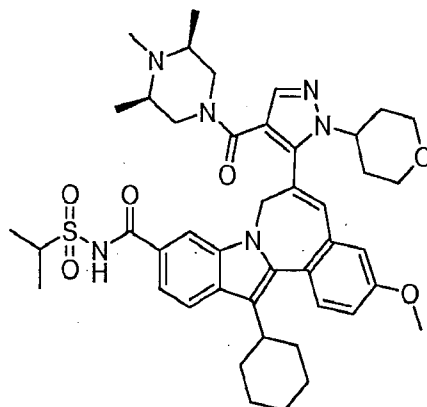
[00133] ESI-MS m/e 756 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ ppm
1.11 - 2.38 (m, 20 H) 2.42 - 3.51 (m, 12 H) 3.80 - 4.12 (m, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.54 -
10 4.68 (m, 1 H) 4.86 - 5.00 (m, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 7.10 (d, $J=7.68$ Hz, 1 H)
7.55 (d, $J=8.05$ Hz, 2 H) 7.67 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.91 (d, $J=8.42$ Hz, 1 H).

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-3-methoxy-6-[4-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-
15 pyrazol-5-yl]-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



[00134] ESI-MS m/e 796 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ ppm
1.12 - 1.62 (m, 8 H) 1.46 (d, $J=6.95$ Hz, 6 H) 1.62 - 2.28 (m, 11 H) 2.57 - 2.76 (m, 4
H) 2.78 - 3.00 (m, 3 H) 3.34 - 3.64 (m, 4 H) 3.71 - 3.88 (m, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 3.94 -
20 4.09 (m, 1 H) 4.54 - 5.01 (m, 2 H) 6.77 (s, 1 H) 6.87 - 6.93 (m, 1 H) 7.10 (dd, $J=8.42$,
2.20 Hz, 1 H) 7.46 - 7.61 (m, 2 H) 7.63 - 7.74 (m, 2 H) 7.90 (d, $J=8.42$ Hz, 1 H).

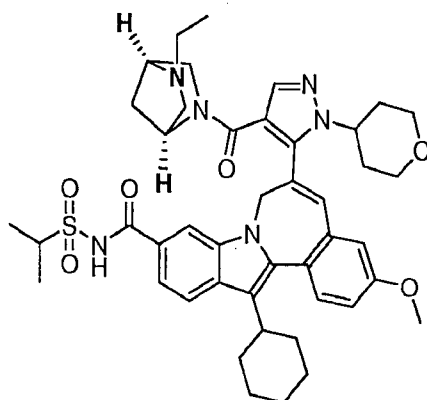
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-6-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4-[[*(3R,5S)*-3,4,5-trimethyl-1-piperazinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-



5

[00135] ESI-MS *m/e* 798 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ ppm
 1.13 - 1.66 (m, 18 H) 1.69 - 2.17 (m, 8 H) 2.54 - 2.66 (m, 1 H) 2.69 - 3.08 (m, 6 H)
 3.32 - 3.65 (m, 3 H) 3.78 - 4.30 (m, 6 H) 3.89 (s, 3 H) 4.51 - 4.72 (m, 1 H) 4.84 - 5.06
 (m, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.94 (d, *J*=2.56 Hz, 1 H) 7.07 (dd, *J*=8.42, 2.56 Hz, 1 H) 7.50
 10 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.55 - 7.64 (m, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.42 Hz, 1 H).

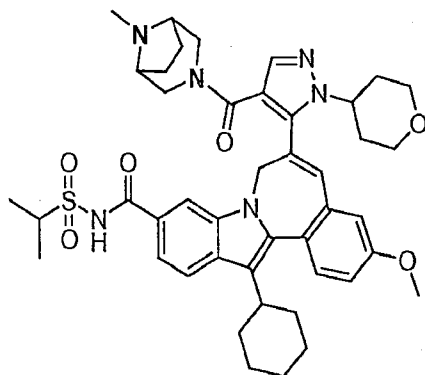
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-6-[4-[[*(1S,4S)*-5-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



15

[00136] ESI-MS *m/e* 796 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ ppm
 1.09 - 1.49 (m, 16 H) 1.51 - 2.28 (m, 9 H) 2.80 - 3.49 (m, 14 H) 3.89 (s, 3 H) 3.91 -
 4.04 (m, 1 H) 4.25 - 4.40 (m, 1 H) 4.65 - 4.87 (m, 1 H) 6.68 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H) 6.96
 (s, 1 H) 7.06 (dd, *J*=8.42, 2.20 Hz, 1 H) 7.48 - 7.61 (m, 2 H) 7.62 - 7.93 (m, 3 H).

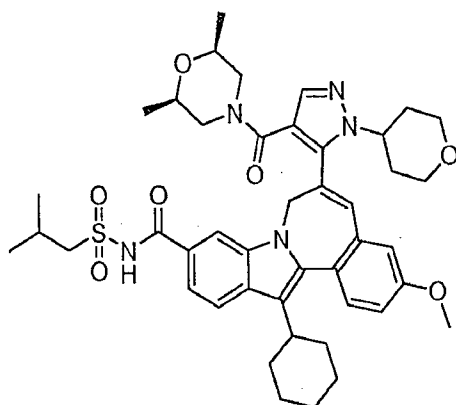
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-3-methoxy-6-[4-[(8-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)carbonyl]-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



5

[00137] ESI-MS *m/e* 796 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ ppm
 1.02 - 1.57 (m, 15 H) 1.64 - 2.17 (m, 9 H) 2.48 - 3.10 (m, 7 H) 3.14 - 3.94 (m, 6 H)
 3.87 - 3.93 (m, 3 H) 3.94 - 4.11 (m, 2 H) 4.52 - 4.72 (m, 2 H) 4.80 - 5.01 (m, 1 H)
 6.69 - 6.85 (m, 1 H) 6.89 (d, *J*=2.56 Hz, 1 H) 7.10 (dd, *J*=8.60, 2.01 Hz, 1 H) 7.46 -
 10 7.61 (m, 2 H) 7.62 - 7.82 (m, 2 H) 7.91 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H).

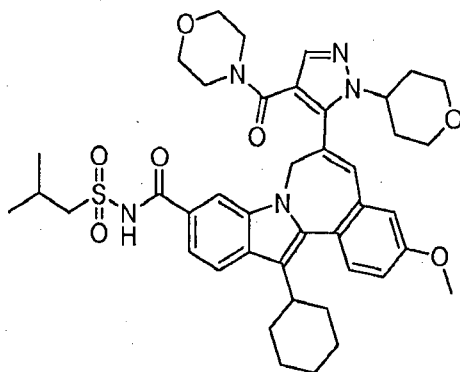
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-6-[4-[[*(2R,6S)*-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-*N*-[(2-methylpropyl)sulfonyl]-



15

[00138] ESI-MS *m/e* 799 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ ppm
 0.45 - 1.44 (m, 12 H) 1.45 (d, *J*=6.95 Hz, 6 H) 1.59 - 2.24 (m, 9 H) 2.51 - 3.02 (m, 6
 H) 3.39 - 3.88 (m, 5 H) 3.91 (s, 3 H) 3.94 - 4.07 (m, 1 H) 4.35 - 5.08 (m, 4 H) 6.78 (s,
 1 H) 6.90 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H) 7.10 (dd, *J*=8.78, 2.56 Hz, 1 H) 7.54 (t, *J*=8.78 Hz, 2 H)
 20 7.69 (s, 2 H) 7.90 (d, *J*=8.42 Hz, 1 H).

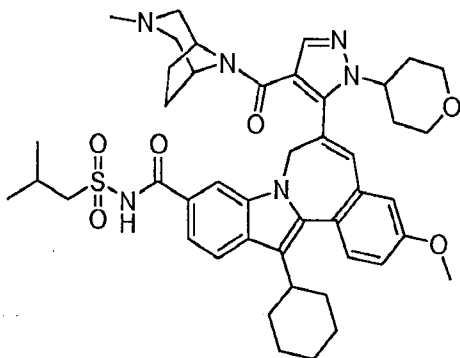
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(2-methylpropyl)sulfonyl]-6-[4-(4-morpholinylcarbonyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-



5

[00139] ESI-MS *m/e* 770 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ ppm
1.13 (d, *J*=6.59 Hz, 6 H) 1.17 - 1.68 (m, 6 H) 1.69 - 2.29 (m, 9 H) 2.31 - 2.47 (m, 1 H)
2.48 - 2.73 (m, 6 H) 2.80 - 2.97 (m, 1 H) 2.95 - 3.36 (m, 3 H) 3.50 (d, *J*=6.59 Hz, 2 H)
3.82 - 4.07 (m, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.52 - 4.73 (m, 1 H) 4.83 - 5.02 (m, 1 H) 6.75 (s, 1
10 H) 6.89 (t, *J*=3.11 Hz, 1 H) 7.10 (dd, *J*=8.42, 2.56 Hz, 1 H) 7.54 (t, *J*=8.78 Hz, 2 H)
7.66 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.91 (d, *J*=8.42 Hz, 1 H).

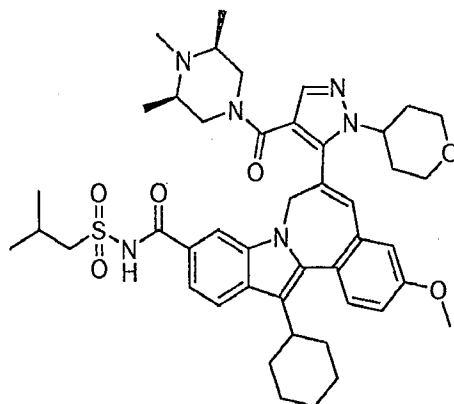
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-3-methoxy-6-[4-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-
15 pyrazol-5-yl]-*N*-[(2-methylpropyl)sulfonyl]-



[00140] ESI-MS *m/e* 810 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ ppm
0.85 - 1.19 (m, 8 H) 1.19 - 1.51 (m, 4 H) 1.51 - 1.62 (m, 1 H) 1.63 - 2.38 (m, 12 H)
2.39 - 2.80 (m, 2 H) 2.81 - 3.37 (m, 6 H) 3.37 - 3.65 (m, 4 H) 3.64 - 3.85 (m, 1 H)
20 3.86 - 4.00 (m, 3 H) 4.02 - 4.79 (m, 2 H) 4.80 - 5.73 (m, 4 H) 6.63 - 6.81 (m, 1 H)

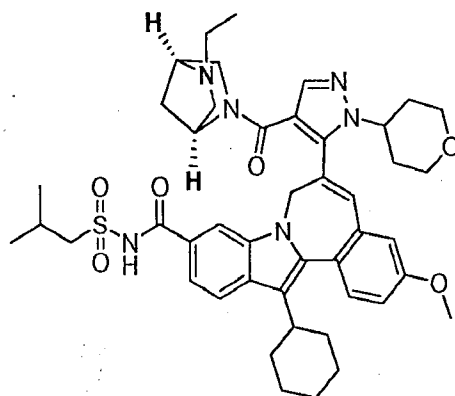
6.85 - 6.98 (m, 1 H) 7.05 - 7.20 (m, 1 H) 7.48 - 7.63 (m, 2 H) 7.65 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H)
7.74 - 7.91 (m, 1 H) 7.94 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H).

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(2-methylpropyl)sulfonyl]-6-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-trimethyl-1-piperazinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-



[00141] ESI-MS m/e 812 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ ppm
1.03 - 1.17 (m, 7 H) 1.17 - 1.62 (m, 11 H) 1.65 - 2.14 (m, 8 H) 2.35 (d, $J=7.02$ Hz, 1
10 H) 2.75 - 3.05 (m, 4 H) 3.15 - 3.66 (m, 6 H) 3.70 - 3.94 (m, 2 H) 3.87 - 3.93 (m, 3 H)
3.98 - 4.44 (m, 2 H) 4.61 (d, $J=14.04$ Hz, 1 H) 5.03 - 5.68 (m, 4 H) 6.77 (s, 1 H) 6.88
- 7.16 (m, 2 H) 7.40 - 7.53 (m, 1 H) 7.55 - 7.80 (m, 2 H) 7.91 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.97
- 8.18 (m, 1 H) 9.50 - 9.76 (m, 1 H).

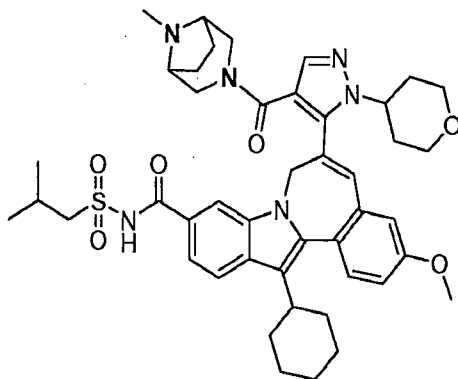
15 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-6-[4-[[[(1*S*,4*S*)-5-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-*N*-[(2-methylpropyl)sulfonyl]-



[00142] ESI-MS m/e 810 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM- D) δ ppm 1.10 (d, $J=6.10$ Hz, 7 H) 1.19 - 1.64 (m, 8 H) 1.65 - 2.14 (m, 8 H) 2.15 - 2.51 (m, 3 H) 2.80 - 3.68 (m, 8 H) 3.69 - 3.85 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.22 - 4.76 (m, 8 H) 4.88 - 4.98 (m, 1 H) 6.59 - 6.74 (m, 1 H) 6.90 - 7.18 (m, 2 H) 7.41 - 7.97 (m, 5 H).

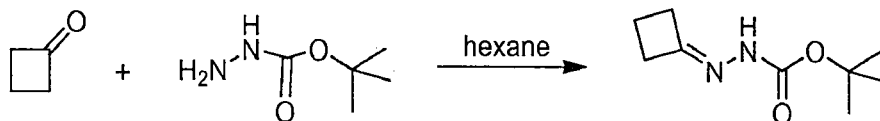
5

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-3-methoxy-6-[4-[(8-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)carbonyl]-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N*-[(2-methylpropyl)sulfonyl]-



10 [00143] ESI-MS m/e 810 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM- D) δ ppm 1.05 - 1.20 (m, 7 H) 1.20 - 1.63 (m, 6 H) 1.65 - 2.13 (m, 9 H) 2.28 - 2.68 (m, 3 H) 2.81 - 2.97 (m, 2 H) 3.02 - 3.31 (m, 4 H) 3.36 - 3.64 (m, 4 H) 3.69 - 4.31 (m, 10 H) 4.57 - 4.75 (m, 1 H) 4.79 - 5.10 (m, 1 H) 6.61 - 6.80 (m, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.06 - 7.18 (m, 1 H) 7.49 - 7.71 (m, 3 H) 7.77 - 7.88 (m, 1 H) 7.94 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H).

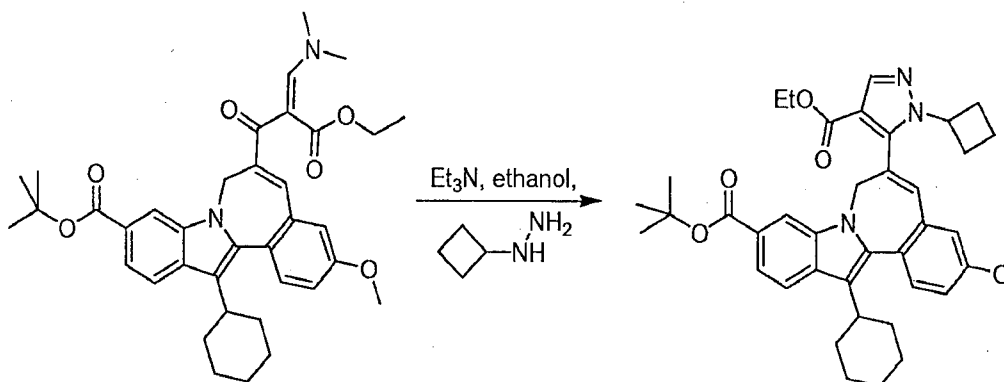
15



[00144] A reaction mixture of cyclobutanone (7.01 g, 100 mmol) and *tert*-butyl hydrazinecarboxylate (13.22 g, 100 mmol) in hexane (100 mL) was heated under reflux for 2 hours. After cooling down, a precipitate was formed and collected. It was then triturated with isopropanol (5 mL) and hexane (50 mL) to give a white solid as final product *tert*-butyl 2-cyclobutylidenehydrazinecarboxylate (13.5 g, 73.3 mmol, 73.3 % yield). 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM- D) δ ppm 1.50 (s, 9 H) 1.96 - 2.08 (m, 2 H) 2.75 - 2.84 (m, 2 H) 2.93 - 3.05 (m, 2 H). MS m/z 207($M+Na^+$), Retention time : 1.420 min. (acid).

20

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 6-[1-cyclobutyl-4-(ethoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester



5

[00145] A 2M solution of BH₃.DMS (6.92 mL, 13.84 mmol) in tetrahydrofuran was added to *tert*-butyl 2-cyclobutylidenehydrazinecarboxylate (1.5 g, 8.14 mmol). The reaction mixture was stirred at RT for 1 hr. Then it was evaporated and a white foam solid was obtained as cyclobutylhydrazine (0.45 g, 5.22 mmol, 64.2 % yield). It was used in the next step without further purification.

10

[00146] In a microwave tube, *tert*-butyl 13-cyclohexyl-6-((2*E*,*Z*)-3-(dimethylamino)-2-(ethoxycarbonyl)-2-propenoyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylate (1900 mg, 3.10 mmol) was dissolved in ethanol (20 mL). Cyclobutylhydrazine (267 mg, 3.10 mmol) and triethylamine (1.426 mL, 10.23 mmol) were added. The reaction mixture was then heated at 160°C under microwave condition for 2 hr. All the volatiles were evaporated and the residue was triturated with acetonitrile and a few drops of DMSO. A light yellow solid was collected as title compound (1.127 g, 1.773 mmol, 57.2 % yield) which was pure. MS *m/z* 636(MH⁺), Retention time : 2.961 min. (basic). ¹H NMR (500 MHz,

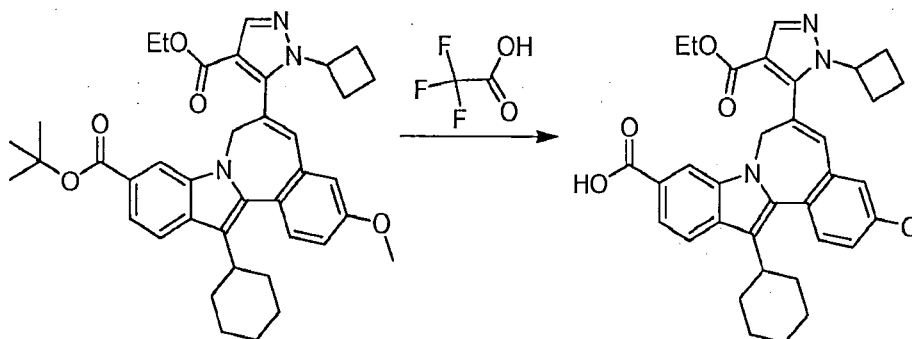
15

CHLOROFORM-*D*) δ ppm 1.11 - 2.20 (m, 27 H) 2.48 (s, br, 1 H) 2.79 - 2.94 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.92 - 4.03 (m, br, 1 H) 4.18 - 4.41 (m, br, 2 H) 4.61 - 4.75 (m, br, 1 H) 4.89 - 5.04 (m, br, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.93 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.06 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.82 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H).

20

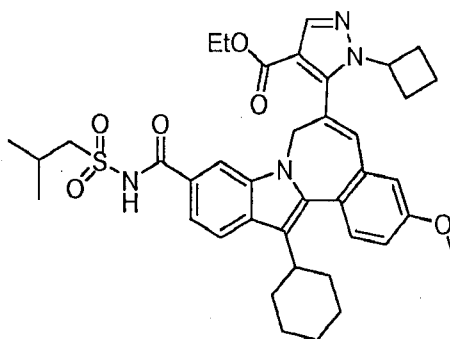
25

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 6-[1-cyclobutyl-4-(ethoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-



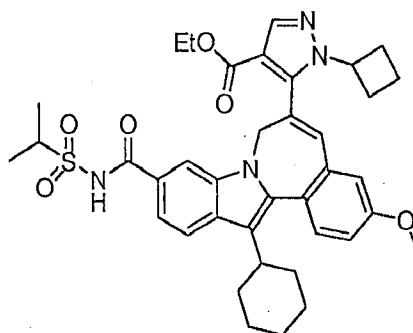
[00147] To a solution of 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 6-[1-cyclobutyl-4-(ethoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester (0.94 g, 1.478 mmol) in ClCH₂CH₂Cl (10 mL), TFA (5 mL, 64.9 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at RT for overnight. Solvent and TFA were evaporated and the residue was added benzene (20 mL). All the volatiles were evaporated again and the residue was dried under vacuum to give a brownish solid as title compound (0.97 g, 1.673 mmol, 113 % yield). It still contained some TFA. It was used in the next step without further purification. MS *m/z* 580(MH⁺), Retention time : 3.263 min. (acid). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.07 - 2.23 (m, 18 H) 2.39 (s, br, 1 H) 2.84 - 2.97 (m, 1 H) 3.79 - 3.93 (m, 4 H) 4.15 - 4.38 (m, br, 2 H) 4.58 - 4.67 (m, 1 H) 4.94 - 5.03 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 7.07 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.15 (dd, *J*=8.54, 2.75 Hz, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.67 (dd, *J*=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.88 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H).

1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(2-methylpropyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-, ethyl ester



- [00148] To a solution of 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 6-[1-cyclobutyl-4-(ethoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy- (480 mg, 0.828 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL), CDI (201 mg, 1.242 mmol) was added. The reaction mixture was heated at 60°C for one hour. Then it was cooled down. 2-Methylpropane-1-sulfonamide (341 mg, 2.484 mmol) and DBU (0.250 mL, 1.656 mmol) were added. The reaction mixture was then heated at 60°C for 4 hours. The reaction mixture was quenched with 1N HCl solution and extracted with ethyl acetate (2X50 mL). The organic layers were combined, washed with 1N HCl solution, brine and dried (MgSO₄). Evaporation of solvents gave an orange thick oil as crude product. It was then triturated with acetonitrile and hexanes. A light yellow solid was collected which was quiet pure (390 mg). The filtrate from above was concentrated and the residue was purified by Prep. HPLC column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated to afford a yellow solid as title compound. (11.5 mg) Total weight of compound was 401.5 mg (69.4% yield).
- MS *m/z* 699(MH⁺), Retention time : 3.250 min.(basic). ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.03 - 2.18 (m, 24 H) 2.28 - 2.42 (m, 1 H) 2.51 (s, br, 1 H) 2.81 - 2.95 (m, 1 H) 3.51 (d, *J*=5.80 Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.93 - 4.04 (m, br, 1 H) 4.16 - 4.40 (m, br, 2 H) 4.62 - 4.78 (m, br, 1 H) 4.88 - 5.02 (m, br, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.94 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.08 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.46 (s, 1 H).

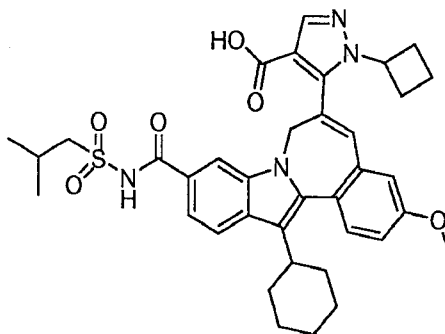
- 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-, ethyl ester



[00149] To a solution of 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 6-[1-cyclobutyl-4-(ethoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy- (480 mg, 0.828 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL), CDI (201 mg, 1.242 mmol) was added. The reaction mixture was heated at 60°C for one hour. Then it was cooled down.

- 5 Propane-2-sulfonamide (306 mg, 2.484 mmol) and DBU (0.250 mL, 1.656 mmol) were added. The reaction mixture was then heated at 60°C for 4 hours. The reaction mixture was quenched with 1N HCl solution and extracted with ethyl acetate (2X50 mL). The organic layers were combined, washed with 1N HCl solution, brine and dried (MgSO₄). Evaporation of solvents gave an orange thick oil as crude product. It
- 10 was then triturated with acetonitrile and hexanes. A light yellow solid was collected which was quiet pure (350 mg). The filtrate from above was concentrated and the residue was purified by Prep. HPLC column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated to afford a yellow solid. (10 mg) Total weight of title compound was 360 mg (63.5% yield). MS *m/z* 685(MH⁺),
- 15 Retention time : 2.162 min. (basic). ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ ppm 1.16 - 2.16 (m, 25 H) 2.52 (s, br, 1 H) 2.82 - 2.94 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 3.93 - 4.09 (m, 2 H) 4.19 - 4.37 (m, br, 2 H) 4.65 - 4.77 (m, 1 H) 4.87 - 5.02 (m, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 6.94 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.08 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.71 (d, *J*=1.53 Hz, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H)
- 20 7.95 (s, 1 H).

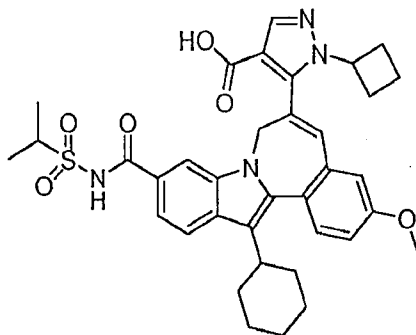
1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(2-methylpropyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-



- 25 [00150] To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(2-methylpropyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-, ethyl ester (385 mg, 0.551 mmol) in

tetrahydrofuran (10.00 mL) and ethanol (10 mL), 1N sodium hydroxide (4.41 mL, 4.41 mmol) solution was added. The reaction mixture was stirred at RT for 4 days. The reaction mixture was concentrated at RT and the residue was acidified with 1N HCl solution. A light yellow solid was collected as title compound (360 mg, 0.537 mmol, 97 % yield). MS m/z 671(MH⁺), Retention time : 1.535 min.(basic). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.12 (t, J=6.71 Hz, 6 H) 1.17 - 2.22 (m, 15 H) 2.22 - 2.33 (m, 1 H) 2.36 - 2.52 (m, 1 H) 2.87 - 3.01 (m, 1 H) 3.45 (dd, J=6.41, 1.22 Hz, 2 H) 3.82 - 3.99 (m, 4 H) 4.58 - 4.73 (m, 1 H) 5.02 - 5.17 (m, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.12 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.18 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 2 H) 7.90 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H).

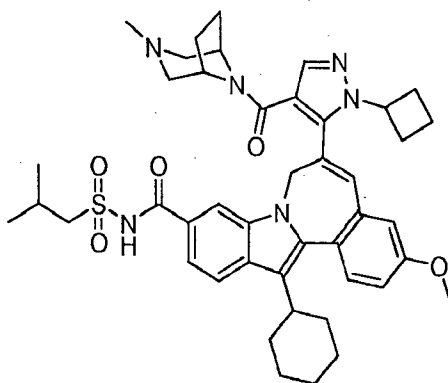
1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-



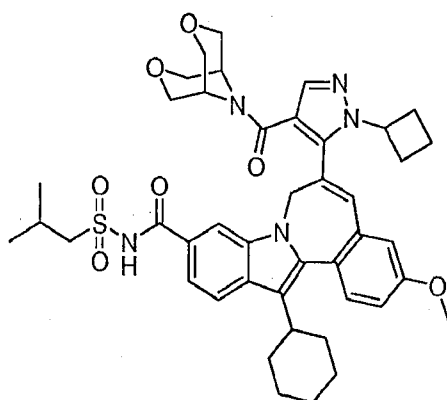
15 [00151] To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-, ethyl ester (350 mg, 0.511 mmol) in tetrahydrofuran (10.00 mL) and ethanol (10 mL), 1N sodium hydroxide (4.09 mL, 4.09 mmol) solution was added. The reaction mixture was stirred at RT for 3 days.

20 The reaction mixture was concentrated at RT and the residue was acidified with 1N HCl solution. A light yellow solid was collected as title compound (330 mg, 0.502 mmol, 98 % yield). MS m/z 657(MH⁺), Retention time : 1.467 min.(basic). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.14 - 2.25 (m, 21 H) 2.36 - 2.53 (m, 1 H) 2.85 - 3.03 (m, 1 H) 3.89 - 3.96 (m, 5 H) 4.67 (d, J=14.34 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=14.95 Hz, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 7.12 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.18 (dd, J=8.54, 2.75 Hz, 1 H) 7.58 - 7.65 (m, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H).

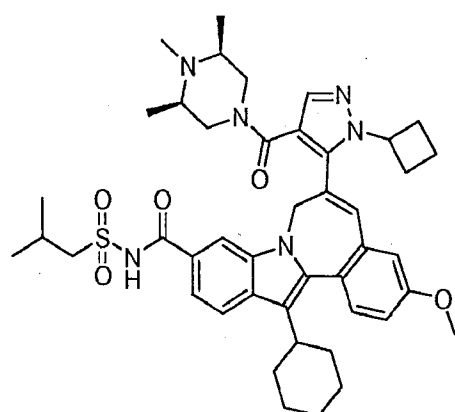
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(2-methylpropyl)sulfonyl]-



- 5 [00152] To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(2-methylpropyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-(30 mg, 0.045 mmol) in DMSO (1 mL), TBTU (21.54 mg, 0.067 mmol) and DIPEA (0.039 mL, 0.224 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 15 min. Then 3-methyl-3,8-
- 10 diazabicyclo[3.2.1]octane, 2HCl (13.36 mg, 0.067 mmol) was added. The solution was stirred at RT for overnight. The reaction mixture was then purified by Prep. HPLC column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated under SPEED VAC® for overnight. A yellow solid was obtained as title compound as TFA salt (28.3 mg, 0.032 mmol, 70.9 % yield). MS
- 15 *m/z* 777 (M-H), Retention time : 2.177 min.(basic). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (d, *J*=6.71 Hz, 6 H) 1.21 - 2.39 (m, 20 H) 2.54 (s, br, 1 H) 2.75 - 3.02 (m, 5 H) 3.15 - 3.59 (m, 7 H) 3.95 (s, 3 H) 4.56 - 4.66 (m, 2 H) 4.94 - 5.04 (m, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.21 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.57 - 7.63 (m, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.97 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H).
- 20 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(2-methylpropyl)sulfonyl]-

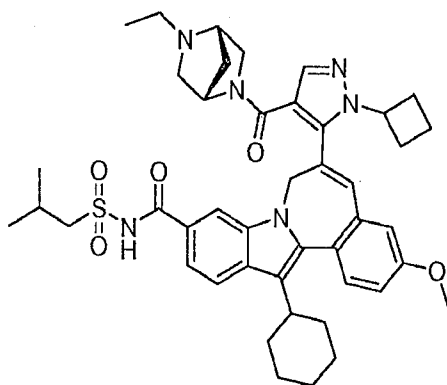


- [00153]** To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(2-methylpropyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (30 mg, 0.045 mmol) in DMSO (1 mL), TBTU (21.54 mg, 0.067 mmol) and DIPEA (0.039 mL, 0.224 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 15 min. Then 3,7-dioxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonane (8.66 mg, 0.067 mmol) was added. The solution was stirred at RT for overnight. LC/MS shown incompleteness of reaction. One more equivalent of TBTU and DIPEA were added. The reaction mixture was continued stirring at RT for 2 days. The reaction mixture was then purified by Prep. HPLC column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated under SPEED VAC® for over the weekend. A yellow solid was obtained as title compound (27.4 mg, 0.032 mmol, 78 % yield). MS *m/z* 780(*M*-*H*), Retention time : 1.990 min.(basic). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.14 (d, *J*=6.71 Hz, 6 H) 1.20 - 2.68 (m, 17 H) 2.87 - 3.00 (m, 1 H) 3.22 - 3.99 (m, 16 H) 4.64 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 5.00 (d, *J*=14.04 Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 7.13 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.21 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.97 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H).
- 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[[3,5-cis-3,4,5-trimethyl-1-piperazinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(2-methylpropyl)sulfonyl]-



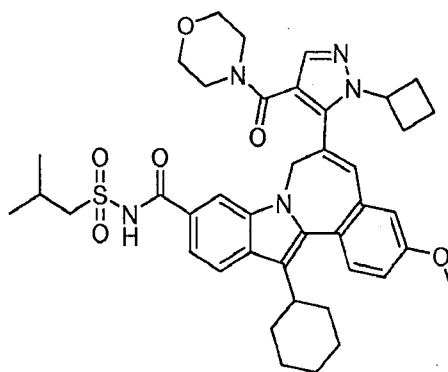
[00154] To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(2-methylpropyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (30 mg, 0.045 mmol) in DMSO (1 mL), TBTU (21.54 mg, 0.067 mmol) and DIPEA (0.039 mL, 0.224 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 15 min. Then (2*R*,6*S*)-1,2,6-trimethylpiperazine, 2 HCl (13.49 mg, 0.067 mmol) was added. The solution was stirred at RT for overnight. The reaction mixture was then purified by Prep. HPLC column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated under SPEED VAC® for overnight. A yellow solid was obtained as title compound as TFA salt (32.7 mg, 0.037 mmol, 82 % yield). MS *m/z* 779(*M*-H⁻), Retention time : 2.080 min.(basic). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.14 (d, *J*=6.71 Hz, 6 H) 1.19 - 2.38 (m, 22 H) 2.54 (s, br, 1 H) 2.70 - 3.19 (m, 8 H) 3.48 (d, *J*=6.41 Hz, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 4.36 (s, br, 3 H) 4.53 - 4.66 (m, 1 H) 4.97 - 5.08 (m, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.11 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.20 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.54 - 7.64 (m, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.98 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H).

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[(1*S*, 4*S*)-5-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(2-methylpropyl)sulfonyl]-



- [00155] To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(2-methylpropyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (30 mg, 0.045 mmol) in DMSO (1 mL), TBTU (21.54 mg, 0.067 mmol) and DIPEA (0.039 mL, 0.224 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 15 min. Then (1*S*,4*S*)-2-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane, TFA (23.76 mg, 0.067 mmol) was added. The solution was stirred at RT for overnight. The reaction mixture was then purified by Prep. HPLC column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated under SPEED VAC® for overnight. A yellow solid was obtained as title compound (22.1 mg, 0.025 mmol, 55.3 % yield) as TFA salt. MS *m/z* 777(*M*-*H*), Retention time : 1.960 min.(basic). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.13 (d, *J*=6.71 Hz, 6 H) 1.19 - 2.61 (m, 22 H) 2.87 - 3.03 (m, 1 H) 3.08 - 4.55 (m, 14 H) 4.57 - 4.69 (m, 1 H) 5.03 - 5.13 (m, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.04 - 7.15 (m, 1 H) 7.20 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.61 (d, *J*=8.85 Hz, 2 H) 7.75 - 7.91 (m, 2 H) 7.97 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H).

- 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(2-methylpropyl)sulfonyl]-



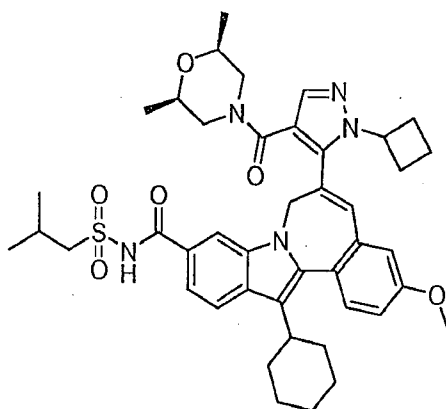
[00156] To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(2-methylpropyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (30 mg, 0.045 mmol) in DMSO (1 mL), TBTU (21.54 mg, 0.067 mmol) and DIPEA (0.039 mL, 0.224 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 15 min. Then morpholine (5.84 mg, 0.067 mmol) was added. The solution was stirred at RT for overnight.

[00157] The reaction mixture was then purified by Prep. HPLC column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated under SPEED VAC® for overnight. A yellow solid was obtained as title compound (26.8 mg, 0.036 mmol, 81 % yield).

[00158] MS *m/z* 738(M-H⁺), Retention time : 2.015 min.(basic).

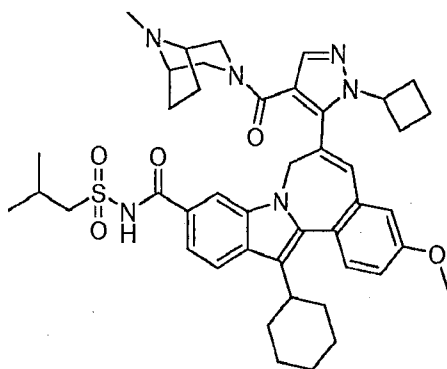
[00159] ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.14 (d, *J*=6.71 Hz, 6 H) 1.19 - 2.69 (m, 17 H) 2.88 - 3.57 (m, 11 H) 3.95 (s, 3 H) 4.46 - 4.60 (m, br, 1 H) 4.65 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 5.03 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.13 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.20 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 2 H) 7.72 (s, 1 H) 7.86 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 7.98 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H).

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[[cis-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(2-methylpropyl)sulfonyl]-



- [00160] To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(2-methylpropyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (30 mg, 0.045 mmol) in DMSO (1 mL), TBTU (21.54 mg, 0.067 mmol) and DIPEA (0.039 mL, 0.224 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 15 min. Then *cis*-2,6-dimethylmorpholine (7.73 mg, 0.067 mmol) was added. The solution was stirred at RT for overnight. The reaction mixture was then purified by Prep. HPLC column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated under SPEED VAC® for overnight. A yellow solid was obtained as title compound (26.9 mg, 0.035 mmol, 78 % yield). MS *m/z* 766(*M*-H⁺), Retention time : 2.270 min.(basic). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.51 - 2.76 (m, 29 H) 2.88 - 3.02 (m, 1 H) 3.22 - 3.67 (m, 9 H) 3.96 (s, 3 H) 4.63 (d, *J*=14.96 Hz, 1 H) 5.00 (d, *J*=15.26 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.14 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H) 7.20 (dd, 1 H) 7.57 - 7.63 (m, *J*=8.55, 1.53 Hz, 2 H) 7.70 (s, 1 H) 7.87 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 7.97 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H).

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[(8-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(2-methylpropyl)sulfonyl]-



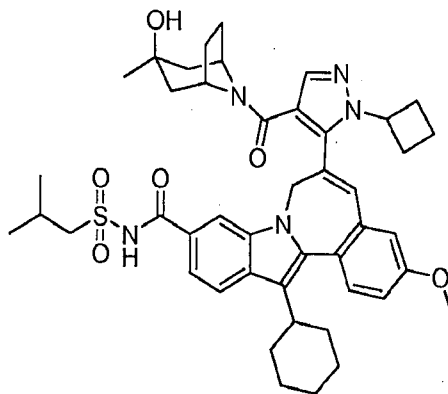
[00161] To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(2-methylpropyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (30 mg, 0.045 mmol) in DMSO (1 mL), TBTU (21.54 mg, 0.067 mmol) and DIPEA (0.039 mL, 0.224 mmol) were added. The

5 reaction mixture was stirred at RT for 15 min. Then 8-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane, 2HCl (13.36 mg, 0.067 mmol) was added. The solution was stirred at RT for overnight. The reaction mixture was then purified by Prep. HPLC column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated under SPEED VAC® for overnight. A yellow solid was obtained as

10 title compound (31.5 mg, 0.035 mmol, 79 % yield) as TFA salt. MS *m/z* 779(MH⁺), Retention time : 2.778 min. (acid). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (d, *J*=6.71 Hz, 6 H) 1.20 - 2.41 (m, 20 H) 2.55 (s, br, 1 H) 2.71 - 3.05 (m, 5 H) 3.11 - 3.59 (m, 7 H) 3.96 (s, 3 H) 4.54 - 4.70 (m, 2 H) 4.95 - 5.04 (m, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.21 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.57 - 7.64 (m, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 7.90 (s, 1

15 H) 7.97 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H).

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[(3-hydroxy-3-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(2-methylpropyl)sulfonyl]-



20

[00162] To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(2-methylpropyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (30 mg, 0.045 mmol) in DMSO (1 mL), TBTU (28.7 mg, 0.089 mmol) and DIPEA (0.039 mL, 0.224 mmol) were added. The

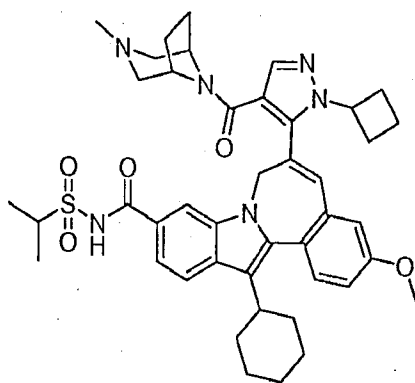
25 reaction mixture was stirred at RT for 15 min. Then 3-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol, HCl (11.92 mg, 0.067 mmol) was added. The solution

was stirred at RT for overnight. The reaction mixture was then purified by Prep.

HPLC column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated under SPEED VAC® for overnight. A yellow solid was obtained as title compound (20.5 mg, 0.025 mmol, 56.6 % yield). MS m/z 792(M-H⁻), Retention

- 5 time : 2.152 min.(basic). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.95 - 2.72 (m, 34 H) 2.88 - 3.03 (m, 1 H) 3.43 - 3.65 (m, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 4.12 (s, br, 1 H) 4.51 - 4.70 (m, 2 H) 4.95 - 5.03 (m, 1 H) 6.87 - 7.15 (m, 2 H) 7.19 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.86 (m, 1 H) 7.96 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H).

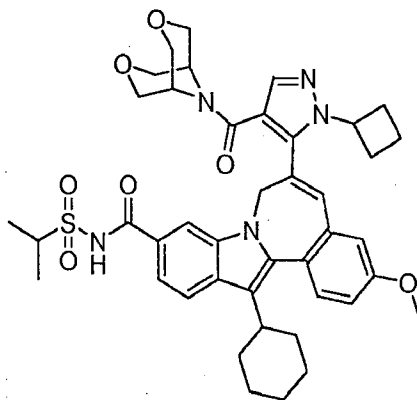
- 10 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



- [00163] To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (30 mg, 0.046 mmol) in DMSO (1 mL), TBTU (22.00 mg, 0.069 mmol) and DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 15 min. Then 3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane, 2HCl (13.64 mg, 0.069 mmol) was added. The solution was stirred at RT for overnight. The reaction mixture was then purified by Prep.
- 15 HPLC column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated under SPEED VAC® for overnight. A yellow solid was obtained as title compound (34.6 mg, 0.039 mmol, 86 % yield) as TFA salt. MS m/z 763(M-H⁻), Retention time : 2.125min.(basic). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.16 - 2.36 (m, 25 H) 2.41 - 2.65 (m, br, 1H) 2.70 - 3.65 (m, 10 H) 3.90 - 4.02 (m, 5 H) 4.60 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 4.97 (d, *J*=15.26 Hz, 1 H) 7.00 (s, br, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.20 (dd,
- 20
- 25

$J=8.70, 2.59$ Hz, 1 H) 7.60 (d, $J=8.85$ Hz, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.97 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H).

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



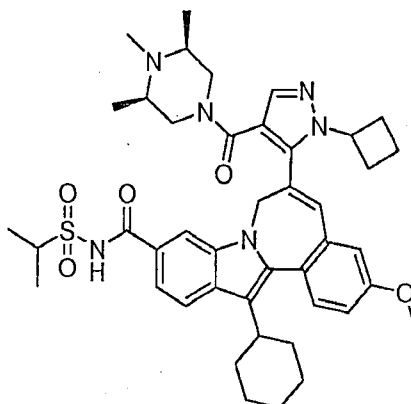
[00164] To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-

10 indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (30 mg, 0.046 mmol) in DMSO (1 mL), TBTU (22.00 mg, 0.069 mmol) and DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 15 min. Then 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonane (8.85 mg, 0.069 mmol) was added. The solution was stirred at RT for overnight. LC/MS shown incompleteness of reaction. One more equivalent of

15 TBTU and DIPEA were added. The reaction mixture was continued stirring at RT for overnight. The reaction mixture was then purified by Prep. HPLC column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated under SPEED VAC® for over the weekend. A yellow solid was obtained as title compound (29.9 mg, 0.039 mmol, 85 % yield). MS *m/z* 766(*M*-*H*), Retention time :

20 1.868 min.(basic). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.18 - 2.66 (m, 22 H) 2.90 - 3.05 (m, 1 H) 3.21 - 4.05 (m, 15 H) 4.60 - 4.71 (m, 1 H) 4.98 - 5.08 (m, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.13 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 7.22 (dd, $J=8.55, 2.75$ Hz, 1 H) 7.56 - 7.71 (m, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.98 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H).

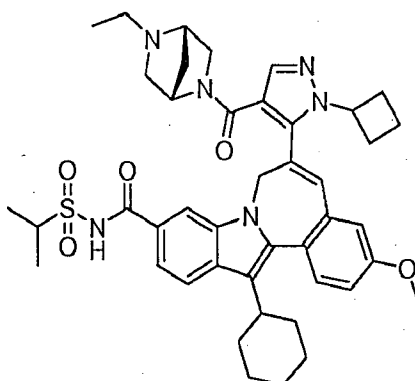
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[[3,5-*cis*-3,4,5-trimethyl-1-piperazinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



- 5 [00165] To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (30 mg, 0.046 mmol) in DMSO (1 mL), TBTU (22.00 mg, 0.069 mmol) and DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 15 min. Then *cis*-1,2,6-trimethylpiperazine, 2
- 10 HCl (13.78 mg, 0.069 mmol) was added. The solution was stirred at RT for 3 hr. The reaction mixture was then purified by Prep. HPLC column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated under SPEED VAC® for overnight. A yellow solid was obtained as title compound (34.5 mg, 0.039 mmol, 86 % yield) as TFA salt. MS *m/z* 765(*M*-H⁺), Retention time : 1.970
- 15 min.(basic). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.14 - 2.34 (m, 27 H) 2.54 (s, br, 1 H) 2.69 - 3.24 (m, 8 H) 3.87 - 3.99 (m, 4 H) 4.36 (s, br, 3 H) 4.51 - 4.66 (m, 1 H) 4.97 - 5.06 (m, br, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.11 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.19 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.53 - 7.65 (m, *J*=10.68, 8.55 Hz, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.82 - 7.87 (m, 1 H) 7.98 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H).

20

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[(1*S*, 4*S*)-5-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



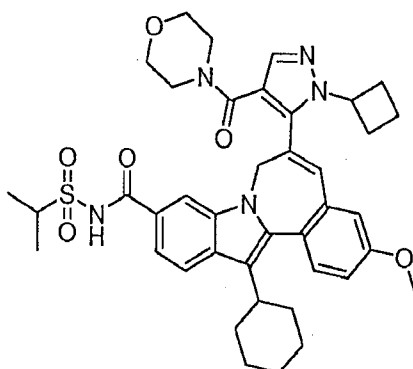
[00166] To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (30 mg, 0.046 mmol) in DMSO (1 mL), TBTU (22.00 mg, 0.069 mmol) and DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 15 min. Then (1*S*,4*S*)-2-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane, TFA (24.27 mg, 0.069 mmol) was added. The solution was stirred at RT for 3 hr. The reaction mixture was then purified by Prep. HPLC column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated under SPEED VAC® for overnight.

[00167] A yellow solid was obtained as title compound (33.9 mg, 0.039 mmol, 84 % yield) as TFA salt.

[00168] MS *m/z* 763(*M*-*H*⁺), Retention time : 1.883 min.(basic).

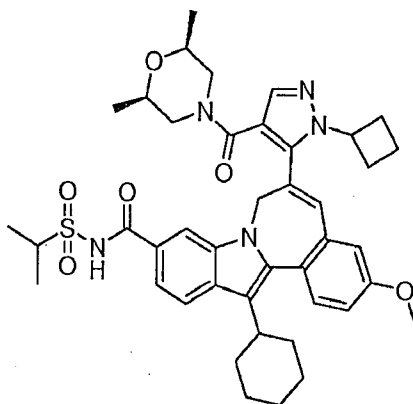
[00169] ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 - 2.62 (m, 27 H) 2.84 - 3.02 (m, 1 H) 3.07 - 4.69 (m, 14 H) 5.01 - 5.11 (m, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 7.03 - 7.11 (m, 1 H) 7.19 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=8.55 Hz, 2 H) 7.72 - 7.92 (m, 2 H) 7.97 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H).

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



- [00170] To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (30 mg, 0.046 mmol) in DMSO (1 mL), TBTU (22.00 mg, 0.069 mmol) and DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 15 min. Then morpholine (5.97 mg, 0.069 mmol) was added. The solution was stirred at RT for 3 hr. The reaction mixture was then purified by Prep. HPLC column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated under SPEED VAC® for overnight. A yellow solid was obtained as title compound (27.4 mg, 0.038 mmol, 83 % yield). MS *m/z* 724(M-H⁺), Retention time : 1.937 min.(basic). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.21 - 2.70 (m, 22 H) 2.90 - 3.38 (m, 9 H) 3.91 - 4.01 (m, 4 H) 4.49 - 4.61 (m, br, 1 H) 4.64 (d, *J*=15.26 Hz, 1 H) 5.02 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.13 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.20 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.58 - 7.63 (m, 2 H) 7.71 (s, 1 H) 7.87 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 7.98 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H).

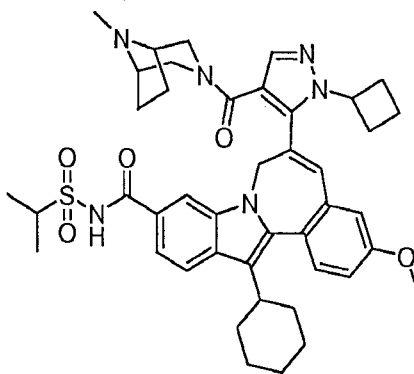
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[[cis-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



[00171] To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (30 mg, 0.046 mmol) in DMSO (1 mL), TBTU (22.00 mg, 0.069 mmol) and DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 15 min. Then cis-2,6-dimethylmorpholine (7.89 mg, 0.069 mmol) was added. The solution was stirred at RT for 3 hr. The reaction mixture was then purified by Prep. HPLC column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated under SPEED VAC® for overnight. A yellow solid was obtained as title compound (30.7 mg, 0.041 mmol, 89 % yield). MS *m/z* 752(*M*-H⁺), Retention time : 2.125 min.(basic). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.47 - 2.77 (m, 29 H) 2.89 - 3.02 (m, 1 H) 3.19 - 3.72 (m, 5 H) 3.91 - 4.04 (m, 5 H) 4.63 (d, *J*=14.34 Hz, 1 H) 5.00 (d, *J*=15.26 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.14 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H) 7.21 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 2 H) 7.69 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.97 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H).

15

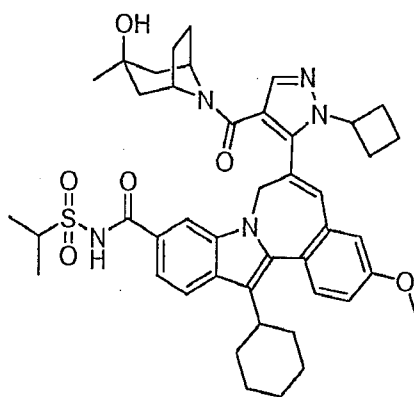
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[(8-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



[00172] To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (30 mg, 0.046 mmol) in DMSO (1 mL), TBTU (22.00 mg, 0.069 mmol) and DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 15 min. Then 8-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane, 2HCl (13.64 mg, 0.069 mmol) was added. The solution was stirred at RT for 3 hr. The reaction mixture was then purified by Prep. HPLC

column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated under SPEED VAC® for overnight. A yellow solid was obtained as title compound (31.7 mg, 0.036 mmol, 79 % yield) as TFA salt. MS m/z 763(M-H⁻), Retention time : 2.083 min.(basic). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.18 - 2.33 (m, 25 H) 2.54 (s, br, 1 H) 2.71 - 3.58 (m, 10 H) 3.84 - 4.05 (m, 5 H) 4.63 (d, J=14.35 Hz, 1 H) 4.94 - 5.02 (m, 1 H) 6.93 - 7.06 (s, br, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.21 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.53 - 7.64 (m, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.97 (d, J=8.24 Hz, 1 H).

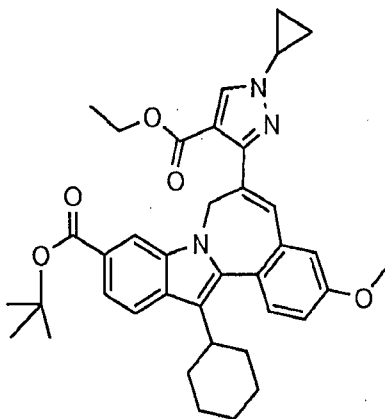
10 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[(3-hydroxy-3-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



[00173] To a solution of 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (30 mg, 0.046 mmol) in DMSO (1 mL), TBTU (29.3 mg, 0.091 mmol) and DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 15 min. Then 3-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol, HCl (12.17 mg, 0.069 mmol) was added. The solution was stirred at RT for overnight. The reaction mixture was then purified by Prep. HPLC column using CH₃CN-H₂O-TFA as solvent system. Fractions were collected and concentrated under SPEED VAC® for overnight. A yellow solid was obtained as title compound (22.5 mg, 0.027 mmol, 60.0 % yield). MS m/z 778 (M-H⁻), Retention time : 2.073min.(basic). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.94 - 2.68 (m, 34 H) 2.89 - 3.03 (m, 1 H) 3.88 - 4.04 (m, 5 H) 4.15 (s, br, 1 H) 4.53 - 4.71 (m, 2 H) 4.96 -

5.04 (m, 1 H) 6.85 - 7.16 (m, 2 H) 7.19 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.97 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H).

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[1-cyclopropyl-4-(ethoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester



[00174] *tert*-Butyl 13-cyclohexyl-6-((2*E*,*Z*)-3-(dimethylamino)-2-(ethoxycarbonyl)-2-propenoyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylate, (0.800 g, 1.31 mmol) was dissolved in absolute ethanol (13 mL) and triethylamine (0.264 mg, 2.61 mmol). Cyclopropylhydrazine hydrochloride (0.283 mg, 2.61 mmol) was added to the reaction and the reaction was placed under a nitrogen atmosphere. The reaction was heated to 160 °C for 2 hours in a microwave. The resulting solution was diluted with chloroform (50 mL) and extracted with 1M aqueous HCl solution (50 mL). The organic solution was concentrated *in vacuo* using a rotary evaporator to yield 0.810 mg of a yellow amorphous. LC-MS analysis indicated two possible isomeric products. This crude product was purified by reverse phase prep HPLC to yield 400 mg and 192 mg of the isomeric products in the following manner:

[00175] The sample was purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The sample was dissolved in acetonitrile / DMF (1:1) (4ml) purified using a Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5uM 19mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 25 mL / min , a gradient of 25% solvent A / 75% solvent B to

0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 10 minutes with a run time of 20 minutes using %A= 10% acetonitrile, 90% water, 0.1% TFA %B= 90% acetonitrile, 10% water, 0.1% TFA solvent system.

5 [00176] First eluting product is 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[1-cyclopropyl-4-(ethoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester with retention time of 12.5 minutes with the minor component product being 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[1-cyclopropyl-4-(ethoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester with a retention of 15.6 minutes.

10

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[1-cyclopropyl-4-(ethoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester

[00177] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.00 (m, 1H) 0.19 (m, 1H) 0.70 (m, 1H) 0.98 (m, 1H) 1.13 - 1.27 (m, 1 H) 1.30 (t, *J*=7.02 Hz, 3 H) 1.34 - 1.55 (m, 3 H) 1.58 (s, 9 H) 1.61 - 1.84 (m, 3 H) 1.85 - 2.00 (m, 1 H) 1.99 - 2.18 (m, 3 H) 2.86 (t, *J*=11.75 Hz, 1 H) 3.09 (m, 1H) 3.90 (s, 3 H) 4.27 (d, *J*=4.27 Hz, 2 H) 4.71 (s, 1 H) 5.02 (s, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.93 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.07 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.65 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.79 - 7.88 (m, 2 H) 7.97 (s, 1 H).

[00178] LC-MS retention time 3.99min; 622 m/z (MH⁺). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 70% solvent A / 30% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 5min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 6 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

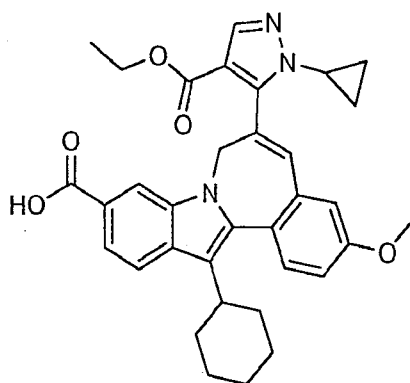
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[1-cyclopropyl-4-(ethoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester

[00179] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.13 - 1.26 (m, 2 H) 1.30 (t, *J*=7.17 Hz, 3 H) 1.33 - 1.60 (m, 4 H) 1.61 (s, 9 H) 1.64 - 1.91 (m, 5 H) 1.98 - 2.16

(m, 3 H) 2.82 - 2.91 (m, 1 H) 3.75 (m, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 4.20 - 4.30 (m, 2 H) 4.41 (d, $J=14.04$ Hz, 1 H) 5.76 (d, $J=14.04$ Hz, 1 H) 6.96 - 7.03 (m, 2 H) 7.49 - 7.54 (m, 1 H) 7.64 (dd, $J=8.39, 1.37$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H).

- 5 [00180] LC-MS retention time 4.38min; 622 m/z (MH⁺). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 70% solvent A / 30% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a
10 gradient time of 5min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 6 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

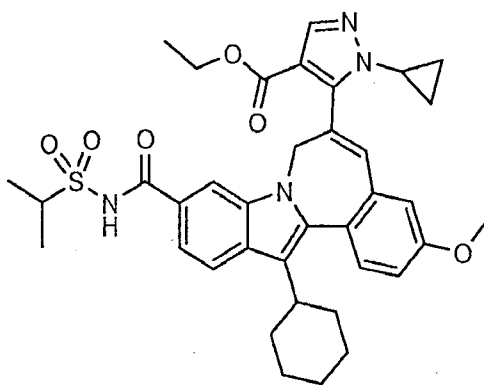
- 15 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[1-cyclopropyl-4-(ethoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-



- [00181] Dissolved 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[1-cyclopropyl-4-(ethoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester (400 mg, 0.643 mmol) in 1,2-dichloroethane (3.2 mL), placed
20 reaction under a nitrogen atmosphere, then added trifluoroacetic acid (3.2 ml, 26.0 mmol). The reaction was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 2 hours. Removed volatiles *in vacuo* using a rotary evaporator and dissolved the reaction product in benzene and remove *in vacuo* to aid in removal of trace TFA.
25 Repeat dissolution in benzene and removal *in vacuo*. Dried sample at room temperature *in vacuo* to obtain 364 mg of the title compound as a yellow solid. ¹H

NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm -0.09 (m, 1H) 0.19 (m, 1H) 0.69 (m, 1H) 0.99 (m, 1H) 1.12 - 1.26 (m, 1 H) 1.31 (t, $J=7.02$ Hz, 3 H) 1.40 (s, 2 H) 1.51 - 1.89 (m, 3 H) 1.87 - 2.23 (m, 4 H) 2.87 (t, $J=11.29$ Hz, 1 H) 3.10 (m, 1H) 3.91 (s, 3 H) 4.27 (br.s, 2 H) 4.73 (br.s, 1 H) 4.97 (br.s, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.94 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H) 7.08 (dd, $J=8.55, 2.44$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 7.77 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 7.86 - 7.95 (m, 2 H) 7.98 (s, 1 H). LC-MS 566 m/z (MH⁺).

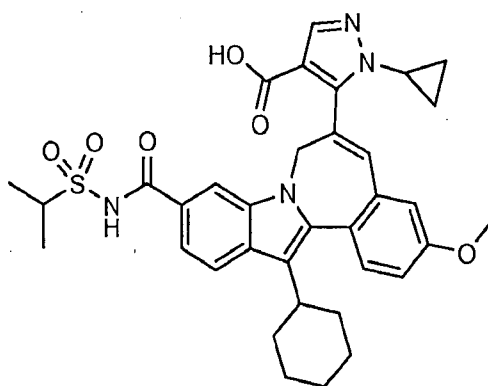
1H-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-yl]-1-cyclopropyl-, ethyl ester



[00182] Dissolved 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[1-cyclopropyl-4-(ethoxycarbonyl)-1H-pyrazol-5-yl]-3-methoxy- (120 mg, 0.212 mmol) in THF (0.700 mL). Carbonyldiimidazole (130 mg, 0.636 mmol) was added to the reaction. The reaction was placed under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 45 minutes then heated to reflux for 1 hour. The reaction was cooled under a nitrogen atmosphere and propane-2-sulfonamide (105 mg, 0.636 mmol) was added to the reaction followed by DBU (0.096 mL, 0.636 mmol). The reaction was immerse in oil bath and heated at reflux under nitrogen atmosphere overnight. The reaction was diluted with ethyl acetate (50 mL) and the organic layer washed sequentially with 1.0N aqueous hydrochloric acid (50 mL) and 0.1M aqueous NaH₂PO₄ (50 mL). The organic layer was dried *in vacuo* to yield 124 mg of the title product as a yellow foam. ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm -0.10 (m, 1H) 0.18 (m, 1H) 0.69 (m, 1H) 1.00 (m, 1 H) 1.20 - 1.27 (m, 2 H) 1.32 - 1.52 (m, 4 H) 1.46 (d, $J=7.02$ Hz, 6 H) 1.63 - 1.80 (m, 3 H) 1.85 - 2.13 (m, 4 H) 2.81 - 2.91 (m, 1 H) 3.12 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.00 - 4.10 (m, 2 H) 4.55 (m, 1H) 4.62

(broad d, 1 H) 5.02 (broad d, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 6.94 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 7.08 (dd, $J=8.55, 2.75$ Hz, 1 H) 7.44 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 7.48 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 7.86 - 7.92 (m, 3 H) 8.26 (br.s, 1 H). LC-MS 671 m/z (MH).

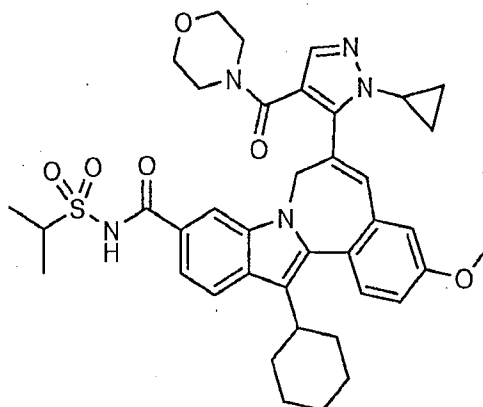
- 5 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-cyclopropyl-



- [00183] Dissolved 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-cyclopropyl-, ethyl ester (0.120 g, 0.179 mmol) was dissolved in THF (0.500 mL) and methanol (0.500 mL) was added to the reaction followed by 1*N* aqueous sodium hydroxide (1.80 mL). The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 18 hrs. The reaction was diluted with ethyl acetate (50.0 mL) and washed with 1.0*N* aqueous hydrochloric acid (2 x 50 mL). The organic layer was concentrated *in vacuo* using a rotary evaporator to yield 113 mg of title compound as a yellow solid.

- [00184] LC-MS retention time 1.55 min; 643 m/z (MH). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wavelength of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 mL/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-6-[1-cyclopropyl-4-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



- 5 [00185] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-cyclopropyl- (70 mg, 0.11 mmol) was dissolved in DMF (1.0 mL), TBTU (70 mg, 0.22 mmol), and DIPEA (56 mg, 0.44 mmol) were added to the reaction. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stir at room temperature for 1
- 10 hour then morpholine (38 μ L, 0.44 mmol) was added. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature overnight.
- [00186] The reaction was diluted with ethyl acetate (50 mL) and washed sequentially with 1.0N aqueous hydrochloric acid (25 mL), 0.1M aqueous NaH₂PO₄ (25 mL). The organic phase was concentrated overnight *in vacuo* at room
- 15 temperature to yield 78 mg of a yellow amorphous solid. The title compound was further purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The sample was dissolved in acetonitrile / DMF (1:1) (total volume 2ml) purified using a Waters Sunfire Prep C18
- 20 OBD, 5 μ M 19mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 25 mL / min , a gradient of 60% solvent A / 40% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 12 minutes with a run time of 25 minutes using %A= 10% acetonitrile, 90% water, 0.1% TFA %B= 90% acetonitrile, 10% water,
- 25 0.1% TFA solvent system. The sample was run as two 1ml injections. The run time

of the second Prep HPLC run was truncated to 15 minutes base on data from the first run.

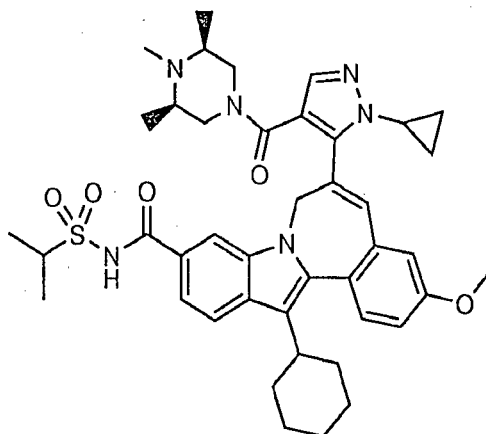
[00187] The product fractions (retention time = 9.20min.) were combined and solvent removed *in vacuo*. The compound was dried at room temperature *in vacuo* to yield 67mg of the title compound as a yellow amorphous solid.

[00188] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.02 (m, 3 H) 1.23 (q, *J*=12.21 Hz, 1 H) 1.30 - 1.56 (m, 7 H) 1.77 (d, *J*=10.38 Hz, 2 H) 1.90 - 2.14 (m, 4 H) 2.40 - 3.23 (m, 12 H) 3.60 (m, 1H) 3.97 (s, 3 H) 4.05 (m, 1H) 4.61 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 5.00 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 6.95 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.04 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.46 (dd, *J*=8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 9.75 (br.s, 1 H).

[00189] LC-MS retention time 1.94 min; 712 m/z (MH). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

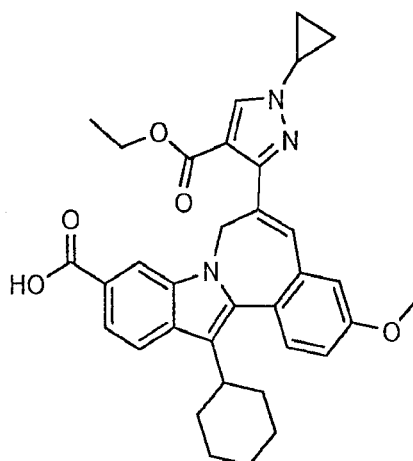
[00190] The following compound was synthesized by an analogous method as described above for 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-6-[1-cyclopropyl-4-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-:

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-6-[1-cyclopropyl-4-[[[(3*R*,5*S*)-3,4,5-trimethyl-1-piperazinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



[00191] LCMS: m/e 753 (M+H), ret time 1.89 min.

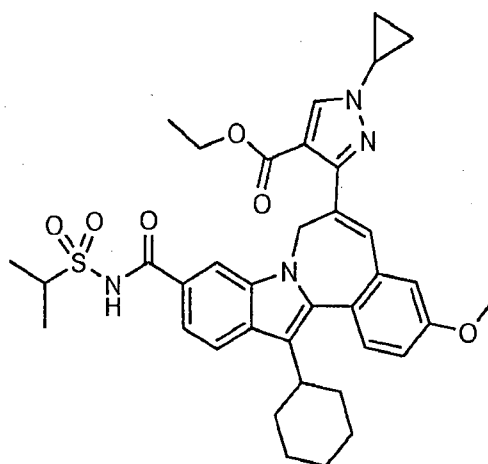
7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[1-cyclopropyl-
5 4-(ethoxycarbonyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-methoxy-



[00192] Dissolved 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[1-cyclopropyl-4-(ethoxycarbonyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester (400 mg, 0.643 mmol) in 1,2-dichloroethane (3.2 mL), placed
10 reaction under a nitrogen atmosphere, then added trifluoroacetic acid (3.2 mL, 26.0 mmol). The reaction was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 2 hours. Removed volatiles *in vacuo* using a rotary evaporator and dissolved the reaction product in benzene and remove *in vacuo* to aid in removal of trace TFA. Repeat dissolution in benzene and removal *in vacuo*. Dried sample at room
15 temperature *in vacuo* to obtain 364 mg of the title compound as a yellow solid. ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.12 - 1.26 (m, 3 H) 1.31 (t, *J*=7.02 Hz, 3 H) 1.40 (s, 2 H) 1.51 - 1.89 (m, 5 H) 1.87 - 2.23 (m, 4 H) 2.87 (t, *J*=11.29 Hz, 1 H)

3.58 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.27 (br.s, 2 H) 4.73 (br.s, 1 H) 4.97 (br.s, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.94 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H) 7.08 (dd, $J=8.55, 2.44$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 7.77 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 7.86 - 7.95 (m, 2 H) 7.98 (s, 1 H). LC-MS 566 m/z (MH⁺).

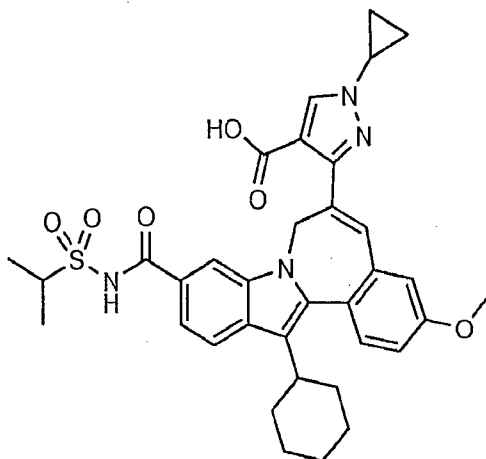
- 5 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 3-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-cyclopropyl-, ethyl ester



- [00193] Dissolved 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[1-cyclopropyl-4-(ethoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-methoxy- (32 mg, 0.06 mmol) in THF (0.30 mL). Carbonyldiimidazole (28 mg, 0.17 mmol) was added to the reaction. The reaction was placed under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 45 minutes then heated to reflux for 1 hour. The reaction was cooled under a nitrogen atmosphere and propane-2-sulfonamide (28 mg, 0.23 mmol) was added to the reaction followed by DBU (0.26 mL, 0.17 mmol). The reaction was immerse in oil bath and heated at reflux under nitrogen atmosphere overnight. The reaction was diluted with ethyl acetate (50 mL) and the organic layer washed sequentially with 1.0N aqueous hydrochloric acid (50 mL) and 0.1M aqueous NaH₂PO₄ (50 mL). The organic layer was dried *in vacuo* to yield 31 mg of the title product as a yellow foam. ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.12 - 1.27 (m, 3 H) 1.30 (t, $J=7.02$ Hz, 3 H) 1.32 - 1.45 (m, 3 H) 1.46 (d, $J=9.77$ Hz, 6 H) 1.53 - 1.81 (m, 3 H) 1.88 - 2.13 (m, 5 H) 2.81 - 2.91 (m, 1 H) 3.29 (m, 1H) 3.90 (s, 3 H) 4.00 - 4.10 (m, 1 H) 4.24 (s, 2 H) 4.71 (d, $J=12.21$ Hz, 1 H) 4.99 (d, $J=16.48$ Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.94 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 7.08 (dd, $J=8.55, 2.75$ Hz, 1 H) 7.38 (dd,

$J=8.55$, 1.22 Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 7.76 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 7.86 - 7.92 (m, 2 H) 8.26 (br.s, 1 H). LC-MS 671 m/z (MH).

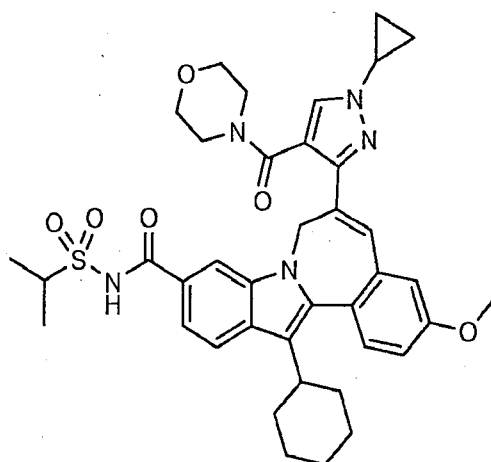
1H-Pyrazole-4-carboxylic acid, 3-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-yl]-1-cyclopropyl-



[00194] 1H-Pyrazole-4-carboxylic acid, 3-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-yl]-1-cyclopropyl-, ethyl ester (0.31 g, 0.050 mmol) was dissolved in THF (0.20 mL) and methanol (0.20 mL) added to the reaction followed by 1N aqueous sodium hydroxide (0.50 mL). The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 18 hrs. The reaction was diluted with ethyl acetate (50 mL) and washed with 1.0N aqueous hydrochloric acid (2 x 50ml). The organic layer was concentrated *in vacuo* using a rotary evaporator to yield 30 mg of title compound as a yellow solid.

[00195] LC-MS retention time 1.78 min; 643 m/z (MH). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wavelength of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-6-[1-cyclopropyl-4-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



5 [00196] 1*H*-Pyrazole-4-carboxylic acid, 3-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]-1-cyclopropyl- (30 mg, 0.050 mmol) was dissolved in DMF (0.50 mL), TBTU (35 mg, 0.11 mmol), and DIPEA (19 mg, 0.22 mmol) were added to the reaction. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stir at room temperature for 1
10 hour then morpholine (19 μ L, 0.22 mmol) was added. The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature overnight.

[00197] The reaction was diluted with ethyl acetate (50 mL) and washed sequentially with 1.0N aqueous hydrochloric acid (25 mL), 0.1M aqueous NaH₂PO₄ (25 mL). The organic phase was concentrated overnight *in vacuo* at room
15 temperature to yield 33mg of a yellow amorphous solid. The title compound was further purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The sample was dissolved in acetonitrile / DMF (1:1) (total volume 2ml) purified using a Waters Sunfire Prep C18
20 OBD, 5 μ M 19mm x 100mm column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 25 mL / min , a gradient of 60% solvent A / 40% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 12 minutes with a run time of 25 minutes using %A= 10% acetonitrile, 90% water, 0.1% TFA %B= 90% acetonitrile, 10% water,
25 0.1% TFA solvent system. The sample was run as two 1ml injections. The run time

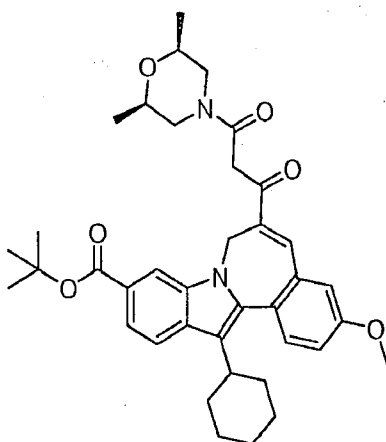
of the second Prep HPLC run was truncated to 15 minutes base on data from the first run.

[00198] The product fractions (retention time = 9.10min.) were combined and solvent removed *in vacuo*. The compound was dried at room temperature *in vacuo* to yield 25mg of the title compound as a yellow amorphous solid.

[00199] ^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.23 (m, 1 H) 1.30 - 1.56 (m, 9 H) 1.77 (m, 2 H) 1.90 - 2.14 (m, 5 H) 2.54 - 3.39 (m, 12 H) 3.67 (m, 1H) 3.97 (s, 3 H) 4.10 (m, 1H) 4.48 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H) 5.45 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H) 6.95 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.04 (dd, $J=8.70, 2.59$ Hz, 1 H) 7.46 (dd, $J=8.55, 1.53$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.89 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 9.13 (br.s, 1 H).

[00200] LC-MS retention time 1.91 min; 712 m/z (MH). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[3-[(2R,6S)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]-1,3-dioxopropyl]-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester



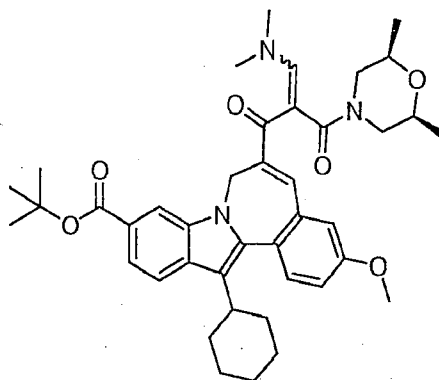
[00201] In a 250ml round bottom flask dissolve *tert*-butyl 13-cyclohexyl-6-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylate (3.13g, 5.61 mmol) in toluene (56 mL) and add *cis*-2,6-dimethylmorpholine (2.6 mL, 20.99 mmol) to the reaction. Place reaction under a nitrogen atmosphere and heat to reflux for 9 hours. The reaction was partitioned between ethyl acetate and 1.0M aqueous citric acid. The organic layer was washed sequentially with 1.0M aqueous citric acid, 0.1M NaH₂PO₄, and brine. Dry organic phase over magnesium sulfate, filter and remove solvent *in vacuo* to give 3.01g of crude product as a orange-amber foam. Dissolve the crude product in dichloromethane and adsorb onto 8.2g of silica gel. Chromatograph crude product on 90g of silica gel slurry packed in 5% ethyl acetate in dichloromethane, elute with gradient of 5% ethyl acetate in dichloromethane to 10% ethyl acetate in dichloromethane. Pure product fractions were combined and solvent removed *in vacuo* using a rotary evaporator to yield a yellow amorphous solid which was further dried *in vacuo* at room temperature to yield 1.28g of the title compound. Less pure fractions yielded another 0.48g of product. LCMS analysis gave two peaks of equivalent mass to that of the desired product. Resolution of the two peaks by Prep HPLC under the following conditions yielded peaks which inter-converted when analyzed after isolation: Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The sample 76816-035-a (63mg) was dissolved in acetonitrile / DMF mixture (2:1, 2ml) purified using a PHENOMENEX® Luna C18 30 x 100mm 10u column and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 40mL/min, a gradient of 60% solvent A / 40% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 15 minutes with a run time of 25 minutes using %A= 10mM Ammonium Acetate in 95:5 Water/Acetonitrile %B= 10mM Ammonium Acetate in 5:95 Water/Acetonitrile solvent system. Two peaks were isolated from the sample: First peak at RT= 16.3 minutes. Both samples exhibited identical HPLC spectra after isolation indicating inter-conversion.

[00202] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.89 (s, 2.0 H) 1.01 (s, 3.3 H) 1.19 (d, *J*=26.25 Hz, 3.5 H) 1.30 - 1.47 (m, 4.5 H) 1.55 (s, 4.2 H) 1.60 (s, 3.6

H) 1.63 (s, 9.0 H) 1.76 (d, $J=8.24$ Hz, 3.1 H) 1.93 (d, $J=9.46$ Hz, 1.9 H) 1.98 - 2.15 (m, 4.2 H) 2.23 (s, 1.2 H) 2.39 (s, 0.4 H) 2.56 - 2.72 (m, 1.6 H) 2.74 - 2.86 (m, 1.6 H) 2.91 (s, 0.8 H) 3.47 - 3.65 (m, 2.8 H) 3.74 - 3.85 (m, 1.6 H) 3.90 (s, 1.4 H) 3.91 (s, 3.1 H) 3.93 - 4.04 (m, 1.8 H) 4.19 (d, $J=12.82$ Hz, 0.5 H) 4.26 (d, $J=14.65$ Hz, 0.5 H) 4.39 (s, 0.5 H) 4.47 (d, $J=11.29$ Hz, 0.4 H) 5.18 (s, 0.3 H) 5.71 - 5.92 (m, 1.1 H) 7.01 (d, $J=2.75$ Hz, 0.4 H) 7.03 - 7.06 (m, 1.4 H) 7.11 (dd, $J=8.70, 2.59$ Hz, 1.0 H) 7.47 - 7.51 (m, 0.9 H) 7.52 (s, 0.5 H) 7.57 (s, 0.4 H) 7.65 (d, $J=1.53$ Hz, 0.2 H) 7.68 (dd, $J=8.55, 1.22$ Hz, 1.2 H) 7.80 (s, 0.6 H) 7.80 - 7.82 (m, 0.7 H) 7.84 (s, 0.2 H) 7.91 (s, 0.4 H) 8.04 (s, 0.5 H) 8.19 (s, 0.3 H) 8.21 (d, $J=1.22$ Hz, 1.0 H) 15.15 (d, $J=23.80$ Hz, 0.4 H).

[00203] LC-MS retention time 4.21min (88%); 625m/z (MH-) and 5.23min (12%); 625m/z (MH-). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 4.6x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 70% solvent A / 30% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 5min, a hold time of 2 min, and an analysis time of 7 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray.

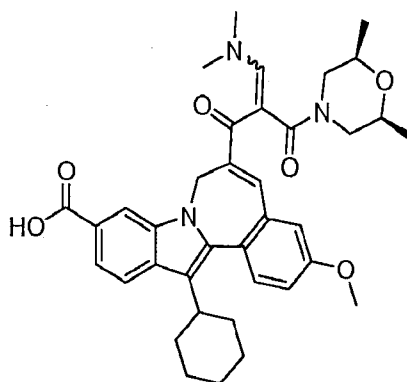
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[(2*E*,*Z*)-3-(dimethylamino)-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1-oxo-2-propenyl]-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester



25

- [00204] 7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[3-
[(2R,6S)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]-1,3-dioxopropyl]-3-methoxy-, 1,1-
dimethylethyl ester was dissolved in N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (10
mL). The reaction was fitted with a condenser and placed under a nitrogen
5 atmosphere. The reaction was heated to reflux for 3hrs, cooled then the volatiles
were removed *in vacuo* using a rotary evaporator, then dry *in vacuo* at room
temperature to obtain the product as an amorphous orange solid (517mg, 86%).
- [00205] LC-MS retention time 4.60min; 682 m/z (MH⁺). LC data was recorded
on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX®
10 Luna 10u C18 4.6x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector
wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 4 ml/min, a
gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a
gradient time of 5min, a hold time of 2 min, and an analysis time of 7 min where
solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B
15 was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was
determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode. The
intermediate was used without further purification.

- 7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[(2E,Z)-3-
20 (dimethylamino)-2-[(2R,6S)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1-oxo-2-
propenyl]-3-methoxy-

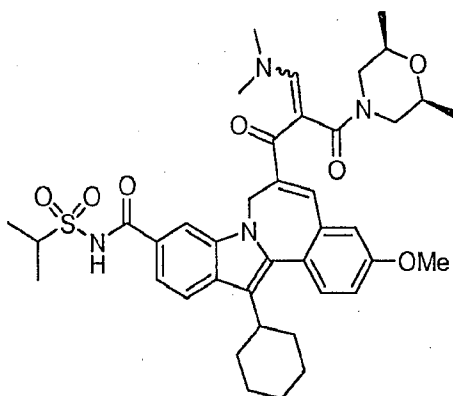


- [00206] 7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-
[(2E,Z)-3-(dimethylamino)-2-[(2R,6S)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1-oxo-
25 2-propenyl]-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester was dissolved in 1,2-dichloroethane
(5mL) and TFA (5mL) was added to the reaction. The reaction was placed under a

nitrogen atmosphere and stirred for 2.5hrs. Volatiles were removed *in vacuo* from the reaction using a rotary evaporator to give a reddish oil. The product was dissolved in benzene/dichloromethane and the volatiles again removed *in vacuo* to give a red foam. The product was dissolved in ethyl acetate and washed with 1.0N aqueous hydrochloric acid. The aqueous layer was back extracted with ethyl acetate. The organic extracts were combined, washed with brine and dried over magnesium sulfate. The organic solution was filtered and the volatiles removed *in vacuo* using a rotary evaporator to give a amber-orange foam. The product was dried *in vacuo* at room temperature to give 388mg of amorphous amber-orange solid.

- 10 [00207] LC-MS retention time 2.83 min; 624 m/z (MH⁻). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 4.6x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 4 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 5min, a hold time of 2 min, and an analysis time of 7 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

- 20 7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-6-[(2E,Z)-3-(dimethylamino)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1-oxo-2-propenyl]-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



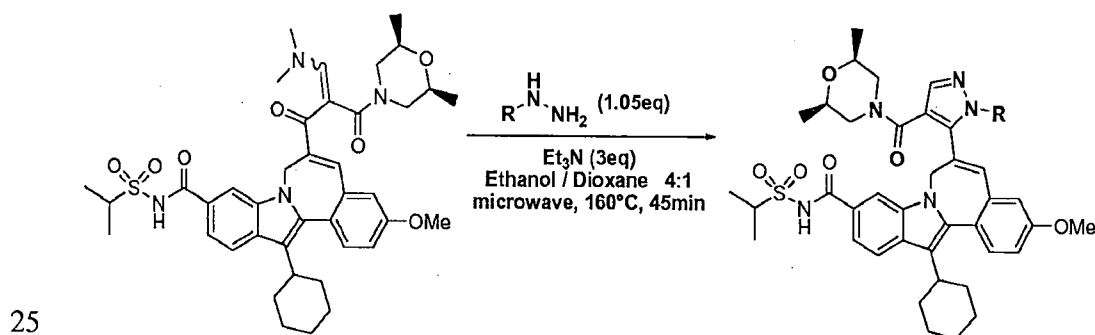
- [00208] In a 25ml rb flask, dissolve 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[(2E,Z)-3-(dimethylamino)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1-oxo-2-propenyl]-3-methoxy- (385mg, 0.616 mmol) in

dichloromethane (6.2 mL), add propane-2-sulfonamide (233 mg, 1.892 mmol) and DMAP (230 mg, 1.880 mmol) to the reaction followed by EDC (177 mg, 0.924 mmol). The reaction was placed under a nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 18.5hrs. The reaction was diluted with ethyl acetate and washed with 1.0N aqueous hydrochloric acid. The aqueous phases were combined and back extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined and sequentially washed with 1.0N aqueous hydrochloric acid and brine. The organic solution was dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed *in vacuo* using a rotary evaporator to give an amorphous orange solid/foam which was dried *in vacuo* to give 415mg of crude product.

[00209] LC-MS retention time 3.00 min; 729m/z (MH⁻). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 4.6x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 5min, a hold time of 2 min, and an analysis time of 7 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

[00210] The crude product was used without any further purification in subsequent pyrazole synthesis.

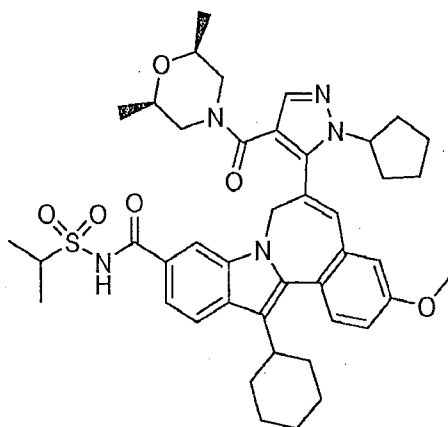
[00211] The following analog can be prepared using the general methodology described below.



[00212] 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-6-[(2*E*,*Z*)-3-(dimethylamino)-2-[[[(2*R*,6*S*)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1-oxo-

2-propenyl]-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]- (100 mg, 0.137 mmol) in ethanol (547 μ L) and dioxane (137 μ L). Add the hydrazine reagent (0.146 mmol) followed by TEA (58.2 μ L, 0.417 mmol) to the reaction in a 0.5-2mL microwave reaction vessel. The vessel was capped under a nitrogen atmosphere and heated at 160°C for 45 minutes. The reaction was diluted in DMF/Acetonitrile and product compound purified by reverse phase HPLC.

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-6-[1-cyclopentyl-4-[[*(2R,6S)*-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-

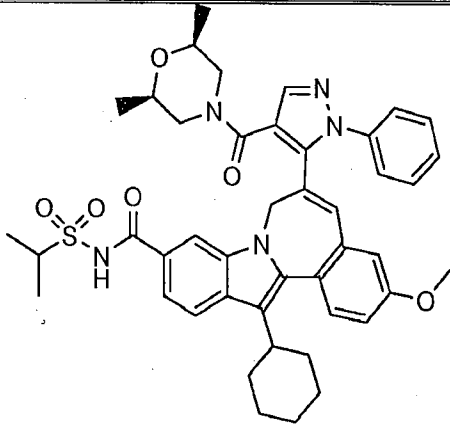
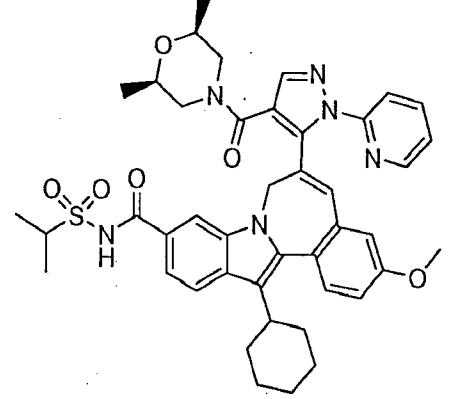


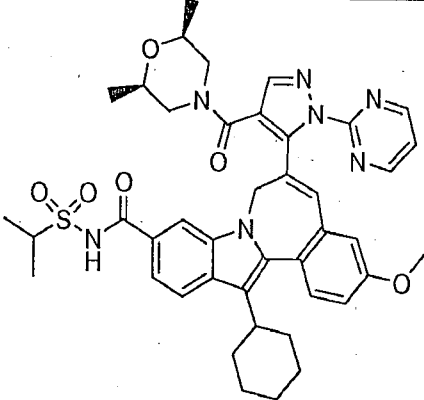
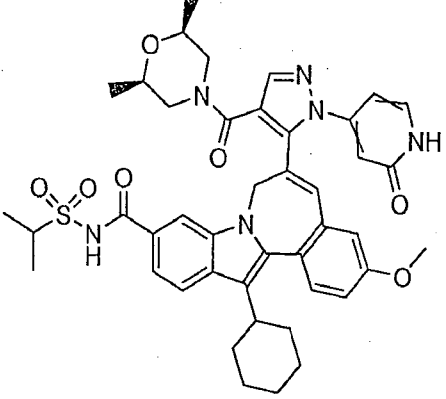
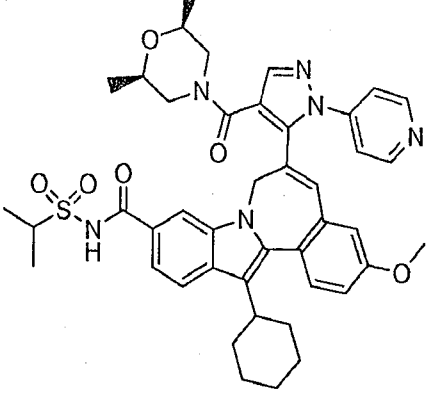
[00213] This compound was isolated using reverse phase HPLC with the instrumentation listed below using gradient method Bin# 16. DIONEX® APS-3000: CHROMELEON® 6.70 sp1 LC software; Thermo-Finnigan XCALIBUR® MS software; DIONEX® P680 binary pump for analytical; DIONEX® PP150 binary pump prep; DIONEX® UVD340U UV spectrometer; Polymer Labs PL-ELS 1000 ELS detector; Thermo-Finnigan MSQ Surveyor Plus mass spectrometer. LC Conditions: Column; Waters Xbridge 19x200mm 5 μ m C18; Guard Column; Waters Xbridge 19x10mm 5 μ m C18; Mobile Phase; A = Water, 20 mM NH_4OH ; B = Acetonitrile. LC-MS retention time 6.05 min; 768.86m/z (MH⁺). LC data was recorded using Masslynx 4.0 SP4 with a system equipped with: CTC-Leap HTS-PAL autosampler with Harney 4-port injection module, Waters 1525 binary pump, Waters 2488 UV detector at 220 nm, Polymer Lab 1000 ELS detector (evap. Temp.=90°C, Neb. Temp.= 80°C) and a Waters LCT mass spectrometer with 4 way MUX source. The sample was analyzed using an Ascentis 4.6x50mm 5 μ M C18 column. The

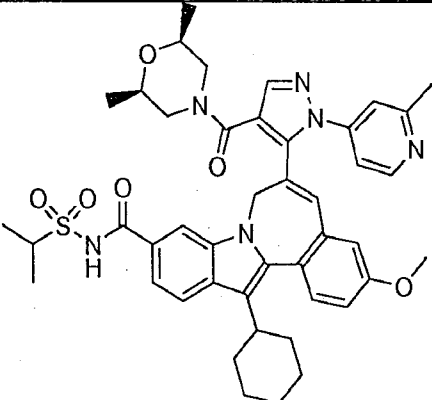
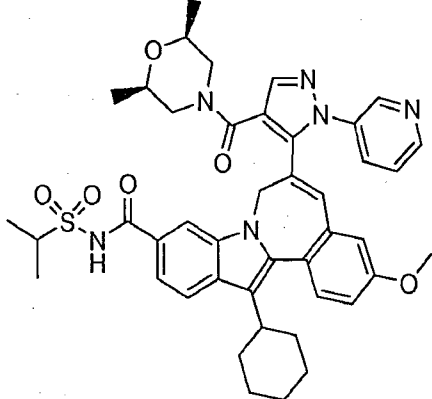
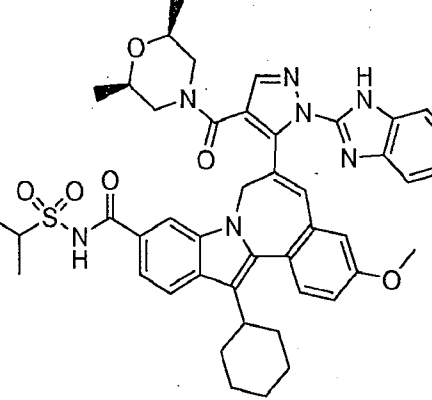
elution conditions employed a flow rate of 2 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 8min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 9 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS ionization using a Waters LCT mass spectrometer in ESI positive mode.

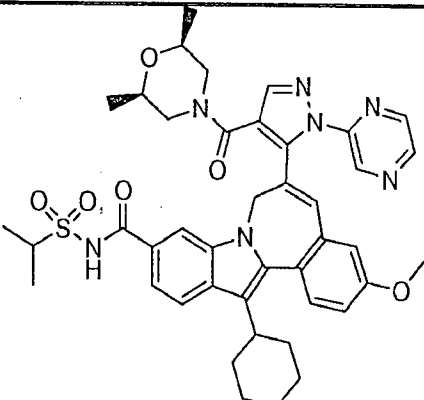
[00214] The following compounds were synthesized by the example of the general method above.

10

Structure	Analytical Method	Retention time (min)	Mass ion observe (MH+)	Purification method
	Method A	5.39	776.85	Bin14
	Method A	5.00	777.83	Bin12

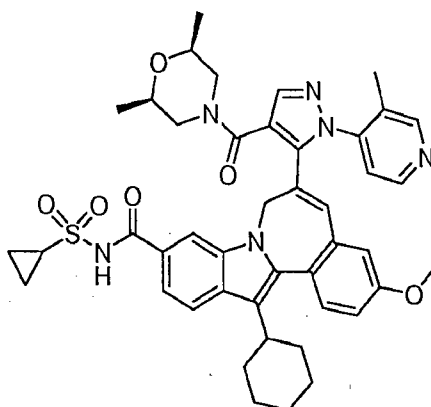
Structure	Analytical Method	Retention time (min)	Mass ion observe (MH+)	Purification method
	Method A	4.54	778.86	Bin10
	Method A	4.01	793.86	Bin08
	Method A	4.53	777.83	Bin10

Structure	Analytical Method	Retention time (min)	Mass ion observe (MH+)	Purification method
	Method A	4.61	791.85	Bin10
	Method A	4.65	777.84	Bin10
	Method A	4.78	816.88	Bin14

Structure	Analytical Method	Retention time (min)	Mass ion observe (MH+)	Purification method
	Method A	4.80	778.84	Bin12

[00215] Analytical HPLC Method A: LC data was recorded using Masslynx 4.0 SP4 with a system equipped with: CTC-Leap HTS-PAL autosampler with Harney 4-port injection module, Waters 1525 binary pump, Waters 2488 UV detector at 220 nm, Polymer Lab 1000 ELS detector (evap. Temp.=90°C, Neb. Temp.= 80°C) and a Waters LCT mass spectrometer with 4 way MUX source. The sample was analyzed using an Ascentis 4.6x50mm 5uM C18 column. The elution conditions employed a flow rate of 2 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 8min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 9 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS ionization using a Waters LCT mass spectrometer in ESI positive mode.

7H-Indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-[4-[(2R,6S)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1-(3-methyl-4-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-



[00216] In a 0.5-2.0mL microwave reaction vessel, 7H-indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylic acid, 13-cyclohexyl-6-[(2E,Z)-3-(dimethylamino)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1-oxo-2-propenyl]-3-methoxy-, 1,1-dimethylethyl ester (106 mg, 0.155 mmol) was suspended in ethanol (504 μ L) and dioxane (126 μ L). Triethyl amine (65.9 μ L, 0.473 mmol) was added to the reaction followed by 4-hydrazinyl-3-methylpyridine hydrochloride, 0.4 H₂O (26.7 mg, 0.160 mmol). The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and heated in a microwave to 140°C for 40 minutes.

10 [00217] HPLC analysis indicates reaction incomplete with starting material present. Recap reaction under a nitrogen atmosphere and heat reaction at 140°C for an additional 40 minutes. The reaction was diluted with ethyl acetate and washed sequentially with 1.0N aqueous hydrochloric acid. The aqueous layer was back extracted with ethyl acetate and the organic phases combined. The organic phase
15 washed sequentially with 1.0N aqueous hydrochloric acid, 0.1M aqueous NaH₂PO₄ and brine. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and solvent removed *in vacuo* to obtain yellow film. The crude product was dried *in vacuo* at room temperature to yield 83mg of product as a yellow amorphous foam-film.

[00218] Intermediate as t-butyl ester: LC-MS retention time 4.71 min; 742 m/z (MH⁺). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10 μ C18 4.6x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 4 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 5min, a hold time of 2 min, and an
25 analysis time of 7 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM

ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode

[00219] The crude product was used without further purification. The *tert*-butyl ester intermediate (81mg) was dissolved in 1,2-dichloroethane (1mL) and TFA (1mL) added. The reaction was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 2.5hrs. Reaction volatiles were removed *in vacuo* using a rotary evaporator. The residue was then dissolved in benzene-dichloromethane mixture and volatiles removed *in vacuo*. The resulting crude acid product was dried *in vacuo* at room temperature overnight to yield 88mg of a orange solid. LCMS of intermediate carboxylic acid: LC-MS retention time 2.61 min; 684 m/z (MH⁻). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 4.6x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 4 ml/min , a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 5min, a hold time of 2 min, and an analysis time of 7 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode. The carboxylic acid intermediate was used without further purification:

[00220] In a 2 dram vial, the above carboxylate acid as the TFA salt (85.4mg, 0.107 mmol) was dissolved in THF (1mL). Carbonyldiimidazole (43.5 mg, 0.268 mmol) was added to the reaction then the reaction was capped under a nitrogen atmosphere and stir at room temperature for 1 hour then heated to 70°C for 2 hours followed by cooling to room temperature. Cyclopropanesulfonamide(64.3 mg, 0.531 mmol) was added to the reaction followed by 2,3,4,6,7,8,9,10-octahydropyrimido[1,2-a]azepine (DBU) (40 µL, 0.268 mmol). The reaction was capped under a nitrogen atmosphere and immerse in an oil bath at 70°C for 18hrs.

[00221] The product was purified on a Shimadzu high pressure liquid chromatography system employing DISCOVERY VP® software interfaced with a SCL-10A controller, SIL-10A autosampler and FRC-10A fraction collector. The reaction was diluted to 2ml with acetonitrile with the addition of a few drops of TFA and purified using a Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5µM 19mm x 150mm column

and monitored using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 25 mL / min , a gradient of 70 solvent A / 30% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 30 minutes with a run time of 40 minutes using %A= 10% acetonitrile, 90% water, 0.1% TFA %B= 90% acetonitrile, 10% water, 0.1% TFA solvent system. Retention time of product was 23.24 minutes. Volatiles were removed from the product fraction *in vacuo* to yield 39.0mg of the title compound.

[00222] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.87 (s, 2 H) 1.05 (s, 3 H) 1.10 - 1.31 (m, 4 H) 1.31 - 1.60 (m, 5 H) 1.80 (s, 2 H) 1.88 - 2.12 (m, 4 H) 2.13 - 2.37 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.71 (s, 0.5 H) 2.78 - 2.88 (m, 1 H) 3.17 - 3.25 (m, 1 H) 3.37 (s, 1 H) 3.54 (s, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.97 - 4.64 (m, 6 H) 4.79 (s, 1 H) 6.57 - 6.84 (m, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.02 - 7.15 (m, 1 H) 7.35 - 7.51 (m, 2 H) 7.51 - 7.72 (m, 1 H) 7.78 - 7.95 (m, 2 H) 8.03 (s, 0.5 H) 8.53 (d, $J=45.17$ Hz, 1 H) 10.18 (s, 0.6 H).

[00223] LC-MS retention time 1.54 min; 787 m/z (MH-). LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

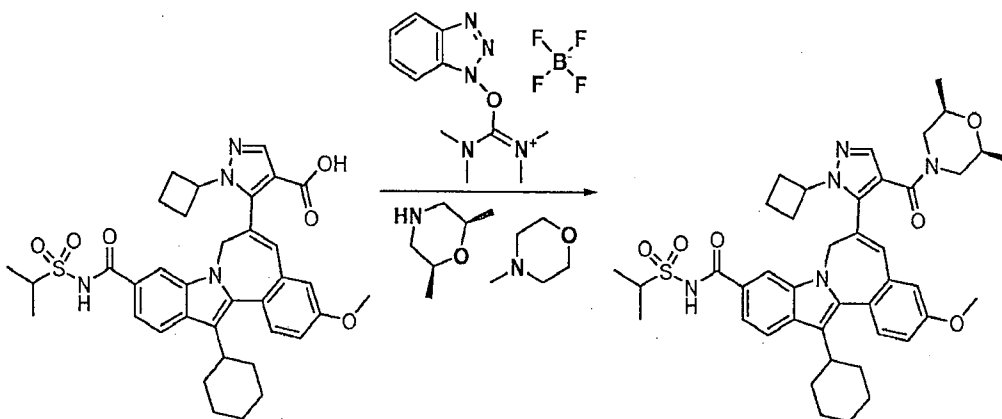
[00224] The procedures that followed were analyzed using the following conditions until noted:

[00225] HPLC data was recorded on a LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® 10u C18 3.0x160mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 1 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 30 min, where solvent A was 10% acetonitrile / 90% H₂O / 10 mM TFA and solvent B was 10% H₂O / 90% acetonitrile / 10 mM TFA.

[00226] LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0x50mm column using an SPD-10AV UV-Vis detector at a wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 3 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% acetonitrile / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% acetonitrile / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

10

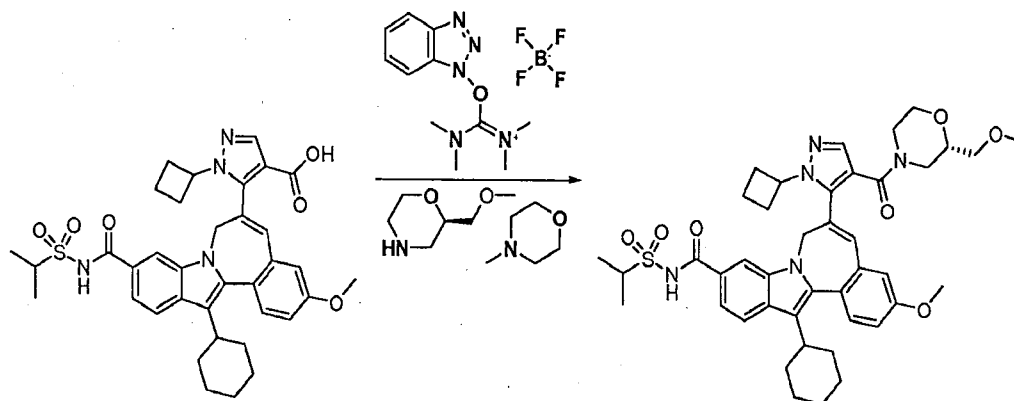
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[[[(2*R*,6*S*)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



- 15 [00227] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (400 mg, 0.609 mmol), DMF (4 mL), 4-Methylmorpholine (0.134 mL, 1.218 mmol), *cis*-2,6-Dimethylmorpholine (0.090 mL, 0.731 mmol) and *o*-Benzotriazol-1-yl-
- 20 *N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (215 mg, 0.670 mmol). The rxn was stirred for 1 hour. LCMS indicates the rxn was done, 754.19 at 4.05 minutes. It was diluted with ether, washed with saturated ammonium chloride then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow foam. The foam was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with ethyl
- 25 acetate/methanol (0% to 5%). The appropriate fractions (TLC) were combined and

evaporated giving a light yellow foam. The foam was dissolved in ether and crystals formed upon setting. The mixture was filtered giving the product (341 mg, 0.452 mmol, 74.2 % yield) as slightly yellow powder. HPLC: 99.9% pure, 23.32 minutes. LCMS: 754.19 at 4.05 minutes, mp: 217-219°C. HRMS: calculate - 754.3633, found - 754.3633. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.23 – 1.29 (m, 3 H), 1.37 – 1.43 (m, 3 H), 1.46 – 1.47 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.53 – 1.54 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.63 (s, 1 H), 1.77 – 1.80 (d, *J* = 11 Hz, 3 H), 1.84 (bs, 1 H), 1.96 (bs, 4 H), 2.03 (s, 1 H), 2.09 – 2.13 (m, 3 h), 2.21 (bs, 1 H), 2.29 (bs, 2 H), 2.45 (s, 1 H), 2.71 – 2.75 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 2.81 (bs, 1 H), 2.85 – 2.90 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 3.20 (bs, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.04 – 4.13 (spt, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.55 – 4.58 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 4.79 (bs, 1 H), 4.84 – 4.87 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.11 – 7.13 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.58 – 7.63 (dd, *J* = 8 Hz & 13.5 Hz, 2 H), 7.68 – 7.71 (d, *J* = 13.5 Hz, 2 H), 7.90 – 7.92 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) & 10.6 (bs, 1 H).

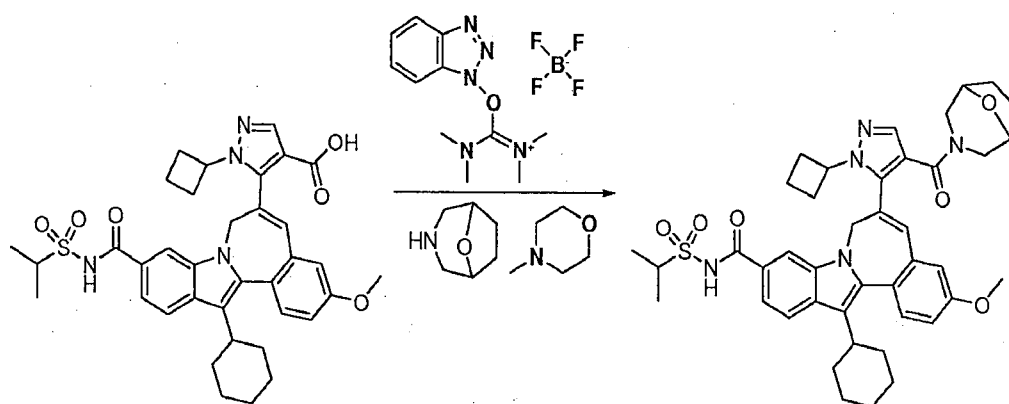
15 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl 4-[(2*S*)-2-(methoxymethyl)-4-morpholinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



[00228] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), (R)-2-(methoxymethyl)morpholine, HCl (35.7 mg, 0.213 mmol), 4-methylmorpholine (0.035 mL, 0.320 mmol) and *o*-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol).
 25 The rxn was stirred for 1 hour. It was diluted with ether, washed with saturated ammonium chloride then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow foam.

The foam was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with ethyl acetate/methanol (0% to 10%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow film. The film was dissolved in DCM, re-evaporated, the residue triturated in hexane/ether (5%) and filtered giving the product (66 mg, 0.084 mmol, 79 % yield) as light a yellow powder. HPLC: 98.0% pure, 22.52 minutes. LCMS: 770.32 at 3.96 minutes, mp: 176-178°C. HRMS: calculated - 770.3582, found 770.3583. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.23 – 1.26 (td, *J* = 7 Hz & 3.5 Hz, 2 H), 1.35 – 1.44 (m, 4 H), 1.46 – 1.48 (d, *J* = 6 Hz, 2 H), 1.52 – 1.53 (d, *J* = 6 Hz, 3 H), 1.68 (bs, 1 H), 1.77 – 1.80 (d, *J* = 10 Hz, 3 H), 1.84 (bs, 1 H), 1.92 – 2.01 (m, 3 H), 2.03 (s, 1 H), 2.08 – 2.16 (bm, 3 h), 2.28 (bs, 1 H), 2.28 (bs, 2 H), 2.44 (bs, 1 H), 2.70 – 2.74 (t, *J* = 10 Hz, 2 H), 2.79 (s, 1 H), 2.84 – 2.89 (m, 2 H), 2.97 (bs, 2 H), 3.04 (bs, 1 H), 3.19 (bs, 2 H), 3.24 (s, 2 H), 3.38 (bs, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.06 – 4.13 (m, 1 H), 4.55 – 4.59 (dd, *J* = 15 Hz & 5 Hz, 1 H), 4.77 (bs, 1 H), 4.83 – 4.90 (t, *J* = 15 Hz, 1 H), 6.73 – 6.75 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.11 – 7.12 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.56 – 7.66 (m, 3 H), 7.71 (s, 1 H), 7.88 – 7.92 (t, *J* = 8 Hz, 1 H) & 10.5 (bs, 1 H).

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbonyl-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



[00229] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.035 mL, 0.320 mmol), 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octane, HCl (31.9 mg, 0.213 mmol) and o-Benzotriazol-1-yl-

N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol).

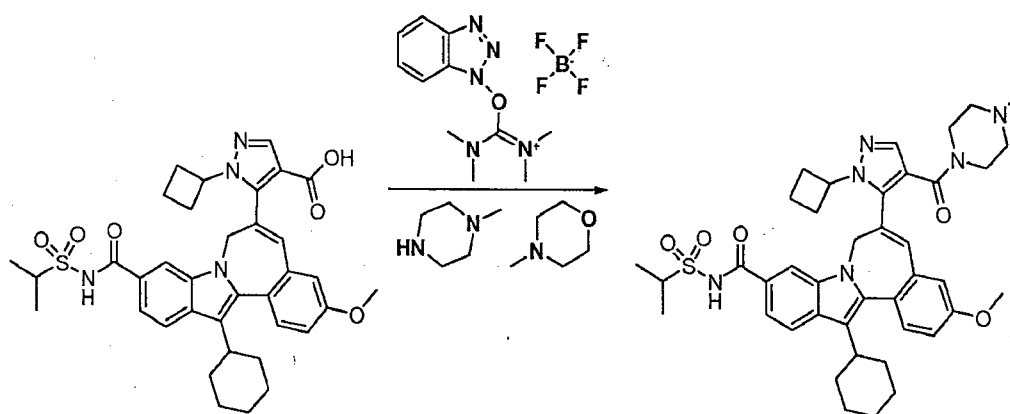
The rxn was stirred for 1 hour. It was diluted with ether, washed with saturated ammonium chloride then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow foam.

The foam was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel

5 cartridge and it was eluted with ethyl acetate/methanol (0% to 10%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow film. The film was dissolved in DCM, re-evaporated, the residue triturated in hexane/ether (5%) and filtered giving the product (59 mg, 0.075 mmol, 70.7 % yield) as light a yellow powder. HPLC: 96.1% pure, 22.80 minutes. LCMS: 752.29 at 3.98 minutes, mp:

10 188-190°C. HRMS: calculate - 752.3476, found - 752.3478. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.23 – 1.29 (m, 3 H), 1.37 – 1.43 (m, 3 H), 1.46 – 1.47 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.53 – 1.54 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.63 (s, 1 H), 1.77 – 1.80 (d, *J* = 11 Hz, 3 H), 1.84 (bs, 1 H), 1.96 (bs, 4 H), 2.03 (s, 1 H), 2.09 – 2.13 (bm, 3 h), 2.21 (bs, 1 H), 2.29 (bs, 2 H), 2.45 (s, 1 H), 2.71 – 2.75 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 2.81 (bs, 1 H), 2.85 – 2.90 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 3.20 (bs, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.04 – 4.13 (spt, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.55 – 4.58 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 4.79 (bs, 1 H), 4.84 - 4.87 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.11 – 7.13 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.58 - 7.63 (dd, *J* = 8 Hz & 13.5 Hz, 2 H), 7.68 - 7.71 (d, *J* = 13.5 Hz, 2 H), 7.90 - 7.92 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) & 10.6 (bs, 1 H).

20 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-(1-methylpiperazin-4-yl)carbonyl-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-

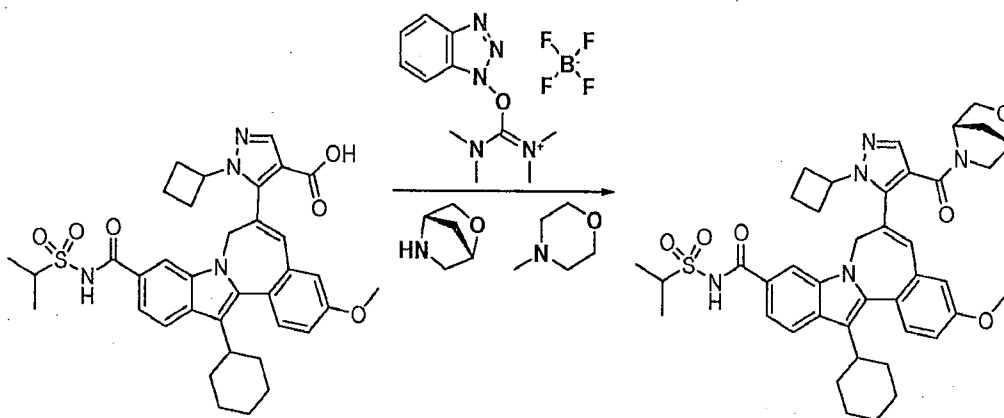


[00230] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-
25 cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[1-

methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), 1-methylpiperazine, HCl (0.032 mL, 0.213 mmol), 4-methylmorpholine (0.035 mL, 0.320 mmol) and *o*-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol). The rxn was stirred for 1 hour. It was diluted with ether, washed with water then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow foam. The foam was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with ethyl acetate/methanol (5% to 30%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow film. The film was dissolved in DCM, re-

10 evaporated, the residue triturated in hexane/ether (5%) and filtered giving the product (44 mg, 0.059 mmol, 55.3 % yield) as light a yellow powder. HPLC: 99.1% pure, 24.07 minutes. LCMS: 739.31 at 3.70 minutes, mp: 224-226°C. HRMS: calculate - 739.3636, found - 739.3630.

15 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)carbonyl-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-

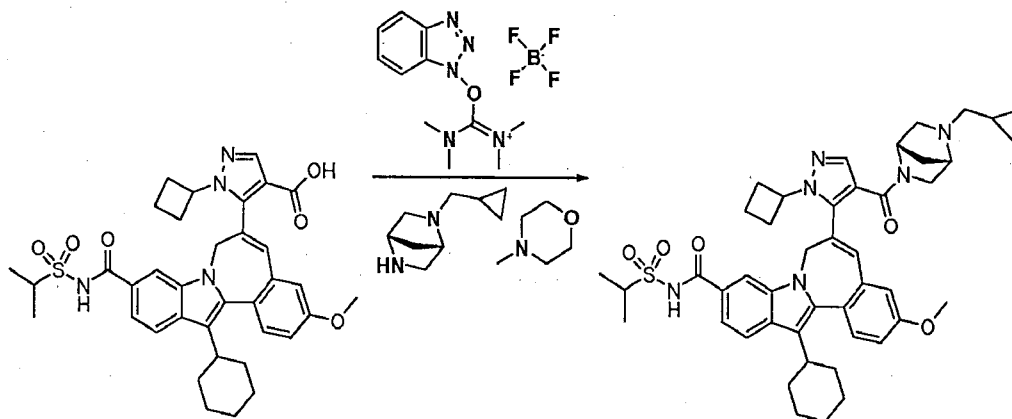


[00231] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), (1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane, HCl (28.9 mg, 0.213 mmol), 4-methylmorpholine (0.035 mL, 0.320 mmol) and *o*-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (37.6 mg, 0.117

25 mmol). The rxn was stirred for 1 hour. It was diluted with ether, washed with

saturated ammonium chloride then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow foam. The foam was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with ethyl acetate/methanol (0% to 10%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow film. The film was dissolved in DCM, re-evaporated, the residue triturated in hexane/ether (5%) and filtered giving the product (58 mg, 0.078 mmol, 73.0 % yield) as light a yellow powder. HPLC: 99.9% pure, 22.39 minutes. LCMS: 738.26 at 3.96 minutes, mp: 164-166°C. HRMS: calculate - 738.3820, found - 738.382.

- 10 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[(1*S*,4*S*)-5-cyclopropylmethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-

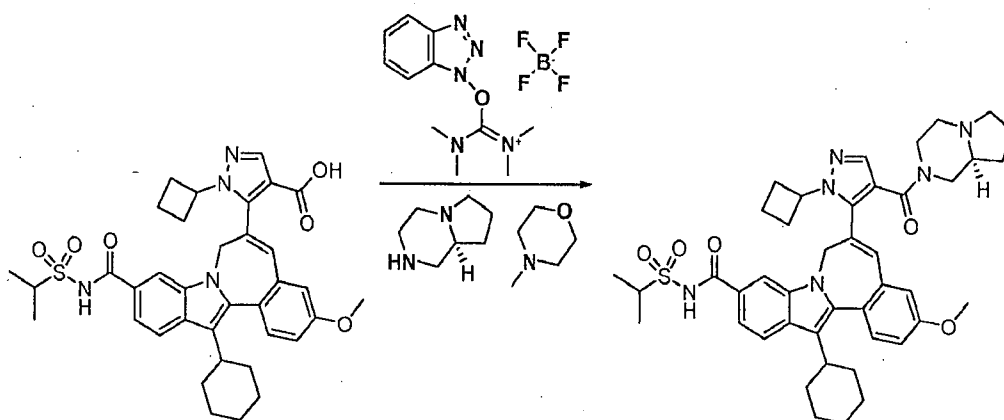


- [00232] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), (1*S*,4*S*)-2-(cyclopropylmethyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane, HCl (40.2 mg, 0.213 mmol), 4-methylmorpholine (0.035 mL, 0.320 mmol) and *o*-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol). The rxn was stirred for one hour. It was diluted with ether, washed with water then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow foam. The foam was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with ethyl acetate/methanol (5% to 30%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow film. The film was dissolved in DCM, re-

evaporated, the residue triturated in hexane/ether (5%) and filtered giving the product (57 mg, 0.071 mmol, 66.9 % yield) as light a yellow powder. HPLC: 99.9% pure, 23.89 minutes. LCMS: 791.36 at 3.74 minutes, mp: 216-218°C. HRMS: calculate 791.3949, found 791.3945. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 0.02 – 0.05 (m, 2 H), 0.83 (bs, 2 H), 1.23 – 1.26 (m, 3 H), 1.38 – 1.45 (m, 9 H), 1.76 (bs, 3 H), 1.94 (bs, 2 H), 2.03 – 2.04 (m, 5 H), 2.16 – 2.28 (m, 2 H), 2.53 (bs, 1 H), 2.70 (bs, 2 H), 2.83 – 2.86 (m, 2 h), 3.06 (bs, 1 H), 3.19 (bs, 1 H), 3.78 (bs, 1 H), 3.93 – 3.95 (m, 4 H), 4.08 – 4.13 (m, 1 H), 4.56 (bs, 1 H), 4.86 – 4.88 (m, 2 H), 6.69 – 6.80 (m, 1 H), 6.92 – 6.95 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 7.08 (bs, 1 H), 7.52 (bs, 1 H), 7.64 – 7.84 (m, 4 H).

10

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl 4-(((*S*)-octahydropyrrolo [1, 2-*a*] pyrazin-4-yl)carbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-

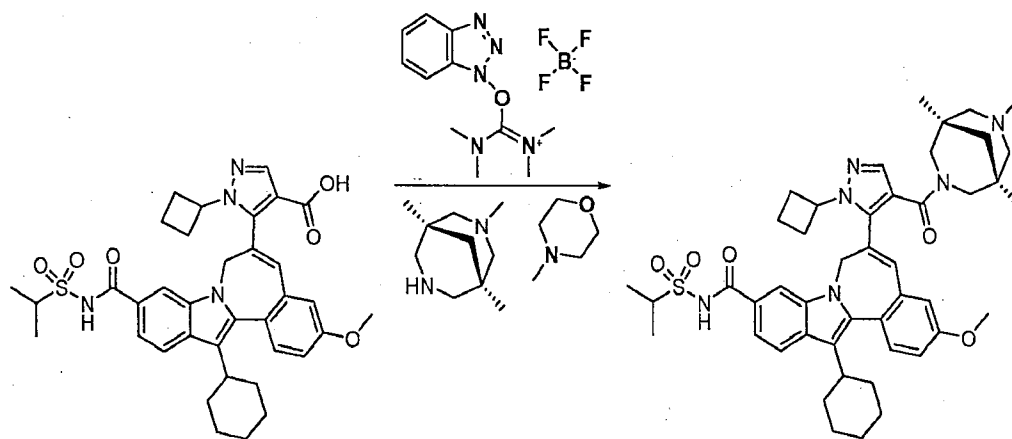


- 15 [00233] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.035 mL, 0.320 mmol), (*S*)-octahydropyrrolo [1, 2-*a*] pyrazine (13.45 mg, 0.107 mmol) and o-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol). The rxn was stirred for one hour. It was diluted with ether, washed with water then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow foam. The foam was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with ethyl acetate/methanol (5% to 30%). The appropriate fractions (TLC) were
- 20 combined and evaporated giving a light yellow film. The film was dissolved in

DCM, re-evaporated, the residue triturated in hexane/ether (5%) and filtered giving the product (58 mg, 0.075 mmol, 70.4 % yield) as light a yellow powder. HPLC: 99.9% pure, 24.23 minutes. LCMS: 765.34 at 3.72 minutes, mp: 199-201°C. HRMS: calculate 765.3793, found 765.3788.

5

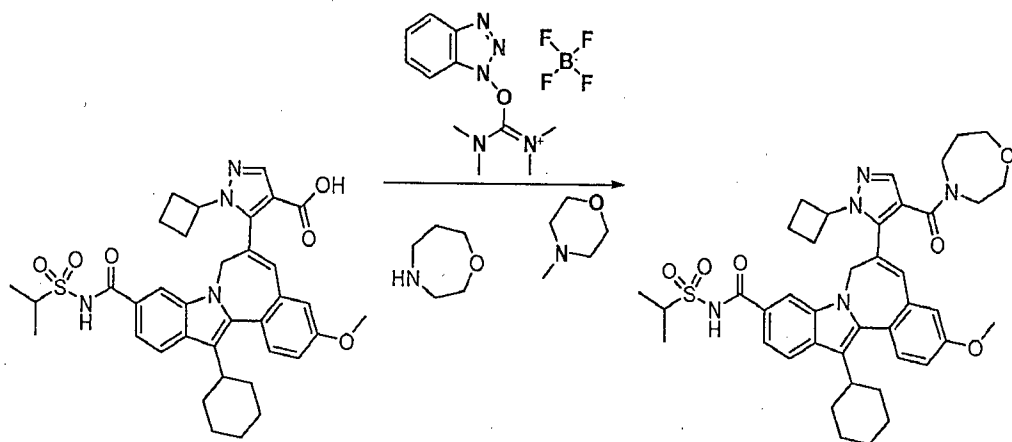
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-((1*R*,5*S*)-1,3,5-trimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-7-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



- 10 [00234] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.035 mL, 0.320 mmol), (1*R*,5*S*)-1,3,5-trimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (17.9 mg, 0.107 mmol) and o-
- 15 benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol). The rxn was stirred for 1 hour. It was diluted with ether, washed with saturated ammonium chloride then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow foam. The foam was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with ethyl acetate/methanol (5% to
- 20 30%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow film. The film was dissolved in DCM, re-evaporated, the residue triturated in hexane/ether (5%) and filtered giving the product (64 mg, 0.079 mmol, 73.7 % yield) as light a yellow powder. HPLC: 99.9% pure, 26.31 minutes. LCMS: 807.43 at 3.76 minutes, mp: 210-212°C. HRMS: calculate 807.4262, found 807.4260.

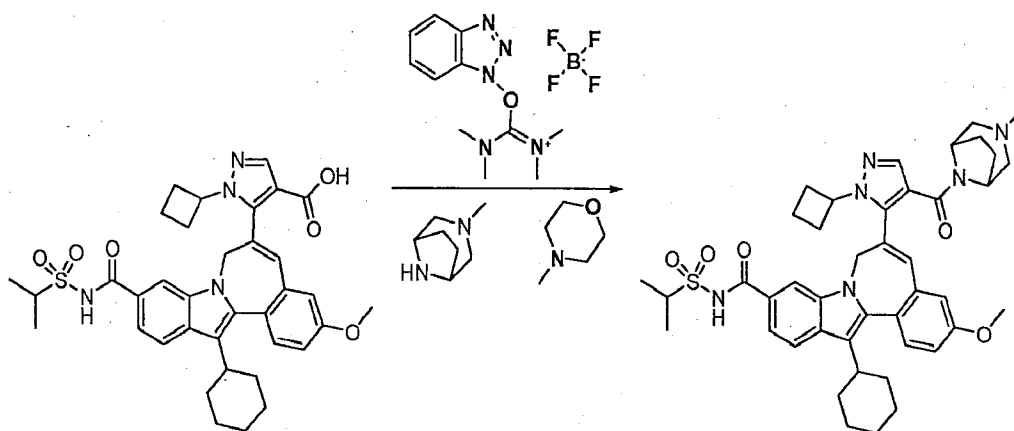
25

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl -4-(1, 4-oxazepan-4-yl carbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-

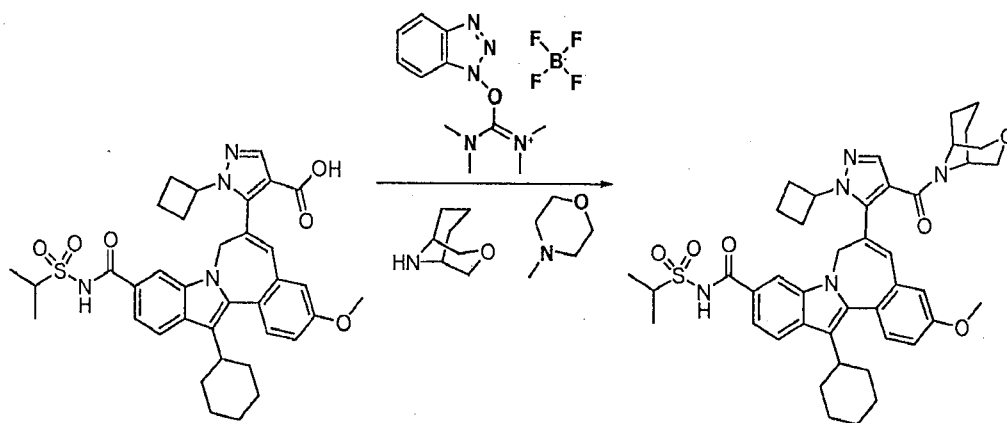


- 5 [00235] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.035 mL, 0.320 mmol), 1, 4-oxazepane (14.67 mg, 0.107 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol). The rxn was stirred for 1 hour. LCMS indicates the rxn was complete after 10 minutes, 740.30 at 3.96 minutes. It was diluted with ether, washed with saturated ammonium chloride then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow foam. The foam was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with ethyl acetate/methanol (0% to 10%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow film. The film was dissolved in DCM, re-evaporated, the residue triturated in hexane/ether (5%) and filtered giving the product (51 mg, 0.068 mmol, 64.0 % yield)] as light a yellow powder. HPLC: 99.9% pure, 22.69 minutes. LCMS: 740.30 at 3.98 minutes, mp: 153-155°C. HRMS: calculate 740.3476, found 740.3480.

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl -4-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-

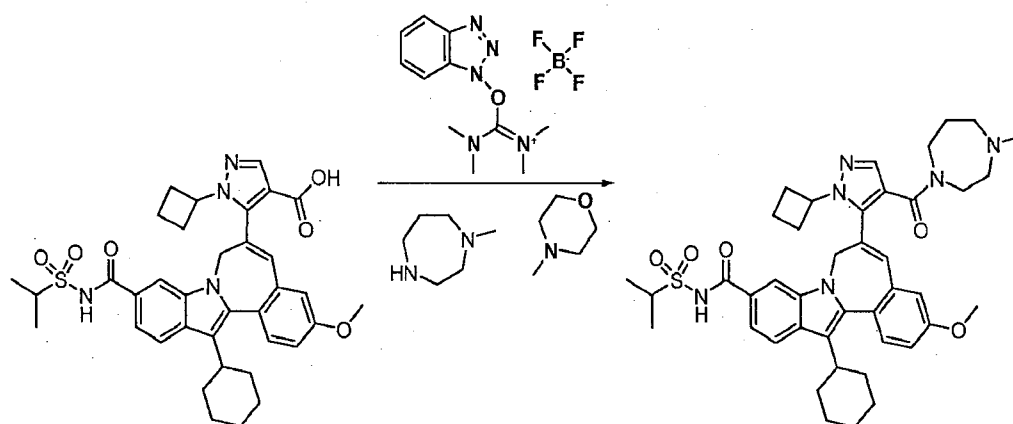


- [00236] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.035 mL, 0.320 mmol), 3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane (14 mg, 0.107 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol). The rxn was stirred for 1 hour. LCMS indicates the rxn was complete, 765.37 at 3.76 minutes. It was diluted with ether, washed with saturated ammonium chloride then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow film. The solid was dissolved in DCM, the solution was added to a Thomson silica gel column and the column was eluted with ethyl acetate/methanol (10% to 60%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow solid. The solid was triturated in ether/hexane giving the product (60 mg, 0.078 mmol, 73.5 % yield) as a yellow powder. HPLC: 99.99%. LCMS: 765.41 at 3.77 minutes. . ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.16 – 1.26 (m, 5 H), 1.34 (bs, 7 H), 1.60 (bs, 4 H), 1.74 – 1.77 (m, 3 H), 1.90 (bs, 3 H), 2.03 (bs, 4 H), 2.20 (bs, 2 H), 2.64 (bs, 2 H), 2.79 (bs, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 6.67 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.04 – 7.05 (m, 1 H), 7.45 (bs, 1 H), 7.71 (m, 3 H).
- 20 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl- 4-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-

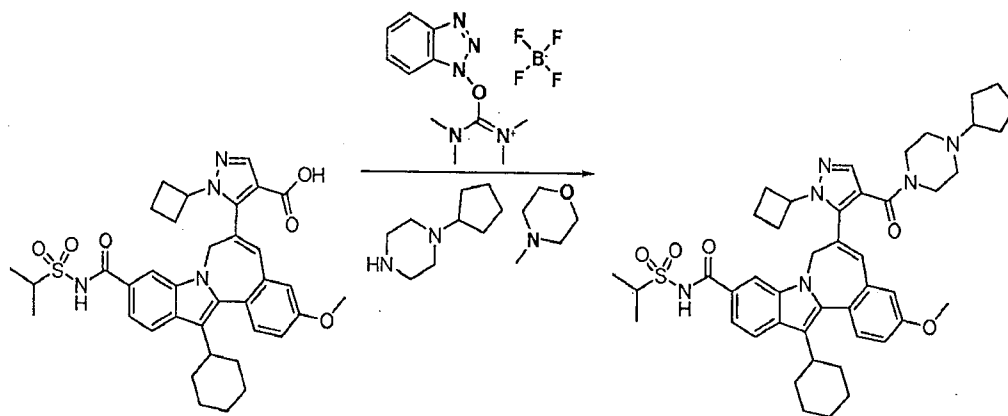


- [00237] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.035 mL, 0.320 mmol), 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonane (13.56 mg, 0.107 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol). The rxn was stirred for 1 hour. LCMS indicates the rxn was complete, 766.36 at 4.11 minutes. It was diluted with ether, washed with saturated ammonium chloride then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow solid. The solid was dissolved in DCM, the solution was added to a Thomson silica gel column and the column was eluted with hexane/ethyl acetate (30% to 100%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow solid. The solid was triturated in ether/hexane giving the product (54 mg, 0.070 mmol, 66.1 % yield)] as a light yellow powder. HPLC: 99.99%. LCMS: 766.36 at 4.11 minutes. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.18 – 1.26 (m, 3 H), 1.37 – 1.42 (m, 3 H), 1.44 – 1.45 (d, *J* = 6 Hz, 6 H), 1.53 – 1.54 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.76 – 1.78 (m, 3 H), 1.96 – 1.99 (m, 2 H), 2.03 (s, 1 H), 2.10 – 2.11 (m, 2 h), 2.27 (bs, 1 H), 2.68 – 2.76 (m, 1 H), 2.85 – 2.88 (m, 1 H), 3.21 (bs, 1 H), 3.32 – 3.34 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.03 – 4.13 (spt, *J* = 13 Hz, 1 H), 4.56 – 4.59 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 4.82 (bs, 1 H), 4.87 - 4.95 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 6.72 – 6.75 (m, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.12 – 7.13 (m, 1 H), 7.58 - 7.64 (dd, *J* = 8 Hz & 19 Hz, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.90 - 7.91 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) & 10.78 (bs, 1 H).

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-(1-methyl-1,4-diazepan-4-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-

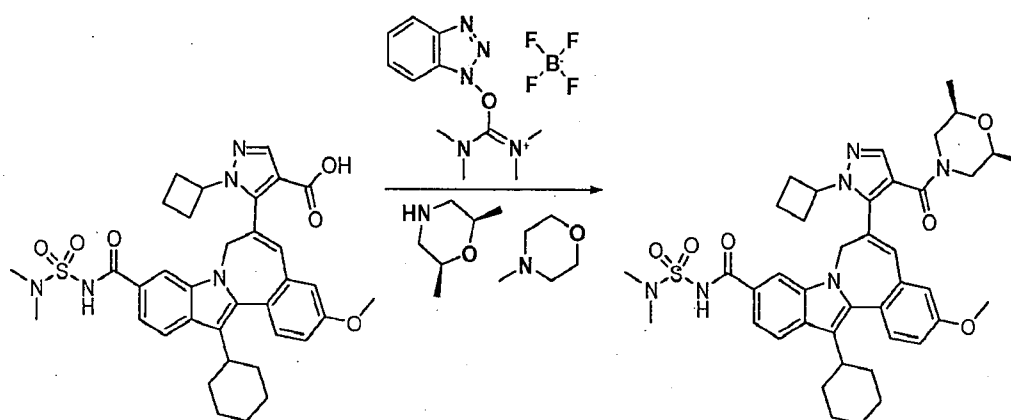


- 5 [00238] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.035 mL, 0.320 mmol), 1-methyl-1,4-diazepane (0.013 mL, 0.107 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol). The rxn was stirred for 1 hour. LCMS indicates the rxn was complete, 766.36 at 4.11 minutes. It was diluted with ether, washed with saturated ammonium chloride then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow solid. The solid was dissolved in DCM, the solution was added to a Thomson silica gel column and the column was eluted with
- 10 hexane/ethyl acetate (30% to 100%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow solid. The solid was triturated in ether/hexane giving the product (34 mg, 0.042 mmol, 39.8 % yield) as a light yellow powder. HPLC: 93% with a 7% impurity. LCMS: 753.44 at 3.72 minutes.
- 20 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-(1-cyclopentylpiperazin-4-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



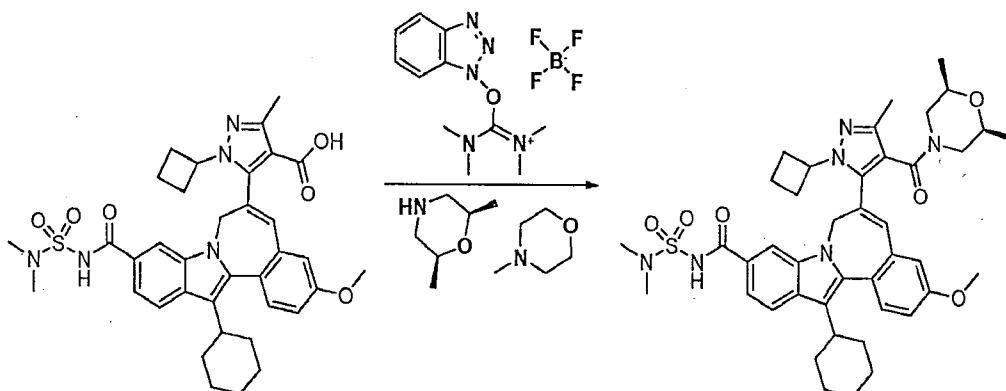
- [00239] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (60 mg, 0.091 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.030 mL, 0.274 mmol), 1-cyclopentylpiperazine (15.50 mg, 0.100 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (32.3 mg, 0.100 mmol). The rxn was stirred for 1 hour. LCMS indicates the rxn was complete, 766.36 at 4.11 minutes. It was diluted with ether, washed with saturated ammonium chloride then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow solid. The solid was dissolved in DCM, the solution was added to a Thomson silica gel column and the column was eluted with DCM/methanol (0% to 5%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow solid. The solid was triturated in ether/hexane giving the product (52 mg, 0.065 mmol, 71.5 % yield) as a light yellow powder.
- 15 HPLC: 99.6%. LCMS: 793.43 at 3.77 minutes.

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[[[(2*R*,6*S*)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



[00240] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(*N,N*-dimethylamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.106 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.023 mL, 0.213 mmol), cis-2,6-dimethylmorpholine (0.016 mL, 0.128 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol). The rxn was stirred over night. LCMS indicates the rxn was done, 753.2/755.2 at 3.08 minutes. The rxn was diluted with DCM, washed with 0.1 N HCl (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup. The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with hexane/ethyl acetate (30% to 100%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a creamy white solid. The solid was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (39 mg, 0.051 mmol, 48% yield) as a white powder. HPLC: 99.9% pure at 22.94 minutes. LCMS pos/neg: 753.2/755.1 at 2.98 minutes. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.20 – 1.29 (m, 5 H), 1.37 – 1.43 (m, 4 H), 1.58 – 1.60 (d, *J* = 13 Hz, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.77 – 1.79 (d, *J* = 11 Hz, 3 H), 1.91 – 1.97 (m, 4 H), 2.03 – 2.14 (m, 3 H), 2.28 – 2.30 (d, *J* = 7 Hz, 6 H), 2.50 – 2.52 (m, 1 H), 2.72 – 2.76 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 3.95 (s, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 4.38 – 4.41 & 4.52 – 4.55 (m, 1 H), 4.76 (bs, 1 H), 6.47 & 6.68 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.11 – 7.12 (m, 1 H), 7.31 – 7.33 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.73 – 7.75 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 8.27 – 8.29 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 9.26 & 10.85 (m, 1 H).

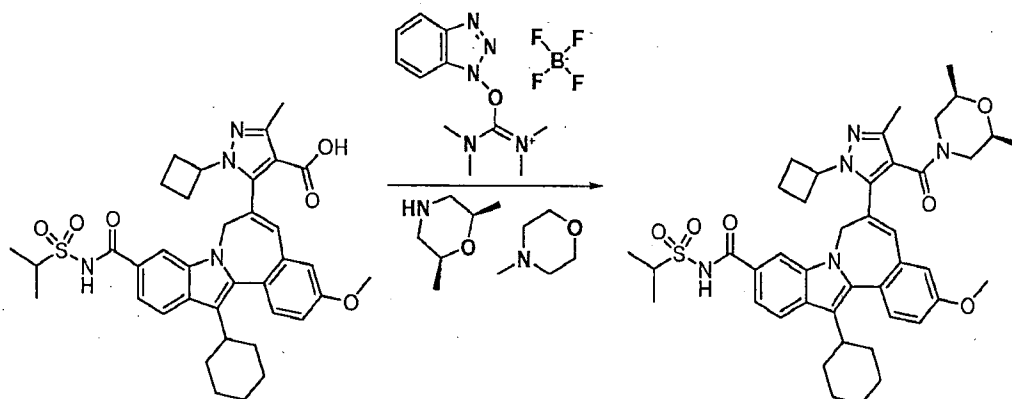
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



- 5 [00241] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid-5-methyl, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(*N,N*-dimethylamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.023 mL, 0.208 mmol), *cis*-2,6-dimethylmorpholine (0.015 mL, 0.125 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (36.8 mg, 0.115 mmol). The rxn was stirred over night. LCMS indicates the rxn was done, 767.3/767.2 at 3.10 minutes. The rxn was diluted with DCM, washed with 0.1 N HCl (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup. The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with
- 15 hexane/ethyl acetate (30% to 100%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a creamy white solid. The solid was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (59 mg, 0.076 mmol, 72.9 % yield) as a creamy white powder. HPLC: 99.9% pure, 23.13 minutes. LCMS: 769.18 at 4.05 minutes. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.20 – 1.26 (m, 3 H), 1.37 – 1.43 (m, 3 H), 1.45 – 1.48 (m, 4 H), 1.53 – 1.54 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 1.67 (s, 4 H), 1.77 – 1.80 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 1.82 – 1.86 (m, 1 H), 1.90 – 1.99 (m, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.06 – 2.12 (m, 2 H), 2.28 – 2.31 (d, *J* = 14 Hz, 4 H), 2.50–2.52 (m, 1 H), 2.72 – 2.76 (m, 1 H), 2.85 – 2.90 (m, 2 H), 3.07 (bs, 1 H), 3.20 – 3.22 (m, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 4.40 – 4.43 & 4.52 – 4.55 (m, 1 H), 4.75 – 4.83 (bm, 1 H), 6.37 & 6.67 (s, 1 H), 6.93 (s, 1
- 20 H), 7.11 – 7.13 (m, 1 H), 7.28 – 7.33 (m, 2 H), 7.58 – 7.68 & 7.74 – 7.75 (m, 3 H),
- 25

7.88 – 7.90 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.27 – 8.28 & 8.95 – 8.97 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 9.27 & 10.84 (m, 1 H).

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



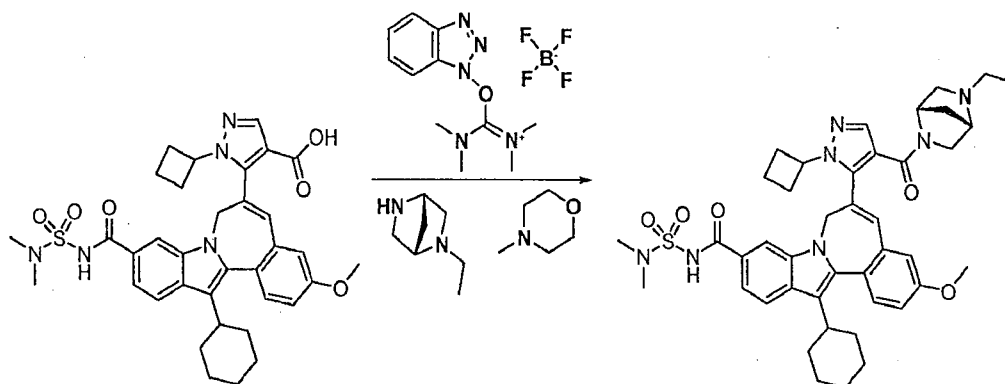
[00242] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid-5-methyl, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.023 mL, 0.209 mmol), *cis*-2,6-dimethylmorpholine (0.015 mL, 0.125 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N''*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol). The rxn was stirred over night. LCMS indicates the rxn was done, 766.2/768.2 at 2.83 minutes.

The rxn was diluted with DCM, washed with 0.1 N HCl (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup. The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with hexane/ethyl acetate (30% to 100%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a creamy white solid. The solid was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (50 mg, 0.064 mmol, 61.8 % yield) as a white powder. HPLC: 99.99% pure, 26.43 minutes. LCMS: 768.19 at 4.09 minutes.

¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.26 – 1.30 (m, 5 H), 1.41 – 1.45 (m, 2 H), 1.58 (s, 6 H), 1.78 – 1.80 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 1.87 – 1.98 (m, 3 H), 2.03 – 2.14 (m, 2 H), 2.28 (bs, 1 H), 2.49-2.51 (m, 1 H), 2.62 – 2.66 (t, $J = 10$ Hz, 1 H), 2.73 (bs, 1 H), 2.85 – 2.90 (m, 2 H), 3.07 & 3.08 (2 s, 6 H), 3.95 (s, 2 H), 4.07 (s, 2 H), 4.43 – 4.46 & 4.56 – 4.59 (m, 1 H), 4.80 – 4.88 (bm, 1 H), 6.44 – 6.47 & 6.70 – 6.73 (m, 1 H), 6.94 (m, 1

H), 7.11 – 7.13 (m, 1 H), 7.21 – 7.22 (m, 1 H), 7.31 – 7.33 (m, 1 H), 7.56 – 7.66 (m, 2 H), 7.71 – 7.73 (m, 1 H), 7.90 – 7.92 & 8.27 – 8.28 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.97 – 8.99 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 9.37 & 12.56 (bs, 1 H).

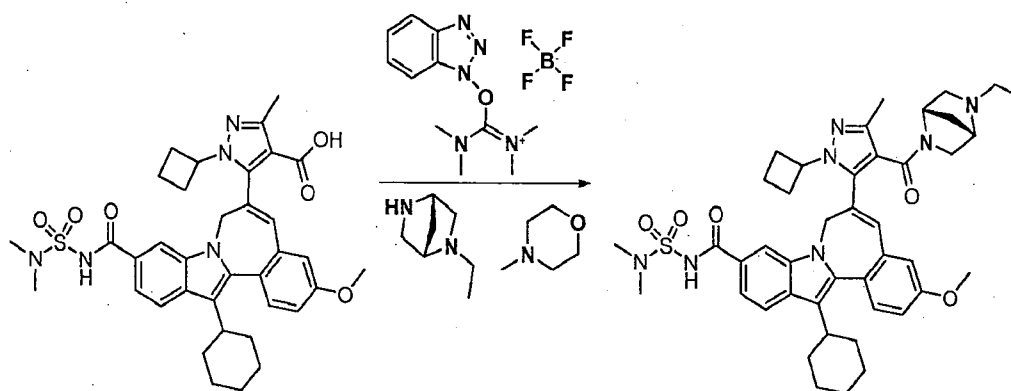
- 5 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[[[(1*S*,4*S*)-5-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



- [00243] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-
 10 cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(*N,N*-dimethylamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.106 mmol), DMF (1 mL), (1*S*,4*S*)-2-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane, 2 TFA (49.0 mg, 0.138 mmol), [Reactants] and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol). The rxn was
 15 stirred over night. LCMS indicates the rxn was done, 764.2/766.2 at 2.67 minutes. The rxn was diluted with DCM, washed with 0.1 N HCl (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup. The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 5%). The appropriate fractions (TLC) were combined and
 20 evaporated giving a creamy white solid. The solid was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (52 mg, 0.067 mmol, 63.2 % yield) as a yellow powder. HPLC: 99.99% pure, 23.71 minutes. LCMS: 766.16 at 3.92 minutes. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.18 – 1.30 (m, 6 H), 1.36 – 1.46 (m, 5 H), 1.52 (m, 4 H), 1.59 (bs, 5 H), 1.76 – 1.78 (d, $J = 10$ Hz, 3 H), 1.92 – 1.94 (d, $J = 10$ Hz, 2 H), 2.01 – 2.09
 25 (m, 4 H), 2.15 – 2.17 (d, $J = 12$ Hz, 1 h), 2.29 – 2.32 (11, 1 H), 2.43 – 2.49 (t, $J = 11$ Hz, 1 H), 2.79 (s, 1 H), 2.82 – 2.85 (m, 1 H), 2.87 (s, 1 H), 2.91 (s, 1 H), 2.99 (s, 4 H),

3.05 (s, 1 H), 3.08 (bs, 1 H), 3.25 (bs, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.96 – 3.98 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 4.06 – 4.12 (m, 1 H), 4.35 (bs, 1 H), 4.56 – 4.60 (m, 1 H), 4.69 – 4.71 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 4.77 (bs, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.04 – 7.05 (m, 1 H), 7.52 – 7.53 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.64 – 7.66 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.78 – 7.79 (d, $J = 8$ Hz, 1 H) & 11.27 (bs, 1 H).

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-3-methyl-4-[[[(1*S*,4*S*)-5-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



10

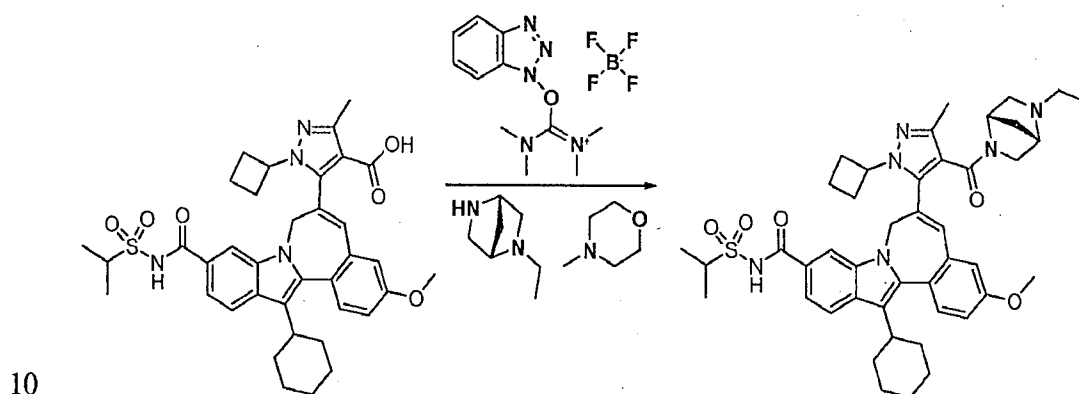
[00244] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid-5-methyl, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(*N,N*-dimethylamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.037 mL, 0.333 mmol), (1*S*,4*S*)-2-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane, 2 TFA (48.0 mg, 0.135 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (36.8 mg, 0.115 mmol). The rxn was stirred over night. LCMS indicates the rxn was done, 778.3/780.2 at 2.67 minutes. The rxn was diluted with DCM, washed with 0.1 N HCl (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup. The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 5%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a creamy white solid. The solid was triturated in hexane/ether and filtered giving the product (53 mg, 0.067 mmol, 64.6 % yield) as a yellow powder. HPLC: 99.99% pure, 22.85 minutes. LCMS: 780.19 at 3.63 minutes. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.25 – 1.29 (m, 7 H), 1.36 – 1.45 (m, 3 H), 1.49 – 1.50 (m, 2 H), 1.58 (bs, 5 H), 1.79 – 1.81 (d, $J = 9$ Hz, 4

20

25

H), 1.95 – 1.97 (m, 3 H), 2.03 – 2.07 (m, 4 H), 2.16 (bs, 1 H), 2.29 (bs, 2 H), 2.32 (bs, 3 H), 2.35 (bs, 1 H), 2.76 (bs, 1 H), 2.87 (bs, 1 H), 2.96 (s, 1 H), 3.00 (bs, 2 H), 3.05 (s, 1 H), 3.08 (bs, 6 H), 3.89 (bs, 2 H), 3.96 (bs, 3 H), 4.06 – 4.12 (m, 1 H), 4.54 – 5.58 (m, 1 H), 4.77 – 4.79 (m, 1 H), 6.79 – 6.85 (m, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.12 – 7.13 (m, 1 H), 7.50 – 7.59 (m, 3 H), 7.90 – 7.91 (d, $J = 8$ Hz, 1 H) & 11.28 (bs, 1 H).

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-3-methyl-4-[[[(1*S*,4*S*)-5-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



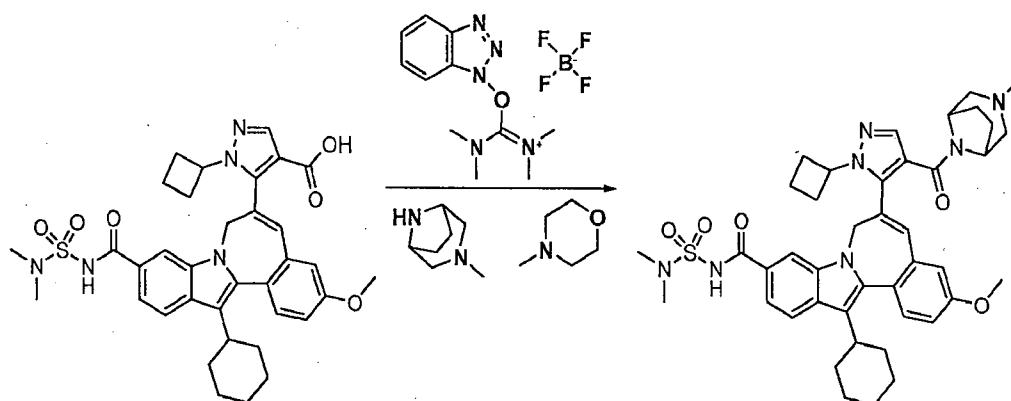
[00245] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid-5-methyl, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.037 mL, 0.334 mmol), (1*S*,4*S*)-2-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane, 2 TFA (48.1 mg, 0.136 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol). The rxn was stirred over night. LCMS indicates the rxn was done, 777.2/779.2 at 2.42 minutes. The rxn was diluted with DCM, washed with 0.1 N HCl (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup. The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 5%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a creamy white solid. The solid was triturated in hexane/ether and filtered giving the product (44 mg, 0.056 mmol, 53.6 % yield) as a yellow powder. HPLC: 99.99% pure, 23.10 minutes. LCMS: 779.21 at 3.64 minutes. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) 1.25 – 1.29 (m, 8 H), 1.42 – 1.43 (d, $J = 7$ Hz, 6 H), 1.46 – 1.48 (d, $J = 7$ Hz, 6 H), 1.52 – 1.53 (d, $J = 6$ Hz,

20

25

8 H), 1.58 (bs, 9 H), 1.75 – 1.82 (m, 4 H), 1.94 – 1.97 (bs, 4 H), 2.01 – 2.08 (m, 6 H), 2.15 – 2.16 (m, 1 h), 2.29 (s, 3 H), 2.32 (bs, 4 H), 2.35 (bs, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.50 – 2.54 (n, 2 H), 2.76 – 2.87 (m, 3 H), 2.95 – 2.97 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.96 (s, 4 H), 4.00 – 4.12 (m, 4 H), 4.44 – 4.46 (m, 1 H), 4.53 – 4.58 (m, 3 H), 4.78 (bs, 1 H), 4.92 (m, 1 H), 6.67 & 6.86 (m, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.13 – 7.14 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7.50 – 7.52 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7.54 – 7.55 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.58 – 7.60 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7.79 – 7.79 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.90 – 7.92 (d, $J = 8$ Hz, 1 H) & 11.39 (bs, 1 H).

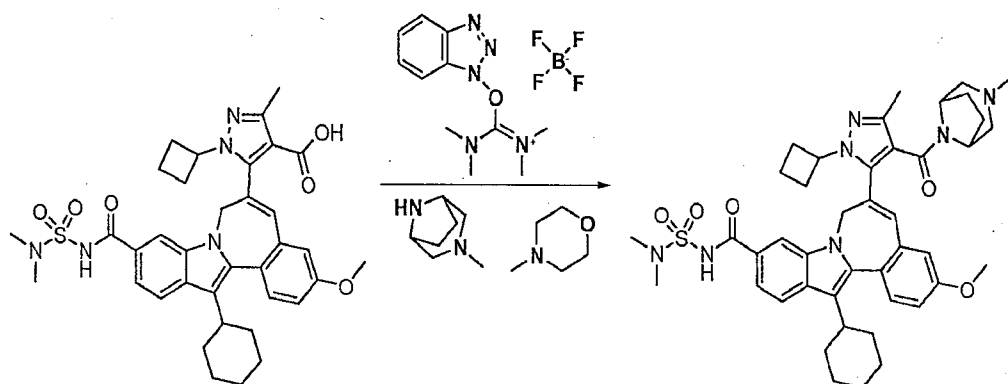
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



[00246] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(N,N-dimethylamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.106 mmol), DMF (1 mL), 3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane, HCl (22.50 mg, 0.138 mmol), 3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane, HCl (22.50 mg, 0.138 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol). The rxn was stirred over night. LCMS indicates the rxn was done, 764.2/766.2 at 3.03 minutes. The rxn was diluted with DCM, washed with 0.1 N HCl (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup. The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 5%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a creamy white solid. The solid was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (51 mg, 0.066 mmol, 61.9 % yield) as a light yellow powder. HPLC: 99.9% pure, 23.67

minutes. LCMS: 766.16 at 3.68 minutes. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) 1.25 – 1.29 (m, 4 H), 1.37 – 1.46 (m, 4 H), 1.59 (bs, 3 H), 1.75 – 1.83 (m, 4 H), 1.95 – 1.98 (m, 2 H), 2.00 – 2.08 (m, 6 H), 2.26 (s, 3 H), 2.51 – 2.54 (m, 1 H), 2.79 (s, 1 H), 2.87 (m, 2 H), 2.94 – 2.96 (m, 1 H), 3.07 (s, 6 H), 3.14 (s, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.07 (s, 1 H), 4.55 – 4.58 (m, 1 H), 4.55 – 4.58 (m, 1 H), 4.77 – 4.87 (m, 2 H), 6.79 (bs, 1 H), 6.94 – 6.95 (m, 1 H), 7.10 – 7.11 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.56 – 7.57 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.64 (bs, 1 H), 7.82 (bs, 1 H), 7.89 – 7.90 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) & 9.28 (bs, 1 H).

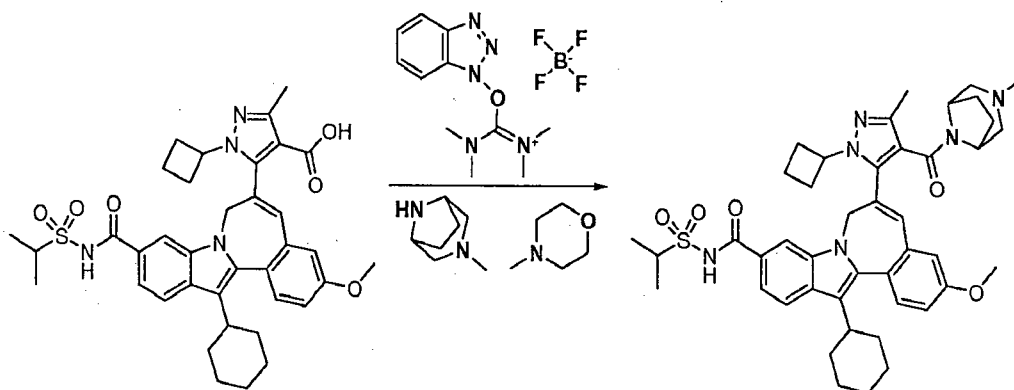
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-3-methyl-4-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



[00247] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid-5-methyl, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(*N,N*-dimethylamino)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.037 mL, 0.333 mmol), 3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane, 2 HCl (27.0 mg, 0.135 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (36.8 mg, 0.115 mmol). The rxn was stirred over night. LCMS indicates the rxn was done, 778.2/780.2 at 3.15 minutes. The rxn was diluted with DCM, washed with 0.1 N HCl (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup. The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 5%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a creamy white solid. The solid was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (50 mg, 0.063 mmol, 60.9 % yield) as a creamy white powder. HPLC: 99.8% pure, 23.11 minutes.

LCMS of a byproduct that eluted before the product: 686.17 at 4.18 minutes. LCMS: 780.19 at 3.64 minutes. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) 1.25 – 1.30 (m, 4 H), 1.36 – 1.45 (m, 3 H), 1.60 (bs, 3 H), 1.77 – 1.79 (d, *J* = 11 Hz, 3 H), 1.94 – 1.97 (d, *J* = 14 Hz, 3 H), 2.00 – 2.06 (m, 3 H), 2.24 (bs, 2 H), 2.34 – 2.35 (m, 3 H), 2.49 (m, 1 H), 2.69 – 2.73 (m, 1 H), 2.79 (s, 1 H), 2.85 – 2.91 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.03 – 4.06 (m, 1 H), 4.53 – 4.56 (d, *J* = 15 Hz, 1 H), 4.80 (bs, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.10 – 7.12 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.55 – 7.57 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.64 – 7.66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.89 – 7.90 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) & 9.42 (bs, 1 H).

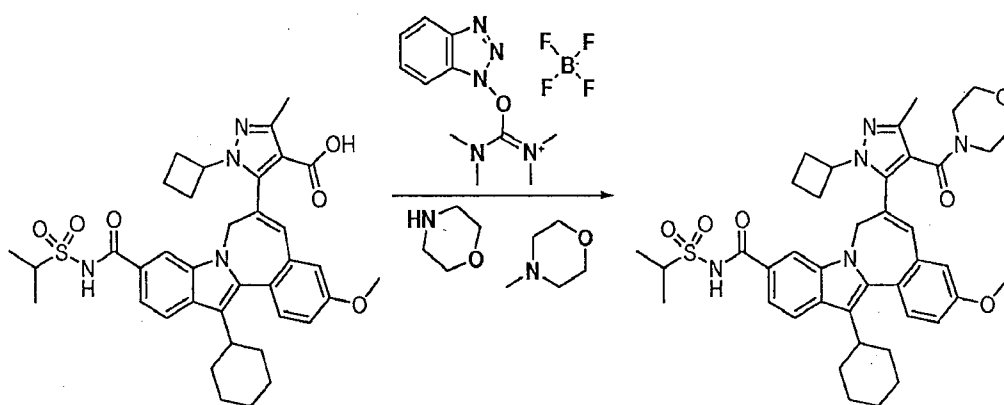
- 10 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-3-methyl-4-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



- [00248] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid-5-methyl, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.037 mL, 0.334 mmol), 3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane, 2 HCl (27.0 mg, 0.136 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol).
- 20 The rxn was stirred over night. LCMS indicates the rxn was done, 777.2/779.2 at 2.88 minutes. The rxn was diluted with DCM, washed with 0.1 N HCl (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup. The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 5%). The appropriate fractions (TLC) were combined
- 25 and evaporated giving a creamy white solid. The solid was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (28 mg, 0.036 mmol, 34.1 % yield) as a creamy white

powder. HPLC: 99.99% pure, 23.29 minutes. LCMS: 779.21 at 3.68 minutes. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) 1.22 – 1.30 (m, 3 H), 1.34 – 1.41 (m, 4 H), 1.46 – 1.47 (d, *J* = 7 Hz, 4 H), 1.52 – 1.54 (d, *J* = 7 Hz, 4 H), 1.77 – 1.79 (m, 4 H), 1.94 – 1.97 (d, *J* = 13 Hz, 3 H), 2.00 (s, 1 H), 2.02 – 2.05 (d, *J* = 13 Hz, 3 H), 2.25 (bs, 2 h), 2.35 (s, 4 H), 2.49 (bs, 1 H), 2.69 – 2.75 (m, 2 H), 2.79 (s, 1 H), 2.87 (m, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.03 – 4.09 (m, 2 H), 4.52 – 4.56 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 4.80 (bs, 1 H), 6.78 (bs, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.10 – 7.12 (dd, *J* = 2 Hz & *J* = 9 Hz, 1 H), 7.56 – 7.57 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.66 – 7.67 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.89 – 7.91 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) & 9.39 (bs, 1 H).

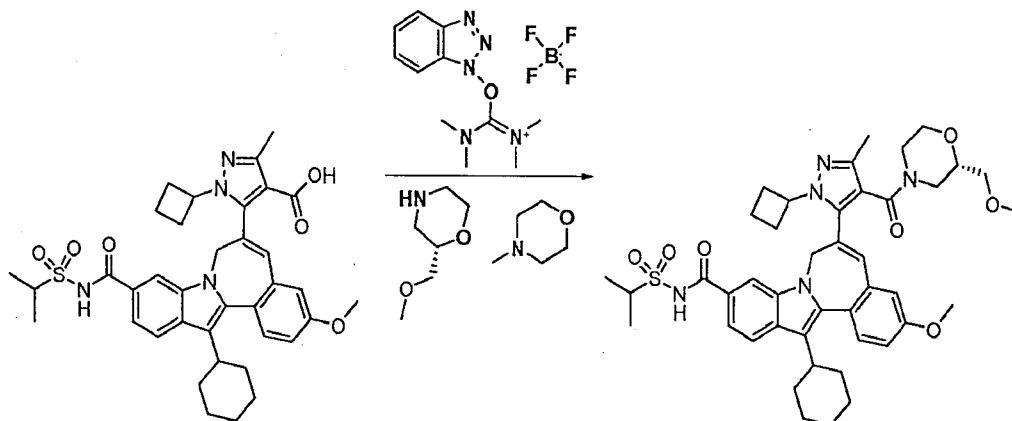
- 10 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-3-methyl-4-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



- [00249] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid-5-methyl, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.023 mL, 0.209 mmol), morpholine (10.91 mg, 0.125 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol). The rxn was stirred over night. LCMS pos/neg: 738.2 & 740.1 at 2.48 minutes, no trace of SM. The rxn was diluted with DCM, washed with 0.1 N HCl (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup. The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 4%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow solid. The solid was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (46 mg, 0.061 mmol, 58.1 % yield) as a creamy white

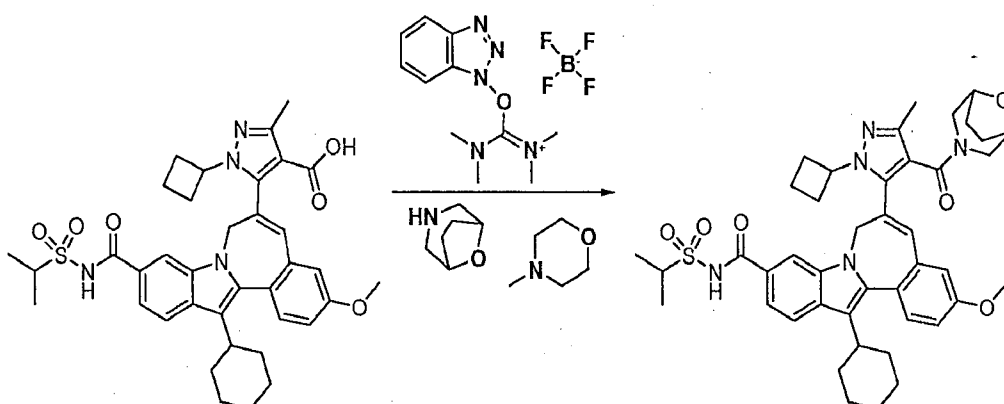
powder. HPLC: 97.6% pure, 23.26 minutes. LCMS pos/neg: 738.2/740.1 at 2.44 minutes. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.19 – 1.25 (m, 2 H), 1.41 (m, 2 H), 1.48 – 1.52 (m, 9 H), 1.63 (s, 7 h), 1.78 – 1.79 (m, 3 H), 1.92 – 1.98 (m, 3 H), 2.03 – 2.09 (m, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.35 (s, 1 h), 2.48 – 2.55 (m, 2 H), 2.66 (m, 1 H), 2.73 – 2.87 (m, 6 h), 3.05 – 3.09 (m, 2 H), 3.66 (bs, 1 H), 3.84 (bs, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.04 – 4.08 (m, 3 H), 4.40 – 4.43 & 4.53 – 4.56 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 4.79 – 4.82 (d, *J* = 16 Hz, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.11 – 7.12 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.56 – 7.58 (d, *J* = 8 HZ, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.90 – 7.92 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), & 10.72 (bs, 1 H).

- 10 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[(2*S*)-2-(methoxymethyl)-4-morpholinyl]carbonyl-3-methyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



- [00250] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid-5-methyl, 15 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.023 mL, 0.209 mmol), (*S*)-2-(methoxymethyl)morpholine (16.43 mg, 0.125 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol). 20 The rxn was stirred over night. The rxn was diluted with DCM, washed with 0.1 N HCl (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup. The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 4%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow solid. The solid 25 was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (37 mg, 0.046 mmol,

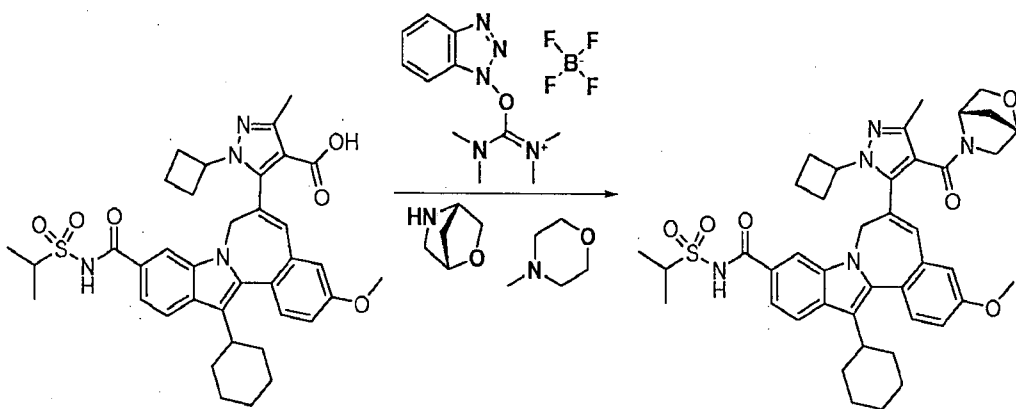
- 44.3 % yield) as a creamy white powder. HPLC: 97.9% pure, 22.34 minutes. LCMS: 784.19 at 3.98 minutes. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.20 – 1.24 (m, 3 H), 1.34 – 1.42 (m, 2 H), 1.47 – 1.48 (m, 6 H), 1.53 – 1.54 (m, 3 h), 1.77 – 1.79 (m, 6 H), 1.93 – 1.98 (m, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.33 – 2.35 (m, 2 h), 2.48 (bs, 1 H), 2.74 (bs, 1 H), 2.80 (s, 3 h), 2.87 (s, 3H), 2.94 (s, 2 H), 3.03 (s, 1 H), 3.17 (bs, 1 H), 3.23 (s, 2 H), 3.34 – 3.38 (m, 2 H), 3.46 – 3.47 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 3.84 (bs, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.08 – 4.09 (m, 2 H), 4.52 – 4.55 (m, 1 H), 4.76 – 4.86 (m, 2 H), 6.71 – 6.74 (m, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.11 – 7.12 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.58 – 7.66 (m, 2 H), 7.71 – 7.73 (m, 1 H), 7.89 – 7.90 (m, 1 H), & 10.78 (bs, 1 H).
- 10 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-3-methyl-4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



- [00251] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid-5-methyl, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.023 mL, 0.209 mmol), 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octane, HCl (18.74 mg, 0.125 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol).
- 15 The rxn was stirred over night. The rxn was diluted with DCM, washed with 0.1 N HCl (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup. The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 4%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow solid. The solid
- 20 was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (54 mg, 0.069 mmol,

66.3 % yield) as a creamy white powder. HPLC: 98.2% pure, 22.41 minutes. LCMS neg/pos: 764.2/766.1 at 2.53 minutes. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.19 – 1.24 (m, 4 H), 1.46 – 1.53 (m, 9 H), 1.58 – 1.64 (m, 3 h), 1.79 (m, 4 H), 1.90 – 1.95 (m, 5 H), 2.08 – 2.10 (m, 3 H), 2.31 (s, 6 H), 2.47 (bs, 1 h), 2.74 – 2.76 (m, 1 h), 2.80 – 2.87 (m, 6 H), 2.94 (s, 2 H), 3.07 (bs, 1 H), 3.35 – 3.47 (m, 1 H), 3.79 – 3.84 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.03 – 4.10 (m, 2 H), 4.50 – 4.54 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 4.72 – 4.80 (m, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.09 – 7.11 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.53 – 7.60 (m, 3 H), 7.92 – 7.93 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), & 10.74 (bs, 1 H).

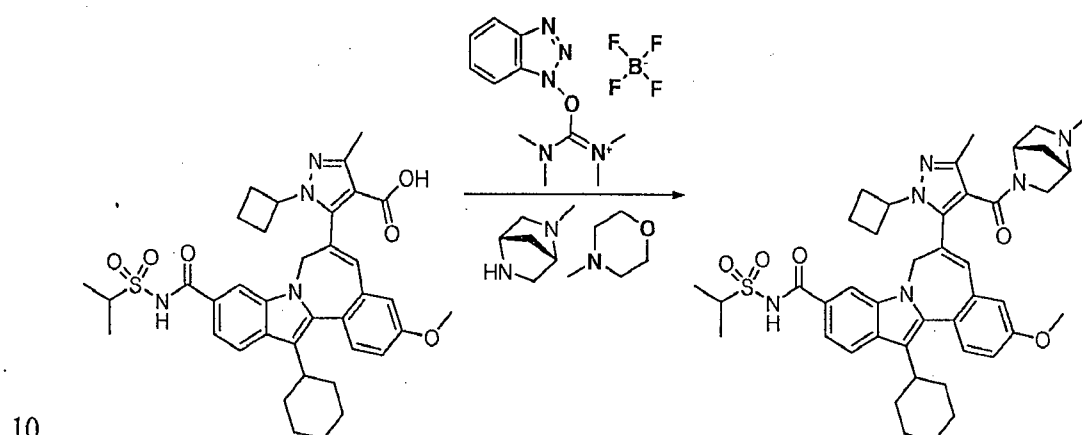
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-3-methyl-4-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



[00252] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid-5-methyl, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.023 mL, 0.209 mmol), (1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane, HCl (16.98 mg, 0.125 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol). The rxn was stirred over night. The rxn was diluted with DCM, washed with 0.1 N HCl (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup. The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 4%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow solid. The solid was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (53 mg, 0.068 mmol, 64.8 % yield) as a creamy white powder. HPLC: 96.0% pure, 24.07 minutes. LCMS: 752.20 at 3.83 minutes. LCMS neg/pos: 750.2/752.1 at 2.51 minutes. ¹H NMR:

(400Mz, CD₃OD) δ 1.18 – 1.24 (m, 2 H), 1.41 (m, 5 H), 1.53 (s, 2 H), 1.78 – 1.80 (m, 3 H), 1.95 (bs, 3 H), 2.05 (m, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.47 – 2.50 (m, 1 H), 2.67 – 2.76 (m, 1 H), 2.81 (s, 3 h), 2.87 (s, 3 H), 2.94 (s, 2 H), 3.31 – 3.38 (m, 1 H), 3.84 – 3.89 (m, 1 H), 3.95 (m, 3 H), 4.03 – 4.12 (m, 2 H), 4.55 – 4.58 (d, J = 14 Hz, 1 H), 4.82 – 4.85 (d, J = 14 Hz, 2 H), 6.71 – 6.83 (m, 1 H), 6.93 – 6.96 (m, 1 H), 7.11 – 7.12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.54 – 7.72 (m, 3 H), 7.86 – 7.95 (m, 1 H) & 10.99 (bs, 1 H).

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-3-methyl-4-[[[(1*R*,4*R*)-5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



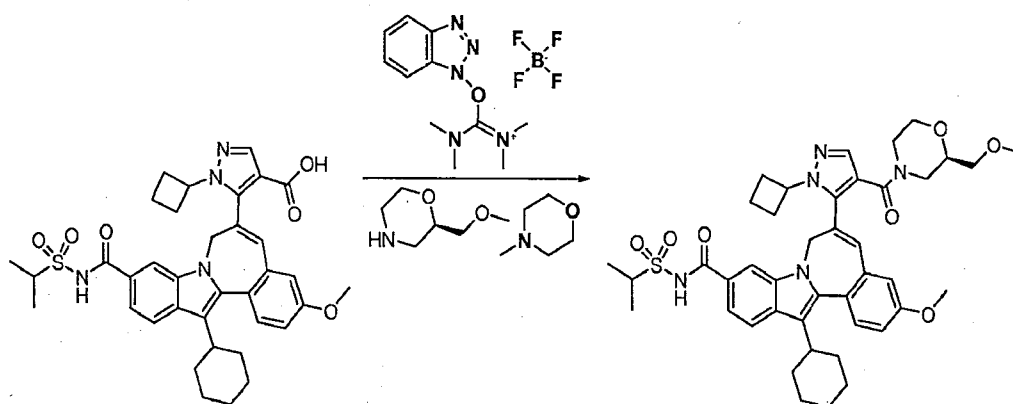
[00253] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid-5-methyl, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.023 mL, 0.209 mmol), (1*S*,4*S*)-2-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane, 2hydrobromide (34.3 mg, 0.125 mmol) and o-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol). The rxn was stirred over night. The rxn was diluted with DCM, washed with NaHCO₃ (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup. The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a

20 Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 4%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a creamy white solid. The solid was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (52 mg, 0.067 mmol, 64.5 % yield) as a yellow powder. HPLC: 99.9% pure, 23.06 minutes. LCMS: 765.24 at 3.64 minutes. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) δ 1.18 – 1.25 (m, 3 H), 1.36 – 1.41 (m, 2 H), 1.46 – 1.47 (d, J = 5 Hz, 5 H), 1.52 – 1.54 (d, J = 5

25

Hz, 4 H), 1.77 – 1.79 (m, 4 H), 1.94 – 2.06 (m, 6 H), 2.25 (bs, 2 H), 2.35 (s, 4 H),
 2.49 (bs, 1 H), 2.69 – 2.73 (m, 2 H), 2.79 (s, 1 H), 2.83 – 2.89 (m, 2 H), 3.11 (bs, 1
 H), 3.45 – 3.49 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.03 – 4.08 (m, 2 H), 4.53 – 4.56 (d, $J = 15$
 Hz, 1 H), 4.80 (bs, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.10 – 7.12 (m, 1 H), 7.55 – 7.57
 5 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.66 – 7.67 (m, 1 H), 7.89 – 7.90 (d, $J = 8$ Hz, 1 H) & 11.14 (bs, 1
 H).

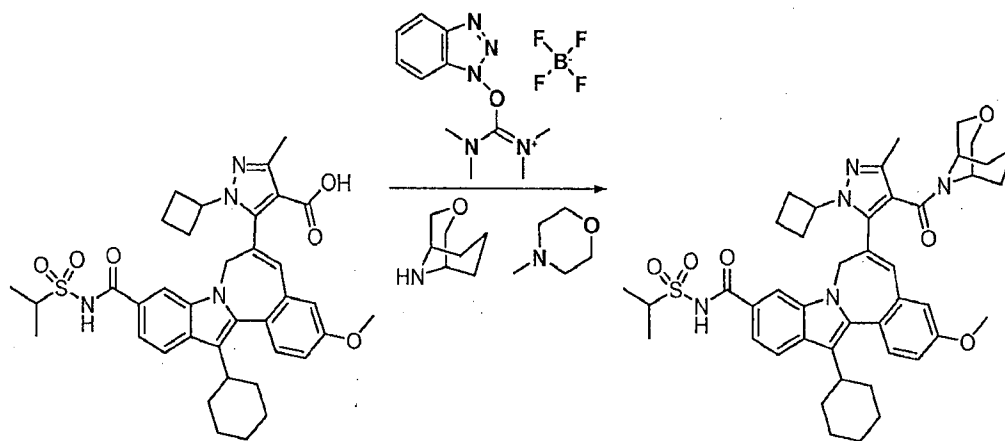
7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[(2*R*)-2-
 (methoxymethyl)-4-morpholinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-
 10 methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



[00254] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-
 cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-
 methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg,
 15 0.107 mmol), DMF (1 mL), (R)-2-(methoxymethyl)morpholine, HCl (21.44 mg,
 0.128 mmol), 4-methylmorpholine (0.023 mL, 0.213 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-
N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol).
 The rxn was stirred over night. LCMS: 679.29 at 4.00 minutes. LCMS pos/neg:
 768.2/770.2 at 2.48 minutes. The rxn was diluted with DCM, washed with saturated
 20 NaHCO₃ (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow film.
 The film was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel
 cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 10%). The appropriate
 fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow solid. The solid
 was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (57 mg, 0.073 mmol,
 25 68.8 % yield) as a creamy white powder. HPLC: 99.5% pure, 22.26 minutes. LCMS
 neg/pos: 768.2/769.9 at 2.48 minutes. ¹H NMR: (400Mz, CD₃OD) 1.24 – 1.32 (m, 2

H), 1.36 – 1.46 (m, 2 H), 1.49 – 1.48 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.54 – 1.56 (d, $J = 7$ Hz, 5 H), 1.60 (s, 4 H), 1.80 – 1.83 (d, $J = 9$ Hz, 4 H), 1.92 – 2.04 (m, 4 H), 2.07 – 2.15 (m, 4 H), 2.30 – 2.32 (m, 3 H), 2.73 – 2.80 (m, 3 H), 2.82 (s, 5 H), 2.89 – 2.91 (m, 3 H), 2.97 (s, 2 H), 2.99 – 3.02 (m, 2 H), 3.05 – 3.09 (m, 1 H), 3.26 (s, 6 H), 3.98 (s, 3 H), 4.06 – 4.13 (m, 1 H), 4.58 – 4.61 (m, 1 H), 4.78 (bs, 1 H), 4.84 – 4.92 (m, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.96 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.13 – 7.15 (dd, $J = 9$ Hz & $J = 3$ Hz, 1 H), 7.59 – 7.68 (m, 3 H), 7.74 (s, 1 H), 7.91 – 7.94 (t, $J = 7$ Hz, 1 H) & 10.47 (bs, 1 H).

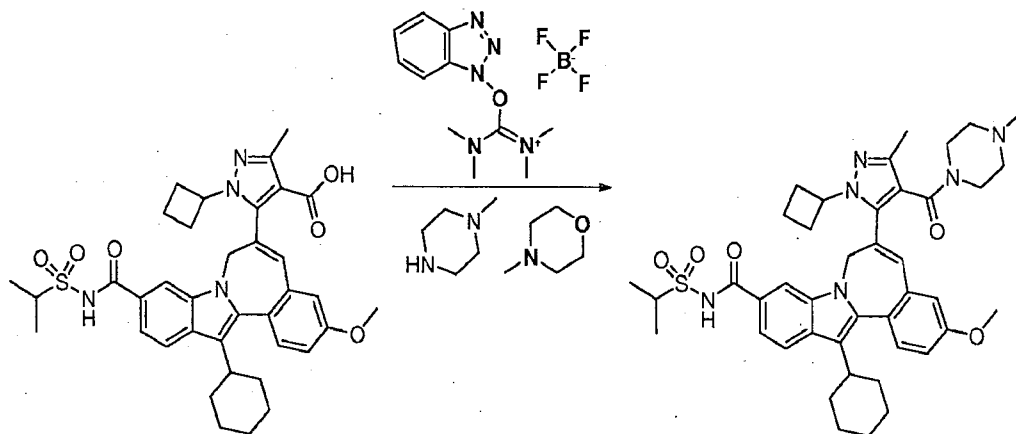
10. 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-3-methyl-4-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



[00255] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid-5-methyl, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.023 mL, 0.209 mmol), 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonane, HCl (20.49 mg, 0.125 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol). The rxn was stirred over night. The rxn was diluted with DCM, washed with 0.1 N HCl (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup. The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 4%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow solid. The solid was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (53 mg, 0.068 mmol,

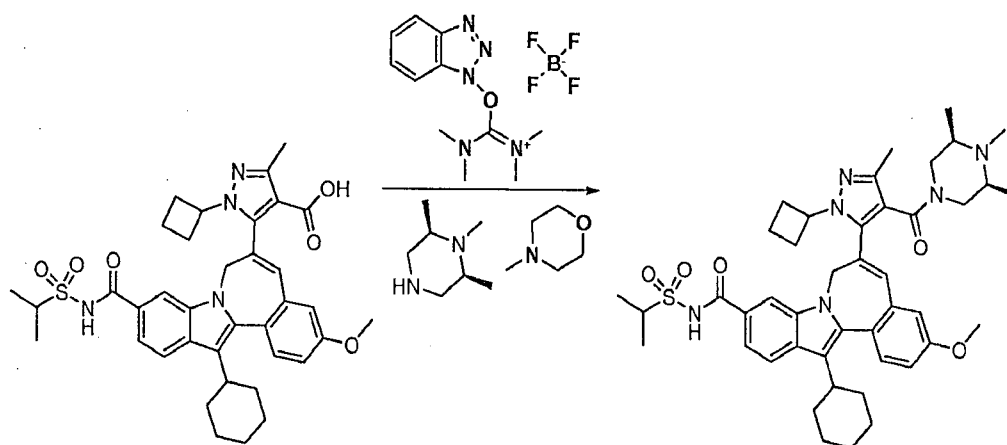
64.7 % yield) as a creamy white powder. HPLC: 99.4% pure, 24.20 minutes. LCMS: 780.26 at 4.14 minutes.

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-3-methyl-4-(1-methylpiperazin-4-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



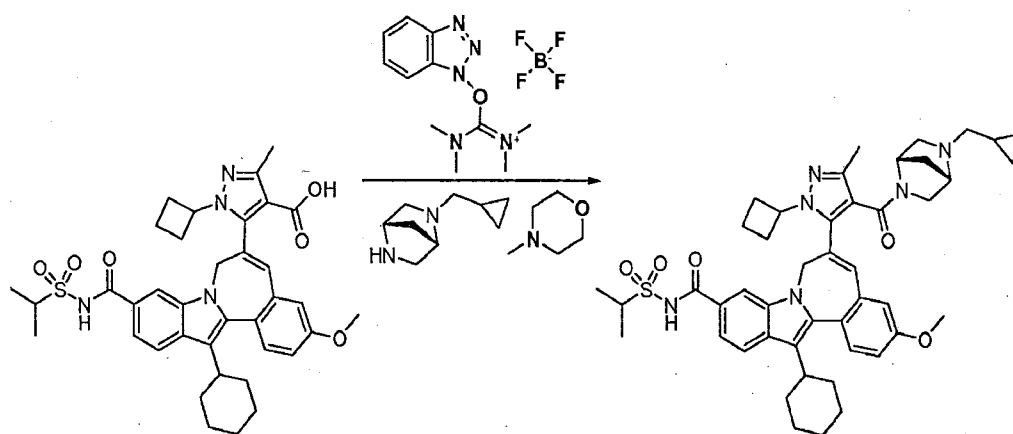
[00256] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid-5-methyl, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.023 mL, 0.209 mmol), 1-methylpiperazine (12.5 mg, 0.104 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol). The rxn was stirred over night. The rxn was diluted with DCM, washed with saturated NaHCO₃ (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup. The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 4%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow solid. The solid was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (54 mg, 0.071 mmol, 68.0 % yield) as a yellow powder. HPLC: 99.9% pure, 23.28 minutes. LCMS: 753.24 at 3.68 minutes.

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-3-methyl-4-((2*S*,6*R*)-1,2,6-trimethylpiperazin-4-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



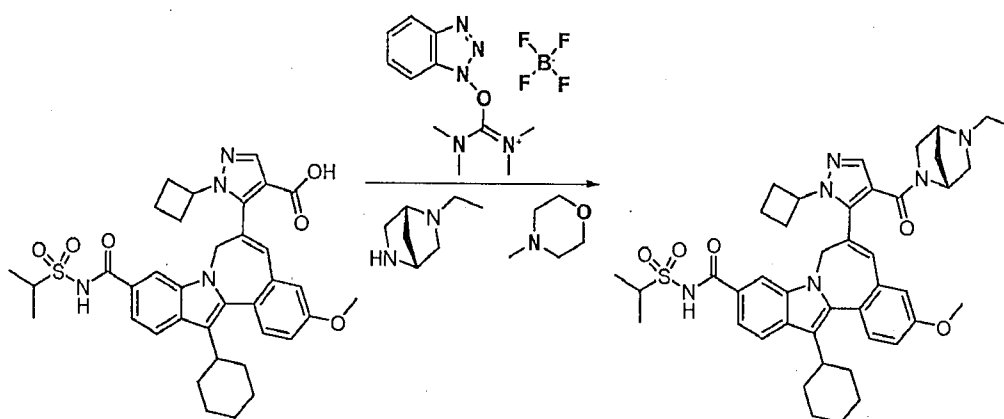
- [00257] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid-5-methyl, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-methylmorpholine (0.023 mL, 0.209 mmol), (2*S*,6*R*)-1,2,6-trimethylpiperazine, HCl (20.62 mg, 0.125 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol). The rxn was stirred over night. The rxn was diluted with DCM, washed with NaHCO₃ (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup.
- 10 The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 4%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow solid. The solid was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (40 mg, 0.051 mmol, 48.6 % yield) as a light yellow powder. HPLC: 99.9% pure, 22.78 minutes. LCMS: 781.24 at 3.55 minutes. LCMS pos/neg: 779.2/781.2 at 2.44 minutes.
- 15

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[[[(1*S*,4*S*)-5-cyclopropylmethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



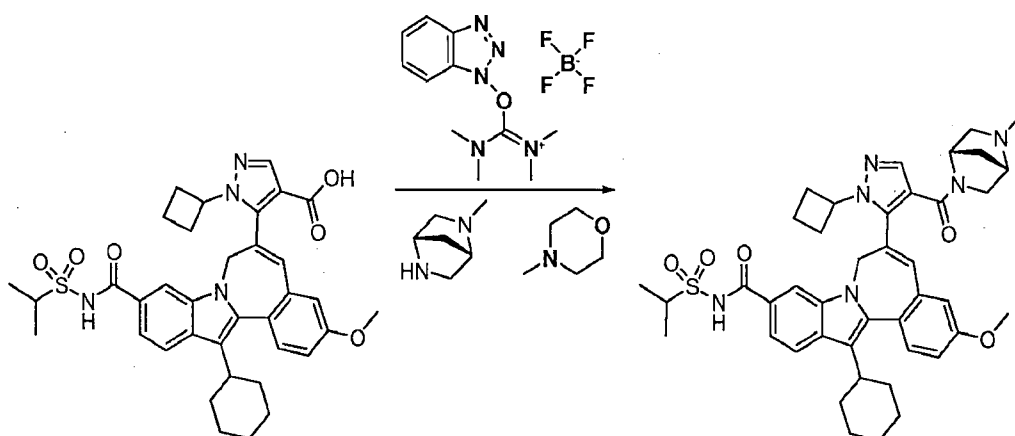
- [00258] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid-5-methyl, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), (1*S*,4*S*)-2-(cyclopropylmethyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane, 2 TFA (47.6 mg, 0.125 mmol), 4-methylmorpholine (0.011 mL, 0.104 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol). The rxn was stirred over night. LCMS at 15 minutes: 805 at 3.66 minutes, no trace of SM. The rxn was diluted with DCM, washed with NaHCO₃ (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow syrup. The syrup was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 4%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a creamy white solid. The solid was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (56 mg, 0.069 mmol, 66.0 % yield) as a yellow powder. HPLC: 99.9% pure, 23.00 minutes. LCMS: 805.23 at 3.66 minutes.

- 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-ethyl-4-[[[(1*R*,4*R*)-5-cyclopropylmethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



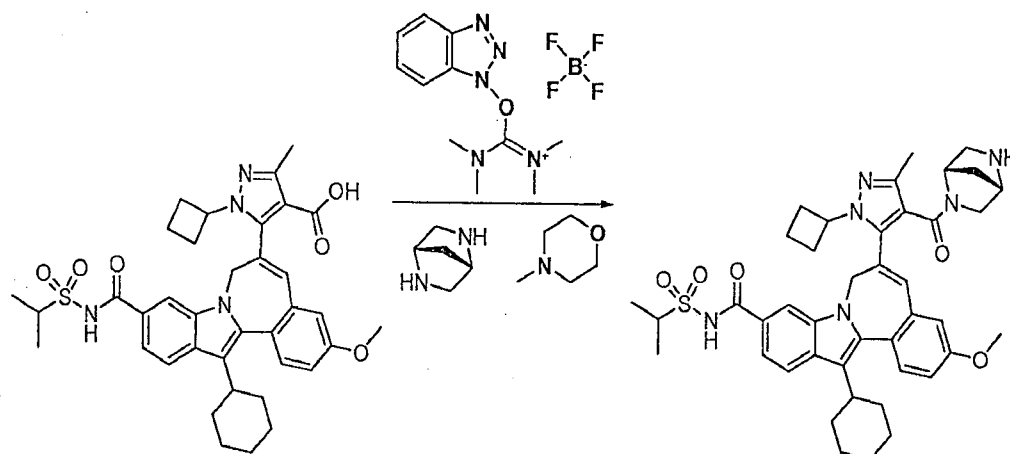
- [00259] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), (1*R*,4*R*)-2-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane, 2 HCl (23.34 mg, 0.117 mmol), 4-methylmorpholine (0.012 mL, 0.107 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol). The rxn was stirred over night. LCMS at 30 minutes: 765.24 at 3.78 minutes, trace of SM. The rxn was diluted with DCM, washed with NaHCO₃ (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow film. The film was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 10%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow solid. The solid was triturated in ether/hexane and filtered giving 15-A [42 mg] as a yellow powder. HPLC: 93.3% pure, 23.99 minutes, one major impurity - SM. The product was re-chromatographed as above giving the product (24 mg, 0.031 mmol, 28.8 % yield) as a yellow powder. HPLC: 97.9% pure. LCMS: 765.24 at 3.77 minutes.

- 7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-methyl-4-[[[(1*S*,4*S*)-5-cyclopropylmethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



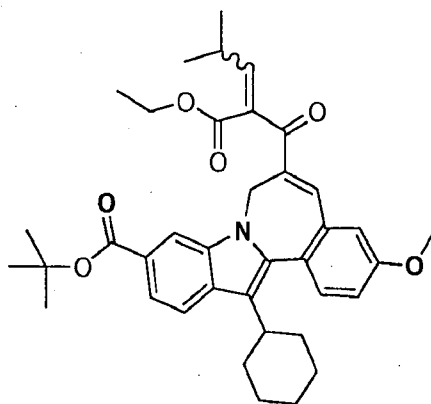
- [00260] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), (1*S*,4*S*)-2-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane, 2bromide salt (34.8 mg, 0.128 mmol), 4-methylmorpholine (0.023 mL, 0.213 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol). The rxn was stirred over night. LCMS: 751.28 at 4.00 minutes. The rxn was diluted with DCM, washed with saturated NaHCO₃ (aqueous)l
- 10 then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow film. The film was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 10%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow solid. The solid was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (46 mg, 0.061 mmol, 56.9 % yield) as a
- 15 yellow powder. HPLC: 99.9% pure, 22.07 minutes. LCMS: 751.21 at 3.74 minutes.

7*H*-Indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-*H*-4-[[[(1*S*,4*S*)-5-cyclopropylmethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-



- [00261] A 2 dram vial was charged with 1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid-5-methyl, 1-cyclobutyl-5-[13-cyclohexyl-3-methoxy-10-[[[(1-methylethyl)sulfonyl]amino]carbonyl]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl]- (140 mg, 0.209 mmol), DMF (4 mL), (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane, 2 HCl (35.7 mg, 0.209 mmol), 4-methylmorpholine (0.046 mL, 0.417 mmol) and *o*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (73.7 mg, 0.230 mmol). LCMS at 1 hour: 751.21 at 3.68 minutes. The rxn was diluted with DCM, washed with saturated NaHCO₃ (aqueous) then brine, dried (MgSO₄) and evaporated giving a yellow film. The film was dissolved in DCM, the solution was added to a Thompson silica gel cartridge and it was eluted with DCM/methanol (0% to 10%). The appropriate fractions (TLC) were combined and evaporated giving a light yellow solid. The solid was triturated in ether/hexane and filtered giving the product (66 mg, 0.087 mmol, 41.7 % yield) as a yellow powder. HPLC: 99.1% pure at 20.77 minutes.
- 15 LCMS: 751.21 at 3.55 minutes.

Intermediate KP1: Preparation of *tert*-butyl 13-cyclohexyl-6-((2*Z*)-2-(ethoxycarbonyl)-4-methyl-2-pentenoyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylate

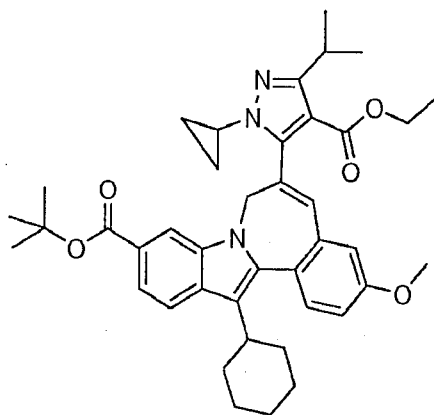


[00262] Piperidine (17 μ L, 0.18 mmol) was added to a stirring solution of *tert*-butyl 13-cyclohexyl-6-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylate (1.0 g, 1.79 mmol) and isobutyraldehyde (16.4 mL, 179 mmol) in EtOH (9 mL) at room temperature. After 3 hrs of stirring an additional amount of piperidine (38 μ L, 0.40 mmol) was added and the reaction was allowed to stir overnight at room temperature. The mixture was concentrated and was purified on silica gel (BIOTAGE®, EtOAc/hexanes gradient, fraction collection at $\lambda = 254$ nm) to give the titled compound (950 mg, 1.55 mmol, 87 % yield) consistent by LCMS and NMR as a yellow foamy sticky solid.

[00263] ^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 8.21 (1 H, s), 7.83 (1 H, d, $J=8.55$ Hz), 7.71 (1 H, dd, $J=8.55$, 1.53 Hz), 7.55 (1 H, d, $J=8.55$ Hz), 7.45 (1 H, s), 7.12 (1 H, dd, $J=8.55$, 2.75 Hz), 6.85 - 6.94 (2 H, m), 5.77 - 5.89 (1 H, m), 4.08 - 4.17 (1 H, m), 3.88 - 3.96 (6 H, m), 2.77 - 2.86 (1 H, m), 2.20 - 2.29 (1 H, m), 2.01 - 2.14 (3 H, m), 1.73 - 1.81 (2 H, m), 1.65 (9 H, s), 1.34 - 1.43 (2 H, m), 1.16 - 1.31 (3 H, m), 0.86 - 1.03 (5 H, m), 0.69 - 0.81 (3 H, m).

[00264] LC-MS retention time : 2.74 min; m/z (MH $^+$): 612. LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a Waters SunFire 5u C18 4.6x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wavelength of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 2 min, a hold time of 2 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% trifluoroacetic acid and solvent B was 10% H₂O / 90% MeOH / 0.1% trifluoroacetic acid. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

Intermediate KP2: Preparation of *tert*-butyl 13-cyclohexyl-6-(1-cyclopropyl-4-(ethoxycarbonyl)-3-isopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylate



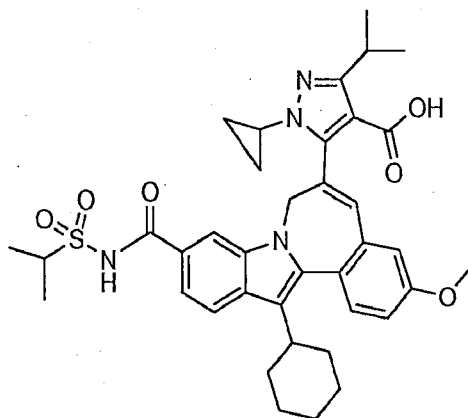
5

- [00265] DIEA (204 μ L, 1.17 mmol) was added to a stirring slurry of *tert*-butyl 13-cyclohexyl-6-((2*Z*)-2-(ethoxycarbonyl)-4-methyl-2-pentenoyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylate (550 mg, 0.899 mmol) and cyclopropylhydrazine hydrochloride (117 mg, 1.08 mmol) (prepared according to
- 10 WO 2005/040169, PCT/US2004/030190) in ethanol (9 mL) at room temperature. The slurry was allowed to stir overnight at room temperature. An additional amount of cyclopropylhydrazine hydrochloride (117 mg, 1.08 mmol) and DIEA (204 μ L, 1.17 mmol) was added. After 1 hr the slurry became a solution. The reaction was heated to 75°C and allowed to stir for 3 days. The mixture then was subjected to MW
- 15 irradiation 160°C for 7 min. The reaction was concentrated and purified on silica gel (BIOTAGE®, EtOAc/hexanes gradient, fraction collection at $\lambda = 254$ nm) to give the titled compound (350 mg, 0.475 mmol, 53 % yield) consistent by LCMS and NMR.
- [00266] ^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 7.90 (1 H, s), 7.84 (1 H, d, $J=8.24$ Hz), 7.67 (1 H, dd, $J=8.39, 1.37$ Hz), 7.53 (1 H, d, $J=8.55$ Hz), 7.06 (1 H, dd, $J=8.55, 2.75$ Hz), 6.95 (1 H, d, $J=2.75$ Hz), 6.86 (1 H, s), 4.97 - 5.06 (1 H, m), 4.63 - 4.72 (1 H, m), 4.21 - 4.34 (1 H, m), 3.91 (4 H, s), 3.48 - 3.58 (1 H, m), 2.95 - 3.04 (1 H, m), 2.84 - 2.93 (1 H, m), 2.04 - 2.15 (3 H, m), 1.92 - 2.00 (1 H, m), 1.74 - 1.84 (2 H, m), 1.60 (9 H, s), 1.43 - 1.49 (1 H, m), 1.21 - 1.38 (10 H, m), 0.89 (4 H, s), 0.51 - 0.64 (1 H, m), -0.04 - 0.09 (1 H, m).
- 20

[00267] LC-MS retention time : 3.14 min; m/z (MH⁺): 664. LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a Waters SunFire 5u C18 4.6x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a
 5 gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 2 min, a hold time of 2 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% trifluoroacetic acid and solvent B was 10% H₂O / 90% MeOH / 0.1% trifluoroacetic acid. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

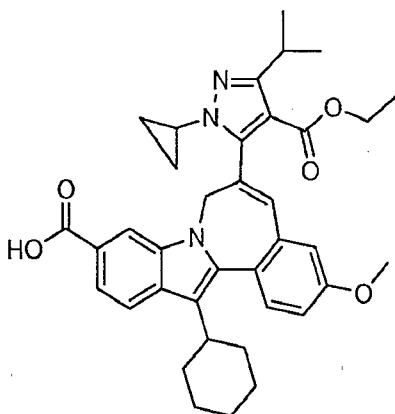
10

Intermediate KP3: Preparation of 5-(13-cyclohexyl-10-((isopropylsulfonyl)carbamoyl)-3-methoxy-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-yl)-1-cyclopropyl-3-isopropyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid



15

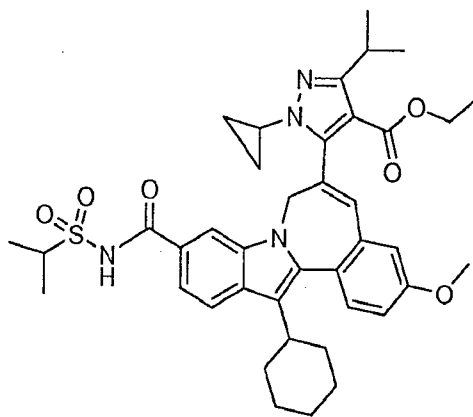
Step 1: Preparation of 13-cyclohexyl-6-(1-cyclopropyl-4-(ethoxycarbonyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-methoxy-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxylic acid



[00268] TFA (2.8 mL, 37 mmol) was added to a stirring solution of *tert*-butyl 13-cyclohexyl-6-(1-cyclopropyl-4-(ethoxycarbonyl)-3-isopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylate (350 mg, 0.527 mmol) in dichloroethane (5 mL) at room temperature. The reaction was allowed to stir for 2.5
5 hrs and then was concentrated to dryness to give expected product (320 mg, 0.526 mmol, quant) consistent by LCMS.

[00269] LC-MS retention time : 2.44 min; *m/z* (MH⁺): 608. LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a Waters SunFire 5u C18 4.6x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave
10 length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 2 min, a hold time of 2 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% trifluoroacetic acid and solvent B was 10% H₂O / 90% MeOH / 0.1% trifluoroacetic acid. MS data was determined using a
15 MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

Step 2: Preparation of ethyl 5-(13-cyclohexyl-10-((isopropylsulfonyl)carbamoyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl)-1-cyclopropyl-3-isopropyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate



20

[00270] EDC (151 mg, 0.790 mmol) was added to a stirring solution of 13-cyclohexyl-6-(1-cyclopropyl-4-(ethoxycarbonyl)-3-isopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxylic acid (320 mg, 0.527 mmol), propane-2-sulfonamide (227 mg, 1.843 mmol), DMAP (193 mg, 1.58 mmol) in
25 dichloroethane (5 mL) at room temperature. The reaction was allowed to stir

overnight. The mixture was diluted with EtOAc and washed with 1M HCl, sat NaHCO₃ and Brine. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give the expected product (375 mg, 0.526 mmol, quant) as a light brown residue consistent by LCMS.

- 5 [00271] LC-MS retention time : 2.19 min; m/z (MH⁺): 713. LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a Waters Xbridge 5u C18 4.6x50mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a
- 10 gradient time of 2 min, a hold time of 2 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 5% MeOH / 95% H₂O / 10 mM ammonium acetate and solvent B was 5% H₂O / 95% MeOH / 10 mM ammonium acetate. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

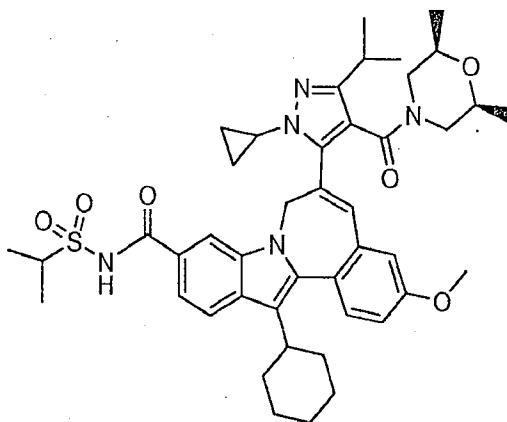
15 Step 3: Preparation of the titled compound

- [00272] LiOH (4 mL, 16.0 mmol, 4M aq) was added to a stirring solution of ethyl 5-(13-cyclohexyl-10-((isopropylsulfonyl)carbamoyl)-3-methoxy-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-yl)-1-cyclopropyl-3-isopropyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (375 mg, 0.526 mmol) in THF (12 mL) at rt. The reaction was allowed to stir overnight.
- 20 The biphasic mixture was diluted ethanol (6 mL) and H₂O (3 mL). The reaction was allowed to stir for 6 hrs and then was concentrated and diluted with THF (6 mL), EtOH (6 mL), and NaOH (6 mL, 6.00 mmol, 1M aq.). The reaction was allowed to stir overnight. An additional amount of NaOH (6 mL, 6.00 mmol, 1M aq.) was added and the reaction was allowed to stir for 3 days at rt. An additional amount of NaOH
- 25 (6 mL, 6.00 mmol, 1M aq) was added and the reaction was allowed to stir overnight. The reaction was then heated to 60°C for 7 hrs then allowed to cool and stir at room temperature overnight. The reaction was treated with NaOH (6 mL, 6.00 mmol, 1M aq) and the reaction was allowed to stir overnight at room temperature. The reaction was heated to 50°C and allowed to stir for 7 hrs. The reaction was then diluted with
- 30 EtOAc and washed with 1M HCl, and sat NaCl. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give the titled compound (370 mg, 0.330 mmol, 63 % yield) consistent by LCMS.

[00273] LC-MS retention time : 2.18 min; m/z (MH⁺): 685. LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 3u C18 2.0x30mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 2 min, a hold time of 2 min, and an analysis time of 4 min where solvent A was 10% acetonitrile / 90% H₂O / 0.1% trifluoroacetic acid and solvent B was 10% H₂O / 90% acetonitrile / 0.1% trifluoroacetic acid. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

10

Example KP1: Preparation of 13-cyclohexyl-6-(1-cyclopropyl-4-(((2R,6S)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl)carbonyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-(isopropylsulfonyl)-3-methoxy-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxamide



15 [00274] HATU (65.0 mg, 0.171 mmol) was added to a stirring solution of 5-(13-cyclohexyl-10-((isopropylsulfonyl)carbamoyl)-3-methoxy-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-yl)-1-cyclopropyl-3-isopropyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (78 mg, 0.114 mmol), cis-2,6-dimethylmorpholine (28 μ L, 0.23 mmol), DIEA (80 μ L, 0.456 mmol) in DMF (1 mL) at room temperature. The reaction was allowed to stir
20 for 2 hours. The reaction was purified by preparative reverse phase HPLC on a C18 column using a TFA buffered H₂O/CH₃CN gradient, and concentrated to give the titled compound (28 mg, 0.035 mmol, 31 % yield) consistent by LCMS and NMR, with sufficient purity by HPLC.

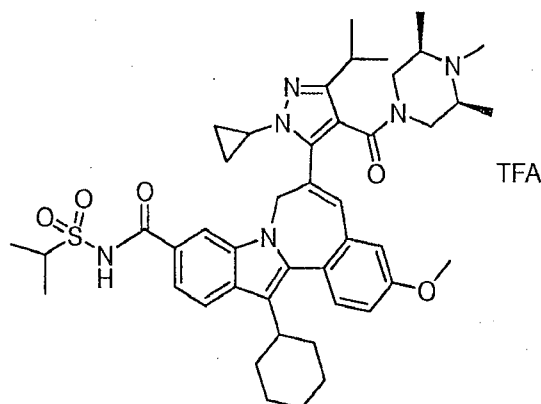
[00275] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 10.47 (0.75 H, br. s.),
25 10.15 (0.25 H, br. s.), 7.98 (0.25 H, d), 7.93 (0.75 H, d, J=8.55 Hz), 7.84 (0.75 H, s),

7.77 (0.25 H, s), 7.64 - 7.71 (1 H, m), 7.54 - 7.63 (1 H, m), 7.10 - 7.18 (1 H, m), 6.94 - 7.00 (1 H, m), 6.90 - 6.94 (2 H, m), 4.98 (0.75 H, d, J=15.87 Hz), 4.90 (0.25 H, d), 4.56 - 4.65 (1 H, m), 4.02 - 4.13 (1 H, m), 3.89 - 3.98 (4 H, m), 3.54 - 3.65 (1 H, m), 2.98 - 3.33 (9 H, m), 2.85 - 2.96 (2 H, m), 2.07 - 2.17 (2 H, m), 1.93 - 2.04 (2 H, m), 1.76 - 1.85 (2 H, m), 1.46 - 1.57 (5 H, m), 1.38 - 1.46 (2 H, m), 1.22 - 1.33 (3 H, m), 1.12 - 1.21 (2 H, m), 0.98 - 1.09 (2 H, m), 0.80 - 0.87 (2 H, m), 0.75 (2 H, d, J=6.10 Hz), 0.68 (2 H, d, J=6.10 Hz), 0.04 - 0.21 (1 H, m).

[00276] LC-MS retention time : 2.36 min; m/z (MH⁺): 782. LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 3u C18 2.0x30mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 2 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 3 min where solvent A was 10% acetonitrile / 90% H₂O / 0.1% trifluoroacetic acid and solvent B was 10% H₂O / 90% acetonitrile / 0.1% trifluoroacetic acid. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

[00277] Additional HPLC method: Solvent A = 5% CH₃CN/95% H₂O/0.1% TFA, Solvent B = 95% CH₃CN/5% H₂O/0.1% TFA, Start %B = 10, Final %B = 100, Gradient time = 15 min, Stop time = 18 min, Flow Rate = 1 ml/min. Column: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, Rt = 17.45 min, purity = 99 % ; Column: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, Rt = 14.56 min, purity = 98%.

Example KP2: Preparation of 13-cyclohexyl-6-(1-cyclopropyl-3-isopropyl-4-(((3R,5S)-3,4,5-trimethyl-1-piperazinyl)carbonyl)-1H-pyrazol-5-yl)-N-(isopropylsulfonyl)-3-methoxy-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxamide



[00278] HATU (65.0 mg, 0.171 mmol) was added to a stirring solution of 5-(13-cyclohexyl-10-((isopropylsulfonyl)carbamoyl)-3-methoxy-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-yl)-1-cyclopropyl-3-isopropyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (78 mg, 0.114 mmol), (2S,6R)-1,2,6-trimethylpiperazine dihydrochloride (46 mg, 0.23 mmol), DIEA (80 μ L, 0.456 mmol) in DMF (1 mL) at room temperature. The reaction was allowed to stir for 2 hours. The reaction was purified by preparative reverse phase HPLC on a C18 column using a TFA buffered H₂O/CH₃CN gradient, and concentrated to give the titled compound (31 mg, 0.033 mmol, 29 % yield) consistent by LCMS and NMR, with sufficient purity by HPLC.

[00279] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 10.37 (1 H, br. s.), 7.93 - 7.90 (2 H, m), 7.76 - 7.83 (1 H, m), 7.53 - 7.64 (1 H, m), 7.10 - 7.19 (1 H, m), 6.93 - 7.02 (2 H, m), 4.99 (1 H, d), 4.63 (1 H, d), 4.03 - 4.12 (1 H, m), 3.92 - 3.99 (3 H, m), 3.81 - 3.91 (1 H, m), 3.54 - 3.61 (1 H, m), 3.37 - 3.47 (1 H, m), 3.19 - 3.32 (1 H, m), 2.87 - 3.05 (2 H, m), 2.24 - 2.33 (2 H, m), 1.76 - 2.11 (19 H, m), 1.47 - 1.59 (5 H, m), 1.23 - 1.31 (4 H, m), 1.16 - 1.23 (3 H, m), 1.03 - 1.09 (2 H, m), 0.95 - 1.01 (2 H, m), 0.21 - 0.33 (1 H, m).

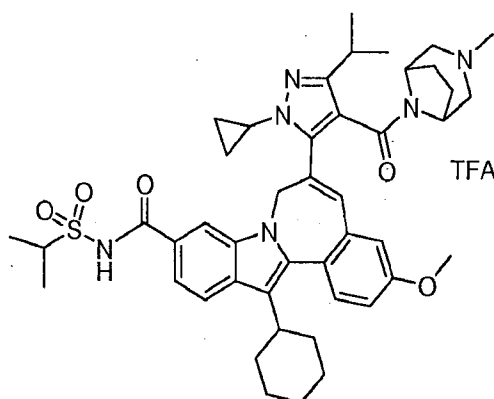
[00280] LC-MS retention time : 1.75 min; m/z (MH⁺): 795. LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 3u C18 2.0x30mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 2 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 3 min where solvent A was 10% acetonitrile / 90% H₂O / 0.1% trifluoroacetic acid

and solvent B was 10% H₂O / 90% acetonitrile / 0.1% trifluoroacetic acid. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

[00281] Additional HPLC method: Solvent A = 5% CH₃CN/95% H₂O/0.1% TFA, Solvent B = 95% CH₃CN/5% H₂O/0.1% TFA, Start %B = 10, Final %B = 100,

5 Gradient time = 15 min, Stop time = 18 min, Flow Rate = 1 ml/min. Column: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, Rt = 10.61 min, purity = 96%; Column: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, Rt = 11.47 min, purity = 96%.

Example KP3: Preparation of 13-cyclohexyl-6-(1-cyclopropyl-3-isopropyl-4-((3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-N-(isopropylsulfonyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide



[00282] HATU (65.0 mg, 0.171 mmol) was added to a stirring solution of 5-(13-cyclohexyl-10-((isopropylsulfonyl)carbamoyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepin-6-yl)-1-cyclopropyl-3-isopropyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid (78 mg, 0.114 mmol), 3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane dihydrochloride (45 mg, 0.23 mmol), DIEA (80 µL, 0.456 mmol) in DMF (1 mL) at room temperature. The reaction was allowed to stir for 2 hours. The reaction was purified by preparative reverse phase HPLC on a C18 column using a suitably buffered H₂O/CH₃CN gradient, and concentrated to give the titled compound (37 mg, 0.041 mmol, 36 % yield) consistent by LCMS and NMR, with sufficient purity by HPLC.

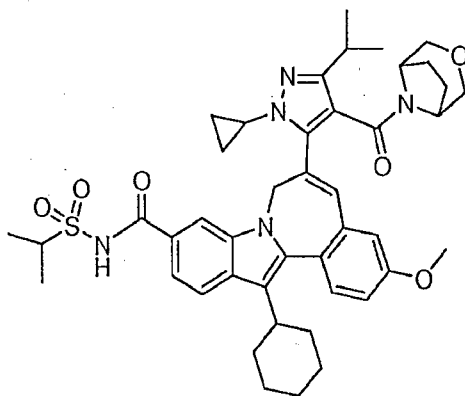
[00283] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 10.54 (.25 H, br. s.), 10.39 (.75 H, br. s.), 7.86 - 8.01 (1 H, m), 7.65 - 7.76 (1 H, m), 7.55 - 7.65 (2 H, m), 7.11 - 7.18 (1 H, m), 7.01 - 7.08 (1 H, m), 6.90 - 7.00 (1 H, m), 4.75 - 4.92 (1 H, m), 4.52 - 4.72 (1 H, m), 3.99 - 4.17 (1 H, m), 3.90 - 4.00 (3 H, m), 3.81 - 3.90 (1 H, m), 3.51 - 3.64 (1 H, m), 3.37 - 3.49 (1 H, m), 3.10 - 3.28 (2 H, m), 2.80 - 2.99 (2 H, m),

2.53 - 2.67 (2 H, m), 2.37 - 2.50 (1 H, m), 1.94 (19 H, m), 1.38 - 1.46 (2 H, m), 1.35 - 1.38 (2 H, m), 1.32 (3 H, m), 1.16 - 1.24 (2 H, m), 0.99 - 1.10 (2 H, m), 0.72 - 0.93 (1 H, m), 0.09 - 0.28 (1 H, m).

[00284] LC-MS retention time : 1.78 min; m/z (MH⁺): 793. LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 3u C18 2.0x30mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min , a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a gradient time of 2 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 3 min where solvent A was 10% acetonitrile / 90% H₂O / 0.1% trifluoroacetic acid and solvent B was 10% H₂O / 90% acetonitrile / 0.1% trifluoroacetic acid. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

[00285] Additional HPLC method: Solvent A = 5% CH₃CN/95% H₂O/0.1% TFA, Solvent B = 95% CH₃CN/5% H₂O/0.1% TFA, Start %B = 10, Final %B = 100, Gradient time = 15 min, Stop time = 18 min, Flow Rate = 1 ml/min. Column: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, Rt = 10.97 min, purity = 98% ; Column: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, Rt = 11.80 min, purity = 98%.

Example KP4: Preparation of 13-cyclohexyl-6-(1-cyclopropyl-3-isopropyl-4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl)-1H-pyrazol-5-yl)-N-(isopropylsulfonyl)-3-methoxy-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxamide



[00286] HATU (65.0 mg, 0.171 mmol) was added to a stirring solution of 5-(13-cyclohexyl-10-((isopropylsulfonyl)carbonyl)-3-methoxy-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepin-6-yl)-1-cyclopropyl-3-isopropyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (78 mg, 0.114 mmol), 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octane hydrochloride (34 mg, 0.23

mmol), DIEA (80 μ L, 0.456 mmol) in DMF (1 mL) at room temperature. The reaction was allowed to stir for 2 hours. The reaction was purified by preparative reverse phase HPLC on a C18 column using a TFA buffered H₂O/MeOH gradient, and concentrated to give the titled compound (30 mg, 0.038 mmol, 34 % yield)

5 consistent by LCMS and NMR, with sufficient purity by HPLC.

[00287] ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 10.98 (1 H, br. s.), 7.89 - 7.97 (1 H, m), 7.81 - 7.86 (1 H, m), 7.64 - 7.77 (1 H, m), 7.55 - 7.63 (1 H, m), 7.10 - 7.16 (1 H, m), 6.92 - 7.02 (2 H, m), 4.84 - 4.99 (1 H, m), 4.57 - 4.68 (1 H, m), 4.00 - 4.11 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 3.49 - 3.57 (2 H, m), 3.32 - 3.39 (1 H, m), 3.21 - 3.29 (1
10 H, m), 3.12 - 3.19 (1 H, m), 2.96 - 3.07 (1 H, m), 2.81 - 2.96 (1 H, m), 2.66 - 2.79 (1 H, m), 2.05 - 2.16 (2 H, m), 1.95 - 2.04 (1 H, m), 1.74 - 1.86 (2 H, m), 1.53 - 1.57 (4 H, m), 1.43 - 1.51 (5 H, m), 1.36 - 1.42 (4 H, m), 1.31 - 1.36 (2 H, m), 1.24 - 1.29 (3 H, m), 1.17 - 1.24 (3 H, m), 1.05 - 1.15 (1 H, m), 0.93 - 1.02 (2 H, m), 0.82 - 0.91 (1 H, m), 0.51 - 0.68 (1 H, m).

15 [00288] LC-MS retention time : 2.36 min; m/z (MH⁺): 780. LC data was recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph equipped with a PHENOMENEX® Luna 3u C18 2.0x30mm column using a SPD-10AV UV-Vis detector at a detector wave length of 220nm. The elution conditions employed a flow rate of 5 ml/min, a gradient of 100% solvent A / 0% solvent B to 0% solvent A / 100% solvent B, a
20 gradient time of 2 min, a hold time of 1 min, and an analysis time of 3 min where solvent A was 10% acetonitrile / 90% H₂O / 0.1% trifluoroacetic acid and solvent B was 10% H₂O / 90% acetonitrile / 0.1% trifluoroacetic acid. MS data was determined using a MICROMASS® Platform for LC in electrospray mode.

[00289] Additional HPLC method: Solvent A = 5% MeOH/95% H₂O/10 mM
25 ammonium bicarbonate, Solvent B = 95% MeOH/5% H₂O/10 mM ammonium bicarbonate, Start %B = 10, Final %B = 100, Gradient time = 15 min, Stop time = 18 min, Flow Rate = 1 ml/min. Column: PHENOMENEX® Gemini C1 C-18, 4.6 x 150 mm, 3 mm, Rt = 15.84 min, purity = 100%; Column: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, Rt = 15.96 min, purity = 100%.

30

[00290] For all compounds described below Prep HPLC purifications were run at following conditions except for the other conditions that mentioned in individual procedures.

- 5 Solvent A: 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA;
Solvent B: 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA;
Column: PHENOMENEX® Luna AXIA 5 u 21x100 mm S5.
LCMS methods: All LCMS analysis conditions used method 1 except mentioned in individual procedure.

10

Method 1:

Start % B: 0

Final % B: 100

Gradient time: 4 min

- 15 Stop time: 5 min

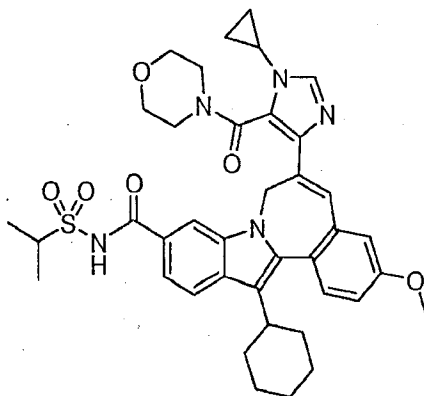
Flow rate: 4 ml/min

Wavelength: 220

Solvent A: 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% Trifluoroacetic AcidSolvent B: 10% H₂O / 90% MeOH / 0.1% Trifluoroacetic Acid

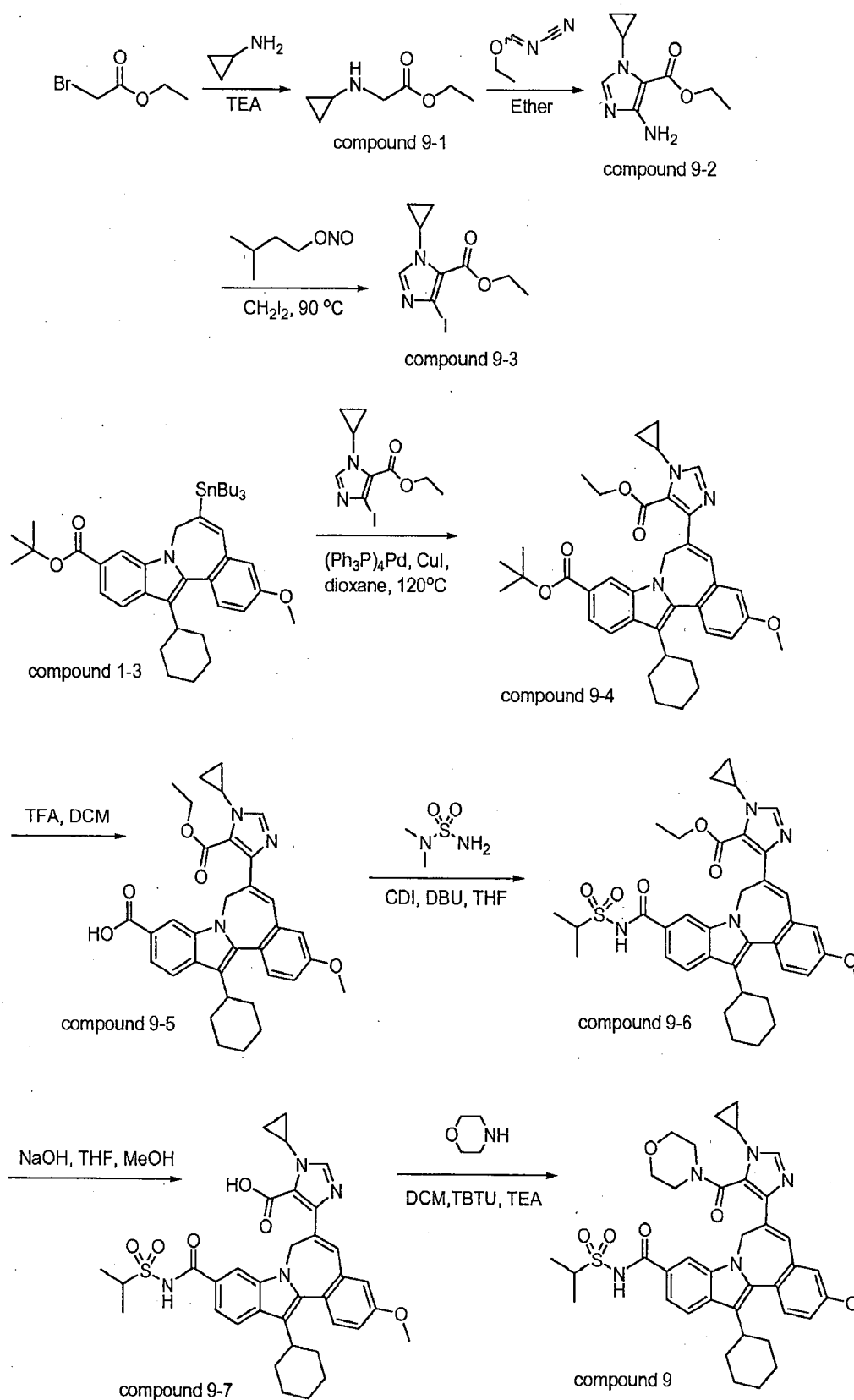
- 20 Column: PHENOMENEX® Luna 3.0 x 50 mm S10

13-Cyclohexyl-6-(1-cyclopropyl-5-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-imidazol-4-yl)-N-(isopropylsulfonyl)-3-methoxy-7H-indolo[2,1-a][2]benzazepine-10-carboxamide



25

Scheme depicting synthesis of compound 9:



Step 1: Preparation of compound 9-1

[00291] To a solution of cyclopropanamine (0.8 g, 14.01 mmol) and TEA (1.673 mL, 12.00 mmol) in ether (20 mL) was added ethyl 2-bromoacetate (1.109 mL, 10 mmol). The reaction mixture was stirred at rt overnight. The solvent was concentrated and the residue was diluted with hexane. The solid was filtered off and the filtrate was concentrated to afford an oil as compound 9-1 (1.432 g, 100%). The crude product was used in next step.

Step 2: Preparation of compound 9-2

[00292] To compound 9-1 (1.3 g, 9.08 mmol) in ether (5 mL) was added ethyl N-cyanoformimidate (0.891 g, 9.08 mmol) in ether (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred at rt for 1h. Removed the solvent. To the grease residue was added EtOH (5 mL) and potassium *tert*-butoxide (1.223 g, 10.90 mmol). The reaction mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was concentrated, then diluted with EtOAc, washed with sat. NaHCO₃, sat. NaCl, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated to yield a yellow solid as compound 9-2 (0.79 g, 4.05 mmol, 44.6 % yield). The crude product was used in next step. LC/MS m/z 195 (M+H)⁺ 196, RT = 1.027 min; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.35 - 7.45 (1 H, m), 4.25 - 4.35 (2 H, m), 3.48 (1 H, ddd, J=7.30, 3.53, 3.27 Hz), 1.32 - 1.38 (3 H, m), 0.96 - 1.02 (2 H, m), 0.92 - 0.96 (2 H, m).

Step 3: Preparation of compound 9-3

[00293] To a solution of compound 9-2 (0.820 g, 4.20 mmol) and I2 (4.58 g, 18.06 mmol) in acetonitrile (8 mL) at 45 °C was added isopentyl nitrite (0.677 mL, 5.04 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at 45 °C for 3 h, then cooled to rt. The reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with sat. Na₂SO₃, sat. NaCl, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated to yield a yellow oil. The crude product was dissolved in a small amount of methylene chloride and charged to a 80 g silica gel cartridge which was eluted with a 20 min gradient of 0-100% EtOAc in hexane. The fractions containing the desired product were concentrated to yield a yellow oil as compound 9-3 (0.31 g, 1.013 mmol, 24.11 % yield). LC/MS m/z 306 (M+H)⁺ 307, RT = 1.92 min; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 7.51 (1

H, s), 4.31 - 4.43 (2 H, m), 3.61 (1 H, ddd, $J=7.49, 3.59, 3.27$ Hz), 1.37 - 1.47 (3 H, m), 1.04 - 1.13 (2 H, m), 0.87 - 0.97 (2 H, m).

Step 4: Preparation of compound 9-4

5 [00294] In a 5 mL microwave vessel was added compound 1-3 (0.694 g, 0.947 mmol), compound 9-3 (0.290 g, 0.947 mmol) and copper(I) iodide (0.018 g, 0.095 mmol). The mixture was degassed with N₂, then Tetrakis (0.109 g, 0.095 mmol) was added. The reaction mixture was heated in oil bath at 120 °C for 5 h. The reaction mixture was cooled to rt, concentrated to remove most solvent. The residue was
10 dissolved in a small amount of methylene chloride and charged to a 40 g silica gel cartridge which was eluted with a 25 min gradient of 0-80% EtOAc in hexane. The fractions containing the desired product were concentrated to yield a yellow solid as compound 9-4 (0.22 g, 0.351 mmol, 37.0 % yield). LC/MS m/z 621 (M+H)⁺ 622.5, RT = 4.31 min.

15

Step 5: Preparation of compound 9-5

[00295] To a solution of compound 9-4 (0.22 g, 0.354 mmol) in DCM (2 mL) was added TFA (1 mL, 12.98 mmol). The reaction mixture was stirred at rt. The reaction mixture was concentrated to remove most solvent. The residue was diluted with
20 EtOAc, washed with 1N HCl, sat. NaCl, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated to yield a yellow solid as compound 9-5 (0.20 g, 0.354 mmol, 100 % yield). LC/MS m/z 565 (M+H)⁺ 566, RT = 3.91 min.

Step 6: Preparation of compound 9-6

25 [00296] To a mixture of compound 9-5 (0.20 g, 0.354 mmol) in THF (3 mL) was added CDI (0.126 g, 0.778 mmol). The mixture was heated at 50 °C for 0.5 h, then cooled down. Propane-2-sulfonamide (0.13 g, 1.055 mmol) and DBU (0.176 mL, 1.167 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was concentrated and the crude product was dissolved in a small
30 amount of methylene chloride and charged to a 80 g silica gel cartridge which was eluted with a 20 min gradient of 0-15% MeOH in CH₂Cl₂. The fractions containing

the product were combined and concentrated to yield a yellow solid as compound 9-6 (0.156 g, 0.233 mmol, 59.8 % yield). LC/MS m/z 670 (M+H)⁺ 671, RT = 3.713 min.

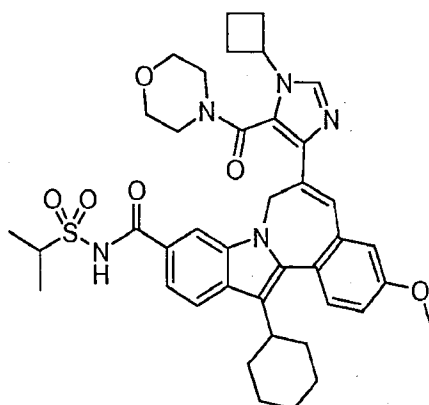
Step 7: Preparation of compound 9-7

- 5 [00297] To a solution of compound 9-6 (0.12 g, 0.179 mmol) in THF (2 mL) and MeOH (0.500 mL) was added 1 N NaOH (1 mL, 1.000 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 5 h. The reaction mixture was concentrated to dryness. Then the residue was diluted with EtOAc, washed with 1 N HCl, sat. NaCl, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated to yield a yellow solid as compound 9-7
10 (0.11 g, 0.171 mmol, 96 % yield). LC/MS m/z 642 (M+H)⁺ 643, RT = 3.48 min.

Step 8: Preparation of compound 9

- [00298] To a solution of compound 9-7 (0.025 g, 0.039 mmol) in DCM (1 mL) was added TEA (0.1 mL, 0.717 mmol), morpholine (0.03 mL, 0.039 mmol), followed
15 by O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (0.025 g, 0.078 mmol). The reaction mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was concentrated to dryness and the residue was redissolved in MeOH, filtered and purified by reverse phase prep-HPLC. Fractions from main peak were evaporated overnight in the SPEEDVAC® to yield compound 9 mono TFA salt (0.020 g, 0.023
20 mmol, 59.1 % yield) as a yellow solid. LC/MS m/z 711 (M+H)⁺ 712.48, RT = 3.65 min. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 8.59 (1 H, s), 8.19 (1 H, br. s.), 7.89 (1 H, d, *J*=8.81 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=8.06 Hz), 7.51 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 7.04 - 7.14 (2 H, m), 6.94 (1 H, br. s.), 5.40 (1 H, br. s.), 4.52 (1 H, d, *J*=14.60 Hz), 4.01 (1 H, d, *J*=6.80 Hz), 3.96 (3 H, s), 3.89 (6 H, br. s.), 2.86 (2 H, br. s.), 2.68 (2 H, br. s.),
25 2.36 (1 H, br. s.), 2.22 (1 H, br. s.), 2.01 (6 H, br. s.), 1.77 (3 H, d, *J*=9.82 Hz), 1.36 - 1.54 (6 H, m), 1.19 - 1.28 (3 H, m), 0.89 (1 H, br. s.).

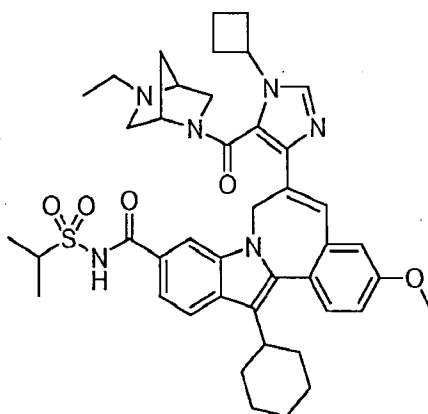
- Preparation of compound 10: 6-(1-cyclobutyl-5-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-13-cyclohexyl-N-(isopropylsulfonyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-
30 a][2]benzazepine-10-carboxamide



[00299] Prepared as described in preparation of compound 9. LC/MS m/z 725
 $(M+H)^+$ 726.4, RT = 3.64 min. 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 8.61
 (1 H, br. s.), 8.25 (1 H, br. s.), 7.89 (1 H, d, $J=8.56$ Hz), 7.67 (1 H, d, $J=8.06$ Hz),
 5 7.52 (1 H, d, $J=8.81$ Hz), 7.10 (1 H, dd, $J=8.81, 2.52$ Hz), 7.03 (1 H, br. s.), 6.93 (1 H,
 br. s.), 5.47 (1 H, d, $J=15.11$ Hz), 4.80 (1 H, t, $J=8.18$ Hz), 4.53 (1 H, d, $J=14.35$ Hz),
 3.96 (3 H, s), 3.89 (1 H, s), 3.82 (1 H, br. s.), 3.51 (2 H, s), 3.21 (1 H, br. s.), 2.86 (2
 H, br. s.), 2.62 (3 H, br. s.), 2.57 (2 H, br. s.), 2.34 (4 H, br. s.), 2.00 (6 H, d, $J=11.58$
 Hz), 1.76 (3 H, br. s.), 1.18 - 1.57 (7 H, m), 1.18 - 1.26 (1 H, m).

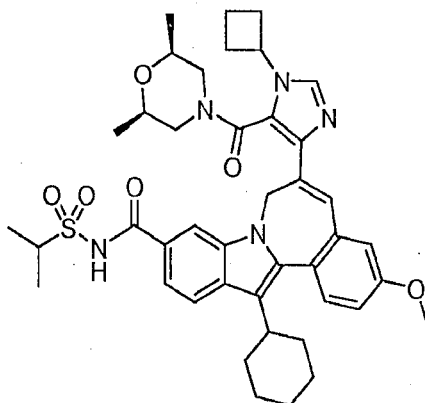
10

6-(1-Cyclobutyl-5-((5-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-1*H*-imidazol-
 4-yl)-13-cyclohexyl-N-(isopropylsulfonyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-
 a][2]benzazepine-10-carboxamide



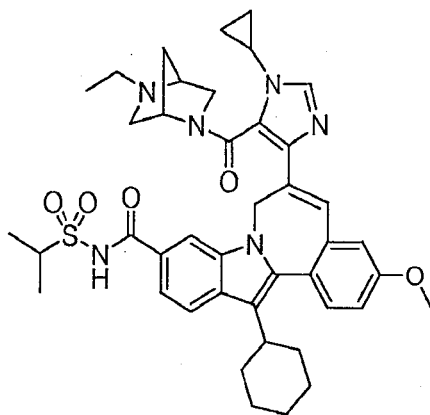
15 [00300] Prepared as described in preparation of compound 9. LC/MS m/z 764
 $(M+H)^+$ 765.49, RT = 3.33 min.

6-(1-Cyclobutyl-5-(((2R,6S)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl)carbonyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-13-cyclohexyl-N-(isopropylsulfonyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide



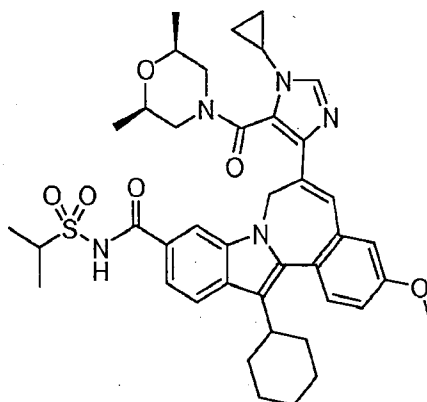
- 5 [00301] Prepared as described in preparation of compound 9. LC/MS *m/z* 753 (M+H)⁺ 754.5, RT = 3.798 min.

- 13-Cyclohexyl-6-(1-cyclopropyl-5-((5-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-N-(isopropylsulfonyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide



- [00302] Prepared as described in preparation of compound 9. LC/MS *m/z* 750 (M+H)⁺ 751.39, RT = 3.303 min.

- 15 13-Cyclohexyl-6-(1-cyclopropyl-5-(((2R,6S)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl)carbonyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-N-(isopropylsulfonyl)-3-methoxy-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide



[00303] Prepared as described in preparation of compound 9. LC/MS m/z 739
 $(M+H)^+$ 740.47, RT = 3.81 min. 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 8.56
 (1 H, d, $J=9.16$ Hz), 7.89 (2 H, t, $J=8.09$ Hz), 7.67 (1 H, dd, $J=13.58$, 8.39 Hz), 7.49 -
 5 7.54 (2 H, m), 7.10 (1 H, dd, $J=8.55$, 2.14 Hz), 6.93 (1 H, d, $J=2.44$ Hz), 5.43 (1 H, d,
 $J=14.95$ Hz), 4.50 (1 H, d, $J=14.34$ Hz), 4.02 - 4.09 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 3.89 (4 H,
 d, $J=3.36$ Hz), 3.51 (1 H, s), 3.40 (1 H, s), 2.83 - 2.93 (2 H, m), 1.99 - 2.11 (5 H, m),
 1.79 (3 H, br. s.), 1.46 (4 H, br. s.), 1.44 (7 H, dd, $J=7.02$, 3.36 Hz), 1.20 - 1.28 (3 H,
 m), 1.09 (2 H, d, $J=5.80$ Hz), 1.06 (1 H, d, $J=5.80$ Hz), 0.89 (1 H, br. s.), 0.72 (1 H,
 10 br. s.).

Biological Methods

[00304] The compounds demonstrated activity against HCV NS5B as determined
 in the following HCV RdRp assays.

15

HCV NS5B RdRp Cloning, Expression, and Purification

[00305] The cDNA encoding the NS5B protein of HCV, genotype 1b, was cloned
 into the pET21a expression vector. The protein was expressed with an 18 amino acid
 C-terminal truncation to enhance the solubility. The *E. coli* competent cell line
 20 BL21(DE3) was used for expression of the protein. Cultures were grown at 37 °C for
 ~ 4 hours until the cultures reached an optical density of 2.0 at 600 nm. The cultures
 were cooled to 20 °C and induced with 1 mM IPTG. Fresh ampicillin was added to a
 final concentration of 50 μ g/ml and the cells were grown overnight at 20 °C.

[00306] Cell pellets (3L) were lysed for purification to yield 15-24 mgs of purified
 25 NS5B. The lysis buffer consisted of 20 mM Tris-HCl, pH 7.4, 500 mM NaCl, 0.5%

triton X-100, 1 mM DTT, 1mM EDTA, 20% glycerol, 0.5 mg/ml lysozyme, 10 mM MgCl₂, 15 ug/ml deoxyribonuclease I, and Complete TM protease inhibitor tablets (Roche). After addition of the lysis buffer, frozen cell pellets were resuspended using a tissue homogenizer. To reduce the viscosity of the sample, aliquots of the lysate
5 were sonicated on ice using a microtip attached to a Branson sonicator. The sonicated lysate was centrifuged at 100,000 x g for 1hr at 4 °C and filtered through a 0.2 µm filter unit (Corning).

[00307] The protein was purified using three sequential chromatography steps: Heparin sepharose CL-6B, polyU sepharose 4B, and Dual-Glo SP sepharose
10 (Pharmacia). The chromatography buffers were identical to the lysis buffer but contained no lysozyme, deoxyribonuclease I, MgCl₂ or protease inhibitor and the NaCl concentration of the buffer was adjusted according to the requirements for charging the protein onto the column. Each column was eluted with a NaCl gradient which varied in length from 5-50 column volumes depending on the column type.
15 After the final chromatography step, the resulting purity of the enzyme is >90% based on SDS-PAGE analysis. The enzyme was aliquoted and stored at -80 °C.

Standard HCV NS5B RdRp Enzyme Assay

[00308] HCV RdRp genotype 1b assays were run in a final volume of 60 µl in 96
20 well plates (Costar 3912). The assay buffer is composed of 20 mM Hepes, pH 7.5, 2.5 mM KCl, 2.5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 1.6 U RNase inhibitor (Promega N2515), 0.1 mg/ml BSA (Promega R3961), and 2 % glycerol. All compounds were serially diluted (3-fold) in DMSO and diluted further in water such that the final concentration of DMSO in the assay was 2%. HCV RdRp genotype 1b enzyme was
25 used at a final concentration of 28 nM. A polyA template was used at 6 nM, and a biotinylated oligo-dT12 primer was used at 180 nM final concentration. Template was obtained commercially (Amersham 27-4110). Biotinylated primer was prepared by Sigma Genosys. 3H-UTP was used at 0.6 µCi (0.29 µM total UTP). Reactions
30 were initiated by the addition of enzyme, incubated at 30 °C for 60 min, and stopped by adding 25 µl of 50 mM EDTA containing SPA beads (4 µg/µl, Amersham RPNQ 0007). Plates were read on a Packard TOPCOUNT® NXT after >1hr incubation at room temperature.

Modified HCV NS5B RdRp Enzyme Assay

[00309] A modified enzyme assay was performed essentially as described for the standard enzyme assay except for the following: The biotinylated oligo dT12 primer
5 was precaptured on streptavidin-coated SPA beads by mixing primer and beads in assay buffer and incubating at room temperature for one hour. Unbound primer was removed after centrifugation. The primer-bound beads were resuspended in 20 mM Hepes buffer, pH 7.5 and used in the assay at final concentrations of 20 nM primer and 0.67 µg/µl beads. Order of addition in the assay: enzyme (14 nM) was added to
10 diluted compound followed by the addition of a mixture of template (0.2 nM), 3H-UTP (0.6 µCi, 0.29 µM), and primer-bound beads, to initiate the reaction; concentrations given are final. Reactions were allowed to proceed for 4 hours at 30°C.

[00310] IC₅₀ values for compounds were determined using seven different [I]. IC₅₀
15 values were calculated from the inhibition using the formula $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$.

FRET Assay Preparation

[00311] To perform the HCV FRET screening assay, 96-well cell culture plates
20 were used. The FRET peptide (Anaspec, Inc.) (Taliani et al., *Anal. Biochem.*, 240:60-67 (1996)) contains a fluorescence donor, EDANS, near one end of the peptide and an acceptor, DABCYL, near the other end. The fluorescence of the peptide is quenched by intermolecular resonance energy transfer (RET) between the donor and the acceptor, but as the NS3 protease cleaves the peptide the products are released from
25 RET quenching and the fluorescence of the donor becomes apparent. The assay reagent was made as follows: 5X cell Luciferase cell culture lysis reagent from Promega (#E153A) diluted to 1X with dH₂O, NaCl added to 150 mM final, the FRET peptide diluted to 20 µM final from a 2 mM stock.

[00312] To prepare plates, HCV replicon cells, with or without a Renilla luciferase
30 reporter gene, were trypsinized and placed into each well of a 96-well plate with titrated test compounds added in columns 3 through 12; columns 1 and 2 contained a

control compound (HCV protease inhibitor), and the bottom row contained cells without compound. The plates were then placed in a CO₂ incubator at 37 °C.

Assays

5 [00313] Subsequent to addition of the test compounds described above (FRET Assay Preparation), at various times the plate was removed and Alamar blue solution (Trek Diagnostics, #00-100) was added per well as a measure of cellular toxicity. After reading in a CYTOFLUOR® 4000 instrument (PE Biosystems), plates were rinsed with PBS and then used for FRET assay by the addition of 30 ul of the FRET
10 peptide assay reagent described above (FRET Assay Preparation) per well. The plate was then placed into the CYTOFLUOR® 4000 instrument which had been set to 340 excite/490 emission, automatic mode for 20 cycles and the plate read in a kinetic mode. Typically, the signal to noise using an endpoint analysis after the reads was at least three-fold. Alternatively, after Alamar blue reading, plates were rinsed with
15 PBS, 50 ul of DMEM (high glucose) without phenol red was added and plates were then used for luciferase assay using the Promega DUAL-GLO® Luciferase Assay System.

[00314] Compound analysis was determined by quantification of the relative HCV replicon inhibition and the relative cytotoxicity values. To calculate cytotoxicity
20 values, the average Alamar Blue fluorescence signals from the control wells were set as 100% non-toxic. The individual signals in each of the compound test wells were then divided by the average control signal and multiplied by 100% to determine percent cytotoxicity. To calculate the HCV replicon inhibition values, an average background value was obtained from the two wells containing the highest amount of
25 HCV protease inhibitor at the end of the assay period. These numbers were similar to those obtained from naïve Huh-7 cells.

[00315] The background numbers were then subtracted from the average signal obtained from the control wells and this number was used as 100% activity. The individual signals in each of the compound test wells were then divided by the
30 averaged control values after background subtraction and multiplied by 100% to determine percent activity. EC₅₀ values for a protease inhibitor titration were calculated as the concentration which caused a 50% reduction in FRET or luciferase

activity. The two numbers generated for the compound plate, percent cytotoxicity and percent activity were used to determine compounds of interest for further analysis.

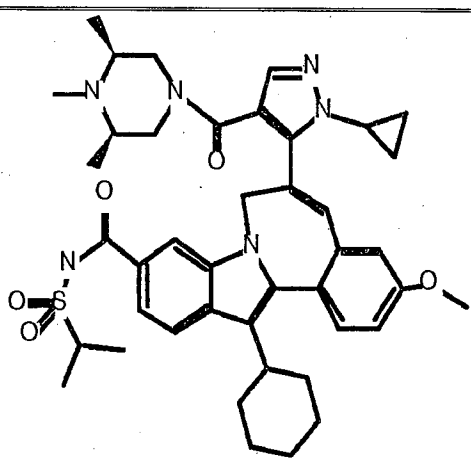
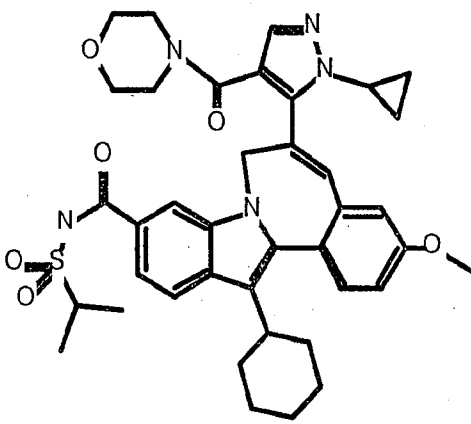
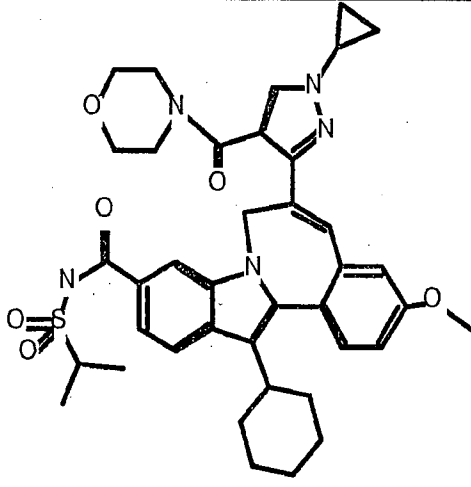
HCV Replicon Luciferase Reporter Assay

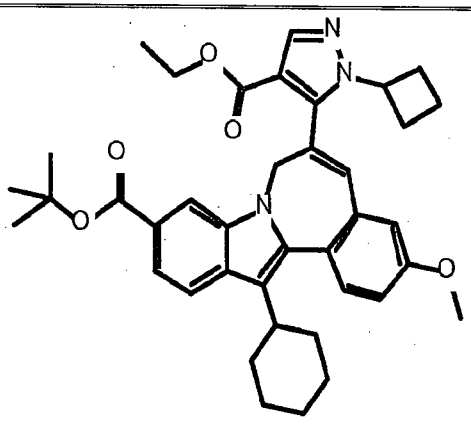
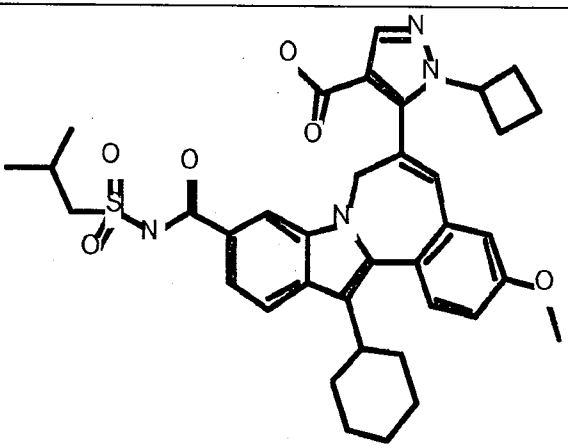
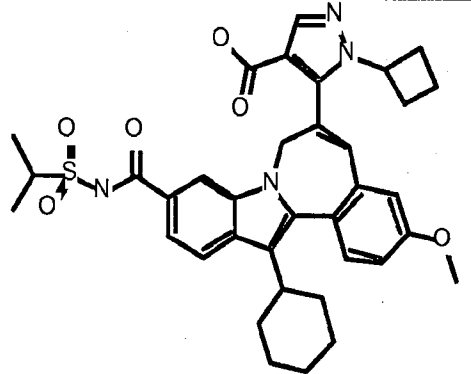
5 [00316] The HCV replicon luciferase assay was developed to monitor the inhibitory effects of compounds described in the disclosure on HCV viral replication. Utilization of a replicon luciferase reporter assay was first described by Krieger et al (Krieger, N. et al., *J. Virology*, 75(10):4614-4624 (2001)). HUH-7 cells, constitutively expressing the HCV replicon, were grown in Dulbecco's Modified
10 Eagle Media (DMEM) (Gibco-BRL) containing 10% Fetal calf serum (FCS) (Sigma) and 1 mg/ml G418 (Gibco-BRL). Compounds were serially diluted 3 folds in DMSO for a twenty-point titration and subsequently transferred to sterile 384-well tissue-culture treated plates (Corning cat # 3571). The plates were then seeded with 50 µl of cells at a density of 3.0×10^3 cells/well in DMEM containing 4 % FCS (final DMSO
15 concentration at 0.5 %). After 3 days incubation at 37°C, cells were analyzed for Renilla Luciferase activity using the EnduRen as substrate (Promega cat #E6485). The EnduRen substrate was diluted in DMEM and then added to the plates to a final concentration of 7.5 µM. The plates were incubated for 2 hrs at 37°C and then read immediately for 30 seconds with VIEWLUX® Imager (PerkinElmer) using a
20 luminescence program. To assess cytotoxicity of compounds, CC₅₀ values were generated by multiplexing the EnduRen-containing plates with CELLTITER-BLUE® (Promega cat # G8082). 3 µl of CELLTITER-BLUE® was added to each well and incubated for 8 hrs at 37°C. The fluorescence signal from each well was read, with an excitation wavelength at 525/10 nm and an emission wavelength of 598/10 nm,
25 using the VIEWLUX® Imager.

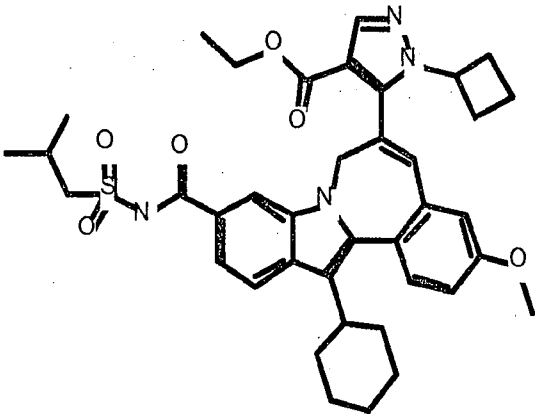
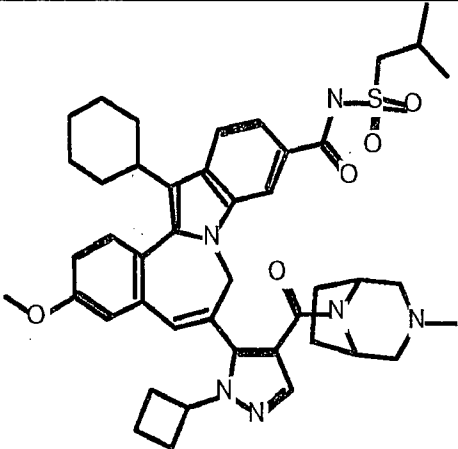
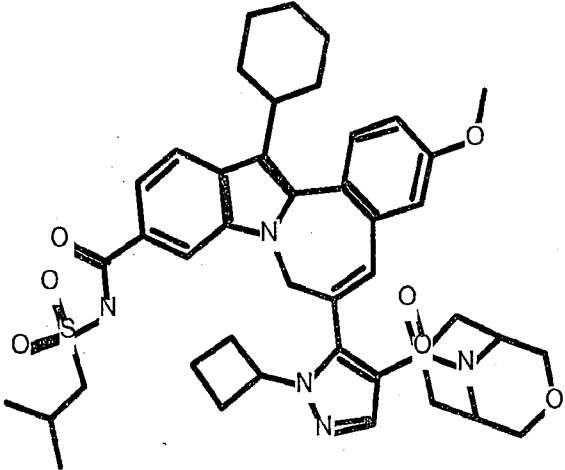
[00317] Representative data for compounds are reported in Table 1.

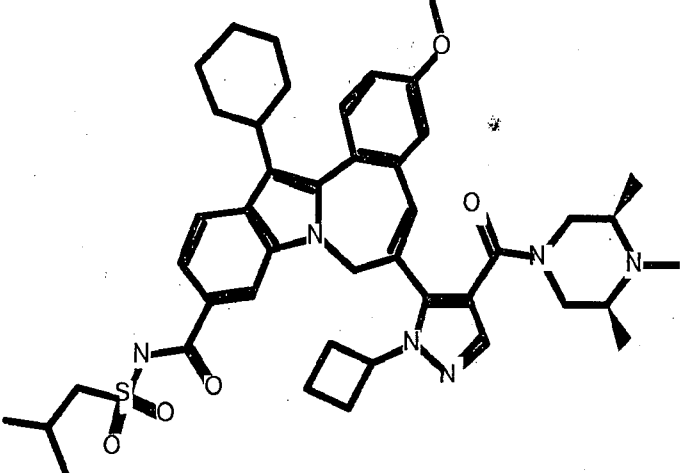
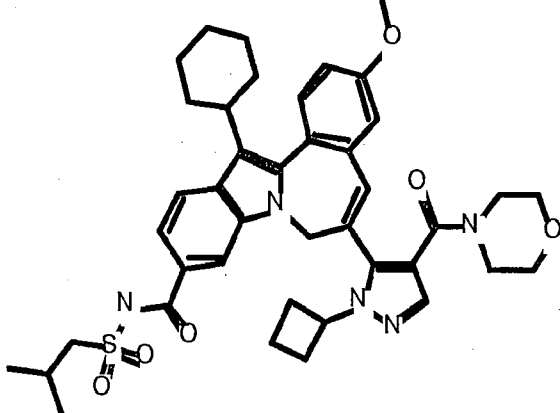
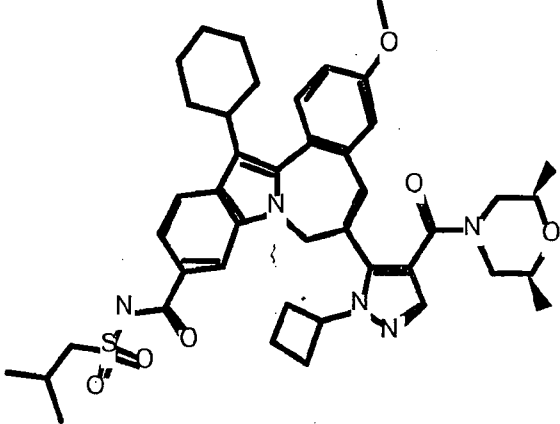
Table 1

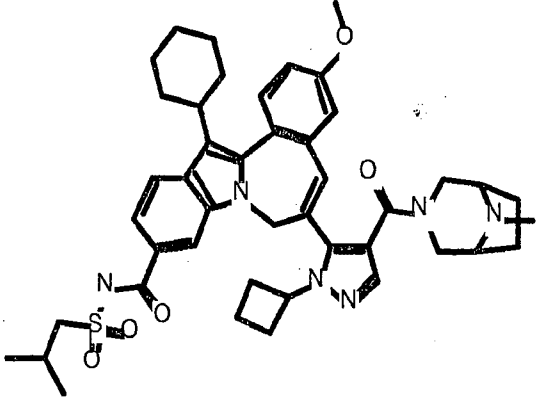
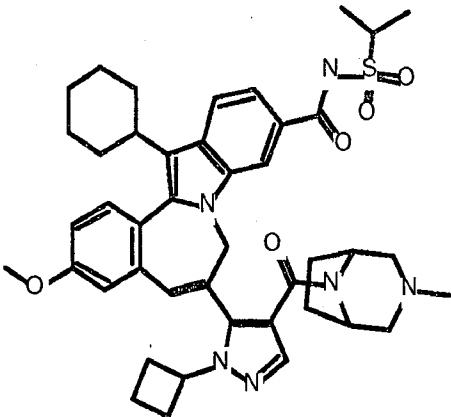
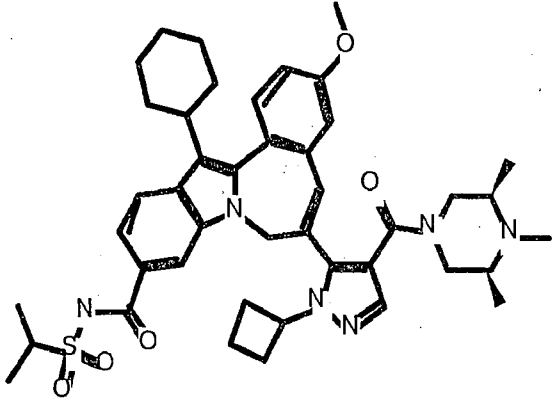
Structure	IC ₅₀ (µM)	EC ₅₀ (µM)
-----------	-----------------------	-----------------------

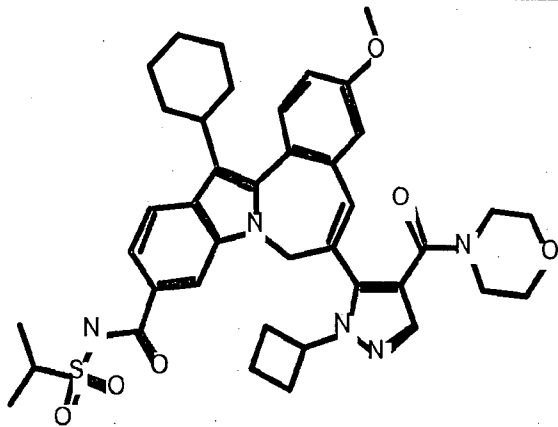
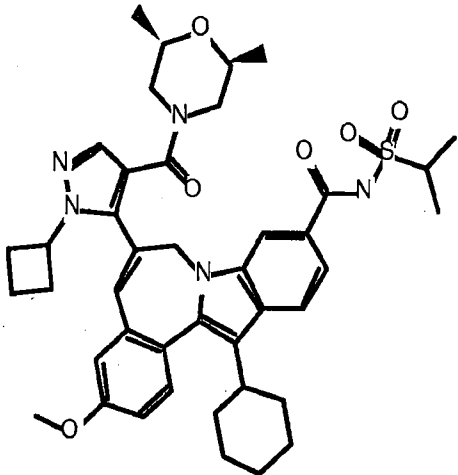
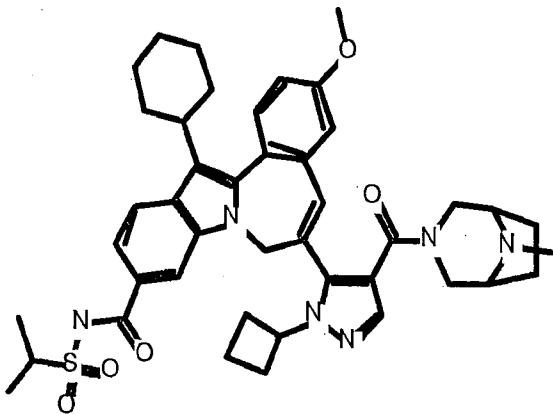
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

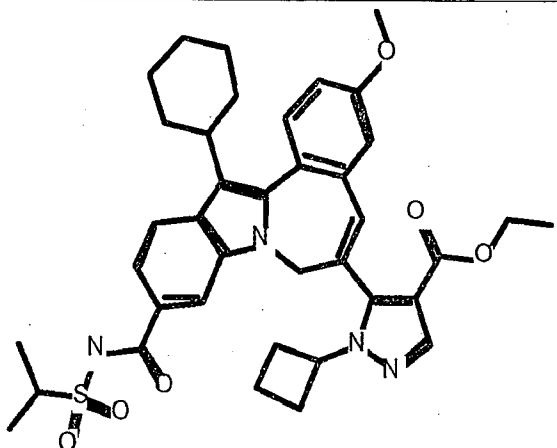
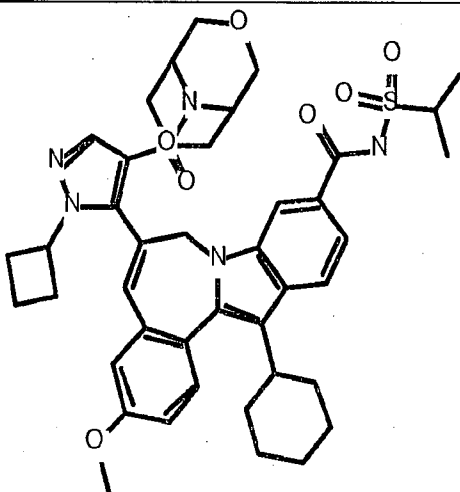
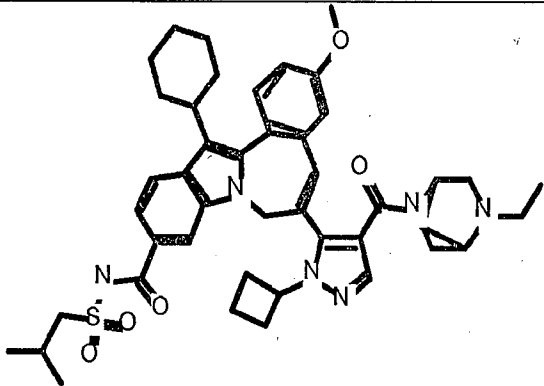
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	A	
	B	
	B	

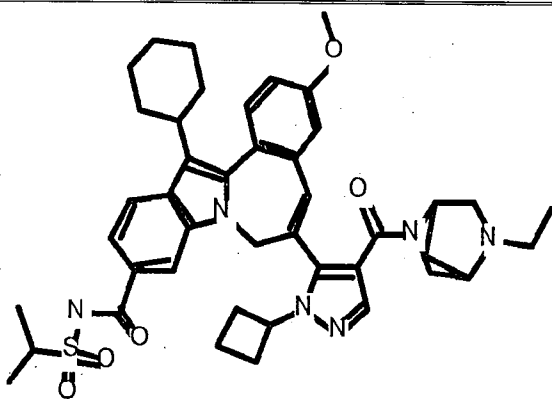
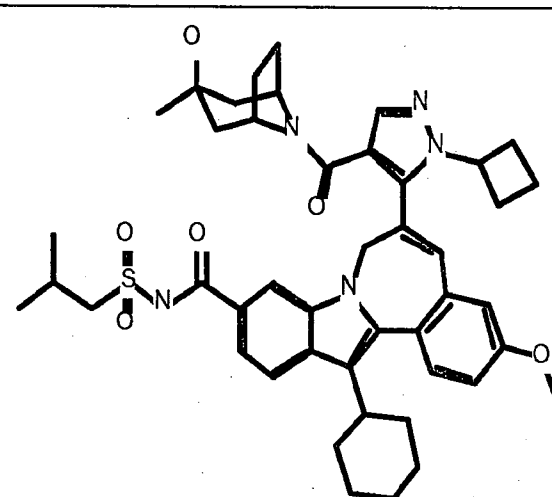
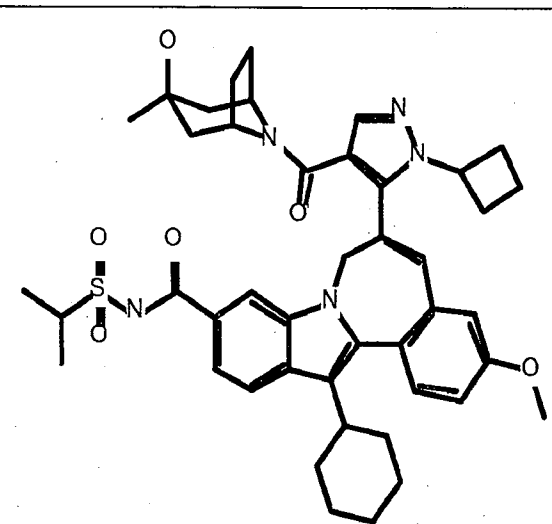
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	
	B 0.0033μM	B 0.0081μM
		B 0.0086μM

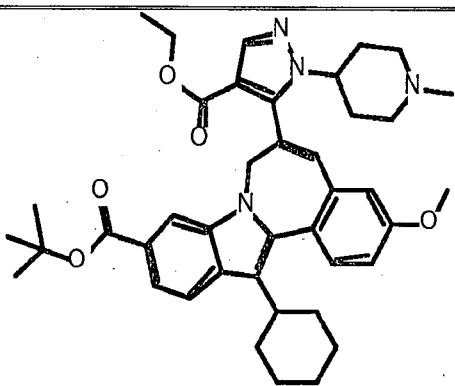
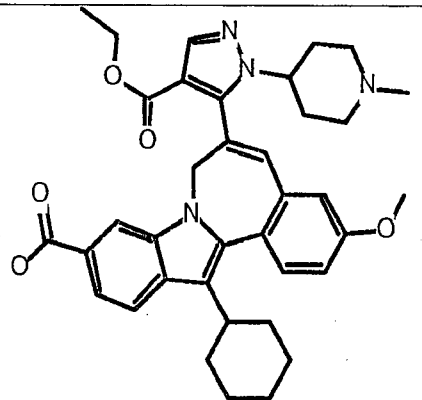
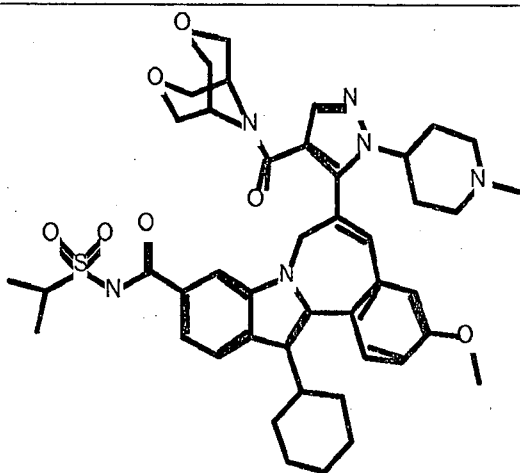
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

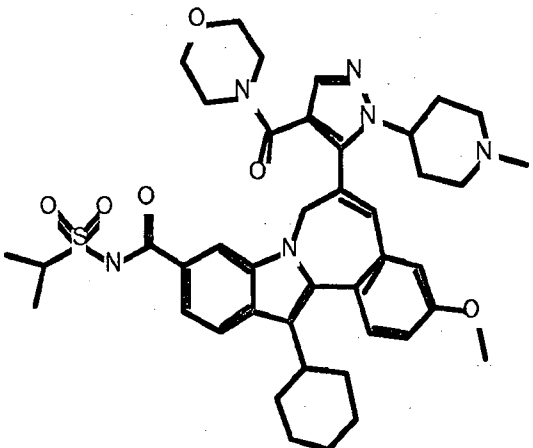
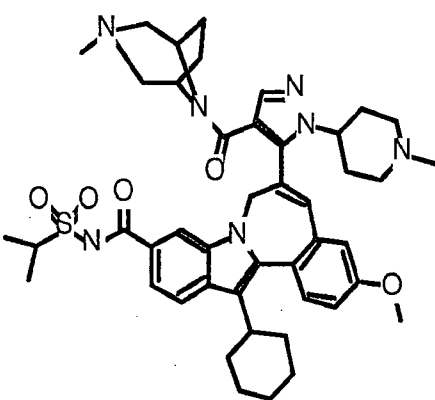
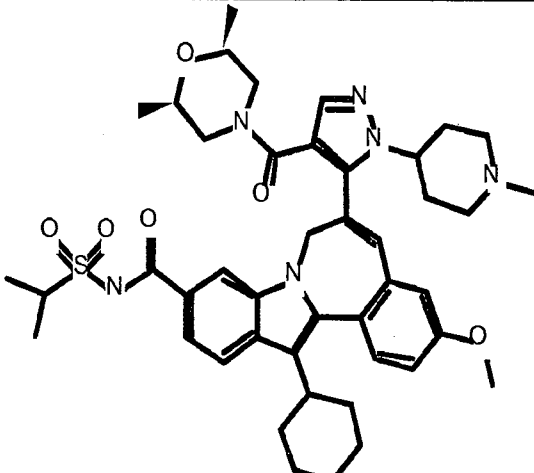
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

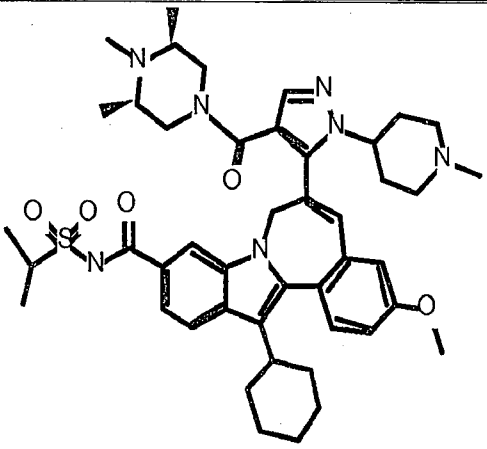
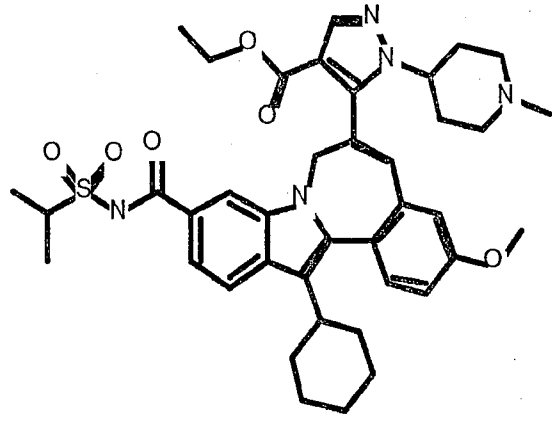
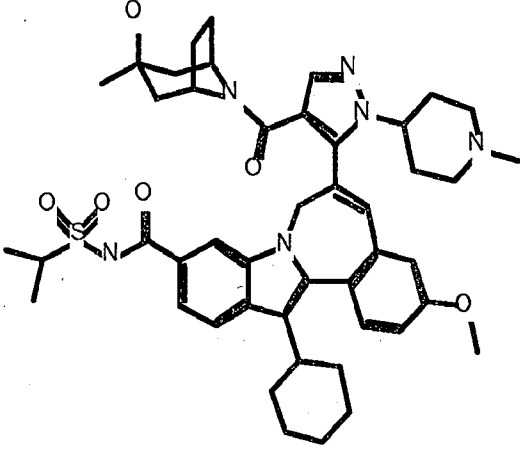
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

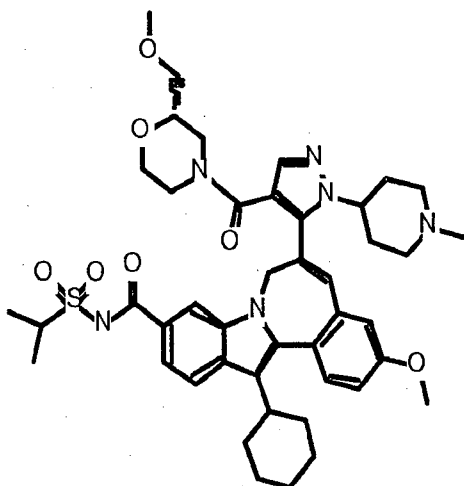
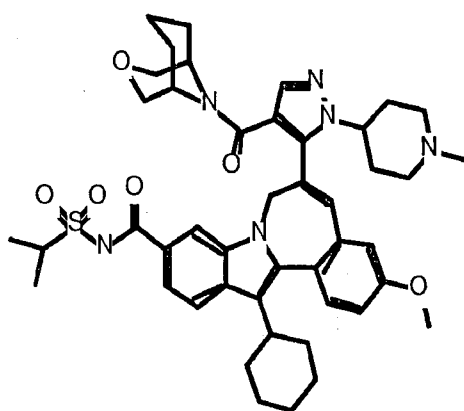
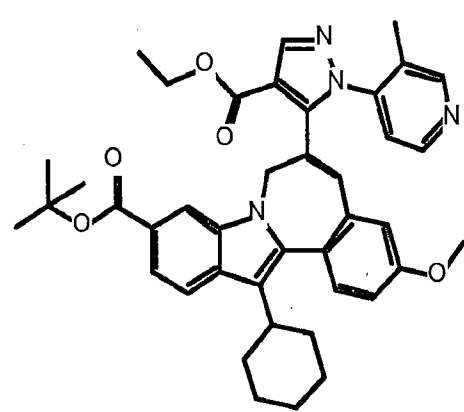
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	
	B	B
	B	B

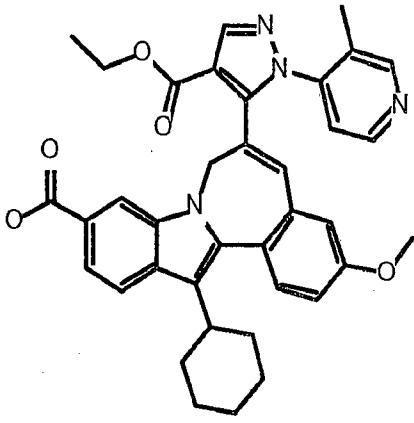
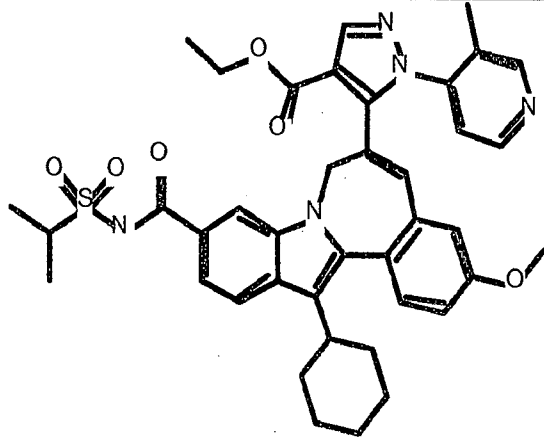
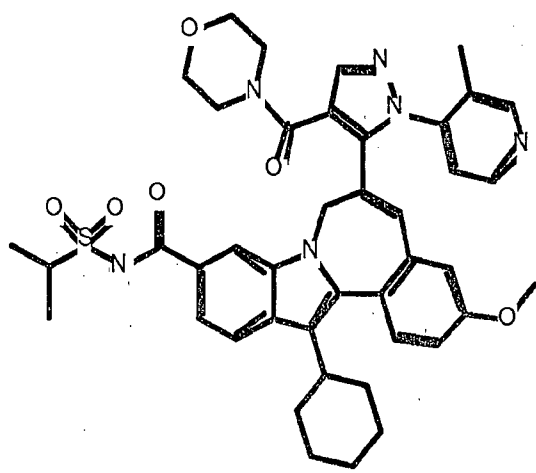
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

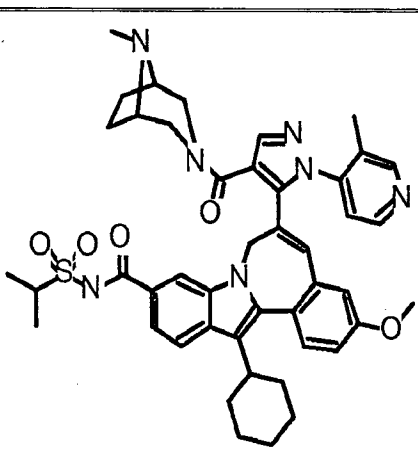
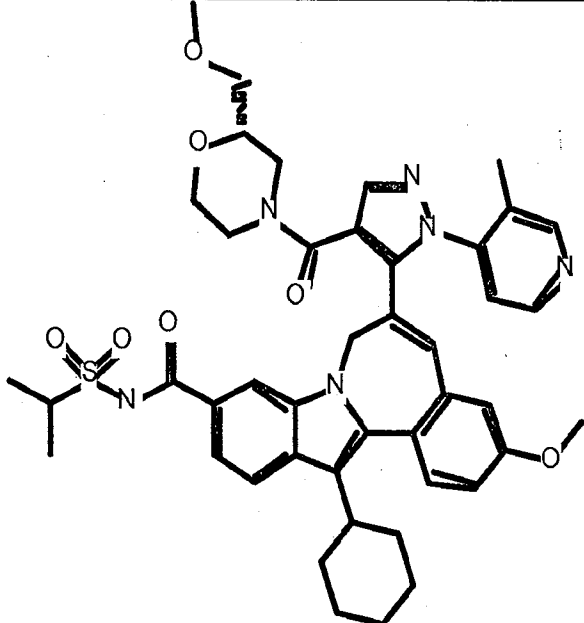
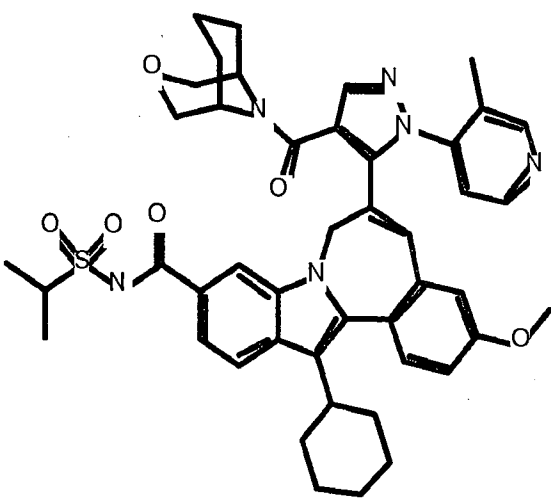
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
		
	B	B
	B 0.0075μM	B 0.13μM

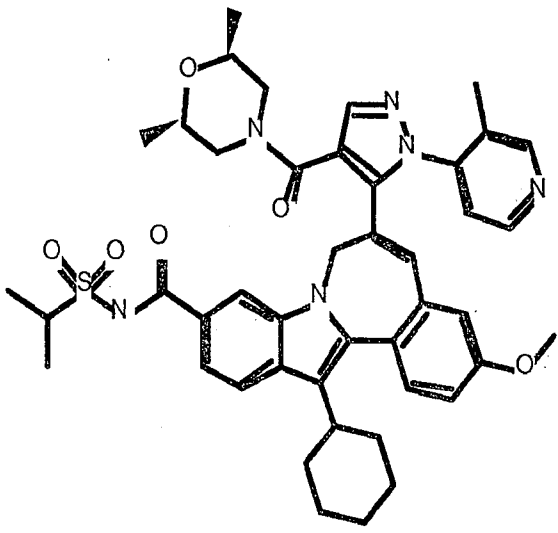
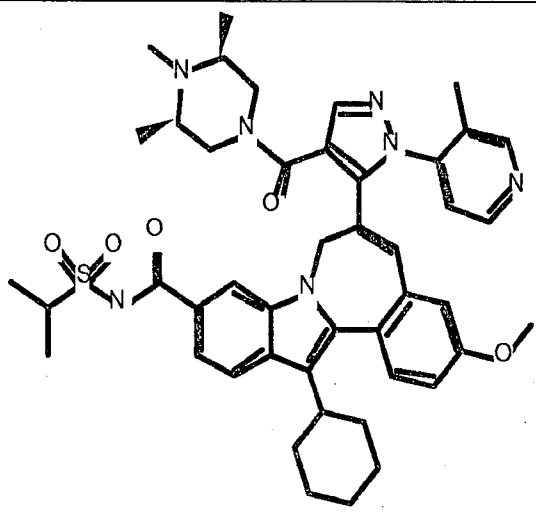
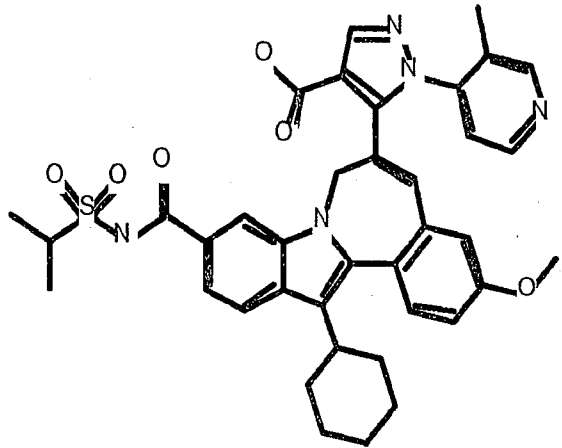
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B 0.0054μM	B 0.0055μM

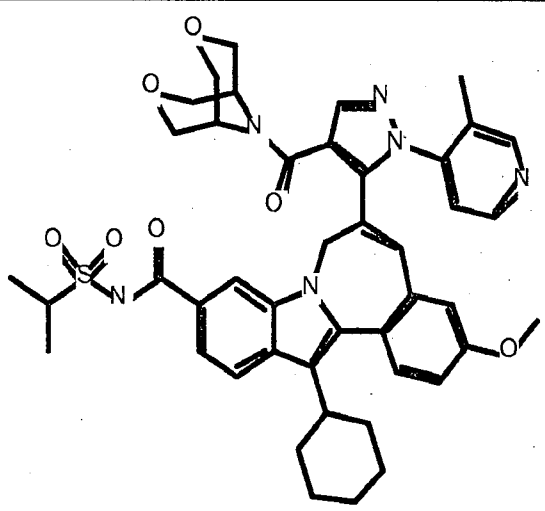
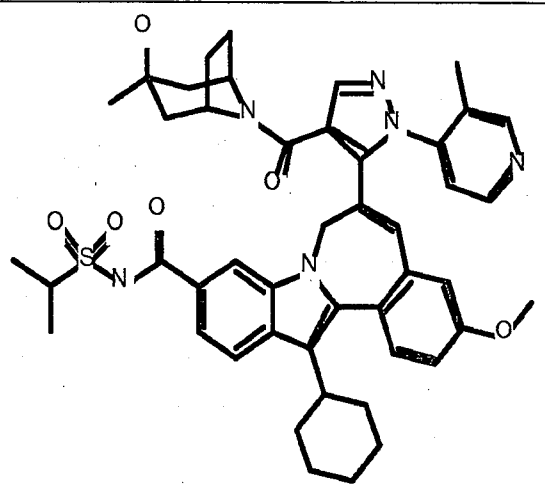
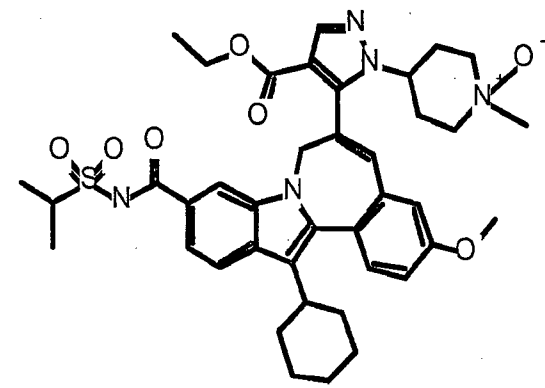
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B 0.096μM	B 0.01μM

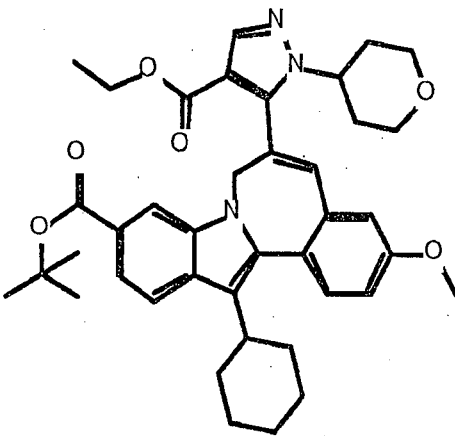
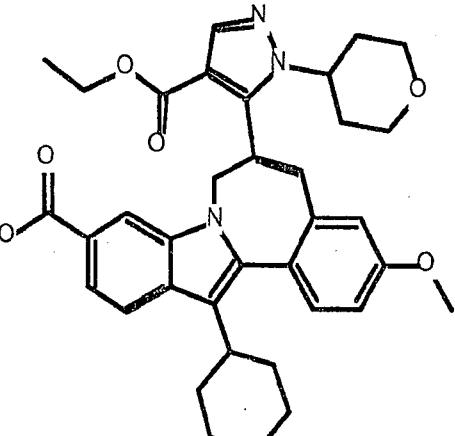
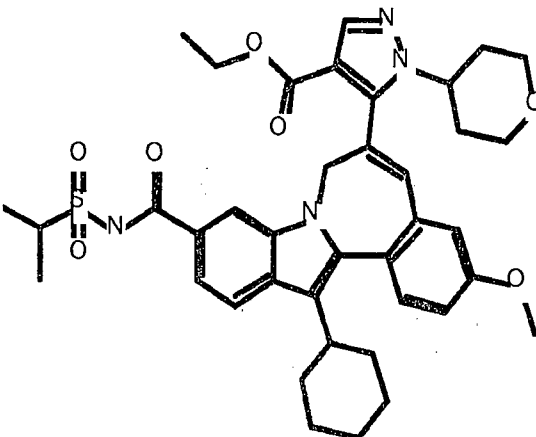
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
		

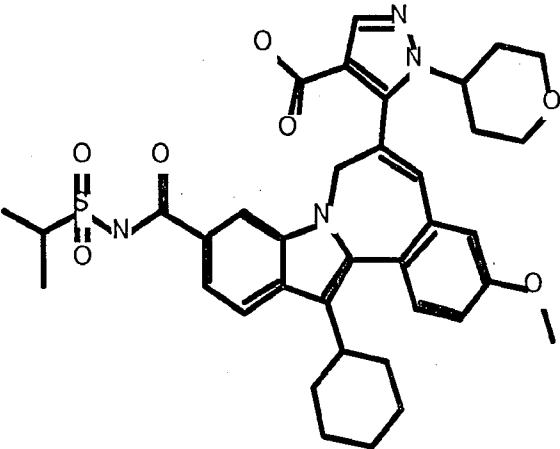
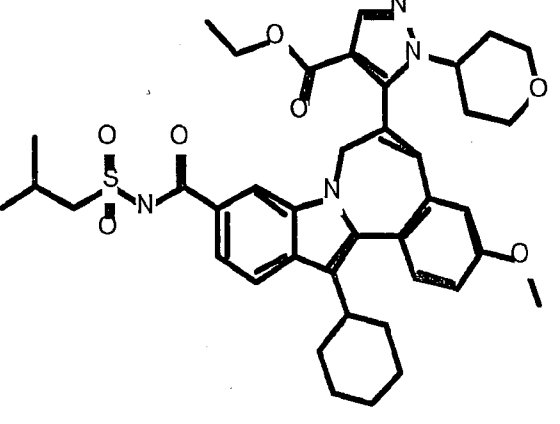
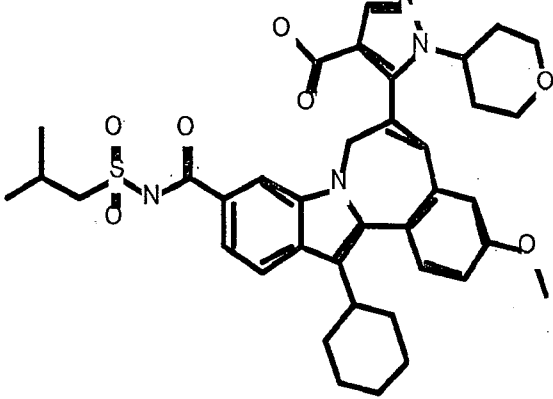
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

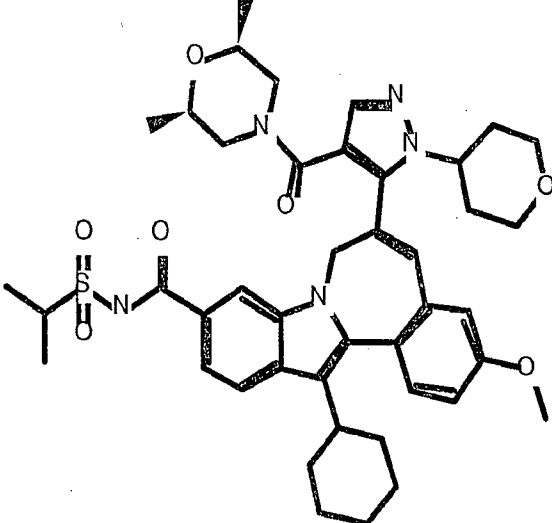
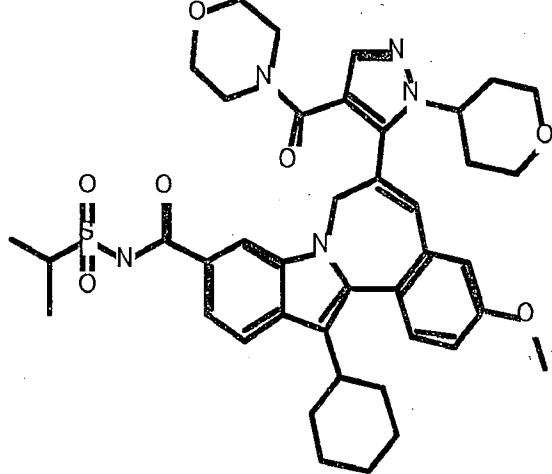
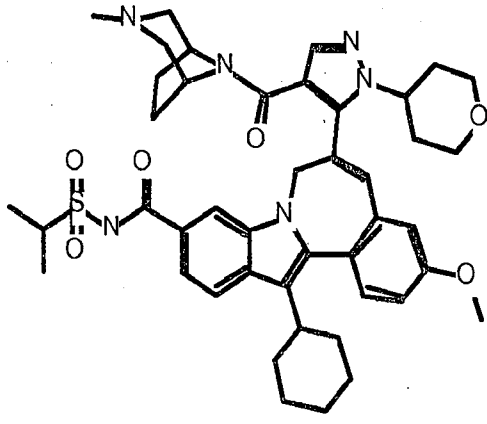
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B 0.0055μM	B 0.17μM
	B 0.0043μM	B 0.004μM

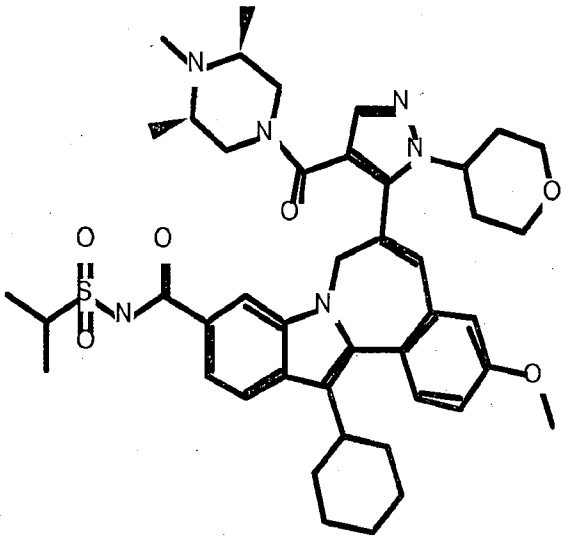
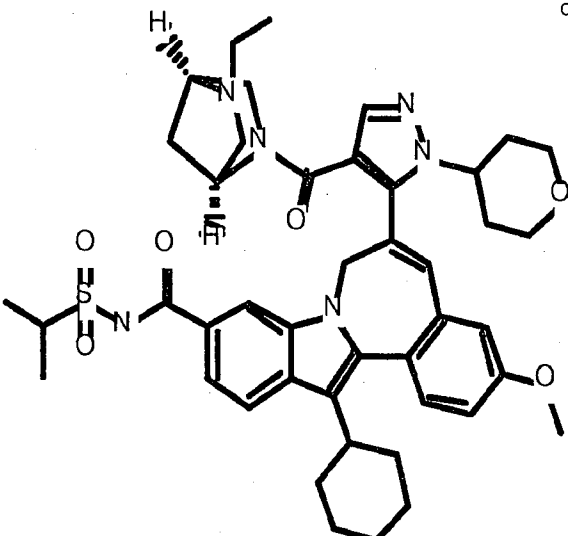
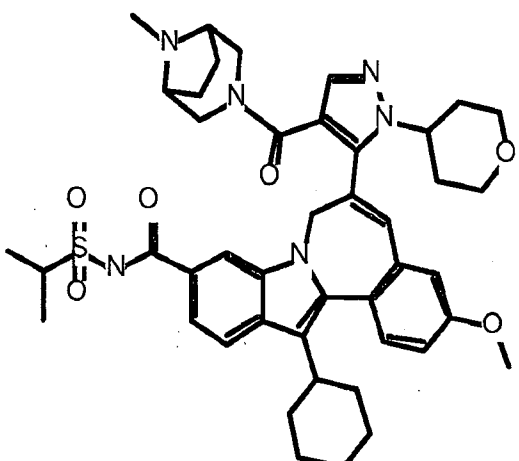
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
		

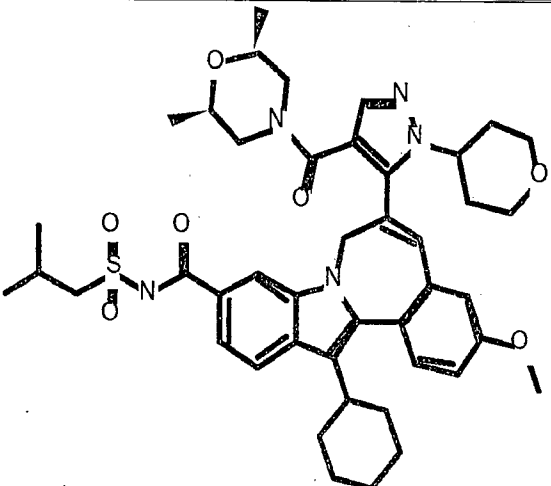
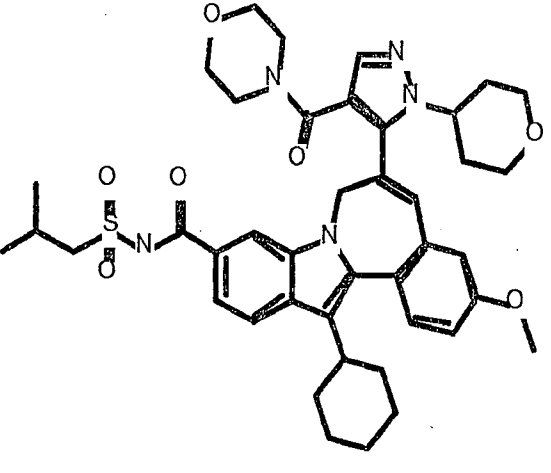
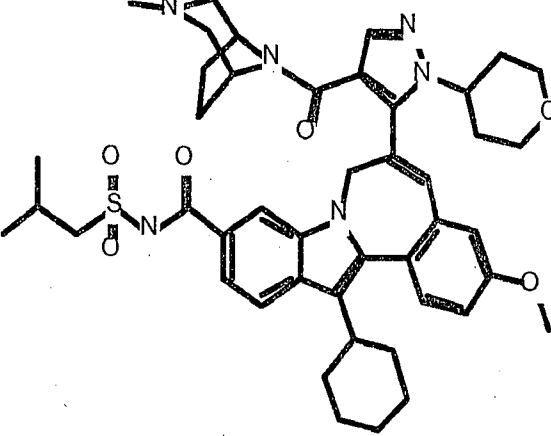
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B 0.0051μM	B 0.22μM

Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
		
	B	
	B	

Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	
	B	
	B	

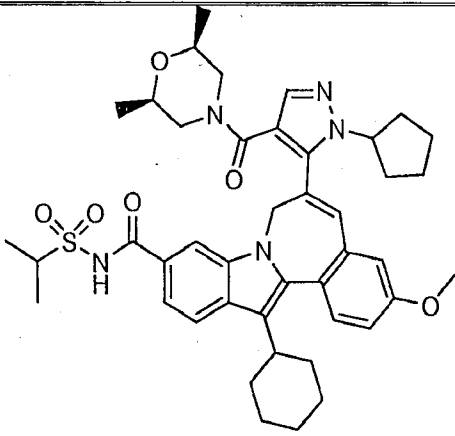
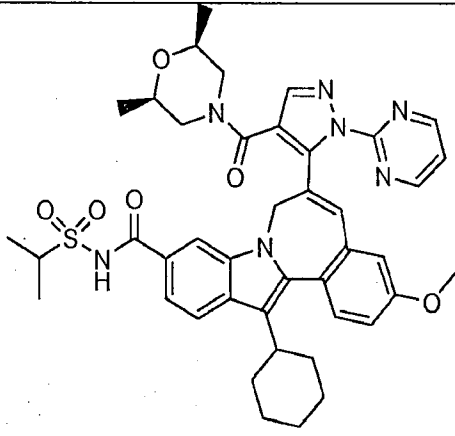
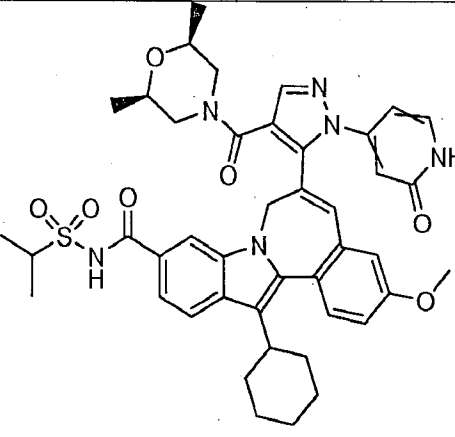
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B 0.0026μM	B 0.0089μM
	B	B
	B	B

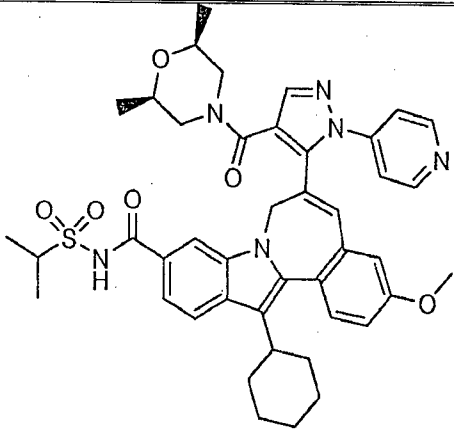
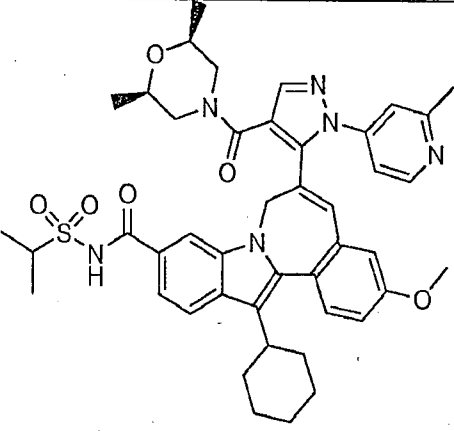
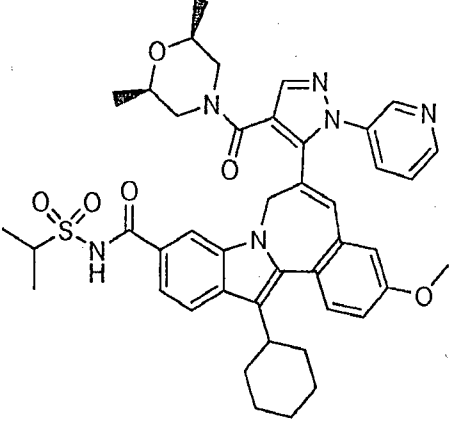
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
Chiral 	B	B
	B	B

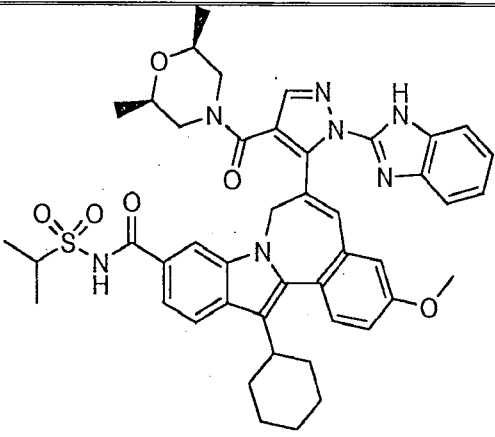
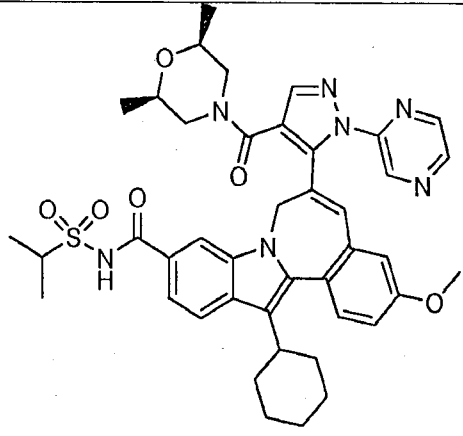
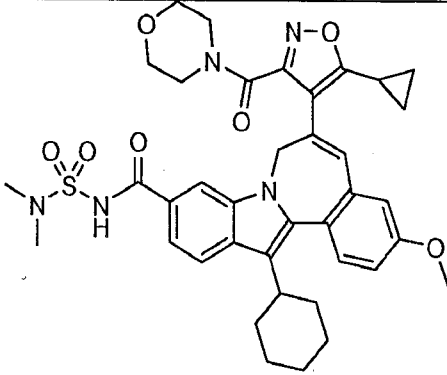
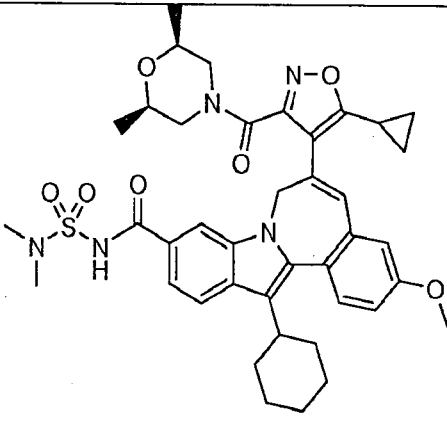
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B 0.0042μM	B 0.0084μM
	B	B

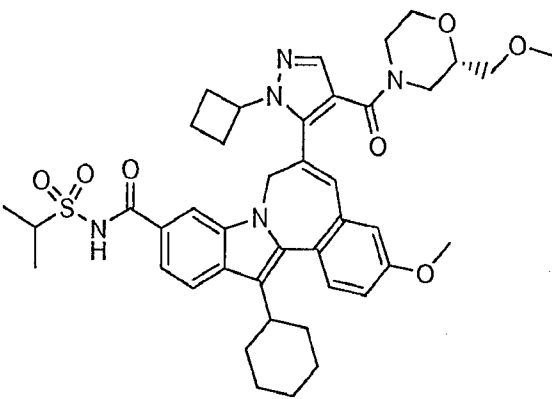
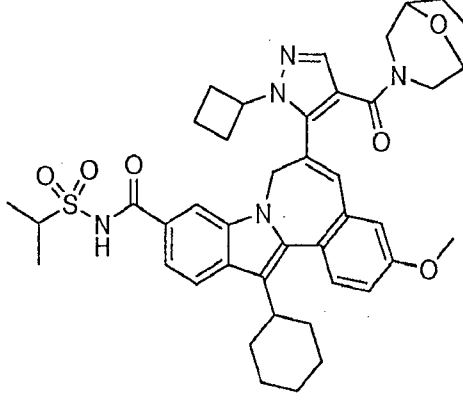
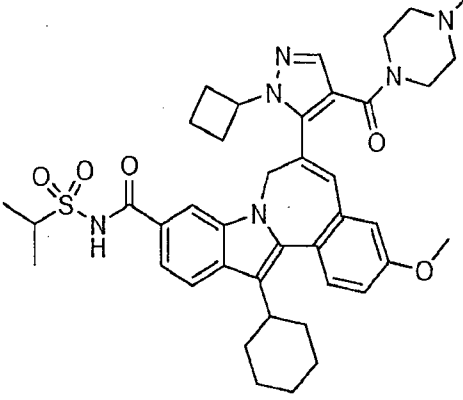
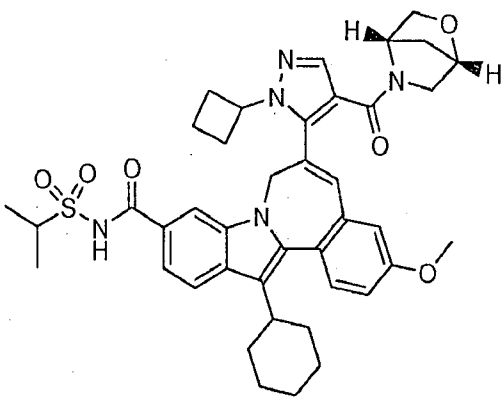
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

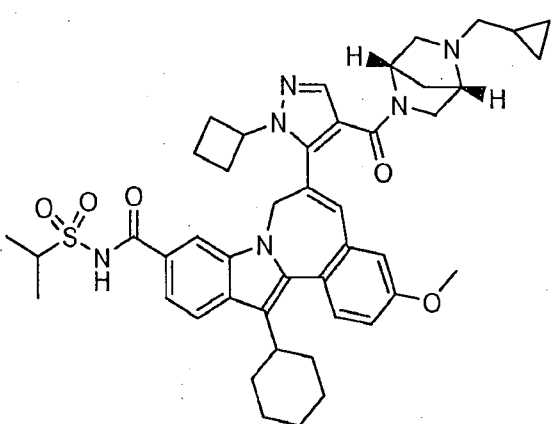
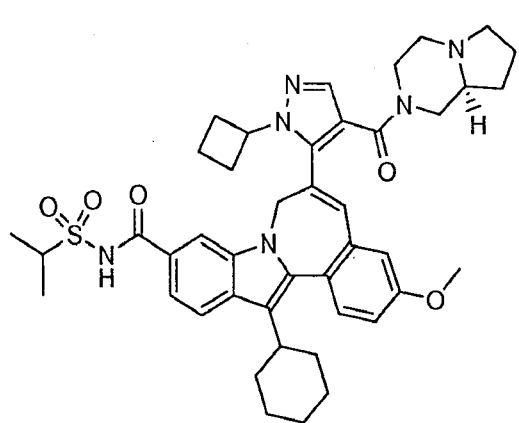
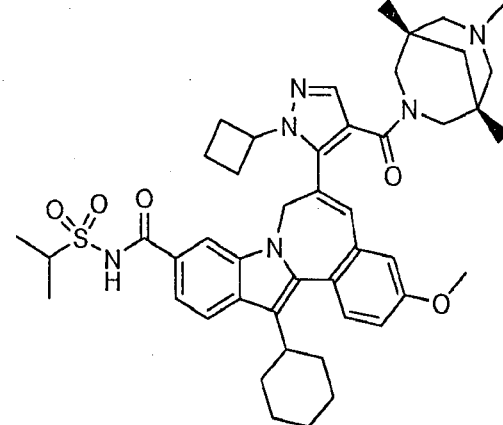
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

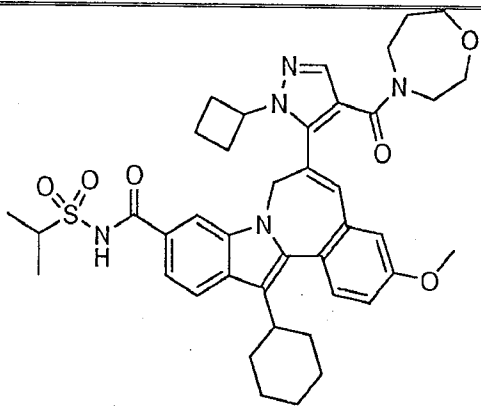
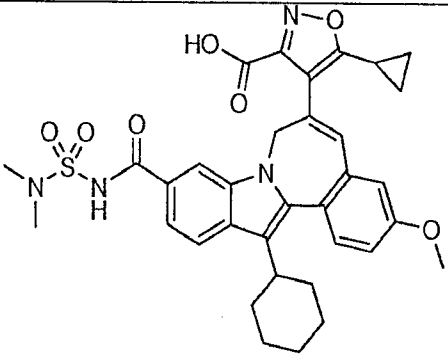
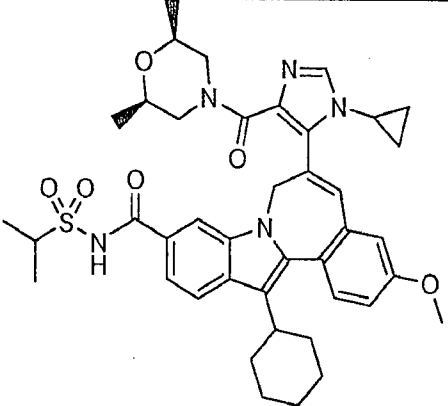
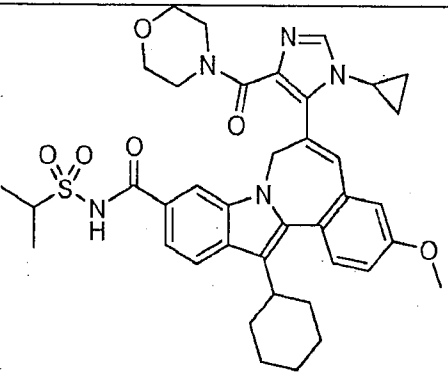
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B 0.0089μM	F >1.0μM

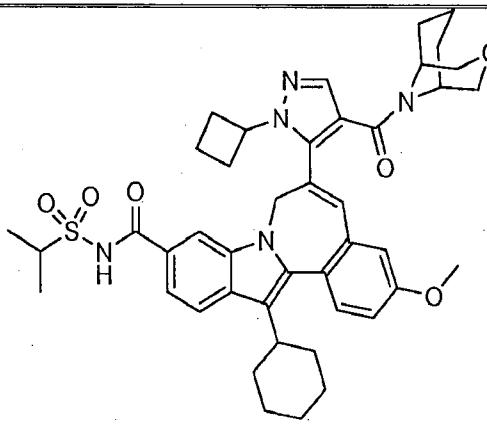
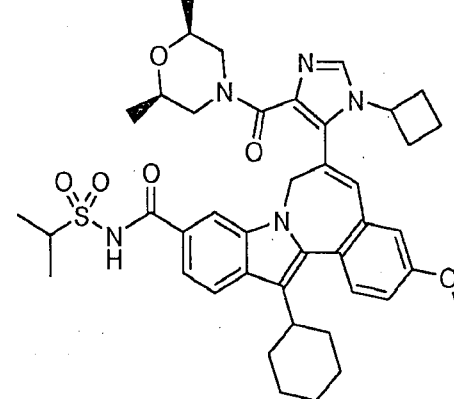
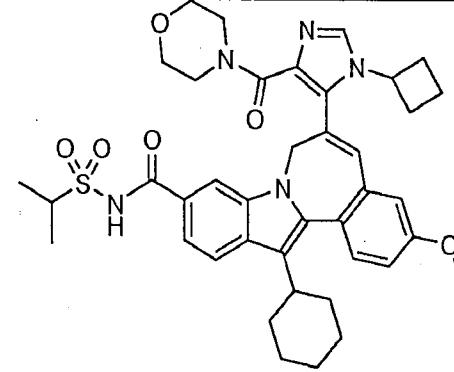
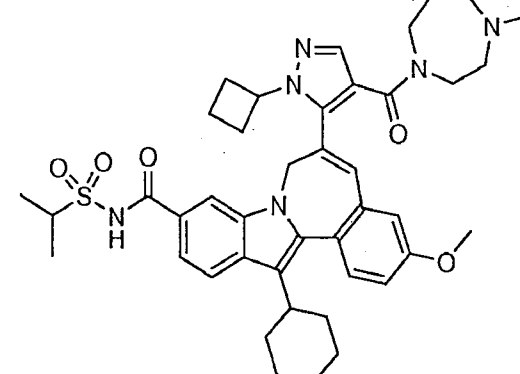
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

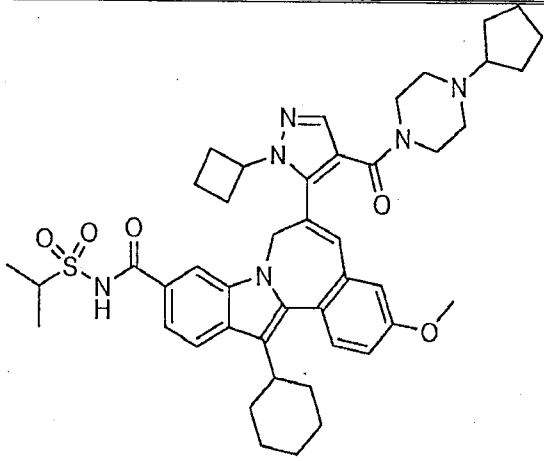
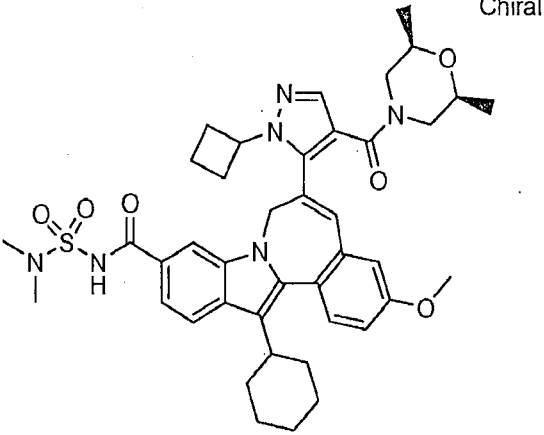
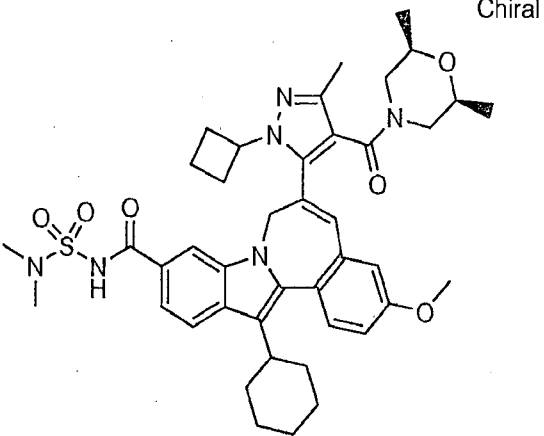
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B 0.009μM	B 0.15μM
	B	B
	B	B
	B	B

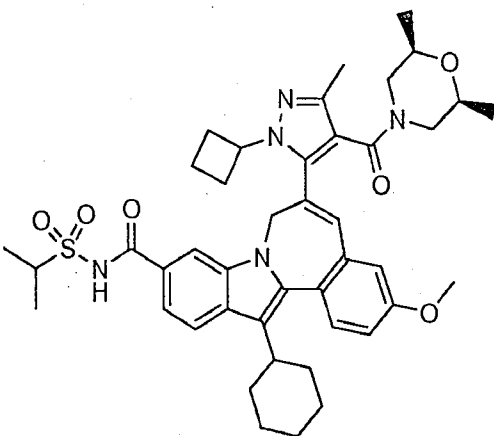
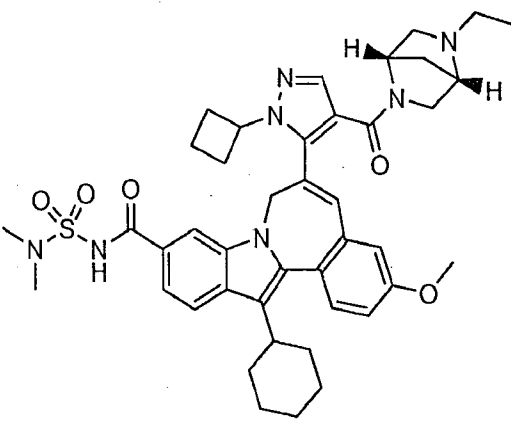
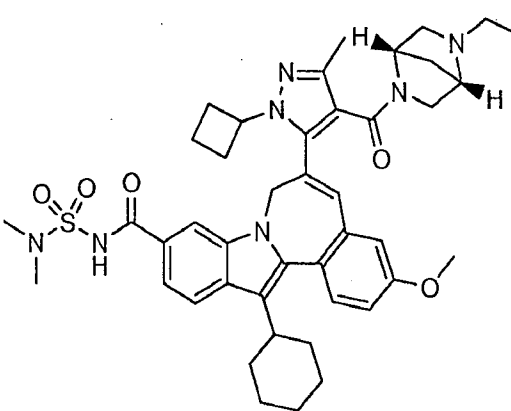
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
Chiral 	B	B
	B 0.0039μM	B 0.01μM
	B	B
Chiral 	B 0.0054μM	B 0.03μM

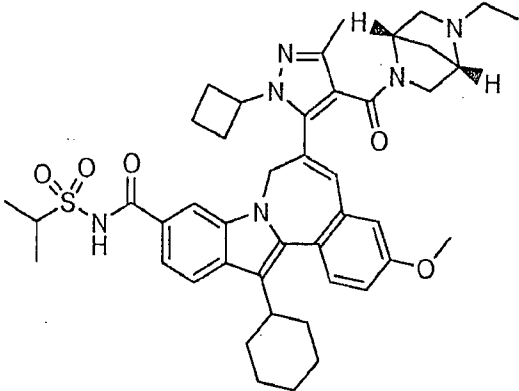
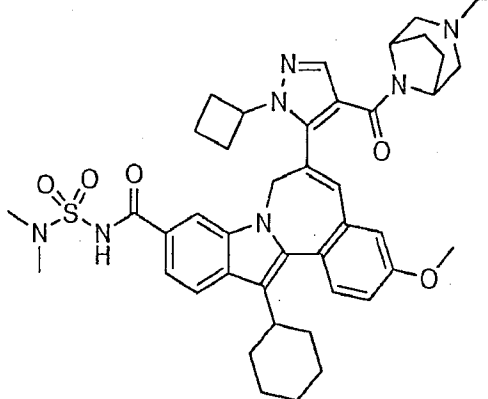
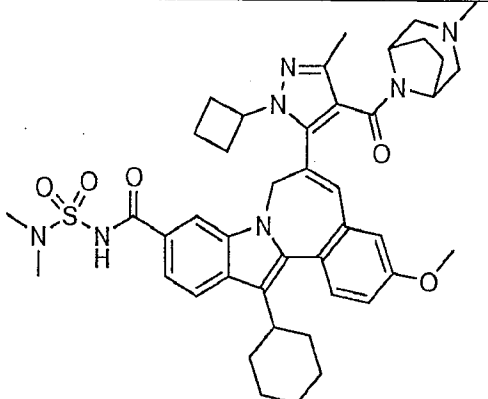
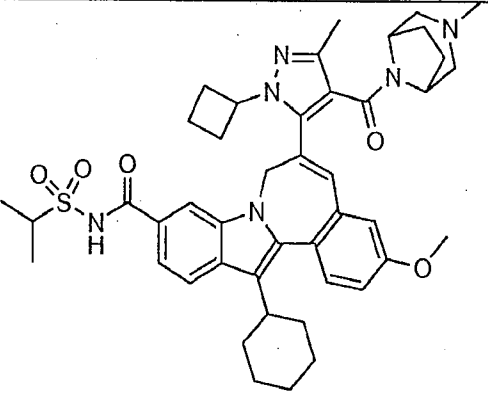
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
Chiral 	B	B
Chiral 	B	B
	B	B

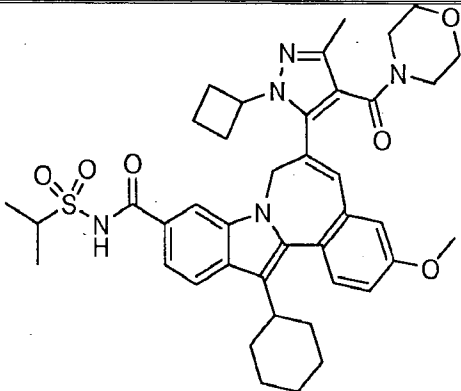
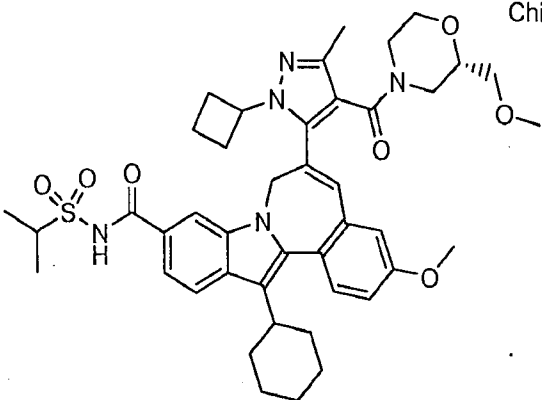
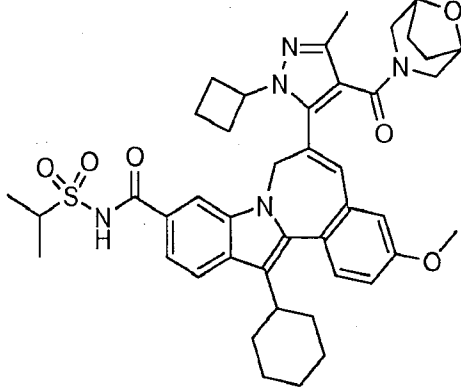
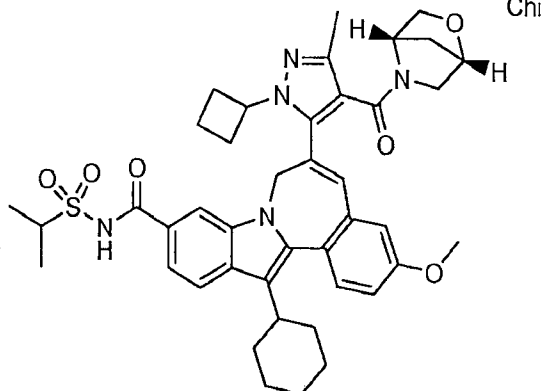
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B 0.0054μM	B 0.0076μM
		B
	B	B
	B	B

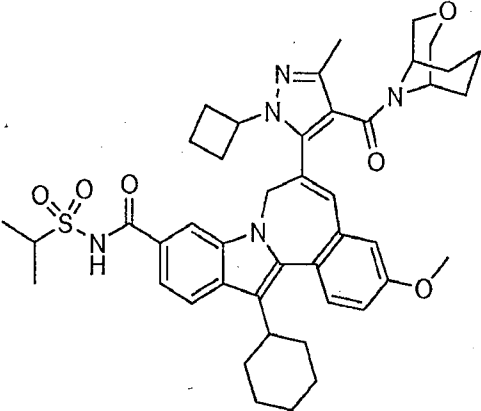
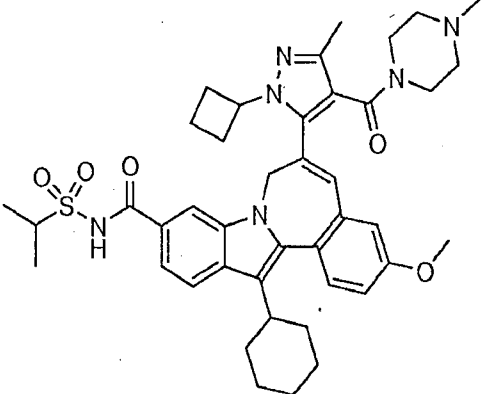
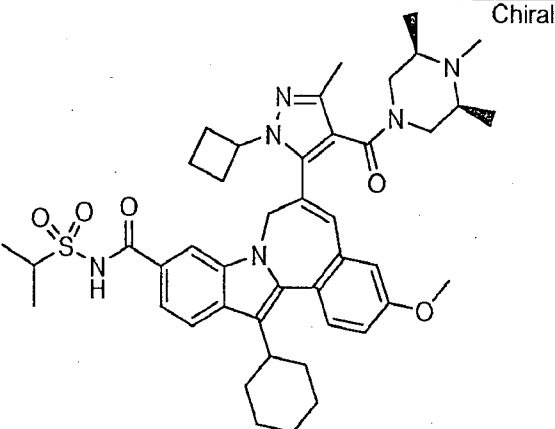
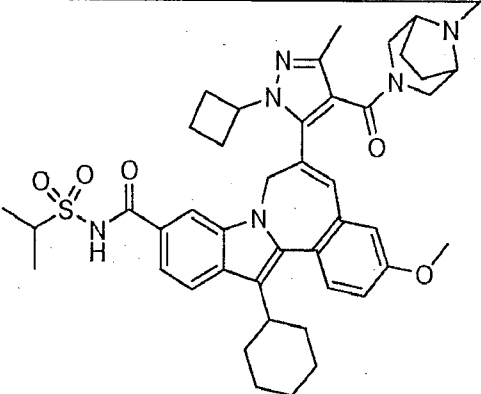
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B 0.0097μM	B 0.07μM
	B	

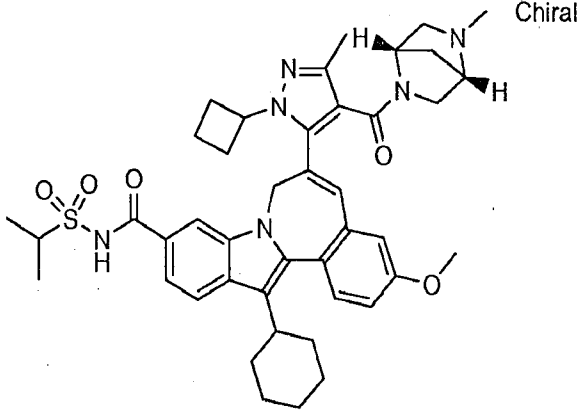
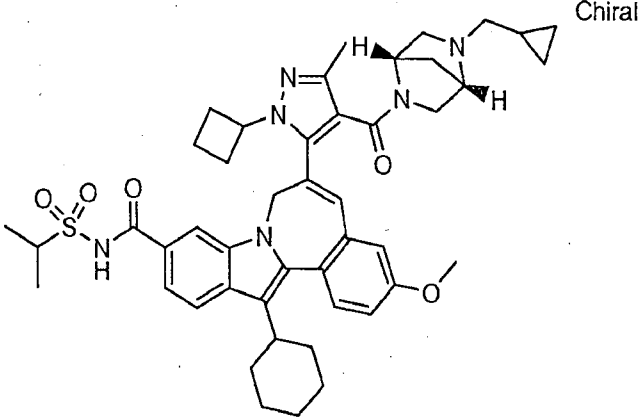
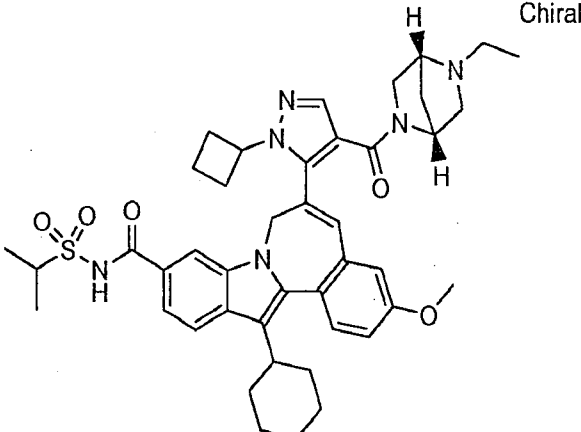
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
 Chiral	B	B
 Chiral	B	B

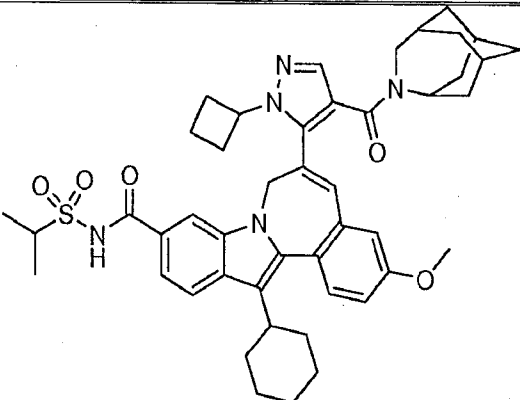
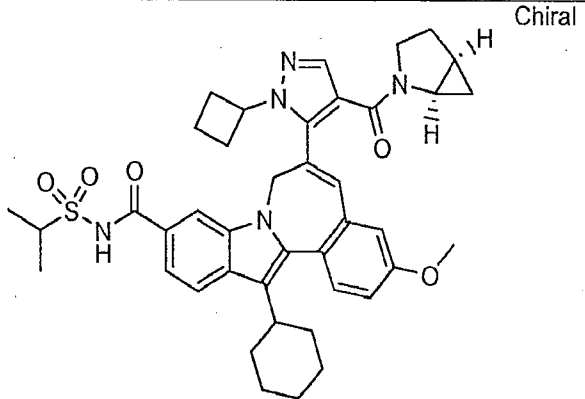
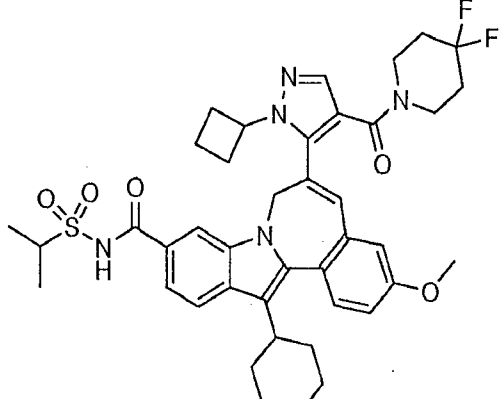
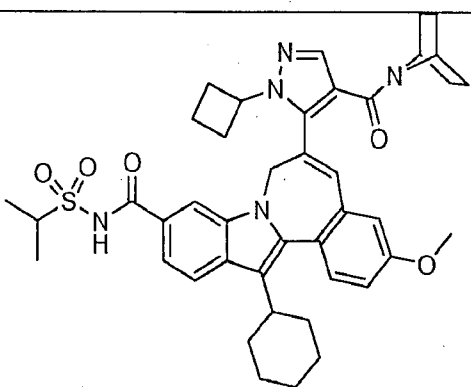
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
 Chiral	B 0.0064μM	B 0.01μM
 Chiral	B	B
 Chiral	B 0.0034μM	B 0.01μM

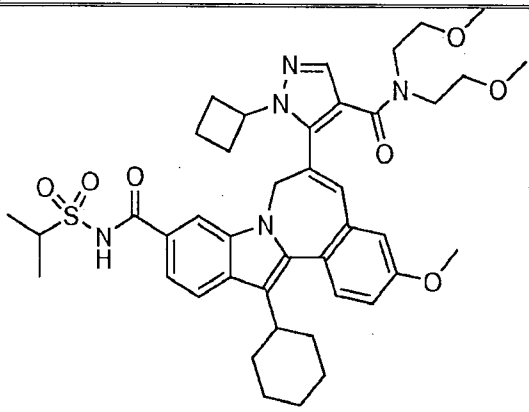
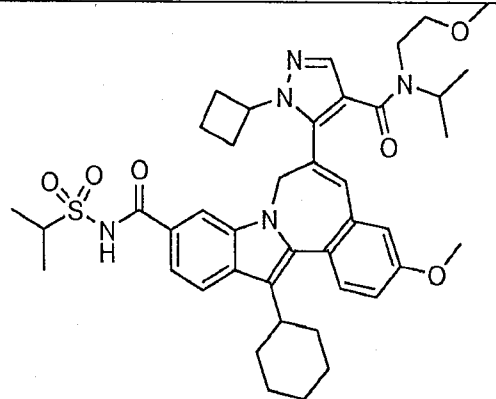
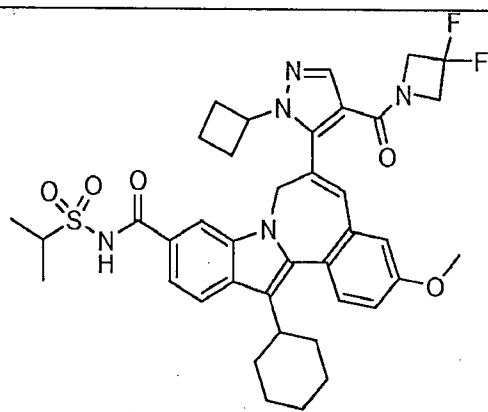
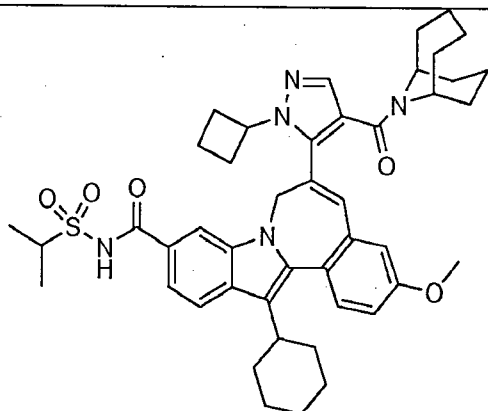
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
Chiral 	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

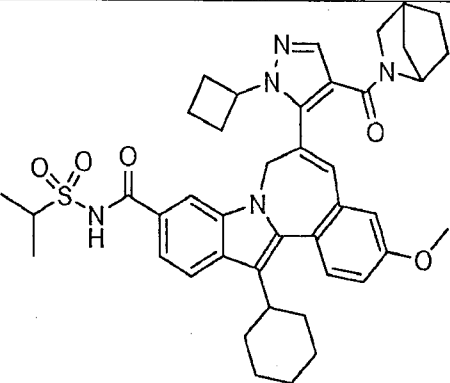
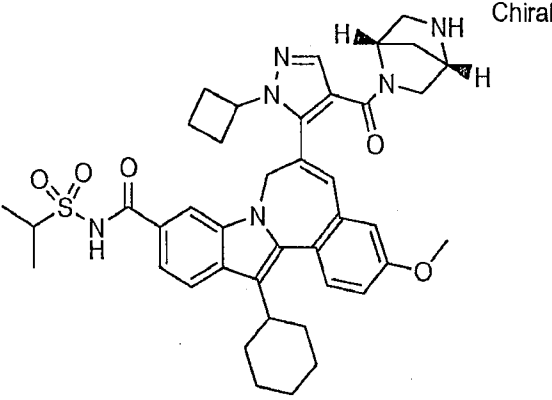
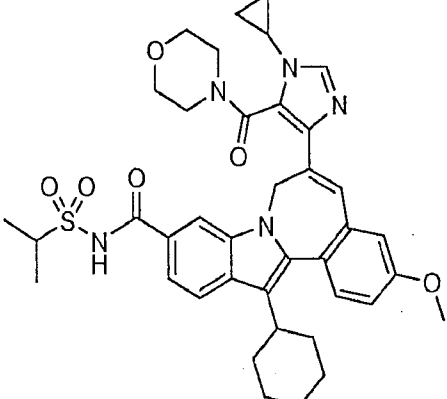
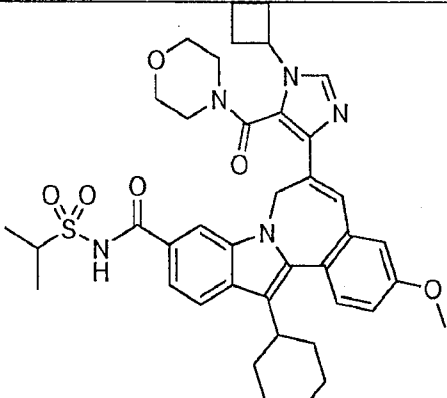
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
 Chiral	B	B
	B	B
 Chiral	B	B

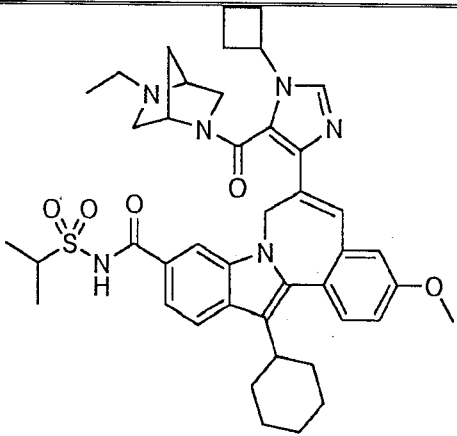
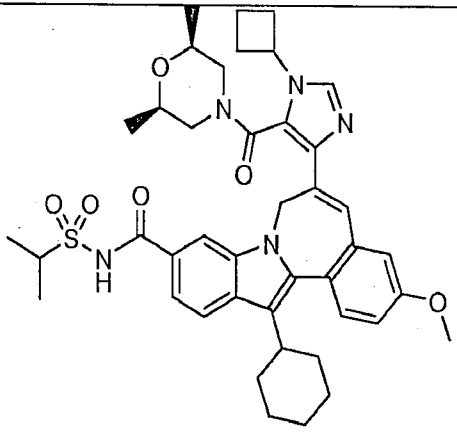
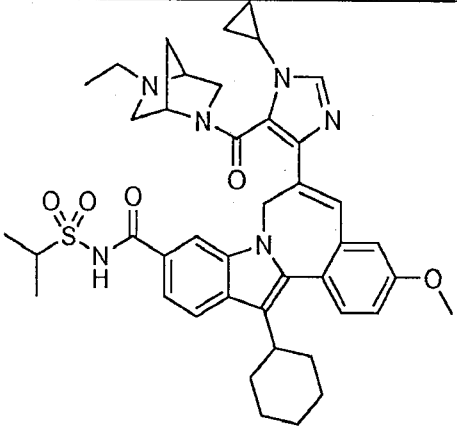
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

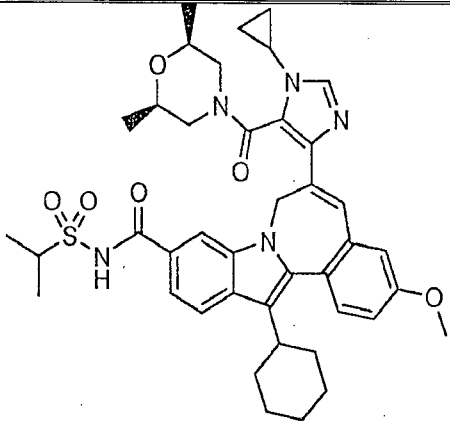
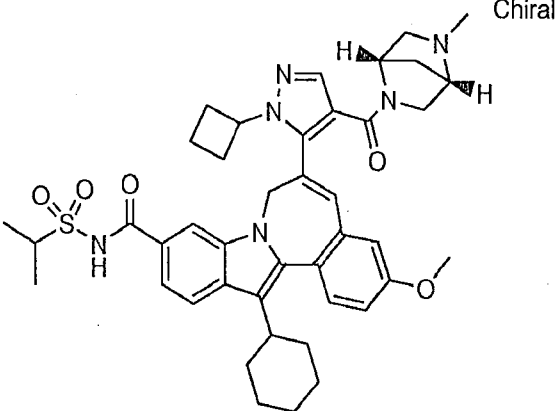
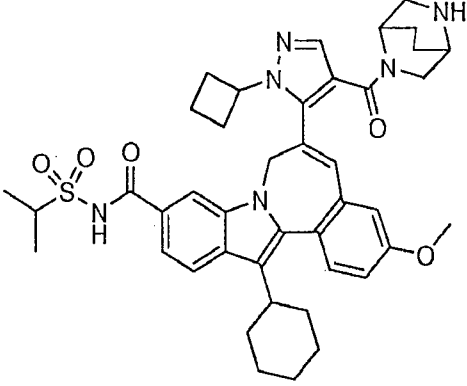
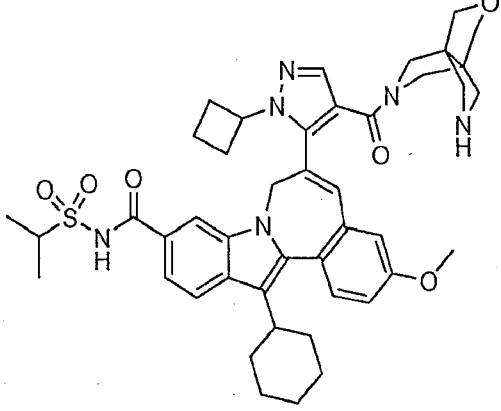
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
 Chiral	B	B
 Chiral	B	B
 Chiral	B	B

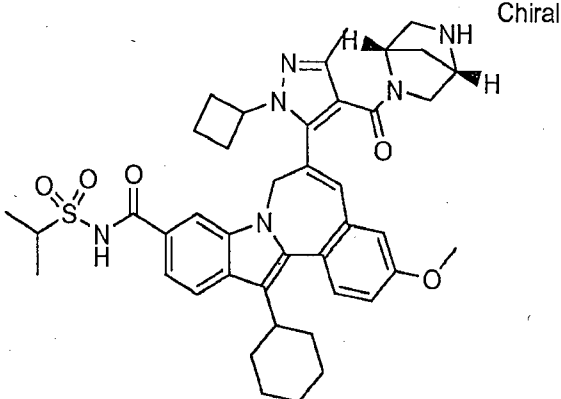
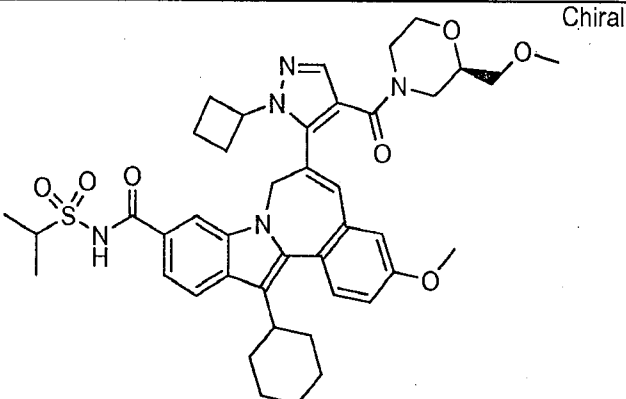
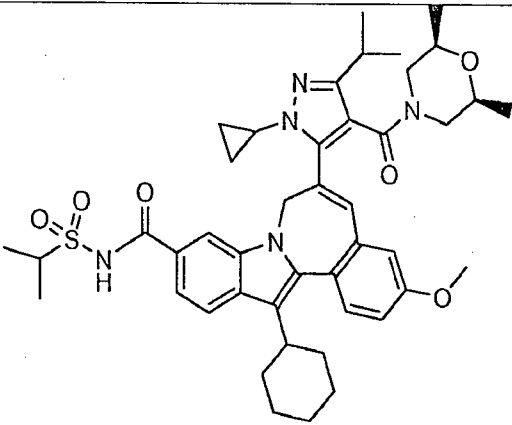
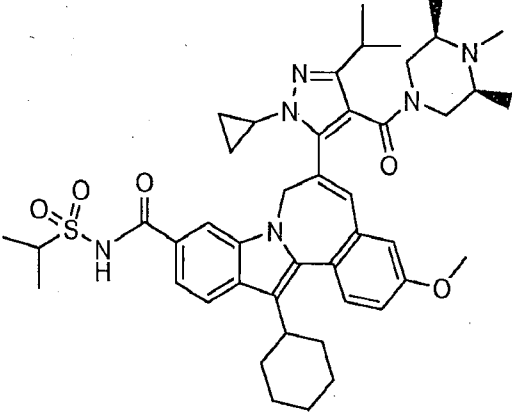
Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
 Chiral	B	B
	B	B
	B	B

Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B 0.007μM	B 0.4μM

Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
 Chiral	B	B
	B 0.0024μM	B 0.0088μM
	B 0.0018μM	B 0.009μM

Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	

Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
		B
 Chiral	B	B
 NH		B
		B 0.35μM

Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
 Chiral	G	B
 Chiral	G <0.0017μM	B 0.01
		B*
		B*

Structure	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
		B*
		B*

A>0.5 μM; B 0.0017 μM – 0.5 μM; C <0.02 μM but an exact value was not determined; D>0.04 μM but an exact value was not determined; E<0.07 μM but an exact value was not determined; F>1.0 μM; G<0.0017 μM but an exact value was not determined; * These values were determined similarly but with a 1a replicon. IC₅₀ values were determined using the preincubation protocol. EC₅₀ values were determined using one of the methods described in the procedures.

Pharmaceutical Compositions and Methods of Treatment

[00318] The compounds demonstrate activity against HCV NS5B and can be useful in treating HCV and HCV infection. Therefore, another aspect of the invention is a composition comprising a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

[00319] Another aspect of the invention is the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment of hepatitis C.

- [00320] Another aspect of the invention is a composition further comprising a compound having anti-HCV activity.
- [00321] Another aspect of the invention is a composition where the compound having anti-HCV activity is an interferon. Another aspect of the invention is where
5 the interferon is selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, consensus interferon, interferon alpha 2A, and lymphoblastoid interferon tau.
- [00322] Another aspect of the invention is a composition where the compound having anti-HCV activity is a cyclosporin. Another aspect of the invention is where the cyclosporin is cyclosporin A.
- 10 [00323] Another aspect of the invention is a composition where the compound having anti-HCV activity is selected from the group consisting of interleukin 2, interleukin 6, interleukin 12, a compound that enhances the development of a type 1 helper T cell response, interfering RNA, anti-sense RNA, Imiqimod, ribavirin, an inosine 5'-monophosphate dehydrogenase inhibitor, amantadine, and rimantadine.
- 15 [00324] Another aspect of the invention is a composition where the compound having anti-HCV activity is effective to inhibit the function of a target selected from HCV metalloprotease, HCV serine protease, HCV polymerase, HCV helicase, HCV NS4B protein, HCV entry, HCV assembly, HCV egress, HCV NS5A protein, IMPDH, and a nucleoside analog for the treatment of an HCV infection.
- 20 [00325] Another aspect of the invention is a composition comprising a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable carrier, and an interferon and ribavirin.
- [00326] Another aspect of the invention is a method of inhibiting the function of the HCV replicon comprising contacting the HCV replicon with a compound of
25 formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- [00327] Another aspect of the invention is a method of inhibiting the function of the HCV NS5B protein comprising contacting the HCV NS5B protein with a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- [00328] Another aspect of the invention is a method of treating an HCV infection
30 in a patient comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In another embodiment the compound is effective to inhibit the function of the HCV replicon.

In another embodiment the compound is effective to inhibit the function of the HCV NS5B protein.

5 [00329] Another aspect of the invention is a method of treating an HCV infection in a patient comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in conjunction with (prior to, after, or concurrently) another compound having anti-HCV activity.

[00330] Another aspect of the invention is the method where the other compound having anti-HCV activity is an interferon.

10 [00331] Another aspect of the invention is the method where the interferon is selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, consensus interferon, interferon alpha 2A, and lymphoblastoid interferon tau.

[00332] Another aspect of the invention is the method where the other compound having anti-HCV activity is a cyclosporin.

15 [00333] Another aspect of the invention is the method where the cyclosporin is cyclosporin A.

[00334] Another aspect of the invention is the method where the other compound having anti-HCV activity is selected from interleukin 2, interleukin 6, interleukin 12, a compound that enhances the development of a type 1 helper T cell response, 20 interfering RNA, anti-sense RNA, Imiquimod, ribavirin, an inosine 5'-monophosphate dehydrogenase inhibitor, amantadine, and rimantadine.

[00335] Another aspect of the invention is the method where the other compound having anti-HCV activity is effective to inhibit the function of a target selected from the group consisting of HCV metalloprotease, HCV serine protease, HCV 25 polymerase, HCV helicase, HCV NS4B protein, HCV entry, HCV assembly, HCV egress, HCV NS5A protein, IMPDH, and a nucleoside analog for the treatment of an HCV infection.

[00336] Another aspect of the invention is the method where the other compound having anti-HCV activity is effective to inhibit the function of target in the HCV life 30 cycle other than the HCV NS5B protein.

[00337] "Therapeutically effective" means the amount of agent required to provide a meaningful patient benefit as understood by practitioners in the field of hepatitis

and HCV infection. A therapeutically effective amount is that which is needed to provide a meaningful patient benefit.

[00338] "Patient" means a person infected with the HCV virus and suitable for therapy as understood by practitioners in the field of hepatitis and HCV infection.

5 [00339] "Treatment," "therapy," "regimen," "HCV infection," and related terms are used as understood by practitioners in the field of hepatitis and HCV infection.

[00340] The compounds of this invention are generally given as pharmaceutical compositions comprised of a therapeutically effective amount of a compound or its pharmaceutically acceptable salt and a pharmaceutically acceptable carrier and may
10 contain conventional excipients. Pharmaceutically acceptable carriers are those conventionally known carriers having acceptable safety profiles. Compositions encompass all common solid and liquid forms including for example capsules, tablets, lozenges, and powders as well as liquid suspensions, syrups, elixirs, and solutions. Compositions are made using common formulation techniques, and conventional
15 excipients (such as binding and wetting agents) and vehicles (such as water and alcohols) are generally used for compositions. See, for example, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).

[00341] Solid compositions are normally formulated in dosage units and
20 compositions providing from about 1 to 1000 mg of the active ingredient per dose are preferred. Some examples of dosages are 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, and 1000 mg. Generally, other agents will be present in a unit range similar to agents of that class used clinically. Typically, this is 0.25-1000 mg/unit.

[00342] Liquid compositions are usually in dosage unit ranges. Generally, the
25 liquid composition will be in a unit dosage range of 1-100 mg/mL. Some examples of dosages are 1 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL, and 100 mg/mL. Generally, other agents will be present in a unit range similar to agents of that class used clinically. Typically, this is 1-100 mg/mL.

[00343] The invention encompasses all conventional modes of administration; oral
30 and parenteral methods are preferred. Generally, the dosing regimen will be similar to other agents used clinically. Typically, the daily dose will be 1-100 mg/kg body weight daily. Generally, more compound is required orally and less parenterally.

The specific dosing regime, however, will be determined by a physician using sound medical judgment.

- [00344] The invention also encompasses methods where the compound is given in combination therapy. That is, the compound can be used in conjunction with, but separately from, other agents useful in treating hepatitis and HCV infection. In these combination methods, the compound will generally be given in a daily dose of 1-100 mg/kg body weight daily in conjunction with other agents. The other agents generally will be given in the amounts used therapeutically. The specific dosing regime, however, will be determined by a physician using sound medical judgment.
- 10 [00345] Some examples of compounds suitable for compositions and methods are listed in Table 2.

Table 2

Brand Name	Type of Inhibitor or Target	Source Company
Omega IFN	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
BILN-2061	serine protease inhibitor	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
Summetrel	antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
Roferon A	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Pegasys	PEGylated IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Pegasys and Ribavirin	PEGylated IFN- α 2a/ribavirin	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
CELLCEPT®	HCV IgG immunosuppressant	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Wellferon	lymphoblastoid IFN- α n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK

Brand Name	Type of Inhibitor or Target	Source Company
Albuferon - α	albumin IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Levovirin	ribavirin	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
IDN-6556	caspase inhibitor	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
IP-501	antifibrotic	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
Actimmune	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Infergen A	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
ISIS 14803	antisense	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA / Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
JTK-003	RdRp inhibitor	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Pegasys and Ceplene	PEGylated IFN- α 2a/ immune modulator	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Ceplene	immune modulator	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Civacir	HCV IgG immunosuppressant	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Intron A and Zadaxin	IFN- α 2b/ α 1-thymosin	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD / SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA

Brand Name	Type of Inhibitor or Target	Source Company
Levovirin	IMPDH inhibitor	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Viramidine	Ribavirin Prodrug	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	ribozyme	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
Intron A	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron	PEGylated IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetron	IFN- α 2b/ribavirin	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Ribavirin	ribavirin	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / Ribavirin	PEGylated IFN- α 2b/ribavirin	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Zadazim	Immune modulator	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN- β 1a	Serono, Geneva, Switzerland
IFN- β and EMZ701	IFN- β and EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Batabulin (T67)	β -tubulin inhibitor	Tularik Inc., South San Francisco, CA

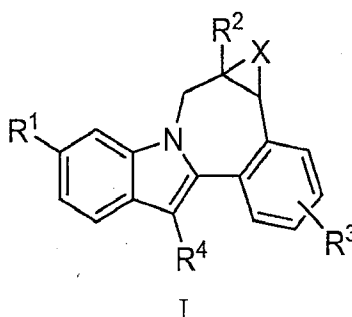
Brand Name	Type of Inhibitor or Target	Source Company
Merimepodib (VX-497)	IMPDH inhibitor	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	NS3 serine protease inhibitor	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA / Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
Omniferon	natural IFN- α	Viragen Inc., Plantation, FL
XTL-6865 (XTL-002)	monoclonal antibody	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
HCV-796	NS5B Replicase Inhibitor	Wyeth / Viropharma
NM-283	NS5B Replicase Inhibitor	Idenix / Novartis
GL-59728	NS5B Replicase Inhibitor	Gene Labs / Novartis
GL-60667	NS5B Replicase Inhibitor	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	NS5B Replicase Inhibitor	Gilead
PSI 6130	NS5B Replicase Inhibitor	Roche
R1626	NS5B Replicase Inhibitor	Roche
SCH 503034	serine protease inhibitor	Schering-Plough
NIM811	Cyclophilin Inhibitor	Novartis
Suvus	Methylene blue	Bioenvision
Multiferon	Long lasting IFN	Viragen / Valentis
Actilon (CPG10101)	TLR9 agonist	Coley
Interferon- β	Interferon- β -1a	Serono
Zadaxin	Immunomodulator	SciClone
Pyrazolopyrimidine compounds and salts From WO 2005/047288 26 May 2005	HCV Inhibitors	Arrow Therapeutics Ltd.
2'C Methyl adenosine	NS5B Replicase Inhibitor	Merck
GS-9132 (ACH-806)	HCV Inhibitor	Achillion / Gilead

[00346] It will be evident to one skilled in the art that the present disclosure is not limited to the foregoing illustrative examples, and that it can be embodied in other specific forms without departing from the essential attributes thereof. It is therefore
5 desired that the examples be considered in all respects as illustrative and not restrictive, reference being made to the appended claims, rather than to the foregoing examples, and all changes which come within the meaning and range of equivalency of the claims are therefore intended to be embraced therein.

CLAIMS

We claim:

- 5 1. A compound of formula I



where:

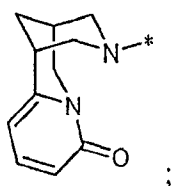
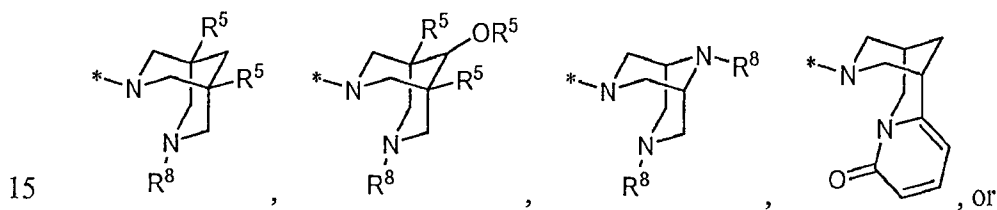
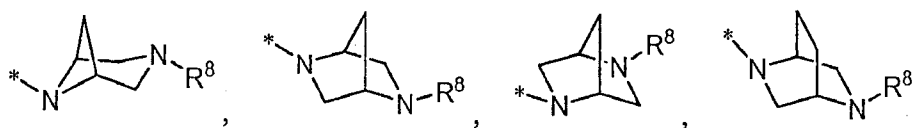
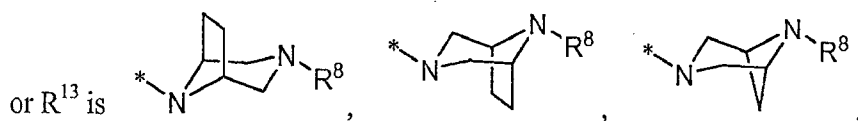
- R^1 is CO_2R^5 or CONR^6R^7 ;
- 10 R^2 is furanyl, pyrrolyl, thienyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, or tetrazolyl; and R^2 is substituted with 1 substituent selected from the group consisting of cycloalkyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, phenyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridinonyl, benzimidazolyl, piperidinyl substituted with 0-1 alkyl substituents, and pyridinyl substituted with 0-1
- 15 alkyl substituents; and R^2 is substituted with 1 substituent selected from CO_2R^5 , $\text{CON}(R^{12})_2$, and COR^{13} ; and R^2 is substituted with 0-1 substituents selected from oxo, amino, alkyl, and haloalkyl;
- R^3 is hydrogen, halo, alkyl, alkenyl, hydroxy, benzyloxy, or alkoxy;
- R^4 is cycloalkyl;
- 20 R^5 is hydrogen or alkyl;
- R^6 is hydrogen, alkyl, alkyl SO_2 , cycloalkyl SO_2 , haloalkyl SO_2 , $(R^9)(R^{10})\text{NSO}_2$, or $(R^{11})\text{SO}_2$;
- R^7 is hydrogen or alkyl;
- R^8 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkyl, alkylcarbonyl,
- 25 cycloalkylcarbonyl, haloalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl SO_2 , cycloalkyl SO_2 , haloalkyl SO_2 , aminocarbonyl, (alkylamino)carbonyl, (dialkylamino)carbonyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, or pyridinyl;
- R^9 is hydrogen or alkyl;

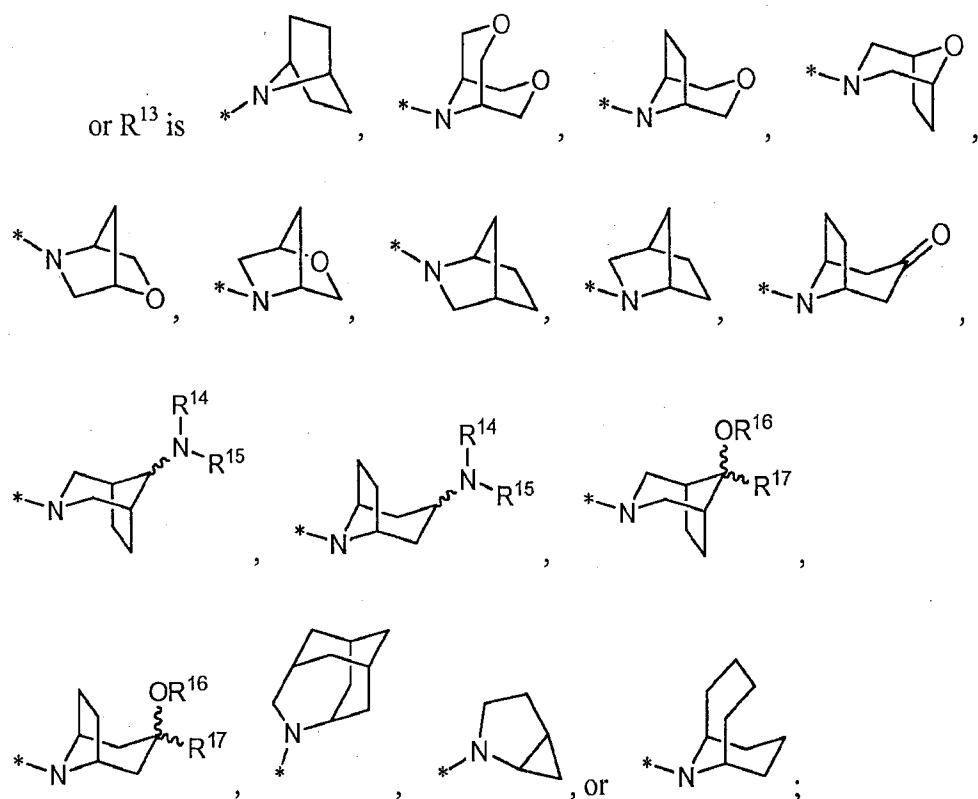
R^{10} is hydrogen or alkyl;

R^{11} is azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homopiperidinyl, homopiperazinyl, or homomorpholinyl, and is substituted with 0-1 alkyl substituents;

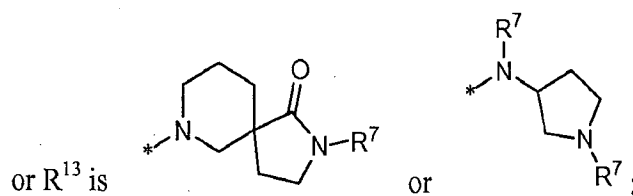
5 R^{12} is hydrogen, alkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, (alkylamino)alkyl, (dialkylamino)alkyl, or (R^{11})alkyl;

R^{13} is azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homopiperidinyl, homopiperazinyl, or homomorpholinyl, and is substituted with 0-3 substituents selected from halo, alkyl, cycloalkyl, alkoxyalkyl,
10 amino, alkylamino, dialkylamino, R^{11} , aminoalkyl, (alkylamino)alkyl, (dialkylamino)alkyl, (R^{11})alkyl, or CO_2R^5 ;





- 5 or R¹³ is a [4.3.0] or [3.3.0] bicyclic diamine attached to the carbonyl through one nitrogen, and is substituted with 0-2 R⁸ substituents;



R¹⁴ is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkyl, aminoalkyl, (alkylamino)alkyl, (dialkylamino)alkyl, or benzyl;

- 10 R¹⁵ is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkyl, aminoalkyl, (alkylamino)alkyl, (dialkylamino)alkyl, or benzyl;

or NR¹⁴R¹⁵ taken together is azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, N-(alkyl)piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, homopiperidiny, or homomorpholiny;

- 15 R¹⁶ is hydrogen or alkyl;
R¹⁷ is hydrogen, alkyl, or cycloalkyl; and
X is methylene, a bond, or absent;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of claim 1 where:

R^1 is CO_2R^5 or CONR^6R^7 ;

5 R^2 is pyrazolyl, isoxazolyl, or imidazolyl, and is substituted with 1 substituent selected from the group consisting of cycloalkyl, tetrahydropyranyl, phenyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridinonyl, benzimidazolyl, piperidinyl substituted with 1 alkyl substituent, and pyridinyl substituted with 0-1 alkyl substituents; and R^2 is substituted with 1 substituent selected from CO_2R^5 , $\text{CON}(R^{12})_2$, and COR^{13} ; and R^2 is substituted with 0-1 alkyl substituents;

R^3 is alkoxy;

R^4 is cycloalkyl;

R^5 is hydrogen or alkyl;

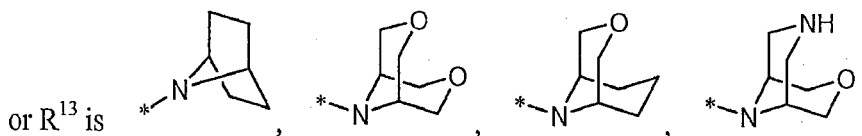
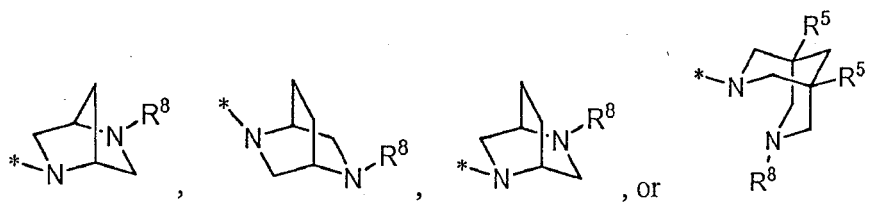
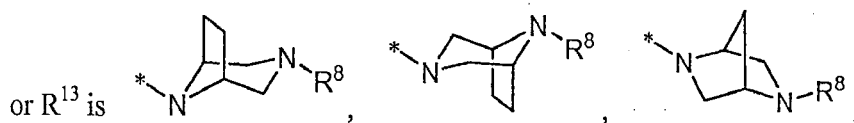
R^6 is alkylSO_2 , cycloalkylSO_2 , or $(R^9)(R^{10})\text{NSO}_2$;

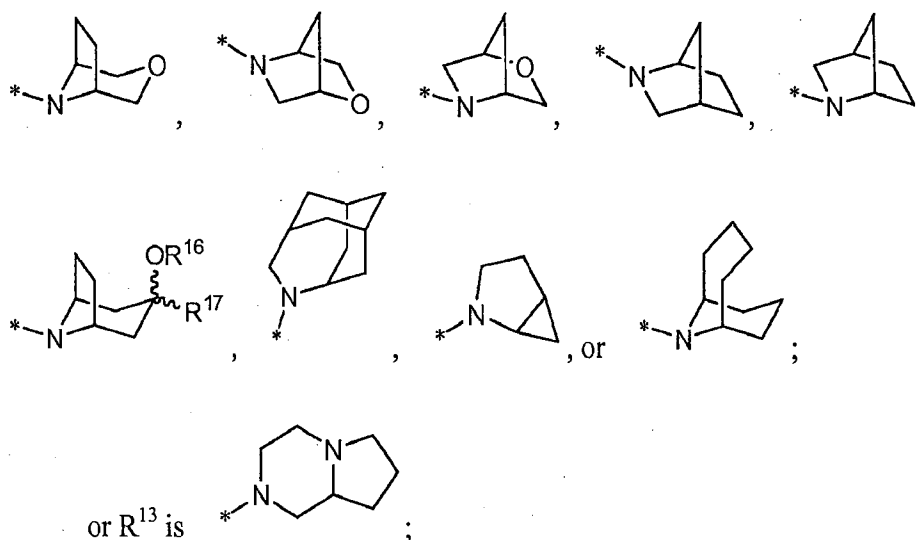
15 R^7 is hydrogen;

R^8 is hydrogen, alkyl, or (cycloalkyl)alkyl;

R^{12} is alkyl or alkoxyalkyl;

R^{13} is azetidiny, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, homopiperazinyl, or homomorpholinyl, and is substituted with 0-3 substituents selected from halo, alkyl, 20 cycloalkyl, or alkoxyalkyl;





R¹⁶ is hydrogen;

5 R¹⁷ is alkyl; and

X is a bond;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound of claim 2 where:

10 R¹ is CO₂R⁵ or CONR⁶R⁷;

R² is pyrazolyl, isoxazolyl, or imidazolyl, and is substituted with 1 substituent selected from cyclopropyl, cyclobutyl, tetrahydropyranyl, phenyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridinonyl, benzimidazolyl, N-methylpiperidinyl, pyridinyl or methylpyridinyl; and R² is substituted with 1 substituent selected from CO₂R⁵,

15 CON(R¹²)₂, and COR¹³; and R² is substituted with 0-1 methyl substituent;

R³ is methoxy;

R⁴ is cyclohexyl;

R⁵ is hydrogen or alkyl;

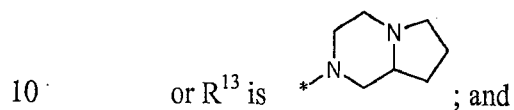
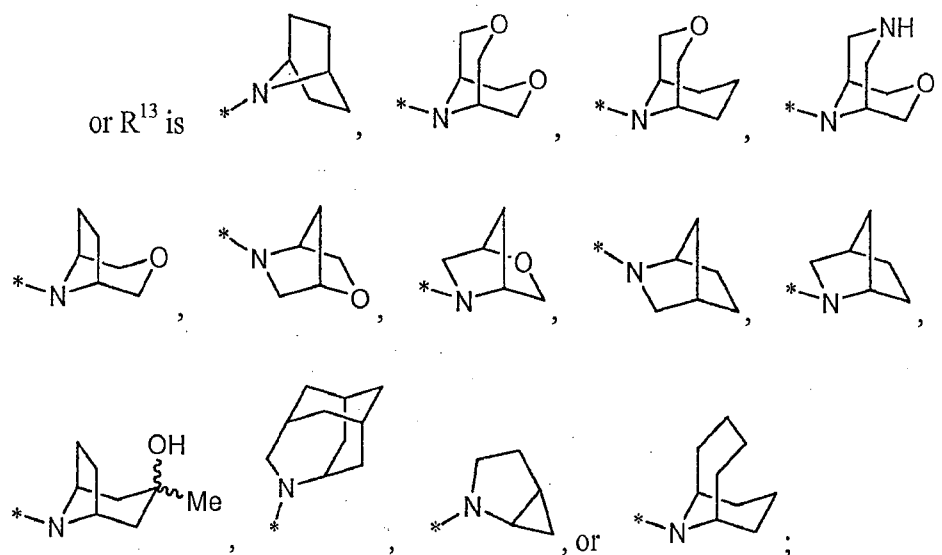
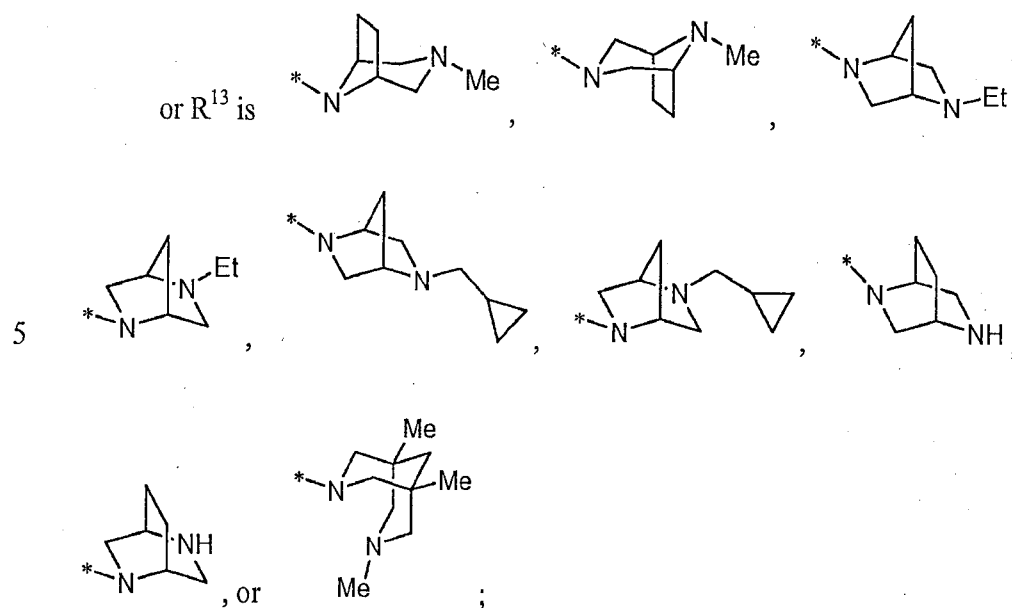
R⁶ is isopropylSO₂, isobutylSO₂, cyclopropylSO₂, or Me₂NSO₂;

20 R⁷ is hydrogen;

R⁸ is hydrogen, methyl, ethyl, or (cyclopropyl)methyl;

R¹² is isopropyl or methoxyethyl;

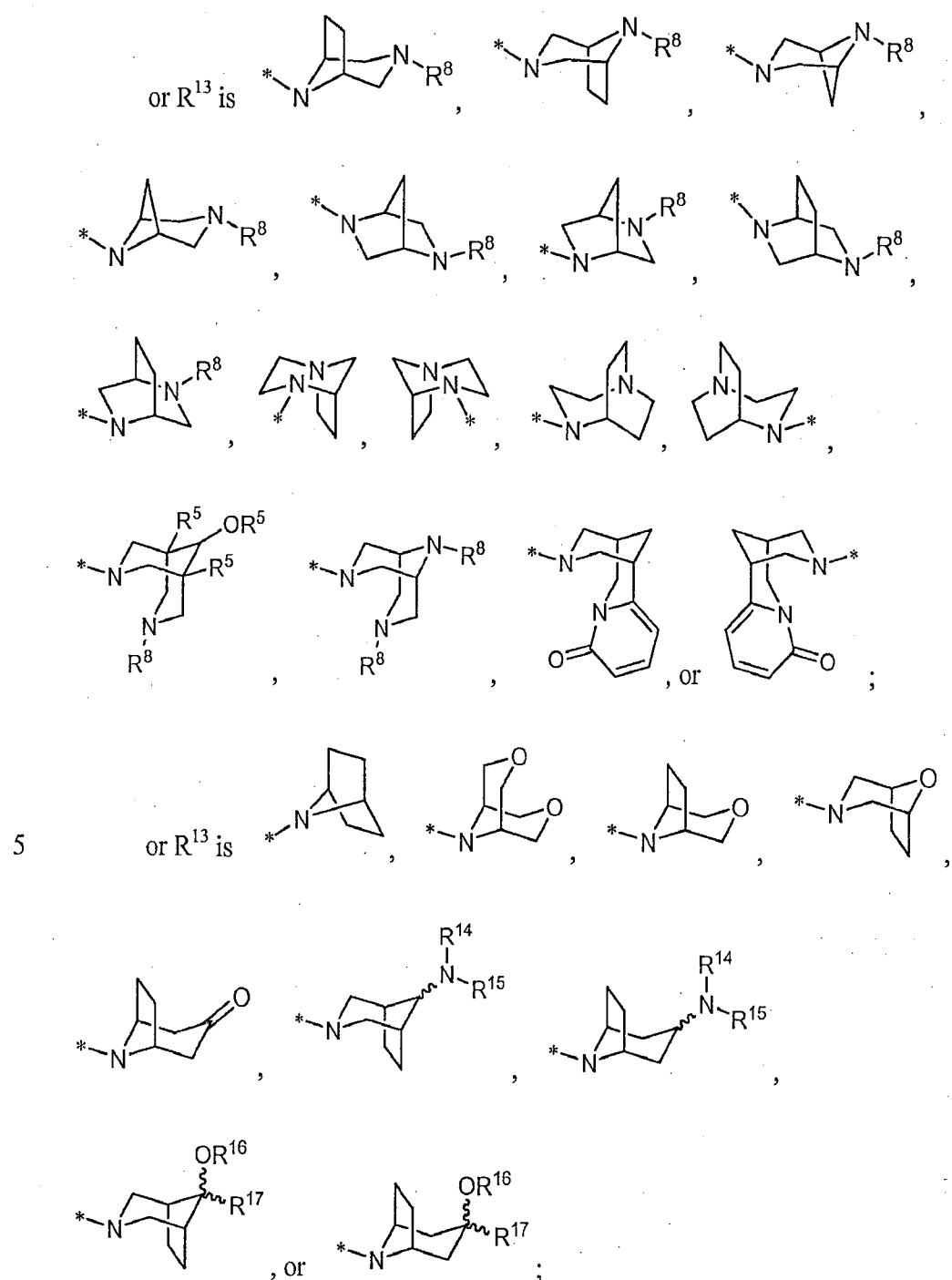
R¹³ is difluoroazetidiny, difluoropiperidiny, methylpiperaziny, cyclopentylpiperaziny, trimethylpiperaziny, morpholiny, dimethylmorpholiny, (methoxymethyl)morpholiny, N-methylhomopiperaziny, or homomorpholiny;



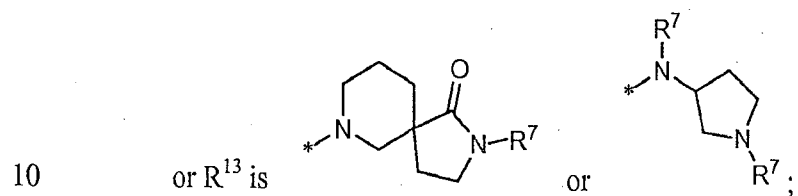
X a bond;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A compound of claim 1 where:
 R^1 is CO_2R^5 or CONR^6R^7 ;
 R^2 is furanyl, pyrrolyl, thienyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, or tetrazolyl; and R^2 is substituted with 1
5 substituent selected from cycloalkyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyll substituted with 0-1 alkyl substituents, and pyridinyll substituted with 0-1 alkyl substituents; and R^2 is substituted with 1 substituent selected from CO_2R^5 , $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$, and COR^{13} ; and R^2 is substituted with 0-1 substituents selected from oxo, amino, alkyl, and haloalkyl;
10 R^3 is hydrogen, halo, alkyl, alkenyl, hydroxy, benzyloxy, or alkoxy;
 R^4 is cycloalkyl;
 R^5 is hydrogen or alkyl;
 R^6 is hydrogen, alkyl, alkyl SO_2 , cycloalkyl SO_2 , haloalkyl SO_2 , $(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{NSO}_2$, or $(\text{R}^{11})\text{SO}_2$;
15 R^7 is hydrogen or alkyl;
 R^8 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkyl, alkylcarbonyl, cycloalkylcarbonyl, haloalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl SO_2 , cycloalkyl SO_2 , haloalkyl SO_2 , aminocarbonyl, (alkylamino)carbonyl, (dialkylamino)carbonyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, or pyridinyll;
20 R^9 is hydrogen or alkyl;
 R^{10} is hydrogen or alkyl;
 R^{11} is azetidinyll, pyrrolidinyll, piperidinyll, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homopiperidinyll, homopiperazinyl, or homomorpholinyl, and is substituted with 0-1 alkyl substituents;
25 R^{12} is hydrogen, alkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, (alkylamino)alkyl, (dialkylamino)alkyl, or (R^{11}) alkyl;
 R^{13} is azetidinyll, pyrrolidinyll, piperidinyll, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homopiperidinyll, homopiperazinyl, or homomorpholinyl, and is substituted with 0-3 substituents selected from alkyl, alkoxyalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, R^{11} , aminoalkyl, (alkylamino)alkyl, (dialkylamino)alkyl, (R^{11}) alkyl, or
30 CO_2R^5 ;



or R¹³ is a [4.3.0] or [3.3.0] bicyclic diamine attached to the carbonyl through one nitrogen, and is substituted with 0-2 R⁸ substituents;



R^{14} is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkyl, aminoalkyl, (alkylamino)alkyl, (dialkylamino)alkyl, or benzyl;

R^{15} is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkyl, aminoalkyl, (alkylamino)alkyl, (dialkylamino)alkyl, or benzyl;

5 or $NR^{14}R^{15}$ taken together is azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, N-(alkyl)piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homopiperidinyl, or homomorpholinyl;

R^{16} is hydrogen or alkyl;

R^{17} is hydrogen, alkyl, or cycloalkyl; and

10 X is methylene, a bond, or absent;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A compound of claim 1 where R^1 is $CONR^6R^7$; R^6 is alkylSO₂, cycloalkylSO₂, haloalkylSO₂, $(R^9)_2NSO_2$, or $(R^{10})SO_2$; and R^7 is hydrogen.

15

6. A compound of claim 1 where R^2 is pyrazolyl substituted with 1 substituent selected from cyclopropyl, cyclobutyl, N-alkylpiperidin-4-yl, 3-alkylpyridin-4-yl, and tetrahydropyran-4-yl, 1 substituent selected from $CON(R^{12})_2$ and COR^{13} , and 0-1 alkyl substituent.

20

7. A compound of claim 1 where R^3 is hydrogen.

8. A compound of claim 1 where R^3 is methoxy.

25

9. A compound of claim 1 where R^4 is cyclohexyl.

10. A compound of claim 1 where X is a bond.

30

11. A compound of claim 1 selected from the group consisting of:
7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-
[[*(2R,6S)*-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-;

- 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-
[[*(2R,6S)*-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-
methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-;
- 5 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-
[[*(2R,6S)*-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-
methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-;
- 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[[*(2S)*-2-
(methoxymethyl)-4-morpholinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-
methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-;
- 10 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-(8-oxa-3-
azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-
[(1-methylethyl)sulfonyl]-;
- 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-
[[*(2R,6S)*-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-*N*-
15 [(dimethylamino)sulfonyl]-3-methoxy-;
- 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-
[[*(2R,6S)*-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-
cyclohexyl-*N*-[(dimethylamino)sulfonyl]-3-methoxy-;
- 20 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-3-methyl-
4-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-*N*-[(1-
methylethyl)sulfonyl]-;
- 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 13-cyclohexyl-6-[1-
cyclopropyl-3-(1-methylethyl)-4-[[*(3R,5S)*-3,4,5-trimethyl-1-piperazinyl]carbonyl]-
1*H*-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-;
- 25 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[[*(2R)*-2-
(methoxymethyl)-4-morpholinyl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-3-
methoxy-*N*-[(1-methylethyl)sulfonyl]-;
- 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-
[[*(1S,4S)*-5-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-
30 cyclohexyl-*N*-[(dimethylamino)sulfonyl]-3-methoxy-;

7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-
 [[(1*S*,4*S*)-5-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-
 yl]-13-cyclohexyl-N-[(dimethylamino)sulfonyl]-3-methoxy-;

7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-
 5 [[(1*S*,4*S*)-5-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-
 yl]-13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-;

7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-4-[(3-
 methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-cyclohexyl-N-
 [(dimethylamino)sulfonyl]-3-methoxy-;

10 7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-3-methyl-
 4-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-
 cyclohexyl-N-[(dimethylamino)sulfonyl]-3-methoxy-;

7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-3-methyl-
 4-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-13-
 15 cyclohexyl-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-; and

7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-10-carboxamide, 6-[1-cyclobutyl-3-methyl-
 4-[[1*S*,4*S*)-5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]-
 13-cyclohexyl-3-methoxy-N-[(1-methylethyl)sulfonyl]-;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

12. A composition comprising a compound of claim 1, or a
 pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

13. The composition of claim 12 further comprising at least one additional
 25 compound having therapeutic benefits for HCV wherein the compound is selected
 from the group consisting of interferons, cyclosporins, interleukins, HCV
 metalloprotease inhibitors, HCV serine protease inhibitors, HCV polymerase
 inhibitors, HCV helicase inhibitors, HCV NS4B protein inhibitors, HCV entry
 inhibitors, HCV assembly inhibitors, HCV egress inhibitors, HCV NS5A protein
 30 inhibitors, HCV NS5B protein inhibitors, and HCV replicon inhibitors.

14. A method of treating hepatitis C infection comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 to a patient.

15. The method of claim 14 further comprising administering at least one additional compound having therapeutic benefits for HCV wherein the compound is selected from the group consisting of interferons, cyclosporins, interleukins, HCV metalloprotease inhibitors, HCV serine protease inhibitors, HCV polymerase inhibitors, HCV helicase inhibitors, HCV NS4B protein inhibitors, HCV entry inhibitors, HCV assembly inhibitors, HCV egress inhibitors, HCV NS5A protein inhibitors, HCV NS5B protein inhibitors, and HCV replicon inhibitors.

COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

REMISIÓN A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos con Número de Serie 61/050743 presentada el 6 de mayo de 2008.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

La descripción generalmente se refiere a los compuestos novedosos de formula I, incluyendo sus sales, que tienen actividad contra virus de la hepatitis C (VHC) y son útiles en tratar esas infecciones con el VHC. La discusión también se refiere a composiciones y procedimientos de usar estos
15 compuestos.

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

25 El VHC es un virus ARN de cadena positiva. En base a una

comparación de la secuencia de aminoácidos deducida y de la similitud extensa en la región no traducida 5', el VHC se ha clasificado en un género separado en la familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia Flaviviridae tienen viriones con envoltura que contienen un genoma de ARN de
5 cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas del virus conocidas por medio de traducción de una fase de lectura abierta simple, ininterrumpida.

Se encuentra heterogenicidad considerable dentro del nucleótido y de la secuencia de aminoácidos codificada por todo el genoma del VHC. Se han
10 caracterizado al menos seis genotipos principales, y se han descrito más de 50 subtipos. Los genotipos principales del VHC difieren en su distribución a lo largo del mundo, y la importancia clínica de la heterogenicidad genética del VHC permanece evasiva a pesar de numerosos estudios del efecto posible de genotipos en patogénesis y terapia.

15

El genoma del ARN del VHC de cadena simple es de aproximadamente 9500 nucleótidos de longitud y tiene una fase de lectura abierta simple (ORF) que codifica una poliproteína grande única de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína se escinde en múltiples
20 sitios mediante proteasas víricas y celulares para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). En el caso del VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) se lleva a cabo mediante dos proteasas virales. La primera se cree que es una metaloproteasa y se escinde en la unión NS2-NS3; la segunda es una serina
25 proteasa contenida dentro de la región N-terminal de NS3 (también referida

como proteasa NS3) y media todas las escisiones subsiguientes más adelante en la cadena de NS3, tanto en cis, en el sitio de escisión NS3-NS4A, como en trans, para los sitios restantes NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece atender funciones múltiples, actuando como un cofactor para la proteasa NS3 y posiblemente ayudando en la localización de membrana de NS3 y otros componentes de replicasa viral. La formación compleja de la proteína NS3 con NS4A parece necesaria para los eventos de procesamiento, potenciando la eficiencia proteolítica en todos los sitios. La proteína NS3 también presenta actividades de trifosfatasa de nucleósido y de helicasa del ARN. La NS5B (también referida como polimerasa del VHC) es una ARN polimerasa dependiente del ARN que está implicada en la replicación del VHC. La proteína NS5B del VHC se describe en "Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides" (Bressanelli; S. y col., *Journal of Virology* **2002**, 3482-3492; y Defrancesco y Rice, *Clinics in Liver Disease* **2003**, 7, 211-242).

Actualmente, la terapia del VHC más efectiva emplea una combinación de interferón alfa y ribavirina, conduciendo a eficacia sostenida en el 40% de los pacientes (Poynard, T. y col. *Lancet* **1998**, 352, 1426-1432). Los resultados clínicos demostraron que el interferón alfa pegilado es superior al interferón alfa no modificado como monoterapia (Zeuzem, S. y col. *N. Engl. J. Med.* **2000**, 343, 1666-1672). Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que implican combinaciones de interferón-alfa pegilado y ribavirina, una fracción sustancial de pacientes no tienen una reducción mantenida en la carga viral. Así, hay una necesidad clara e importante para

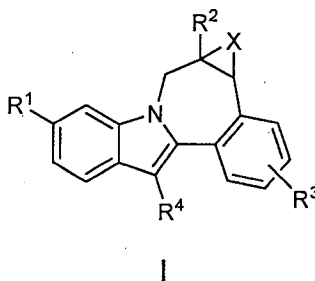
desarrollar procedimientos terapéuticos efectivos para tratamiento de infección por VHC.

La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son novedosos y son efectivos contra hepatitis C. Adicionalmente, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad de objetivo, solubilidad, perfiles de seguridad, o biodisponibilidad.

10

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I



15

en la que:

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

R^2 es furanilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo,

oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, o tetrazolilo; y R^2 está sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo constituido por cicloalquilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo, piperidinilo, pirazinilo, piridolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo, y piridinilo
5 sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo; y R^2 está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de CO_2R^5 , $CON(R^{12})_2$, y COR^{13} ; y R^2 está sustituido con 0-1 sustituyentes seleccionados de oxo, amino, alquilo, y haloalquilo;

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

R^4 es cicloalquilo;

R^5 es hidrógeno o alquilo;

15 R^6 es hidrógeno, alquilo, alquil- SO_2 , cicloalquil- SO_2 , haloalquil- SO_2 , $(R^9)(R^{10})NSO_2$, o $(R^{11})SO_2$;

R^7 es hidrógeno o alquilo;

20 R^8 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alquil- SO_2 , cicloalquil- SO_2 , haloalquil- SO_2 , aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo, bencilo, benciloxicarbonilo, o piridinilo;

25 R^9 es hidrógeno o alquilo;

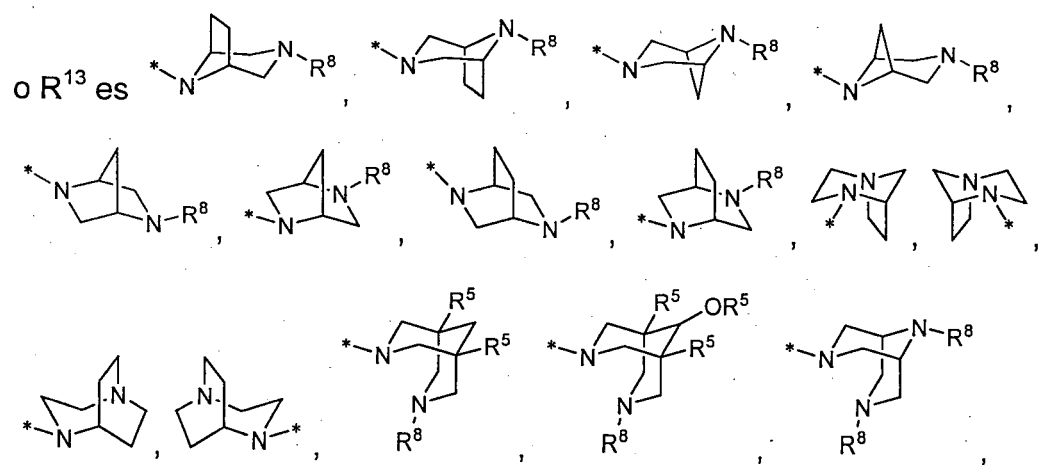
R^{10} es hidrógeno o alquilo;

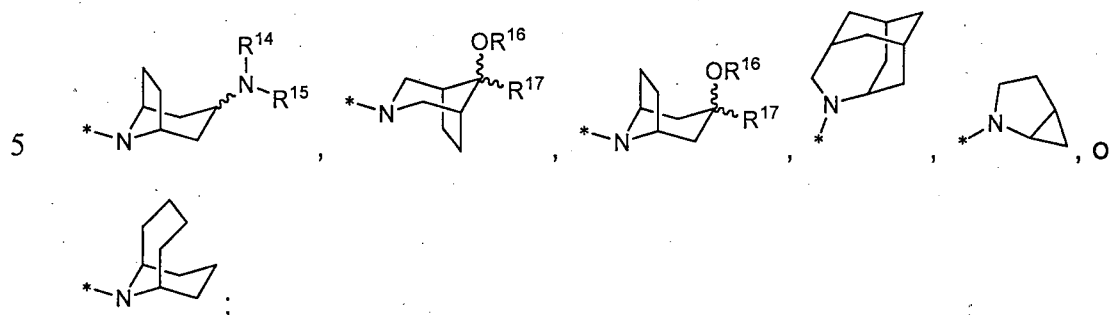
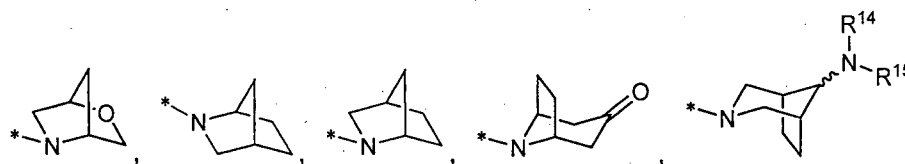
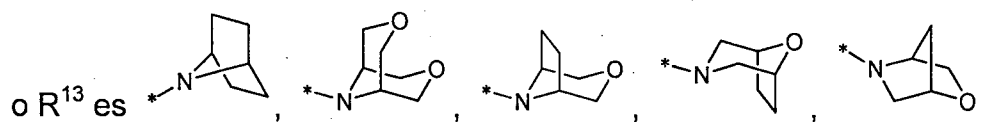
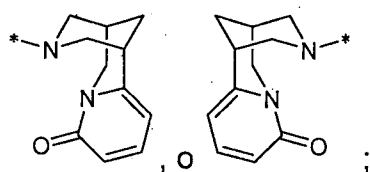
R^{11} es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino,
5 homopiperidino, homopiperazino, u homomorfolino, y está sustituido con 0-1
sustituyentes alquilo;

R^{12} es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo,
(dialquilamino)alquilo, o (R^{11}) alquilo;

10

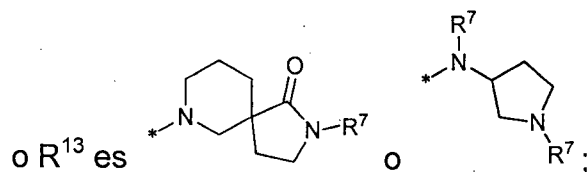
R^{13} es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino,
homopiperidino, homopiperazino, u homomorfolino, y está sustituido con 0-3
sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxialquilo, amino, alquilamino,
dialquilamino, R^{11} , aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo,
15 (R^{11}) alquilo, o CO_2R^5 ;





o R^{13} es una [4.3.0] diamina bicíclica o una [3.3.0] diamina bicíclica unida al carbonilo a través de un nitrógeno, y está sustituida con 0-2 R^8 sustituyentes;

10



R^{14} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, o bencilo;

R^{15} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, o bencilo;

- 5 o $NR^{14}R^{15}$ tomado conjuntamente es azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-(alquil)piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homopiperidinilo, u homomorfolinilo;

R^{16} es hidrógeno o alquilo;

10

R^{17} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo; y

X es metileno, un enlace, o está ausente;

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

20

R^2 es pirazolilo, isoxazolilo, o imidazolilo, y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo constituido por cicloalquilo, tetrahidropiranilo, fenilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinonilo, bencimidazolilo, piperidinilo sustituido con 1 sustituyente alquilo, y piridinilo sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo; y R^2 está
25 sustituido con 1 sustituyente seleccionado de CO_2R^5 , $CON(R^{12})_2$, y COR^{13} ; y R^2

está sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo;

R³ es alcoxi;

5 R⁴ es cicloalquilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

R⁶ es alquil-SO₂, cicloalquil-SO₂, o (R⁹)(R¹⁰)NSO₂;

10

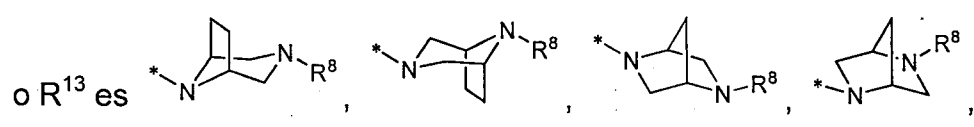
R⁷ es hidrógeno;

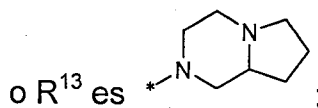
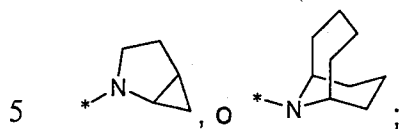
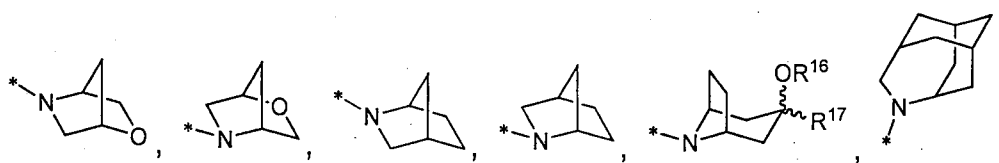
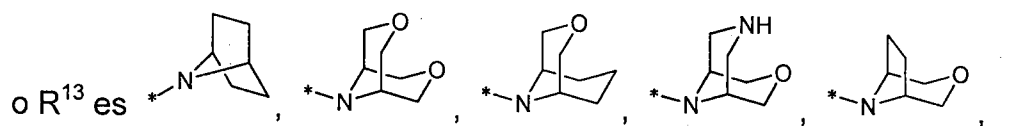
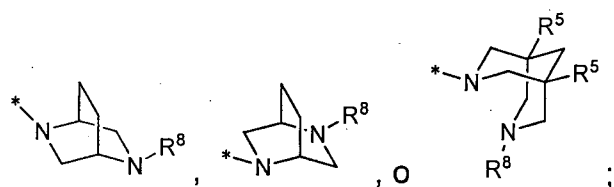
R⁸ es hidrógeno, alquilo, o (cicloalquil)alquilo;

15 R¹² es alquilo o alcoxialquilo;

R¹³ es azetidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperazinilo, u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, cicloalquilo, o alcoxialquilo;

20





R^{16} es hidrógeno;

10

R^{17} es alquilo; y

X es un enlace;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R¹ es CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;

5 R² is pirazolilo, isoxazolilo, o imidazolilo, y está sustituido con 1 sustituyente
seleccionado del grupo constituido por ciclopropilo, ciclobutilo,
tetrahidropiranilo, fenilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinonilo, bencimidazolilo, N-
metilpiperidinilo, piridinilo o metilpiridinilo; y R² está sustituido con 1 sustituyente
seleccionado de CO₂R⁵, CON(R¹²)₂, y COR¹³; y R² está sustituido con 0-1
sustituyentes metilo;

10

R³ es metoxi;

R⁴ es ciclohexilo;

15

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

R⁶ es isopropil-SO₂, isobutil-SO₂, ciclopropil-SO₂, o Me₂NSO₂;

R⁷ es hidrógeno;

20

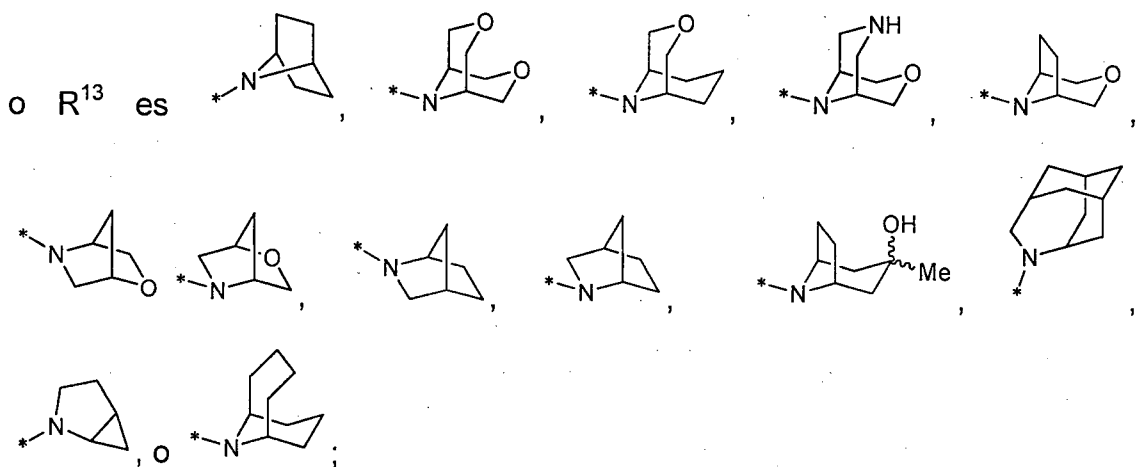
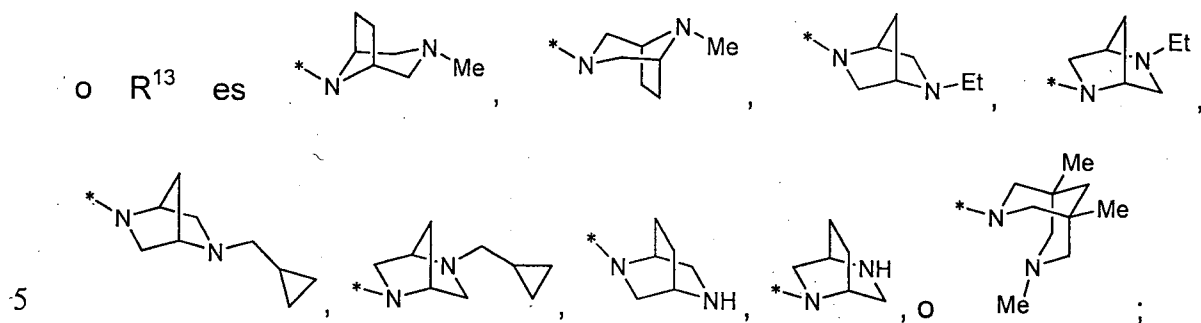
R⁸ es hidrógeno, metilo, etilo, o (ciclopropil)metilo;

R¹² is isopropilo o metoxietilo;

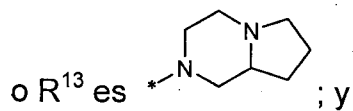
25

R¹³ es difluoroazetidinilo, difluoropiperidinilo, metilpiperazinilo,

ciclopentilpiperazinilo, trimetilopiperazinilo, morfolinilo, dimetilmorfolinilo, (metoximetil)morfolinilo, N-metilhomopiperazinilo, u homomorfolinilo;



10



X es un enlace;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

- 5 R^2 es furanilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, o tetrazolilo; y R^2 está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de cicloalquilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo, y piridinilo sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo; y R^2 está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de
- 10 CO_2R^5 , $CON(R^{12})_2$, y COR^{13} ; y R^2 está sustituido con 0-1 sustituyentes seleccionados de oxo, amino, alquilo, y haloalquilo;

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

- 15 R^4 es cicloalquilo;

R^5 es hidrógeno o alquilo;

- R^6 es hidrógeno, alquilo, alquil- SO_2 , cicloalquil- SO_2 , haloalquil- SO_2 ,
20 $(R^9)(R^{10})NSO_2$, o $(R^{11})SO_2$;

R^7 es hidrógeno o alquilo;

- R^8 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo,
25 cicloalquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alquil- SO_2 , cicloalquil-

SO₂, haloalquil-SO₂, aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo, bencilo, benciloxicarbonilo, o piridinilo;

R⁹ es hidrógeno o alquilo;

5

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo;

R¹¹ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino, homopiperazino, u homomorfolino, y está sustituido con 0-1

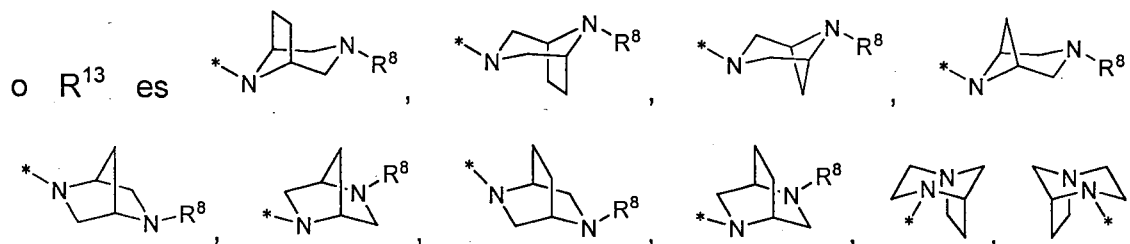
10

sustituyentes alquilo;

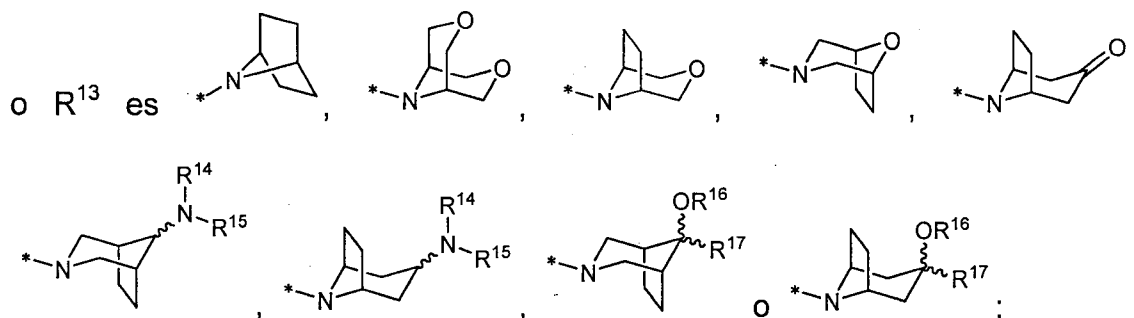
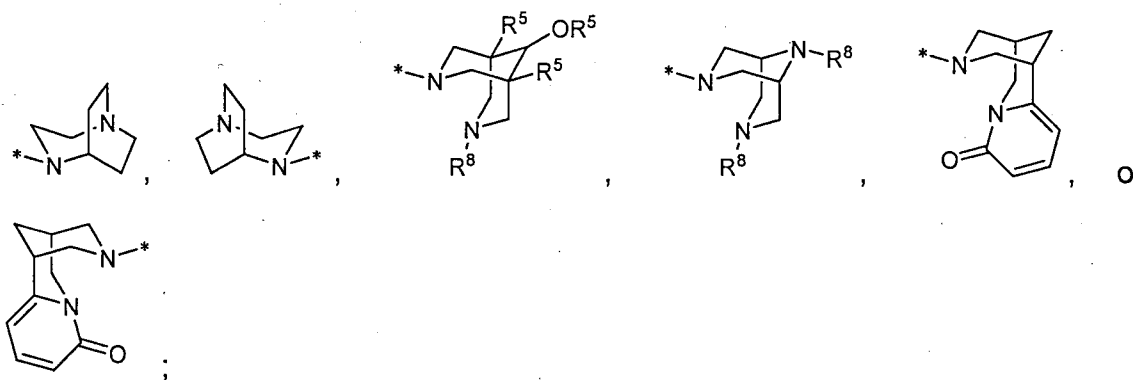
R¹² es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, o (R¹¹)alquilo;

15 R¹³ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino, homopiperazino, u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, R¹¹, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (R¹¹)alquilo, o CO₂R⁵;

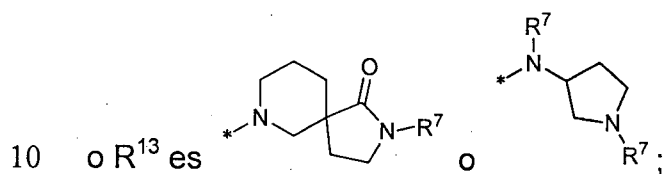
20



-15-



o R^{13} es una [4.3.0] diamina bicíclica o una [3.3.0] diamina bicíclica unida al carbonilo a través de un nitrógeno, y está sustituida con 0-2 R^8 sustituyentes;



R^{14} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, o bencilo;

15 R^{15} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aminoalquilo,

(alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, o bencilo;

o $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ tomado conjuntamente es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-(alquil)piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino, u
5 homomorfolino;

R^{16} es hidrógeno o alquilo;

R^{17} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo; y

10

X es metileno, un enlace, o está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R^1 es CONR^6R^7 ; R^6 es alquil- SO_2 , cicloalquil- SO_2 , haloalquil- SO_2 , $(\text{R}^9)_2\text{NSO}_2$, o $(\text{R}^{10})\text{SO}_2$; y R^7 es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R^2
20 es pirazolilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, N-alquilpiperidin-4-ilo, 3-alquilpiridin-4-ilo, y tetrahidropiran-4-ilo, 1 sustituyente seleccionado de $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ y COR^{13} , y 1 sustituyente alquilo.

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

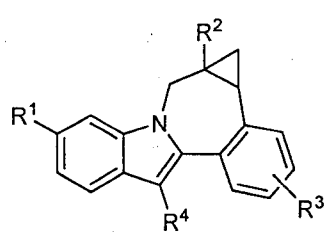
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R^3 es metoxi.

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

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R^6 es $(R^9)(R^{10})NSO_2$ o $(R^{11})SO_2$.

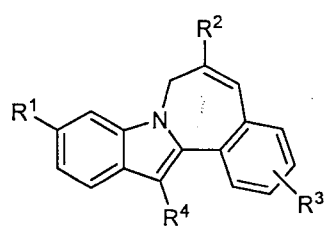
10

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

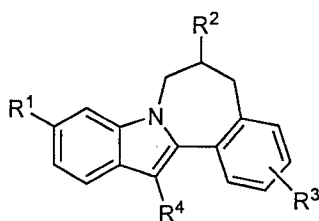


15

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

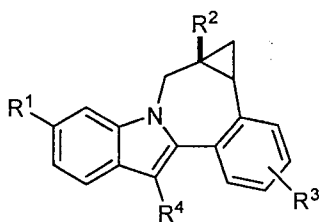


Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que X está ausente.



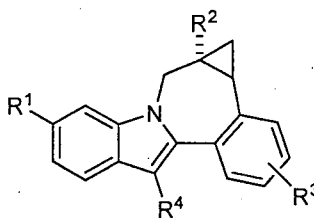
5

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



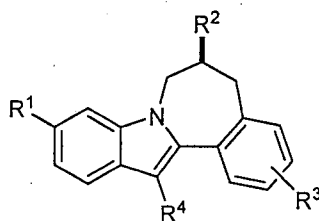
10

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

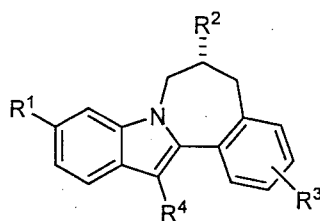


15

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



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



5

Para un compuesto de fórmula I, el alcance de cualquier ejemplo de un sustituyente variable, incluyendo R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , y X, se puede usar independientemente con el alcance de cualquier otro caso de un sustituyente variable. Como tal, la invención, incluye combinaciones de los diferentes aspectos.

10

A menos que se especifique lo contrario, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquilo" quiere decir un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos. "Alquenilo" quiere decir un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un enlace doble. "Alquinilo" quiere decir un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un enlace triple. "Cicloalquilo" quiere decir un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluye todos los isómeros halogenados de

15

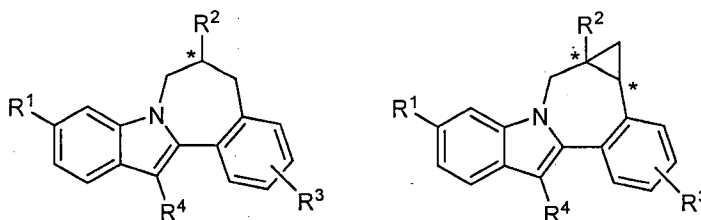
monohalo a perhalo. Los términos con un resto de hidrocarburo (por ejemplo alcoxi) incluyen isómeros lineales y ramificados para la parte de hidrocarburo. Se pretende que los términos parentéticos y multiparentéticos aclaren las relaciones de unión a los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) quiere decir un sustituyente alquilo sustituido adicionalmente con el sustituyente R.

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

Algunos de los compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos (véase, por ejemplo, el compuesto más adelante). La invención incluye todas las formas estereoméricas, incluyendo enantiómeros y diastereómeros así como mezclas de estereoisómeros tales como racematos.

Algunos estereoisómeros se pueden preparar usando procedimientos conocidos en la técnica. Las mezclas estereoméricas de los compuestos e intermedios relacionados se pueden separar en isómeros individuales de acuerdo con los procedimientos conocidos comúnmente en la técnica.

5



Procedimientos de Síntesis

10 Los compuestos se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica que incluyen aquellos descritos más adelante e incluyen variaciones dentro de la habilidad en la técnica. Algunos reactivos e intermedios se conocen en la técnica. Otros reactivos e intermedios se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica usando materiales
15 disponibles. Las variables (por ejemplo sustituyentes "R" numerados) usadas para describir la síntesis de los compuestos pretenden sólo ilustrar como preparar los compuestos y no están para confundirse con variables usadas en las reivindicaciones o en otra sección de la memoria descriptiva. Los siguientes procedimientos son para propósitos ilustrativos y no se desean para
20 limitar el alcance de la invención.

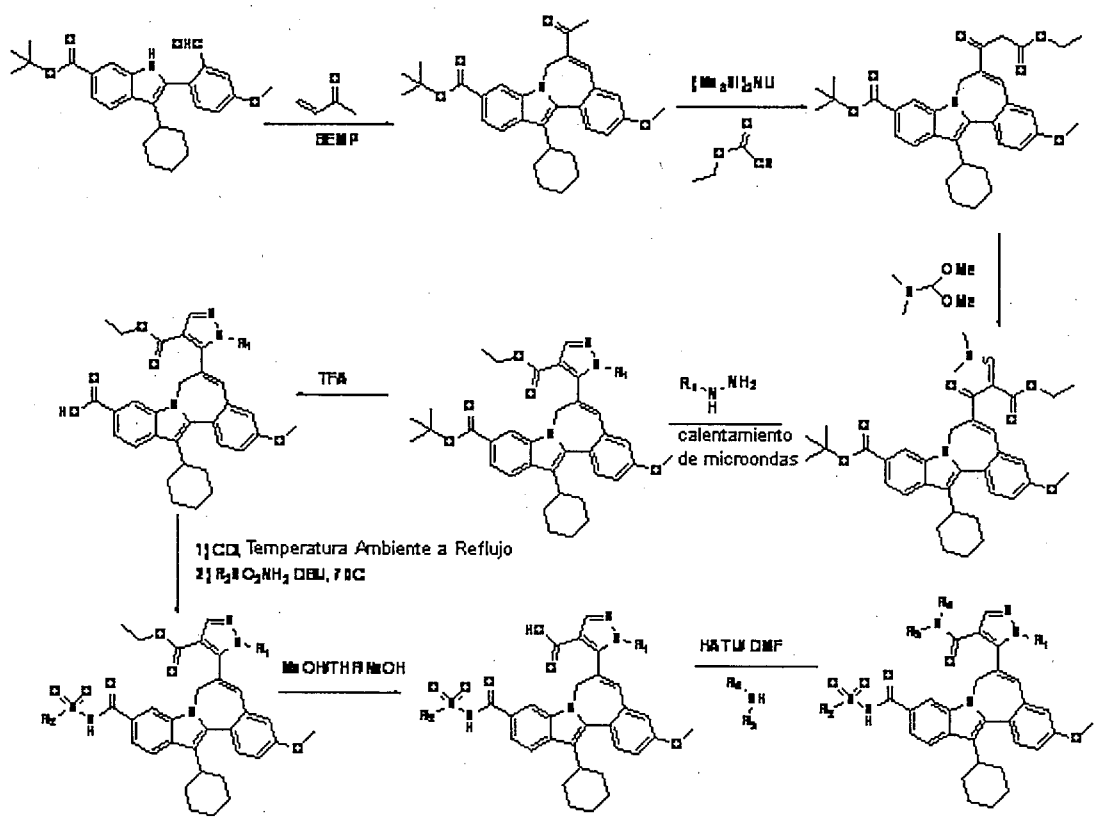
Las abreviaturas usadas en los esquemas siguen generalmente

convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y en los ejemplos se definen como sigue: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida de sodio; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio aluminio; "BOC", "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "rt" para temperatura ambiente o para tiempo de retención (el contexto dictará); "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilenodiaminatetraacético; "Et₂O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; "DIEA" para diisopropiletilamina, "Nf" para CF₃(CF₂)₃SO₂-; y "TMOF" para trimetilortoformiato.

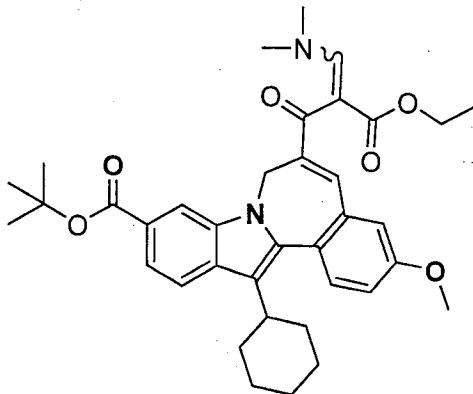
Las abreviaturas como se usan en el presente documento, se definen como sigue: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "L" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "rt" para temperatura ambiente, "RT" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "satd" para saturado, "MW" para peso molecular, "mp" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "Mass Spec" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas de

ionización por electropulverización, "HR" para alta resolución, "HREM" para espectroscopía de masas de alta resolución, "CLEM" para espectrometría de masas de cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase reversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuartete, "m" para multiplete, "br" para ancho, "Hz" para hertzio(s), y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para alguien experto en la técnica.

10



13-Ciclohexil-6-((2E,Z)-3-(dimetilamino)-2-(etoxicarbonil)-2-propenoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxilato de terc-butilo



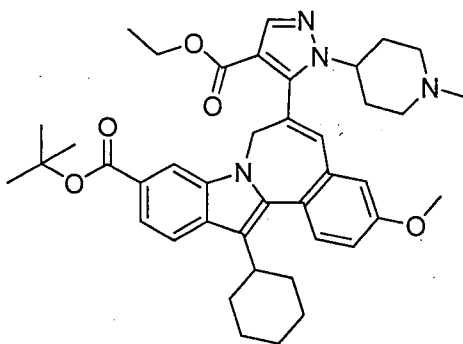
Se disuelve 13-ciclohexil-6-(3-etoxi-3-oxopropanoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxilato de terc-butilo (1,63 g, 2,92 mmol) en dimetilacetal N,N-dimetilformamida (7,0 ml, 52,7 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 ml. Se coloca la reacción en una atmósfera de nitrógeno y se calienta en baño de aceite sometiendo a reflujo (110°C) durante 2,75 horas. Enfriar la reacción en una atmósfera de nitrógeno después eliminar volátiles a vacío usando un evaporador rotatorio obteniendo una espuma naranja. El análisis de TLC (placa de SiO₂, elución - éter dietílico al 50% en hexanos) confirmó que la reacción está completa. Se secó la muestra a vacío a temperatura ambiente durante toda una noche produciendo 1,87 g del intermedio enamina una espuma ambarina naranja que se usa en la siguiente etapa sin cualquier purificación adicional.

LC-EM de enamina intermedia:

Tiempo de retención de LC-EM 2,81 min; 613 m/z (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las

condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue 10% de MeOH /90% de H₂O /0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B fue 10% de H₂O /90% de MeOH/0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

10 **Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 13-ciclohexil-6-[4-(etoxicarbonil)-1-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico**



En un recipiente de microondas de 5 ml se suspendió 13-ciclohexil-6-((2E,Z)-3-(dimetilamino)-2-(etoxicarbonil)-2-propenoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,816 mmol) en etanol (2,5 ml) y 1,4-dioxano (0,65 ml). Se añadió a la reacción diclorhidrato de 4-hidrazinil-1-metilpiperidina (173,6 mg, 0,859 mmol) y trietilamina (0,341 ml, 2,448 mmol). El recipiente de microondas se cubrió con una atmósfera inerte de nitrógeno y la reacción se calentó a 160°C durante 40 minutos. La reacción

se combinó con experimentos previos funcionó bajo condiciones experimentales idénticas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1,0 N. Las fases acuosas ácidas se combinaron y se volvieron a extraer una vez usando acetato de etilo. Las fracciones de acetato de etilo se combinaron y lavaron secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó a vacío obteniéndose una espuma naranja-ambarina. El producto en bruto se adsorbió sobre 3,1 g de gel de sílice usando diclorometano después se sometió a cromatografía en 34,7 g de suspensión de gel de sílice empaquetado en metanol al 2% en mezcla de disolvente de diclorometano. El producto se eluyó usando un gradiente de metanol al 2% en diclorometano frente a metanol al 5% en diclorometano.

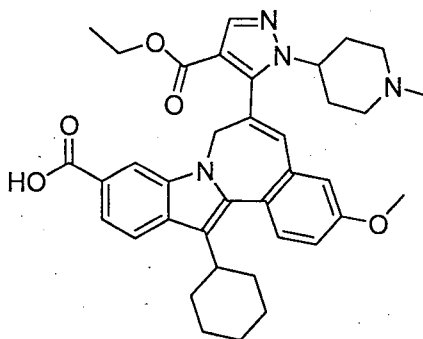
Las fracciones de producto puras se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío usando un evaporador rotatorio. El producto se secó después a vacío a temperatura ambiente obteniéndose 753 mg (62%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo.

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,23 – 1,30 (m, 1 H) 1,31 – 1,36 (m, 3 H) 1,36 – 1,53 (m, 5 H) 1,56 (s, 9 H) 1,58 – 1,74 (m, 4 H) 1,78 (d, $J=10,99$ Hz, 2 H) 1,91 – 2,00 (m, 5 H) 2,00 – 2,14 (m, 4 H) 2,18 (d, $J=10,99$ Hz, 1 H) 2,61 (d, $J=10,68$ Hz, 1 H) 2,83 – 2,92 (m, 1 H) 2,97 (t, $J=11,60$ Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,30 (d, $J=5,80$ Hz, 2 H) 4,68 (d, $J=14,65$ Hz, 1 H) 4,92 (d, $J=14,95$ Hz, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 6,93 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 7,07 (dd, $J=8,55, 2,75$ Hz, 1 H) 7,52 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,64 (dd, $J=8,55, 1,22$ Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,82 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H).

Tiempo de retención de LC-EM: 2,77 min; 679 m/z (MH^+). Los datos de LC se

registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

Ácido 13-ciclohexil-6-[4-(etoxicarbonil)-1-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico



Se añadió ácido 13-ciclohexil-6-[4-(etoxicarbonil)-1-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico (744 mg, 1,096 mmol) a 1,2-dicloroetano (5,5 ml), después se añadió TFA (5,50 ml) a la reacción. La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura

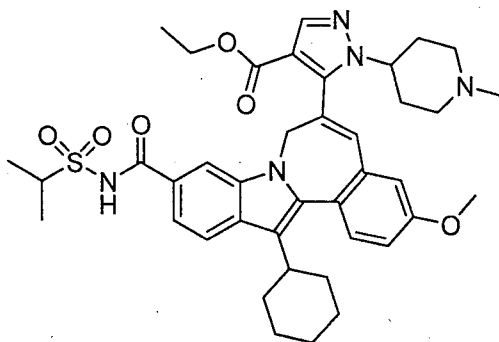
ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío a partir de la reacción usando un evaporador rotatorio. El producto resultante como una espuma ambarina se disolvió en diclorometano y se añadió benceno. Los volátiles se eliminaron a vacío usando un evaporador rotatorio. El procedimiento de disolución en diclorometano/benceno y la eliminación se repitió para ayudar en la eliminación de TFA libre en la reacción. El producto como una espuma ambarina se secó a vacío a temperatura ambiente durante toda una noche produciendo 920 mg del compuesto del título como un sólido amarillo amorfo.

10 RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,58 – 0,68 (m, 0,4 H) 0,75 (d, $J=14,04$ Hz, 0,6 H) 1,03 – 1,14 (m, 1,0 H) 1,16 – 1,27 (m, 0,8 H) 1,28 – 1,41 (m, 4,6 H) 1,42 – 1,54 (m, 2,4 H) 1,64 (d, $J=14,04$ Hz, 0,6 H) 1,73 – 1,87 (m, 2,2 H) 1,88 – 2,25 (m, 6,5 H) 2,26 – 2,39 (m, 0,6 H) 2,43 – 2,56 (m, 2,1 H) 2,69 (s, 1,2 H) 2,82 (t, $J=12,36$ Hz, 0,5 H) 2,94 (c, $J=11,90$ Hz, 1,6 H) 3,06 (d, $J=10,07$ Hz, 0,6 H) 3,26 (d, $J=9,77$ Hz, 0,4 H) 3,51 (d, $J=10,99$ Hz, 1,1 H) 3,64 (s, 0,4 H) 15 3,85 – 3,98 (m, 3,2 H) 4,25 – 4,40 (m, 2,0 H) 4,73 (d, $J=14,95$ Hz, 0,9 H) 4,95 (d, $J=15,26$ Hz, 0,9 H) 5,98 TFA/ H_2O (s, 4,3 H) 6,67 – 6,76 (m, 1,0 H) 6,94 (d, $J=2,14$ Hz, 0,4 H) 6,97 (d, $J=2,44$ Hz, 0,6 H) 7,06 – 7,13 (m, 1,0 H) 7,52 (dd, $J=8,70, 3,20$ Hz, 1,0 H) 7,75 (d, $J=8,85$ Hz, 0,5 H) 7,81 (d, $J=8,55$ Hz, 0,6 H) 20 7,85 (s, 0,5 H) 7,88 – 7,94 (m, 1,4 H) 7,96 (d, $J=6,41$ Hz, 1,2 H) 11,20 (s, 0,4 H) 11,60 (s, 0,5 H).

Tiempo de retención de LC-EM: 1,57min; 621 m/z (MH-). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna de EM 7u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD- 25 10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de

elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

10 **Éster etílico del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazolo-4-carboxílico**



Se disuelve en un matraz de fondo redondo de 50 ml TFA del ácido 13-ciclohexil-6-[4-(etoxicarbonil)-1-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico (730 mg, 0,991 mmol) en THF (10 ml). Se añade CDI a la reacción (406 mg, 2,507 mmol) y se agita la reacción a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se calienta la reacción a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora y se añade propano-2-sulfonamida (648 mg, 5,26 mmol) seguida por DBU (450 µl, 2,99 mmol). La reacción se situó de nuevo en una atmósfera de nitrógeno y se

calentó a 70°C durante toda una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (aprox. 150 ml) y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 1,0 N (2 x 50 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio seco después se filtró. Para asegurar la formación de sal clorhidrato completa, se añadieron aproximadamente 10 ml de cloruro de hidrógeno 2,0 N en éter dietílico al filtrado después se eliminaron los volátiles a vacío usando un evaporador rotatorio. Se disolvió el residuo en benceno y los volátiles se eliminaron a vacío. El producto en bruto se secó a vacío dando 1,07 g de producto como una espuma amarilla/película amorfa. El producto en bruto se usó como estaba en síntesis adicional.

Tiempo de retención de LC-EM: 1,68 min; 726 m/z (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización. La muestra presentó un pico pequeño (~6%) a 220 nm con m/e= 744 (MH⁺) esto pudo ser una impureza de oxidación (Peso Molecular principal + 16 unidades de masa), tiempo de retención= 1,50 minutos.

Caracterización del compuesto del título aislado a partir de reacción a pequeña

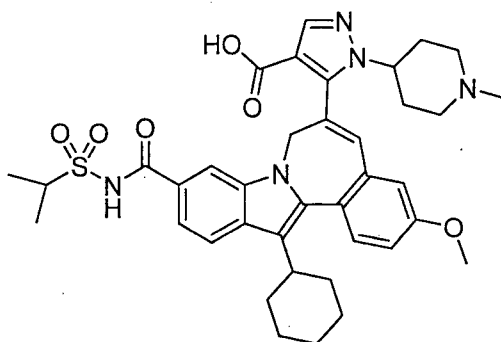
escala realizada bajo condiciones similares a las anteriores: aislamiento por HPLC de fase inversa: purificado en un sistema de cromatografía líquida de alta presión de Shimadzu que emplea software de Discovery VP conectado con un controlador SCL-10A, un automuestreador SIL-10A y un recolector de 5 fracciones de FRC-10A. La muestra se disolvió en acetonitrilo/DMF (1:1) (4 ml) purificado usando una columna Phenomenex Luna C18 30 x 100 mm 10 μ y se sometió a seguimiento usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 40 ml/min, un gradiente de disolvente A al 80%/disolvente B al 20% a 10 disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 20 minutos con un tiempo de funcionamiento de 20 minutos usando sistema disolvente de %A= acetato de amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo 95:5 % de B=acetato de amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo 95:5. El compuesto del título se recogió entre 10,4 y 11,4 minutos. La fracción del producto se combinó y los volátiles se eliminaron a vacío. La sal de ácido trifluoroacético se formó disolviendo el 15 producto en diclorometano (~12 ml) y filtrando usando filtro de 0,45 μ M autovial de Whatman, añadiendo después TFA (35 μ l, 0,454 mmol) después se eliminan los volátiles a vacío usando un evaporador rotatorio. El producto final se secó a vacío a temperatura ambiente. La RMN de ^1H presentó características de 20 rotación restringida y/o formación de sal con ensanchamiento y escisión de picos de espectros.

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,43 - 0,65 (m, 1,4 H) 0,75 - 0,98 (m, 1,5 H) 1,02 - 1,32 (m, 6,2 H) 1,30 - 1,57 (m, 12,8 H) 1,59 - 1,87 (m, 2,7 H) 1,89 - 2,19 (m, 6,3 H) 2,34 - 2,58 (m, 2,4 H) 2,68 (s, 1,7 H) 2,74 - 3,09 (m, 25 2,7 H) 3,23 (d, $J=8,55$ Hz, 0,8 H) 3,53 (m, 1,8 H) 3,66 - 3,87 (m, 2,8 H) 3,88 -

3,93 (m, 3,8 H) 3,94 - 4,04 (m, 1,6 H) 4,22 - 4,41 (m, 2,0 H) 4,72 (d, $J=14,95$ Hz, 1,0 H) 4,94 (dd, $J=14,65, 5,80$ Hz, 1,0 H) 6,70 (d, $J=7,63$ Hz, 1,1 H) 6,88 - 7,01 (m, 1,1 H) 7,04 - 7,15 (m, 1,1 H) 7,37 (d, $J=8,24$ Hz, 0,6 H) 7,48 - 7,59 (m, 1,5 H) 7,73 (s, 0,6 H) 7,85 - 7,94 (m, 2,6 H) 8,87 (s, 0,5 H) 11,13 - 12,06 (m, 0,9 H).

Tiempo de retención de LC-EM: 1,71 min; 726 m/z (MH-). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

Ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazol-4-carboxílico

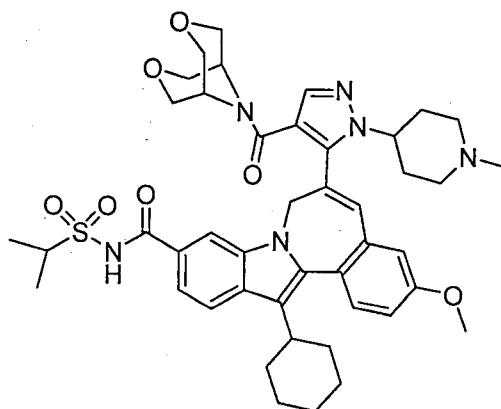


Se disolvió sal clorhidrato del éster etílico del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6-il]-1-(1-metil-4-piperidinil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,87 g, 1,138 mmol) en THF (12 ml) y se añadió metanol (12 ml) a la reacción seguido por hidróxido de sodio acuoso 1 N (12 ml, 12,00 mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1,0 N. Las fases acuosas se combinaron y se volvieron a extraer con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. Al filtrado amarillo se añadieron 10 ml de cloruro de hidrógeno 2,0 M en éter dietílico, se eliminaron después volátiles a vacío usando un evaporador rotatorio. El producto se disolvió en diclorometano y benceno, después los volátiles se eliminaron a vacío dando un aceite rojizo-naranja. El producto se disolvió de nuevo en diclorometano y el disolvente se retiró a vacío dando una espuma naranja lo que produjo 799 mg después de secar a vacío a temperatura ambiente.

Tiempo de retención de LC-EM: 1,14 min; 698 m/z (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna [COLUMNA de LC] usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a

una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

- 10 **13-Ciclohexil-6-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-1-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**



- 15 Se disolvió sal HCl del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazol-4-carboxílico, (64 mg, 0,087 mmol) en DMF (869 µl) y se añadió HATU (111 mg, 0,292 mmol) a la reacción. La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1,3

horas. Se añadió DMAP (55,9 mg, 0,458 mmol) a la reacción seguida por el reactivo de amina, clorhidrato de 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (37,5 mg, 0,226 mmol). La reacción se cubrió de nuevo con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche (16 horas).

- 5 El producto se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta presión empleando software Discovery VP conectado con un controlador SCL-10A, un automuestreador SIL-10A y un recolector de fracciones FRC-10A. La mezcla de reacción se disolvió en mezcla acetonitrilo/DMF (volumen total= 4ml) y se purificó usando una columna Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 µM 19 mm x
- 10 100 mm y se sometió a seguimiento usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml/min, un gradiente de disolvente A al 80%/disolvente B al 20% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 15 minutos con un tiempo de funcionamiento de 20 minutos
- 15 usando sistema disolvente de % de A=10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1% de TFA % de B=90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1% de TFA. Tiempo de retención del producto= 6,5 minutos. Los volátiles se eliminaron a partir de las fracciones del producto a vacío y la muestra se transfirió a un vial usando diclorometano y volátiles eliminados bajo un barrido de nitrógeno. El producto
- 20 se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando un sólido amorfo amarillo. Los análisis de HPLC preliminares indicaron que la purificación adicional sería deseable. La muestra se purificó adicionalmente en un sistema de cromatografía líquida de alta presión de Shimadzu empleando software de Discovery VP conectado con un controlador SCL-10A, un automuestreador de
- 25 SIL-10A y un recolector de fracciones FRC-10A. La muestra se disolvió en

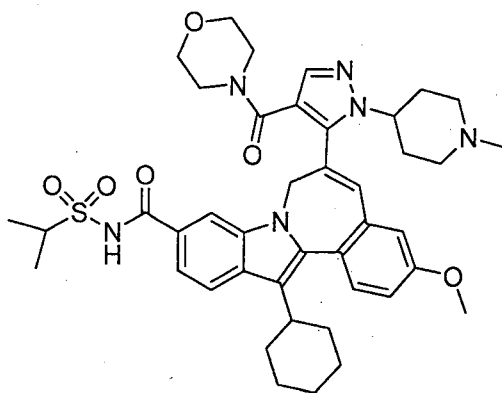
acetonitrilo / DMF (1:1) (2 ml) se purificó usando una columna Phenomenex Luna C18 30 x 100 mm 10u y se sometió a seguimiento usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 40 ml/min, un gradiente de disolvente A al 80%/disolvente B al 20% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 20 minutos con un tiempo de funcionamiento de 20 minutos usando sistema disolvente de % de A=Acetato de Amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo 95:5 % de B=Acetato de Amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo 5:95%. El producto presentó picos rotaméricos con tiempo de retención de 8,5 minutos y un pico con forma de hombro a los 8,9 minutos. Las fracciones de producto puras se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío usando un evaporador rotatorio. Situar el producto amarillo pálido blanquecino en una bomba de vacío y secar a vacío durante aproximadamente 1 hora, después disolver en diclorometano y transferir a un matraz con forma de pera de 25 ml, añadir TFA (30 µl, 0,389 mmol), después eliminar volátiles a vacío usando un evaporador rotatorio. Transferir el producto a un vial de CMDD usando diclorometano, después concentrar usando un barrido de nitrógeno y finalmente eliminar el resto del disolvente a vacío usando un evaporador rotatorio. La muestra se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando 32,4 mg (40%) como una película amorfa amarilla.

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,13 - 1,30 (m, 1,4 H) 1,33 - 1,47 (m, 5,9 H) 1,50 (d, $J=6,41$ Hz, 2,7 H) 1,69 - 1,86 (m, 2,4 H) 1,89 - 2,02 (m, 2,6 H) 2,02 - 2,17 (m, 2,6 H) 2,24 - 2,77 (m, 4,5 H) 2,77 - 3,04 (m, 3,8 H) 3,09 - 3,54 (m, $J=110,48$ Hz, 5,5 H) 3,64 (d, $J=46,08$ Hz, 4,7 H) 3,93 (s, 3,0 H) 3,96 - 4,21 (m, 3,3 H) 4,43 (s, 4,7 H) 4,55 - 4,73 (m, 1,9 H) 4,75 - 4,94 (m, 1,7 H) 5,05

(s, 0,8 H) 6,81 (s, 1,0 H) 6,87 - 6,96 (m, 1,1 H) 7,09 - 7,17 (m, 1,1 H) 7,50 - 7,64 (m, 2,2 H) 7,64 - 7,78 (m, 1,6 H) 7,88 - 7,99 (m, 1,1 H) 10,20 (s, 0,8 H) 11,46 (s, 1,1 H).

5 Tiempo de retención de LC-EM: 1,46 min; 809 m/z (MH-). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de 10 disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de 15 electropulverización.

13-Ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[1-(1-metil-4-piperidinil)-4-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



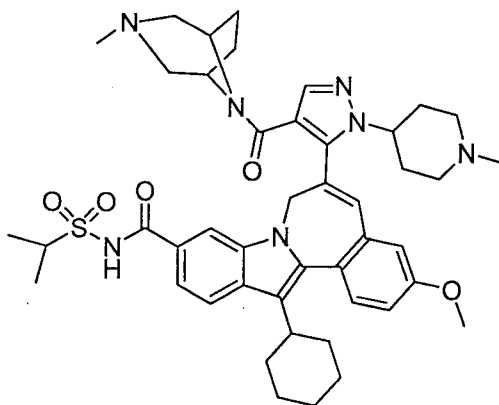
Se disolvió sal HCl del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6-il]-1-(1-metil-4-piperidinil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (68 mg, 0,092 mmol) en DMF (924 μ l) y se
5 añadió HATU (72,7 mg, 0,191 mmol) a la reacción. La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió DMAP (45,9 mg, 0,376 mmol) a la reacción seguido por el reactivo de amina, morfolina (24,2 μ l, 0,277 mmol). La reacción se cubrió de nuevo con
10 una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche (18 horas). La reacción se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta presión empleando software Discovery VP conectado con un controlador de SCL-10A, un automuestreador de SIL-10A y un recolector de fracciones FRC-10A. La muestra se disolvió en acetonitrilo/DMF (1:1) (2 ml)
15 purificado usando una columna Phenomenex Luna C18 30 x 100mm 10u y se sometió a seguimiento usando un detector de UV-Vis de SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 40 ml/min, un gradiente de disolvente A al 80%/disolvente B al 20% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo
20 de gradiente de 20 minutos con un tiempo de funcionamiento de 20 minutos

usando sistema disolvente de % de A=Acetato de Amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo 95:5 % de B=Acetato de Amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo 5:95. El tiempo de retención del producto es 8,8 minutos. Se combinan las fracciones de producto y se eliminan los volátiles a vacío usando evaporador rotatorio conectado a una bomba de vacío. El producto se secó a vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 45 min después se transfirió a un matraz con forma de pera de 25 ml usando diclorometano y se añadió TFA (60 μ l, 0,779 mmol). Los volátiles se eliminaron después a vacío en evaporador rotatorio y se secaron a vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora antes de volver a disolver en aproximadamente 3 ml de diclorometano (turbio) filtrando después a través de un filtro de jeringa de 0,45 μ m y transfiriendo dentro de un vial. La solución se concentró usando un barrido de nitrógeno y se añadió TFA (15 μ l, 0,195 mmol) después se eliminaron volátiles a vacío en evaporador rotatorio proporcionando un sólido naranja que se secó a vacío a temperatura ambiente durante toda una noche dando 34,9 mg (55%) del compuesto del título. La RMN de protones del compuesto del título presenta ensanchamiento de los picos junto con características de rotación/confirmación restringida.

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,11 - 1,30 (m, 2,4 H) 1,32 - 1,54 (m, 10,1 H) 1,79 (d, $J=9,77$ Hz, 2,4 H) 1,87 - 2,18 (m, 6,5 H) 2,78 - 2,98 (m, 5,3 H) 3,05 - 3,21 (m, 1,6 H) 3,43 (s, 2,2 H) 3,59 (s, 2,5 H) 3,90 - 3,95 (m, 4,1 H) 3,96 - 4,14 (m, 5,4 H) 4,60 (d, $J=14,95$ Hz, 1,0 H) 4,87 (d, $J=17,09$ Hz, 0,9 H) 5,02 (s, 0,2 H) 6,71 - 6,85 (m, 1,0 H) 6,90 - 6,97 (m, 1,0 H) 7,08 - 7,16 (m, 1,0 H) 7,50 - 7,63 (m, 2,2 H) 7,67 (d, $J=6,10$ Hz, 1,5 H) 7,94 (d, $J=8,24$ Hz, 0,3 H) 10,13 (s, 1 H) 11,41 (s, 0,6 H).

Tiempo de retención de LC-EM: 1,49 min; 767 m/z (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

13-Ciclohexil-3-metoxi-6-[4-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazol-5-il]-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se disolvió sal HCl de 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-

metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6-il]-1-(1-metil-4-piperidinil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (71,2 mg, 0,097 mmol) en DMF (967 µl) y se añadió HATU (82,2 mg, 0,216 mmol) a la reacción. La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

- 5 Se añadió DMAP (64,5 mg, 0,528 mmol) a la reacción seguido por el reactivo de amina, diclorhidrato de 3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (82,4 mg, 0,414 mmol). Nota: se añadió exceso de amina a la reacción, por lo tanto se añadió una cantidad adicional de DMAP (50 mg, 0,409 mmol) para compensar por la sal diclorhidrato de la amina. La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente (17 horas).

La reacción se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta presión empleando software Discovery VP conectado con un controlador de SCL-10A, un automuestreador SIL-10A y un recolector de fracciones FRC-10A. La muestra se disolvió en acetonitrilo/DMF (3:1) (4 ml) se purificó usando una
15 columna Phenomenex Luna C18 30 x 100mm 10u y se sometió a seguimiento usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 40 ml/min, un gradiente de disolvente A al 80%/disolvente B al 20% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 20 minutos con un tiempo
20 de funcionamiento de 20 minutos usando sistema disolvente de % de A=Acetato de Amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo 95:5 % de B=Acetato de Amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo 5:95. El tiempo de retención del producto es 9,3 minutos. Combinar fracciones de producto y eliminar volátiles a vacío usando un evaporador rotatorio usando una bomba de vacío. El producto se
25 secó brevemente a vacío a temperatura ambiente y la sal de TFA se preparó

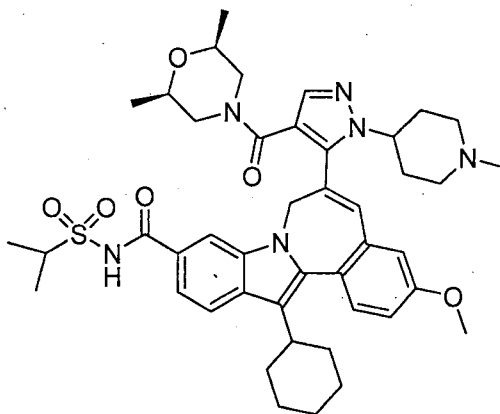
disolviendo en diclorometano y añadiendo TFA (60 μ l, 0,779 mmol). Los volátiles se eliminaron a vacío y la muestra se volvió a disolver en diclorometano, se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 μ M y la solución se concentró. Se añadió una cantidad adicional de TFA (15,0 μ l, 0,195 mmol) a la solución del producto y los volátiles se eliminaron a vacío usando un evaporador rotatorio obteniendo un sólido naranja. El compuesto del título se secó a vacío a temperatura ambiente durante toda una noche proporcionando 35,8 mg (34%) como un sólido naranja amorfo.

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,68 - 1,29 (m, 3,6 H) 1,28 - 1,53 (m, 9,3 H) 1,61 (s, 1,2 H) 1,79 (d, $J=11,29$ Hz, 2,2 H) 1,87 - 2,35 (m, 8,4 H) 2,38 - 2,74 (m, 4,1 H) 2,75 - 3,48 (m, 9,1 H) 3,73 (d, $J=54,32$ Hz, 2,6 H) 3,85 - 4,03 (m, 3,7 H) 4,46 - 4,98 (m, 3,3 H) 4,97 - 5,52 (m, 3,2 H) 6,75 (s, 0,6 H) 6,89 - 6,98 (m, 1,2 H) 7,06 - 7,16 (m, 1,0 H) 7,37 - 7,81 (m, 3,4 H) 7,94 (dd, $J=25,48$, 8,09 Hz, 1,0 H) 8,10 (s, 0,4 H) 10,16 (s, 0,7 H) 11,53 (s, 0,9 H) 11,73 (s, 0,9 H).

Tiempo de retención de LC-EM: 1,59 min; 806 m/z (MH $^-$). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H $_2$ O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H $_2$ O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de

electropulverización.

13-Ciclohexil-6-[4-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1-(1-metil-4-
piperidinil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-
5 a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se disolvió sal HCl del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-
10 metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(1-metil-4-
piperidinil)-1H-pirazol-4-carboxílico (73,6 mg, 0,100 mmol) en DMF (1,000 ml) y
se añadió HATU (84 mg, 0,220 mmol) a la reacción. La reacción se cubrió con
una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1,3
horas. Se añadió DMAP (50,3 mg, 0,412 mmol) a la reacción seguida por el
15 reactivo de amina, (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (37,1 µl, 0,300 mmol). La
reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura
ambiente durante toda una noche (16 horas).

La reacción se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta presión
de Shimadzu empleando software Discovery VP conectado con un controlador

SCL-10A, un automuestreador SIL-10A y un recolector de fracciones FRC-10A. La reacción se diluyó en acetonitrilo/DMF (1:1) (2 ml) se purificó usando una columna Phenomenex Luna C18 30 x 100 mm 10u y se sometió a seguimiento usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 40 ml/min, un gradiente de disolvente A al 80%/disolvente B al 20% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 20 minutos con un tiempo de funcionamiento de 20 minutos usando sistema disolvente de % de A=Acetato de Amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo 95:5 % de B=Acetato de Amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo 5:95. Las fracciones de producto puras se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío usando un evaporador rotatorio. El producto se secó brevemente a vacío y después se disolvió en diclorometano y se añadió TFA (30 µl, 0,389 mmol). Los volátiles se eliminaron a vacío usando un evaporador rotatorio. La muestra se volvió a disolver en aproximadamente 2 ml de diclorometano y se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm dentro de un vial. La solución del producto se concentró bajo un barrido de nitrógeno después se añadió TFA (15 µl, 0,195 mmol) y los volátiles se eliminaron a vacío usando un evaporador rotatorio que da como resultado una espuma naranja. El compuesto del título se secó a vacío a temperatura ambiente dando 33,1 mg de un sólido naranja.

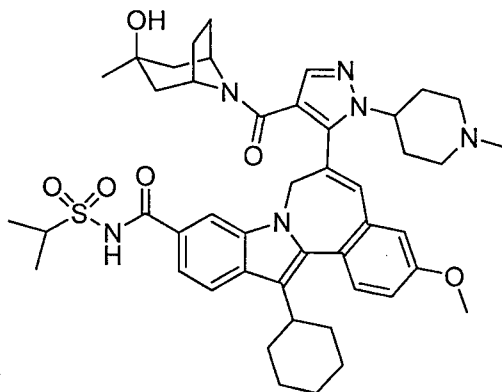
RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,47 - 1,01 (m, 4,5 H) 1,00 - 1,33 (m, 3,5 H) 1,33 - 1,63 (m, 8,0 H) 1,79 (d, $J=10,68$ Hz, 1,9 H) 1,85 - 2,19 (m, 5,5 H) 2,20 (s, 1,0 H) 2,38 (s, 1,1 H) 2,58 (s, 1,4 H) 2,69 - 3,02 (m, 4,8 H) 3,14 (s, 2,1 H) 3,52 (d, $J=75,38$ Hz, 3,8 H) 3,84 - 3,98 (m, 2,7 H) 3,98 - 4,15 (m, 1,7 H) 4,21 - 4,71 (m, 5,1 H) 4,72 - 5,19 (m, 2,0 H) 6,78 (s, 1,0 H) 6,85 - 6,97

(m, 0,9 H) 7,07 - 7,19 (m, 0,9 H) 7,49 - 7,75 (m, 3,2 H) 7,92 (d, $J=8,24$ Hz, 1,0 H) 10,40 (s, 0,8 H) 11,66 (s, 1,0 H).

Tiempo de retención de LC-EM: 1,65 min; 795 m/z (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

15

13-Ciclohexil-6-(4-((3-hidroxi-3-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-1-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazol-5-il)-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



20 Se disolvió sal HCl del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[1-

metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6-il]-1-(1-metil-4-piperidinil)-1*H*-pirazolo-4-carboxílico (72 mg, 0,098 mmol) en DMF (0,5 ml) y se añadió HATU (82 mg, 0,215 mmol) a la reacción. La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

5 Se añadió DMAP (49,7 mg, 0,407 mmol) a la reacción seguido por el reactivo de amina, 3-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (37,7 mg, 0,267 mmol) disuelto en DMF (0,5 ml). La reacción se cubrió de nuevo con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche (16 horas). El producto se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta

10 presión de Shimadzu empleando software Discovery VP conectado con un controlador SCL-10A, un automuestreador SIL-10A y un recolector de fracciones FRC-10A. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y una pequeña cantidad de agua llevando a cabo solubilización de la muestra a un volumen total de 2 ml y se purificó usando una columna Waters XTerra Prep

15 EM C18 OBD, 5 µM, 30 mm x 100 mm y se sometió a seguimiento usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 40 ml/min, un gradiente de disolvente A al 80%/disolvente B al 20% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 20 minutos con un tiempo de funcionamiento

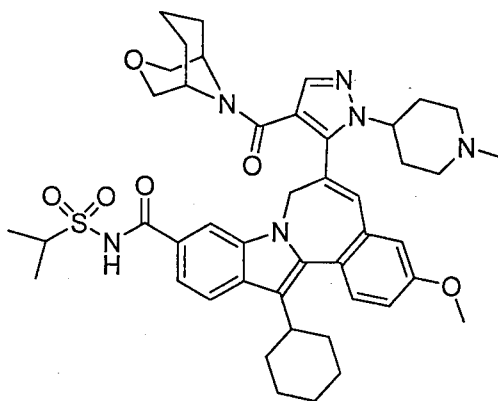
20 de 20 minutos usando sistema disolvente de % de A=Acetato de Amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo 95:5 % de B=Acetato de Amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo 5:95. El producto presentó pico similar a rotamérico escindiéndose con tiempos de retención de 9,2 y 9,4 minutos. Las fracciones de producto puras se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío usando un

25 evaporador rotatorio. El producto se secó a vacío durante ~1 hora después se

- disolvió en diclorometano (~3 ml) y se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 µM Acrodisco usando una jeringa inyectora normal que se pre-aclaró usando diclorometano en un matraz de 35 ml. Se añadió TFA (30 µl, 0,389 mmol) a la solución y se eliminaron los volátiles a vacío usando un evaporador
- 5 rotatorio. La muestra se volvió a disolver en diclorometano y se transfirió dentro de un vial. La solución se concentró usando un barrido de nitrógeno y los volátiles finales se eliminaron a vacío usando un evaporador rotatorio. El compuesto del título se secó a vacío dando 40,0 mg (rendimiento aislado 43,7%) como un sólido naranja amorfo.
- 10 RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm -0,25 (s, 0,6 H) 0,51 (s, 0,7 H) 1,04 (s, 2,7 H) 1,11 - 1,30 (m, 2,5 H) 1,30 - 1,60 (m, 13,1 H) 1,68 - 2,04 (m, 7,5 H) 2,03 - 2,13 (m, 2,3 H) 2,41 - 2,58 (m, 1,7 H) 2,76 (d, $J=21,67$ Hz, 1,2 H) 2,81 - 2,89 (m, 1,3 H) 2,93 (s, 1,9 H) 3,17 - 3,31 (m, $J=9,16$ Hz, 0,9 H) 3,42 (d, $J=10,68$ Hz, 0,8 H) 3,46 - 3,56 (m, 1,1 H) 3,62 (d, $J=23,19$ Hz, 1,4 H) 3,87 -
- 15 3,96 (m, 3,1 H) 3,97 - 4,11 (m, 1,6 H) 4,51 - 4,75 (m, 1,2 H) 4,84 (s, 0,8 H) 4,94 (d, $J=15,56$ Hz, 0,8 H) 4,98 - 5,17 (m, 1,3 H) 5,18 - 5,50 (m, 3,6 H) 6,65 - 6,90 (m, 1,0 H) 6,92 (d, $J=2,14$ Hz, 1,0 H) 7,03 - 7,16 (m, 1,0 H) 7,44 - 7,60 (m, 1,3 H) 7,61 - 7,80 (m, 2,5 H) 7,90 (d, $J=8,24$ Hz, 1,2 H) 10,45 (s, 0,5 H) 11,21 (s, 0,6 H).
- 20 Tiempo de retención de LC-EM: 1,59 min; 821 m/z (MH $^-$). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de
- 25 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de

disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se
5 determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

13-Ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[1-(1-metil-4-piperidinil)-4-(3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida
10



Se disolvió sal HCl del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazolo-4-carboxílico (71,9 mg, 0,098 mmol) en DMF (1,0 ml) y se añadió HATU (82 mg, 0,215 mmol) a la reacción. La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió DMAP (49,7 mg, 0,407 mmol) a la reacción seguido por el reactivo amina, clorhidrato de 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (35,2 mg, 0,215 mmol).
15

La reacción se cubrió de nuevo con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche (16 horas).

El producto se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta presión de Shimadzu empleando software Discovery VP conectado con un controlador

5 SCL-10A, un automuestreador SIL-10A y un recolector de fracciones FRC-10A.

La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo a 2 ml y se purificó usando una columna Waters XTerra Prep EM C18 OBD, 5 μ M, 30 mm x 100 mm y se controló usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 40

10 ml/min, un gradiente del disolvente A al 80%/disolvente B al 20% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 20 minutos con un tiempo de funcionamiento de 20 minutos usando sistema disolvente de % de A=Acetato de Amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo 95:5 % de B=Acetato de Amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo 5:95. El producto presentó escisión similar

15 a rotamérica con tiempos de retención de 10,5 y 10,8 minutos. Las fracciones de producto puras se combinaron y los volátiles se eliminaron a vacío usando un evaporador rotatorio. El producto se transfirió a un matraz de 25 ml con diclorometano después se añadió TFA (30 μ l, 0,389 mmol) por medio de una pipeta. La solución del producto fue desde un color amarillo hasta un color rojo

20 anaranjado más oscuro. Los volátiles se eliminaron a vacío y el producto se transfirió a un vial en diclorometano. La solución del producto se concentró usando un barrido de nitrógeno después los volátiles restantes se eliminaron a vacío usando un evaporador rotatorio. El compuesto del título se secó a vacío a temperatura ambiente produciendo 46,7 mg (51,8%) como un sólido amorfo

25 naranja rojizo. El análisis por HPLC indicó que fue deseable purificación

adicional.

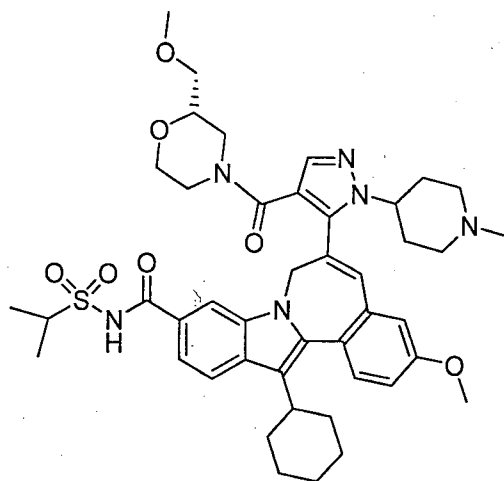
La muestra se purificó adicionalmente en un sistema de cromatografía líquida de alta presión de Shimadzu empleando software de Discovery VP conectado con un controlador SCL-10A, un automuestreador SIL-10A y un recolector de fracciones FRC-10A. La muestra se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y se purificó una columna de Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 μ M 19 mm x 100 mm y se controló usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nm. Estas condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml/min, un gradiente de disolvente A al 80%/disolvente B al 20% a disolvente A al 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 15 minutos con un tiempo de funcionamiento de 20 minutos usando sistema disolvente de % de A= 10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1% de TFA % de B= 90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1% de TFA. El tiempo de retención del producto es 8,4 minutos. Los volátiles se eliminaron de la fracción del producto a vacío usando un evaporador rotatorio. El producto se transfirió a un vial usando diclorometano, se concentró con un barrido de nitrógeno y el resto de los disolventes volátiles se eliminaron a vacío usando un evaporador rotatorio. El compuesto del título se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando 26,0 mg (29%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,09 – 1,28 (m, 2,7 H) 1,29 – 1,40 (m, 3,2 H) 1,45 (d, $J=7,02$ Hz, 5,5 H) 1,47 - 1,55 (m, 3,8 H) 1,77 (d, $J=9,16$ Hz, 3,0 H) 1,87 (d, $J=15,87$ Hz, 1,0 H) 1,97 (dd, $J=10,99$, 8,85 Hz, 2,4 H) 2,01 - 2,14 (m, 2,7 H) 2,21 (s, 1,0 H) 2,39 (d, $J=26,55$ Hz, 1,6 H) 2,56 (s, 1,4 H) 2,68 - 2,98 (m, 4,7 H) 3,05 (d, $J=7,32$ Hz, 0,9 H) 3,18 (d, $J=28,08$ Hz, 1,5 H) 3,38 (dd, $J=55,39$, 11,14 Hz, 2,4 H) 3,58 (s, 2,6 H) 3,94 (s, 3,4 H) 3,97 - 4,13 (m, 1,9 H)

4,44 - 5,19 (m, 6,5 H) 6,75 - 6,84 (m, 1,0 H) 6,86 - 6,96 (m, 1,0 H) 7,13 (d, $J=8,24$ Hz, 1,0 H) 7,50 - 7,78 (m, 4,0 H) 7,91 (d, $J=8,24$ Hz, 1,2 H) 10,50 (s, 0,6 H) 11,72 (s, 0,7 H).

Tiempo de retención de LC-EM: 1,71 min; 807m/z (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

13-Ciclohexil-3-metoxi-6-[4-[[[(2S)-2-(metoximetil)-4-morfolinil]carbonil]-1-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazol-5-il]-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



- Se disolvió sal HCl del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonyl]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazolo-4-carboxílico (71,9 mg, 0,098 mmol) en DMF (1,0 ml) y se añadió HATU (82 mg, 0,215 mmol) a la reacción. La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió DMAP (46,6 mg, 0,381 mmol) a la reacción seguida por el reactivo de amina, clorhidrato de (S)-2-(metoximetil)morfolina (35,4 mg, 0,211 mmol). La reacción se cubrió de nuevo con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche (16 horas).
- El producto se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta presión de Shimadzu empleando software Discovery VP conectado con un controlador SCL-10A, un automuestreador SIL-10A y un recolector de fracciones FRC-10A. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo a 2 ml y se purificó usando una Waters XTerra Prep EM C18 OBD, 5 μ M, columna 30 mm x 100 mm y se sometió a seguimiento usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de receptor de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 40 ml/min, un gradiente de disolvente A al 80%/disolvente B al 20% a

disolvente A del 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 20 minutos con un tiempo de funcionamiento de 20 minutos usando sistema disolvente de % de A=Acetato de Amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo 95:5 % de B=Acetato de Amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo 5:95. El producto

5 presentó escisión rotamérica con tiempos de retención de 9,3 y 9,6 minutos. Las fracciones de producto se combinaron y los volátiles se eliminaron a vacío usando un evaporador rotatorio. El producto se secó a vacío durante aproximadamente 1 hora después se disolvió en diclorometano (~4 ml) y se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm Acrodisco usando una jeringa

10 inyectora normal que se preacclaró usando diclorometano. Se añadió TFA (30 µl, 0,389 mmol) a la solución y los volátiles se eliminaron a vacío usando un evaporador rotatorio. El producto se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando 40,9 mg (45,2%) como un sólido naranja amorfo.

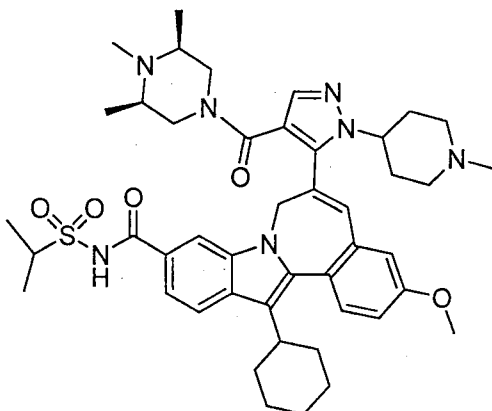
RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,00 - 1,30 (m, 2,7 H) 1,30 - 1,61 (m, 8,9 H) 1,79 (d, $J=9,16$ Hz, 2,3 H) 1,88 - 2,16 (m, 5,8 H) 2,24 - 2,65 (m, 3,9 H) 2,66 - 2,99 (m, 6,3 H) 2,98 - 3,53 (m, 9,3 H) 3,61 (s, 3,0 H) 3,90 - 3,95 (m, 3,0 H) 3,96 - 4,14 (m, 2,1 H) 4,59 (d, $J=18,62$ Hz, 2,0 H) 4,68 - 5,09 (m, 6,1 H) 6,75 - 6,85 (m, 1,1 H) 6,87 - 6,99 (m, 1,2 H) 7,12 (t, $J=7,02$ Hz, 1,1 H) 7,46 - 7,77 (m, 3,9 H) 7,82 - 8,01 (m, 1,3 H) 10,24 (s, 0,8 H) 11,30 (s, 1,1 H).

20 Tiempo de retención de LC-EM: 1,60 min; 811 m/z (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de

25 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de

disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se
5 determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

**13-Ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[1-(1-metil-4-piperidinil)-4-
[[[(3R,5S)-3,4,5-trimetil-1-piperazinil]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-7H-indolo[2,1-
10 a][2]benzacepin-10-carboxamida**



Se disolvió sal HCl del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazolo-4-carboxílico (71,7 mg, 0,097 mmol) en DMF (1,0 ml) y
15 se añadió HATU (82 mg, 0,215 mmol) a la reacción. La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió DMAP (64,3 mg, 0,526 mmol) a la reacción seguida por el reactivo de amina, diclorhidrato de (2R,6S)-1,2,6-trimetilpiperazina (42 mg, 0,209 mmol). La solución de reacción naranja transparente se cubrió con una

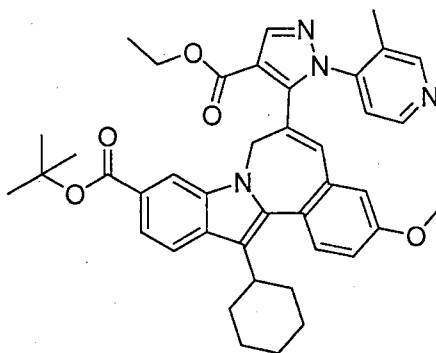
atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche (16 horas).

- El producto se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta presión de Shimadzu empleando software Discovery VP conectado con un controlador
- 5 SCL-10A, un automuestreador de SIL-10A y un recolector de fracciones FRC-10A. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo a 2 ml y se purificó usando una columna Waters XTerra Prep EM C18 OBD, 5 μ M, 30 mm x 100 mm y se sometió a seguimiento usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución
- 10 emplearon un caudal de 40 ml/min, un gradiente de disolvente A al 80%/disolvente B al 20% a disolvente A del 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 20 minutos con un tiempo de funcionamiento de 20 minutos usando sistema disolvente de % de A=Acetato de Amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo 95:5 % de B=Acetato de Amonio 10 mM en Agua/Acetonitrilo
- 15 5:95. El producto presentó un pico asimétrico con tiempo de retención de 9,0 minutos. Las fracciones del producto se combinaron y los volátiles se eliminaron a vacío usando un evaporador rotatorio. El producto se secó a vacío durante ~1 hora después se disolvió en diclorometano (~3 ml) y se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 μ M Acrodisco usando una jeringa inyectora
- 20 normal que se preacclaró usando diclorometano en un matraz de 35 ml. Se añadió TFA (60 μ l, 0,779 mmol) a la solución y se eliminaron los volátiles a vacío usando un evaporador rotatorio. El compuesto del título se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando 41,4 mg (41%) de sólido amarillo-naranja amorfo.
- 25 RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,79 - 1,19 (m, 1 H) 1,24 (s, 1

H) 1,28 - 1,73 (m, 11 H) 1,81 (s, 2 H) 1,90 - 2,18 (m, 5 H) 2,20 - 2,71 (m, 5 H)
2,78 - 2,99 (m, 3 H) 2,98 - 3,79 (m, 7 H) 3,87 - 3,97 (m, 3 H) 4,00 (s, 1 H) 4,54 -
4,73 (m, 2 H) 4,92 (s, 4 H) 5,10 (d, $J=15,26$ Hz, 1 H) 6,74 - 6,89 (m, 1 H) 6,94
(d, $J=2,14$ Hz, 1 H) 6,98 - 7,17 (m, 2 H) 7,39 - 7,63 (m, 2 H) 7,69 (d, $J=7,93$ Hz,
5 1 H) 7,82 - 8,14 (m, 2 H) 11,12 (s, 1 H) 11,45 (s, 1 H).

Tiempo de retención de LC-EM: 1,74 min; 808 m/z (MH-). Los datos de LC se
registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con
una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de
UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las
10 condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de
100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de
disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1
min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de
acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de
15 H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se
determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de
electropulverización.

**Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 13-ciclohexil-6-[4-(etoxicarbonil)-1-(3-
20 metil-4-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-
10-carboxílico**



Se suspendió 13-ciclohexil-6-((2E,Z)-3-(dimetilamino)-2-(etoxicarbonil)-2-propenil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxilato de terc-butilo (98,5 mg, 0,161 mmol) en etanol (504 μ l) y dioxano (126 μ l). Se añadió trietilamina (68,2 μ l, 0,489 mmol) a la reacción seguida por clorhidrato de 4-hidrazinil-3-metilpiridina, 0,4 H₂O (27,6 mg, 0,165 mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se calentó en un microondas a 140°C durante 40 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1,0 N. La fase acuosa se volvió a extraer una vez usando acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío.

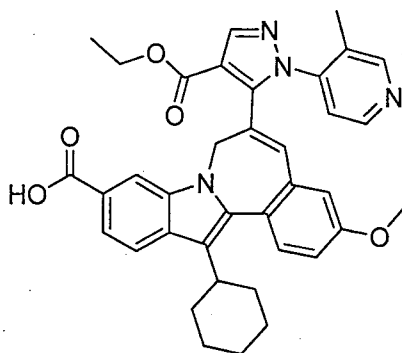
El producto se transfirió a un vial usando diclorometano y el disolvente se retiró usando un barrido de nitrógeno. El producto se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando 0,114 g de una película amorfa naranja.

RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,18 (d, $J=11,29$ Hz, 1 H) 1,25 (t, $J=7,17$ Hz, 2 H) 1,39 (t, $J=7,02$ Hz, 5 H) 1,45 - 1,58 (m, 3 H) 1,60 (s, 9 H) 1,62 - 1,66 (m, 1 H) 1,69 - 1,86 (m, 3 H) 1,86 - 2,02 (m, 3 H) 2,02 - 2,08 (m, 5 H) 2,09 (s, 1 H) 2,68 - 2,77 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 4,37 (c, $J=7,02$ Hz, 2 H)

4,67 (d, $J=14,95$ Hz, 1 H) 5,17 (d, $J=14,65$ Hz, 1 H) 5,67 (d, $J=4,58$ Hz, 1 H) 6,29 (s, 1 H) 6,73 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 6,98 (dd, $J=8,55$, 2,75 Hz, 1 H) 7,41 (d, $J=8,85$ Hz, 1 H) 7,54 (d, $J=5,19$ Hz, 1 H) 7,71 (dd, $J=8,39$, 1,37 Hz, 1 H) 7,89 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H).

- 5 Tiempo de retención de LC-EM 2,75 min; 673 m/z (MH^+). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de
- 10 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H_2O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H_2O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se
- 15 determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

Ácido 13-ciclohexil-6-[4-(etoxicarbonil)-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico



Se disuelve éster 1,1-dimetileílico del ácido 13-ciclohexil-6-[4-(etoxicarbonil)-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico (1,233 g, 1,833 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) después añadir
5 ácido trifluoroacético (10,00 ml). La reacción se situó en una atmósfera de nitrógeno inerte y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron a partir de una reacción a vacío usando un evaporador rotatorio. El producto se disolvió en aproximadamente 125 ml de acetato de etilo y se lavó dos veces con 75 ml de ácido clorhídrico de ácido clorhídrico 1,0
10 N acuoso. Las fases acuosas se combinaron y se volvieron a extraer con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío dando un sólido naranja amorfo. Para ayudar a la eliminación de trazas de agua, el producto se disolvió en diclorometano y se añadió
15 benceno a la solución. Los volátiles se eliminaron a vacío usando un evaporador rotatorio. El producto se re-disolvió en diclorometano y el disolvente se retiró a vacío dando una espuma naranja amorfa (1,28 g).

Se purificó muestra de calidad analítica mediante HPLC en fase inversa: la muestra se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta presión de
20 Shimadzu empleando software Discovery VP conectado con un controlador

SCL-10A, un automuestreador de SIL-10A y un recolector de fracciones FRC-10A. La muestra (40 mg) se disolvió en acetonitrilo/DMF (1:1) (2 ml) se purificó usando una columna Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 μ M, 19 mm x 100 mm y se sometió a seguimiento usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml/min, un gradiente de disolvente A al 80%/disolvente B al 20% a disolvente A del 0%/disolvente B al 100%, un tiempo de gradiente de 20 minutos con un tiempo de funcionamiento de 25 minutos usando sistema disolvente de % de A=10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1% de TFA % de B=90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1% de TFA. El tiempo de retención del producto es 11,5 minutos. Eliminar los volátiles del producto a vacío usando un evaporador rotatorio, después transferir a un vial en diclorometano. El diclorometano se retiró usando un barrido de nitrógeno. El sólido amorfo amarillo se secó a vacío a temperatura ambiente durante toda una noche dando 24,7 mg del compuesto del título.

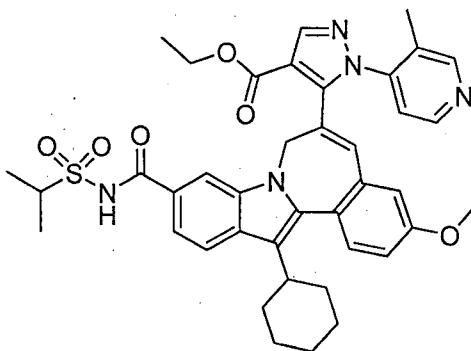
RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,10 - 1,23 (m, 1 H) 1,34 - 1,48 (m, 6 H) 1,77 (d, $J=6,71$ Hz, 1 H) 1,82 (d, $J=13,12$ Hz, 1 H) 1,88 - 2,01 (m, 2 H) 2,01 - 2,15 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,71 - 2,80 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 4,41 (c, $J=7,12$ Hz, 2 H) 4,72 (d, $J=15,56$ Hz, 1 H) 5,05 (d, $J=15,26$ Hz, 1 H) 6,14 (d, $J=5,80$ Hz, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 6,84 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 7,05 (dd, $J=8,55$, 2,75 Hz, 1 H) 7,44 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,54 (d, $J=5,80$ Hz, 1 H) 7,83 (dd, $J=8,39$, 1,37 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,94 (d, $J=8,54$ Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H).

Tiempo de retención de LC-EM: 1,90 min; 615 m/z (MH-). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de

UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

10

Éster etílico del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazolo-4-carboxílico



15 Se disuelve en un matraz de fondo redondo de 50 ml HCl de ácido 13-ciclohexil-6-[4-(etoxicarbonil)-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico (776 mg, 1,188 mmol) en THF (11,9 ml). Añadir CDI a la reacción (487 mg, 3,01 mmol) después agitar la reacción en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La
20 reacción se calentó después a reflujo durante 45 minutos. La reacción se

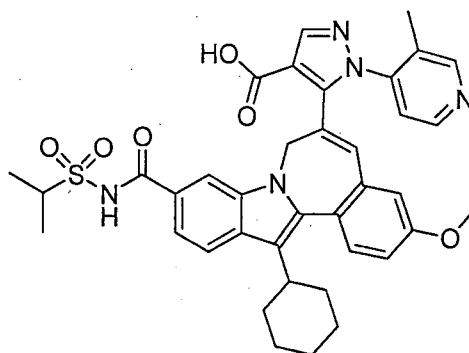
enfrió en una atmósfera de nitrógeno y se añadió propano-2-sulfonamida (766 mg, 6,22 mmol) seguido por DBU (0,537 ml, 3,56 mmol) y la reacción se calentó de nuevo a 70°C en una atmósfera de nitrógeno durante 17 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1,0 N. Dejando repasar precipita material de la fase orgánica. Descargar la fase acuosa y decantar mayoritariamente el sólido en el embudo separador. Los intentos para solubilizar el material por completo mediante adición de diclorometano y THF no fueron exitosos. Combinar las fases orgánicas y eliminar disolventes a vacío obteniendo 1,25 g como un sólido marrónáceo amarillo similar a pasta. El material se purificó mediante trituración. El residuo de reacción sólido se calentó a reflujo en 20 ml de metanol después se añadieron 7 ml de agua desionizada. El material se dejó enfriar y reposar durante 1,5 horas después de filtrado. El precipitado de color mostaza se aclaró con una cantidad pequeña de agua al 15% en metanol (% v/v). El producto se secó a vacío a temperatura ambiente dando 445 mg de un sólido amarillo mostaza. Se obtuvo una segunda cosecha de producto a partir de las aguas madres disolviendo con la adición de metanol y la concentración subsiguiente a vacío usando un evaporador rotatorio. El precipitado amarillo mostaza formado se filtró y se aclaró con una cantidad pequeña de mezcla de metanol al 30%/agua al 70% (v/v), después se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando 238 mg de una segunda cosecha de producto.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,66 - 0,90 (m, 1 H) 0,92 - 1,18 (m, 3 H) 1,18 - 1,27 (m, 5 H) 1,27 - 1,46 (m, 10 H) 1,65 - 1,78 (m, 3 H) 1,81 - 1,91 (m, 2 H) 1,93 - 2,09 (m, 6 H) 2,60 - 2,70 (m, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,84 - 3,91 (m, 1 H) 4,10 - 4,35 (m, 2 H) 4,50 (d, $J=14,65$ Hz, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 5,22 (d, $J=14,34$ Hz,

2 H) 6,26 (s, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,14 (dd, $J=8,55, 2,75$ Hz, 1 H) 7,41 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=8,55$ Hz, 2 H) 7,89 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,28 (s, 2 H) 11,62 (s, 1 H).

Tiempo de retención de LC-EM: 1,95 min; 720 m/z (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis. SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

Ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-4-carboxílico



- Se disolvió clorhidrato del éster etílico del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-
[[[(1-metiletil)sulfonyl]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(3-
metil-4-piridinil)-1H-pirazol-4-carboxílico (238 mg, 0,314 mmol) en THF (3,3 ml)
5 luego se añadieron metanol (3,3 ml) e hidróxido sódico (3,3 ml, 3,30 mmol) a la
reacción. La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a
temperatura ambiente durante 19 horas. La reacción se diluyó con acetato de
etilo (125 ml) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1,0N. Las fases acuosas
se reunieron y se volvió a extraer 1 vez con acetato de etilo. Las fases
10 orgánicas se reunieron y se lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico
acuoso 1,0N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el
disolvente se eliminó a vacío. La muestra se secó a vacío a temperatura
ambiente dando 232 mg de producto como un sólido naranja/ámbar amorfo.
Se purificó una pequeña muestra de calidad analítica por HPLC de fase
15 inversa. Los 80 mg de producto se purificaron en un sistema de cromatografía
líquida de alta presión Shimadzu empleando software Discovery VP conectado
a un controlador SCL-10A, automuestreador SIL-10A y recolector de fracciones
FRC-10A. La muestra se disolvió en acetonitrilo / DMF (1:1) (2 ml) y se purificó
usando una columna Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5uM 19mm x 100mm y se
20 controló usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de

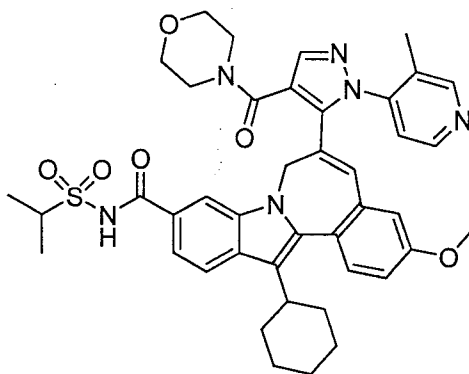
detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml / min, un gradiente de 80% de disolvente A /20% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 20 minutos con un tiempo de ejecución de 20 minutos usando % de A= 10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1% de TFA % de B= 90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1% de TFA como sistema disolvente. El pico de producto eluyó como pico ancho recogido desde 9,97min a 11,18min. Se eliminaron los volátiles de las fracciones producto a vacío usando un Speed Vac con calor a baja potencia. El compuesto del epígrafe se aisló (49,8mg) como un sólido amarillo amorfo. El resto del producto de reacción se llevó adelante en reacciones de acoplamiento de amida sin purificación posterior. La muestra de RMN de ^1H se preparó por disolución en CDCl_3 (1,5ml) luego se añadió CD_3OD (6 gotas) para conseguir la estabilización completa.

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D/ CD_3OD) δ ppm 1,06 - 1,20 (m, 1 H) 1,27 - 1,36 (m, 2 H) 1,36 - 1,44 (m, 7 H) 1,65 - 1,77 (m, 2 H) 1,81 - 1,94 (m, 2 H) 1,95 - 2,07 (m, 5 H) 2,60 - 2,73 (m, 1 H) 3,31 - 3,48 (m, 9 H) 3,78 (s, 3 H) 3,92 - 4,01 (m, 1 H) 4,60 (d, $J=14,95$ Hz, 1 H) 5,12 (d, $J=14,65$ Hz, 1 H) 5,74 (d, $J=5,19$ Hz, 1 H) 6,32 (s, 1 H) 6,71 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 6,94 (dd, $J=8,70$, 2,59 Hz, 1 H) 7,34 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,41 (d, $J=5,19$ Hz, 1 H) 7,54 (dd, $J=8,55$, 1,22 Hz, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H).

Tiempo de retención de LC-EM 1,23 min; 692m/z (MH-) Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de

100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

10 **13-Ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[1-(3-metil-4-piridinil)-4-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**



Se disolvió clorhidrato del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-4-carboxílico (69,1mg, 0,095 mmol) en DMF (946 µl) y se añadió HATU (81 mg, 0,213 mmol) a la reacción. La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la reacción DMAP (48,5 mg, 0,397 mmol) seguido por el reactivo amina, morfolina (25,0 µl, 0,287 mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. El

producto se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta presión Shimadzu empleando software Discovery VP conectado a un controlador SCL-10A, automuestreador SIL-10A y recolector de fracciones FRC-10A. La reacción se diluyó hasta 2ml con acetonitrilo y se purificó usando una columna
5 Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5uM 19mm x 100mm y se controló usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml / min, un gradiente de 80% de disolvente A /20% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 20 minutos con un tiempo de
10 ejecución de 20 minutos usando % de A= 10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1% de TFA % de B= 90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1% de TFA como sistema disolvente. El tiempo de retención es 10,2 minutos. Los volátiles se eliminaron de las fracciones producto a vacío usando un Speed Vac con calor a baja potencia. El compuesto del epígrafe (48,9 mg) se aisló como un sólido
15 amarillo amorfo, sal del ácido trifluoroacético.

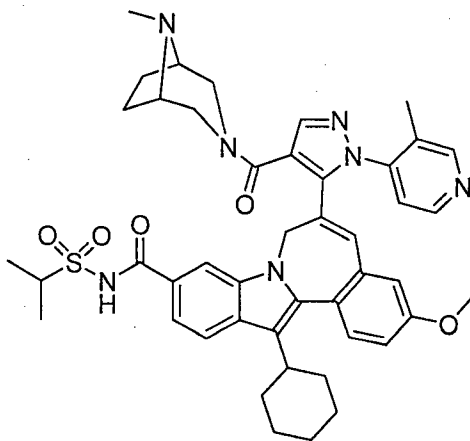
RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,15 - 1,29 (m, 1 H) 1,33 - 1,45 (m, 2 H) 1,50 (d, $J=6,71$ Hz, 3 H) 1,54 (d, $J=6,71$ Hz, 3 H) 1,72 - 1,87 (m, 2 H) 1,88 - 2,11 (m, 4 H) 2,77 - 2,87 (m, 1 H) 3,33 (s, 6 H) 3,53 (s, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,99 - 4,07 (m, 1 H) 4,49 (d, $J=15,26$ Hz, 1 H) 4,80 (d, $J=14,95$ Hz, 1 H) 6,25
20 (s, 2 H, TFA/H₂O) 6,71 (s, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,97 (d, $J=4,88$ Hz, 1 H) 7,07 (dd, $J=8,55, 2,75$ Hz, 1 H) 7,40 - 7,51 (m, 3 H) 7,84 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,87 - 7,95 (m, 2 H) 8,55 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H).

Tiempo de retención de LC-EM 1,19 min; 761 m/z (MH-) Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con
25 una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de

UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

10

13-Ciclohexil-3-metoxi-6-[4-[(8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-3-il)carbonil]-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



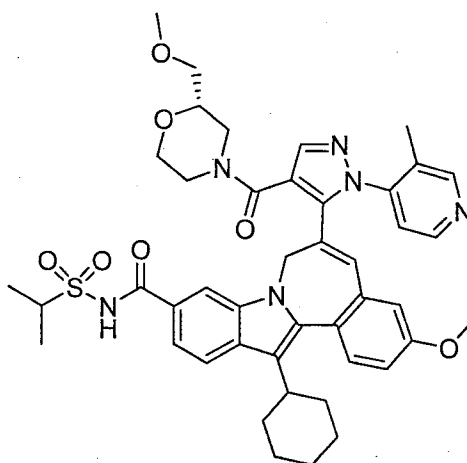
15 Se disolvió ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-4-carboxílico*HCl (71,0 mg, 0,097 mmol) en DMF (972 µl) y se añadió HATU (81,5 mg, 0,214 mmol) a la reacción. La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1

hora. Se añadió a la reacción DMAP (62,0 mg, 0,507 mmol) seguido por el reactivo de amina, diclorhidrato de 8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano (40,1mg, 0,201 mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. El producto se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta presión Shimadzu empleando software Discovery VP conectado a un controlador SCL-10A, automuestreador SIL-10A y recolector de fracciones FRC-10A. La reacción se diluyó hasta 2 ml con acetonitrilo y se purificó usando una columna Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5uM 19mm x 100mm y se controló usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml / min, un gradiente de 80% de disolvente A / 20% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 20 minutos con un tiempo de ejecución de 20 minutos usando % de A= 10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1% de TFA % de B= 90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1% de TFA como sistema disolvente. El pico de producto parecía ser rotómero con división y ensanchamiento, el tiempo de retención es 6,18 a 7,33 minutos. Los volátiles se eliminaron de las fracciones producto a vacío usando un Speed Vac con calor a baja potencia. El compuesto del epígrafe (61,9 mg) se aisló como un sólido amarillo amorfo sal del ácido trifluoroacético.

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,07 - 1,28 (m, 2 H) 1,37 (s, 3 H) 1,44 - 1,64 (m, 6 H) 1,79 (d, $J=17,40$ Hz, 3 H) 1,85 - 2,23 (m, 6 H) 2,47 (s, 3 H) 2,66 - 3,16 (m, 4 H) 3,49 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 3,94 (s, 1 H) 4,39 (s, 2 H) 4,91 (s, 2 H) 6,86 (s, 2 H) 6,94 - 7,19 (m, 2 H) 7,29 - 7,49 (m, 2 H) 7,64 - 8,13 (m, 3 H) 8,29 (s, 1 H).

Tiempo de retención de LC-EM 1,26 min; 800m/z (MH-) Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

13-Ciclohexil-3-metoxi-6-[4-[[[(2S)-2-(metoximetil)-4-morfolinil]carbonil]-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se

disolvió

ácido

5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-

metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-4-carboxílico *HCl (65,0 mg, 0,089 mmol) en DMF (890 µl) y se añadió a la reacción HATU (77 mg, 0,203 mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

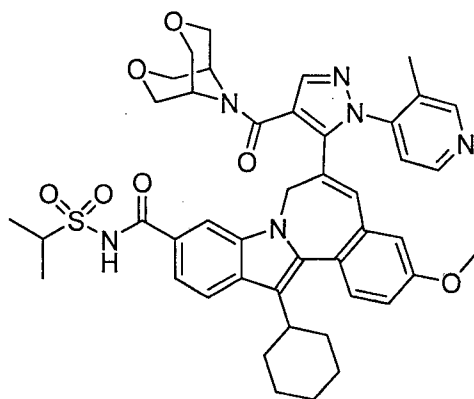
- 5 Se añadió a la reacción DMAP (49,4 mg, 0,404 mmol) seguido por el reactivo de amina, clorhidrato de (S)-2-(metoximetil)morfolina (34,7 mg, 0,207 mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana (65 horas). El producto se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta presión Shimadzu empleando software
- 10 Discovery VP conectado a un controlador SCL-10A, automuestreador SIL-10A y recolector de fracciones FRC-10A. La reacción se diluyó hasta 2ml con acetonitrilo y se purificó usando una columna Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5µM 19mm x 100mm y se controló usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución
- 15 emplearon un caudal de 25 ml / min, un gradiente de 80% de disolvente A /20% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 20 minutos con un tiempo de ejecución de 20 minutos usando % de A= 10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1% de TFA % de B= 90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1% de TFA como sistema disolvente. El tiempo de
- 20 retención del producto fue 10,4 minutos. Los volátiles se eliminaron de las fracciones producto a vacío usando un Speed Vac con calor a baja potencia. El compuesto del epígrafe (56,2 mg) se aisló como un sólido amarillo amorfo sal del ácido trifluoroacético.

RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,10 - 1,29 (m, 1 H) 1,32 -
25 1,44 (m, 2 H) 1,52 (dd, J=21,82, 6,87 Hz, 6 H) 1,73 - 1,87 (m, 2 H) 1,88 - 2,12

(m, 4 H) 2,32 - 2,45 (m, 3 H) 2,82 (t, $J=11,75$ Hz, 2 H) 3,12 - 3,42 (m, 5 H) 3,50 (s, 1 H) 3,68 (s, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,99 - 4,12 (m, 1 H) 4,48 (d, $J=14,95$ Hz, 1 H) 4,72 - 4,92 (m, 1 H) 5,66 (d, $J=1,53$ Hz, 2 H) 6,41 - 6,89 (m, 2 H) 6,96 (s, 1 H) 7,05 (dd, $J=8,70, 2,59$ Hz, 1 H) 7,45 (d, $J=8,55$ Hz, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,80 - 7,92 (m, 2 H) 8,56 (s, 1 H) 9,90 (s, 1 H).

Tiempo de retención de LC-EM 1,61min; 805m/z (MH-) Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

13-Ciclohexil-6-[4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-ilcarbonil)-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se disolvió ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-4-carboxílico *HCl (66,9 mg, 0,092 mmol) en DMF (916 μ l) y se añadió HATU (103 mg, 0,271 mmol) a la reacción. La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió DMAP (46,1 mg, 0,377 mmol) a la reacción seguido por el reactivo de amina, clorhidrato de 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano (38,0 mg, 0,229 mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana (65 horas). La reacción parecía ser heterogénea y un ensayo LCEM de la reacción indicó reacción incompleta. Se añadió HATU (70 mg, 0,184 mmol) y la reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. De nuevo se ensayó la reacción usando LC-EM y se observó el aducto de hidroxiazabenzotriazol del material de partida ácido. Se añadió DMF (100 μ l) a la reacción seguido por clorhidrato de 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano (16,4 mg, 0,099 mmol) y luego DMAP (14,6 mg, 0,120 mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. El producto se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta

presión Shimadzu empleando software Discovery VP conectado a un controlador SCL-10A, automuestreador SIL-10A y recolector de fracciones FRC-10A. La reacción se diluyó hasta 4 ml con acetonitrilo y se añadieron unas pocas gotas de agua para solubilizar totalmente la mezcla. La reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 μ M y la solución de filtrado se purificó usando una columna Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 μ M 19mm x 100mm y se controló usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml / min, un gradiente de 80% de disolvente A / 20% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 20 minutos con un tiempo de ejecución de 20 minutos usando % de A= 10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1% de TFA % de B= 90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1% de TFA como sistema disolvente. Se eliminaron los volátiles del disolvente de las fracciones producto a vacío usando un Speed Vac a potencia de calentamiento media. El compuesto del epígrafe (51,6mg) se aisló como un sólido amarillo amorfo sal del ácido trifluoroacético.

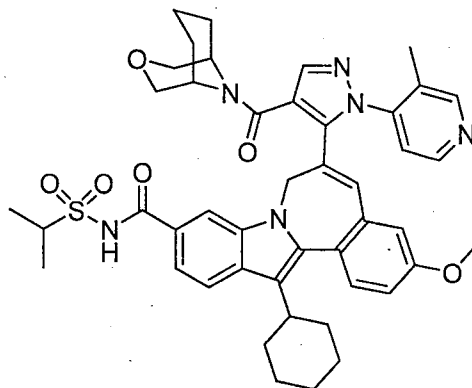
RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ . ppm 1,13 - 1,30 (m, 1 H) 1,32 - 1,45 (m, 2 H) 1,51 (dd, $J=20,91$, 6,87 Hz, 6 H) 1,73 - 1,86 (m, 2 H) 1,89 - 2,09 (m, 4 H) 2,44 (s, 3 H) 2,77 - 2,86 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 3,91 - 4,11 (m, 5 H) 4,34 (s, 1 H) 4,51 (d, $J=14,95$ Hz, 1 H) 4,81 (d, $J=14,95$ Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,86 - 6,99 (m, 2 H) 7,08 (dd, $J=8,70$, 2,59 Hz, 1 H) 7,39 - 7,49 (m, 3 H) 7,78 (s, 1 H) 7,83 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 9,80 (s, 1 H).

Tiempo de retención de LC-EM 1,55 min; 803 m/z (MH-) Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10 μ C18 3,0 x 50 mm usando un detector de

UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización

10

13-Ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-6-(1-(3-metil-4-piridinil)-4-(3-oxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-ilcarbonil)-1H-pirazol-5-il)-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



15 Se disolvió ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-4-carboxílico *HCl (65,6 mg, 0,090 mmol) en DMF (898 µl) y se añadió HATU (76,4 mg, 0,201 mmol) a la reacción. La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió DMAP (51,5 mg, 0,422 mmol) a la reacción seguido por el

20

reactivo de amina, clorhidrato de 3-oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano (32,8 mg, 0,200 mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana (65 horas). El producto se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta presión Shimadzu empleando software Discovery VP conectado a un controlador SCL-10A, automuestreador SIL-10A y recolector de fracciones FRC-10A. La reacción se diluyó hasta 2ml con acetonitrilo y se purificó usando una columna Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5uM 19mm x 100mm y se controló usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml / min, un gradiente de 80% de disolvente A / 20% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 20 minutos con un tiempo de ejecución de 20 minutos usando % de A= 10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1% de TFA % de B= 90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1% de TFA como sistema disolvente. El tiempo de retención del producto fue aproximadamente 12,0 minutos. Se eliminaron los volátiles de la fracción producto a vacío usando un Speed Vac a baja potencia calorífica. El compuesto del epígrafe (58,2 mg) se aisló como un sólido amarillo amorfo, sal del ácido trifluoroacético. El espectro de RMN de ^1H presentó características de rotación restringida con ensanchamiento de picos y división de picos.

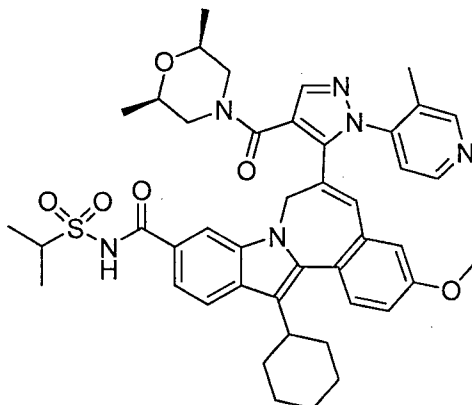
RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,12 - 1,30 (m, 1 H) 1,29 - 1,67 (m, 11 H) 1,79 (s, 4 H) 1,86 - 2,13 (m, 5 H) 2,41 (d, $J=16,48$ Hz, 4 H) 2,77 - 2,89 (m, 1 H) 3,31 - 3,81 (m, 4 H) 3,86 (d, $J=12,82$ Hz, 3 H) 3,92 (d, $J=11,90$ Hz, 0,6 H) 4,01 - 4,09 (m, 1 H) 4,37 - 4,56 (m, 1 H) 4,87 (dd, $J=32,96, 14,65$ Hz, 1 H) 5,82 (s, 2 H) 6,42 - 6,78 (m, 1 H) 6,83 - 6,97 (m, 1 H) 7,02 - 7,10 (m, 1 H)

7,41 - 7,62 (m, 3 H) 7,79 - 7,90 (m, 2 H) 8,55 (d, $J=30,21$ Hz, 1 H) 9,95 (s, 0,3 H) 10,21 (s, 0,4 H).

Tiempo de retención de LC-EM 1,80min; 801 m/z (MH-) Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

15

13-Ciclohexil-6-[4-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se disolvió ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-4-carboxílico *HCl (65,5 mg, 0,090 mmol) en DMF (897 µl) y se añadió a la reacción HATU (77,3 mg, 0,203 mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió DMAP (43,5 mg, 0,356 mmol) a la reacción seguido por el reactivo de amina, (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (33,3 µl, 0,269 mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana (65 horas). El producto se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta presión Shimadzu empleando software Discovery VP conectado a un controlador SCL-10A, automuestreador SIL-10A y recolector de fracciones FRC-10A. La reacción se diluyó hasta 2 ml con acetonitrilo y se purificó usando una columna Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5µM 19mm x 100mm y se controló usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml / min, un gradiente de 80% de disolvente A / 20% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 20 minutos con un tiempo de ejecución de 20 minutos usando % de A= 10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1% de TFA % de B= 90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1% de TFA como sistema disolvente. El tiempo de retención del producto fue 11,8min.

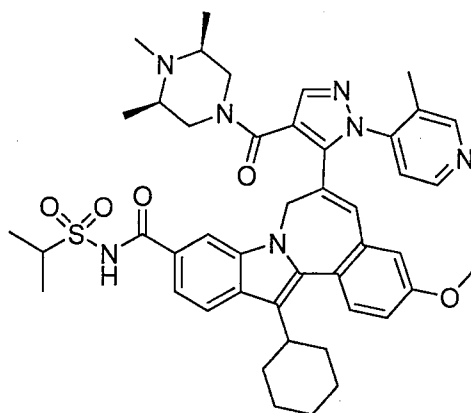
Se eliminaron los volátiles de la fracción producto a vacío usando un Speed Vac a baja potencia calorífica. El compuesto del epígrafe (56,9 mg) se aisló como un sólido amarillo amorfo, sal del ácido trifluoroacético. El espectro de

RMN de ^1H presentó características de rotación restringida con ensanchamiento de picos y división de picos.

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,79 - 0,98 (m, 2 H) 1,07 (s, 3 H) 1,14 - 1,30 (m, 2 H) 1,32 - 1,46 (m, 2 H) 1,52 (dd, $J=21,67, 6,71$ Hz, 6 H) 1,73 - 1,87 (m, 2 H) 1,88 - 2,12 (m, 4 H) 2,33 (s, 1 H) 2,50 (s, 3 H) 2,78 - 2,90 (m, 1 H) 3,39 (s, 1 H) 3,56 (s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,98 - 4,10 (m, 1 H) 4,48 (s, 1 H) 4,76 (s, 1 H) 6,40 (s, 3 H) 6,70 (s, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,08 (dd, $J=8,85, 2,75$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,50 (m, 2 H) 7,53 (s, 0,5 H) 7,69 (s, 0,4 H) 7,83 (d, $J=5,19$ Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 8,56 (d, $J=48,83$ Hz, 1 H) 9,82 (s, 1 H).

- 10 Tiempo de retención de LC-EM 1,75 min; 789m/z (MH-) Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 15 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H_2O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H_2O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se 20 determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

**13-Ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[1-(3-metil-4-piridinil)-4-
[[[(3R,5S)-3,4,5-trimetil-1-piperazinil]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-7H-indolo[2,1-
25 a][2]benzacepin-10-carboxamida**



Se disolvió ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonyl]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-4-carboxílico *HCl (66,4 mg, 0,091 mmol) en DMF (909 μ l) y se añadió a la reacción HATU (78,4 mg, 0,206 mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió DMAP (61,4 mg, 0,503 mmol) a la reacción seguido por el reactivo de amina, diclorhidrato de (2R,6S)-1,2,6-trimetilpiperazina (40,4 mg, 0,201 mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana (65 horas). El producto se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta presión Shimadzu empleando software Discovery VP conectado a un controlador SCL-10A, automuestreador SIL-10A y recolector de fracciones FRC-10A. La reacción se diluyó hasta 4ml con acetonitrilo con la adición de ácido clorhídrico acuoso 1,0N. La reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 μ M y se purificó usando una columna Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 μ M 19mm x 100mm y se controló usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml / min, un gradiente de 80% de disolvente A /20% de disolvente

B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 20 minutos con un tiempo de ejecución de 20 minutos usando % de A= 10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1% de TFA % de B= 90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1% de TFA como sistema disolvente.

- 5 Se realizaron dos inyecciones de 2 ml para la purificación. El tiempo de retención del producto fue 6,0min. Se eliminaron los volátiles de las fracciones de producto a vacío usando un Speed Vac a baja potencia calorífica. El compuesto del epígrafe (60,4mg) se aisló como un sólido amarillo amorfo, sal del ácido trifluoroacético. El espectro de RMN de ^1H mostró características de
- 10 rotación restringida/formación de sal con ensanchamiento de picos y división de picos.

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,12 - 1,29 (m, 1 H) 1,29 - 1,67 (m, 9 H) 1,72 - 1,87 (m, 1 H) 1,87 - 2,10 (m, 3 H) 2,31 (s, 2 H) 2,68 - 2,85 (m, 1 H) 2,91 (s, 2 H) 3,14 (s, 1 H) 3,42 (s, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,92 - 4,09 (m, 1

15 H) 4,47 (d, $J=13,73$ Hz, 1 H) 4,72 - 4,91 (m, 1 H) 6,58 - 6,93 (m, 2 H) 7,03 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H) 7,33 - 7,72 (m, 4 H) 7,82 (d, $J=7,93$ Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 9,72 (s, 1 H) 11,69 (s, 2 H).

Tiempo de retención de LC-EM 1,61 min; 802m/z (MH-) Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con

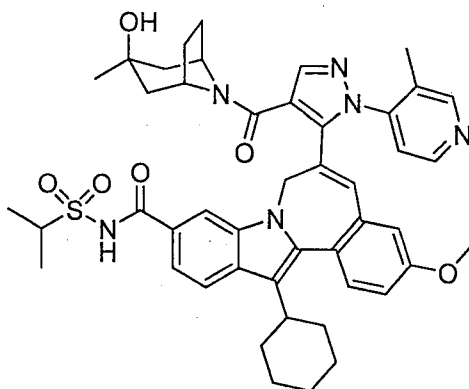
20 una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1

25 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de

acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

5

13-Ciclohexil-6-[4-[(3-hidroxi-3-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



10

Se disolvió ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-4-carboxílico *HCl (69,2 mg, 0,095 mmol) en DMF (474 µl) y se añadió a la reacción HATU (90 mg, 0,237 mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió DMAP (52,8 mg, 0,432 mmol) a la reacción seguido por el reactivo de amina, clorhidrato de 3-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol (44 mg, 0,248 mmol) disuelto en DMF (474 µl). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 45 horas. La reacción se volvió heterogénea. Se añadieron acetonitrilo y una pequeña cantidad de agua

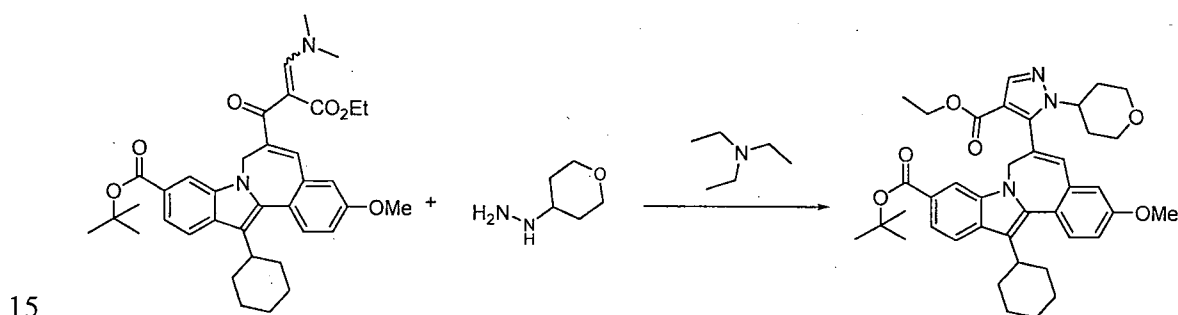
20

a la reacción para conseguir solubilidad. Se filtró la mezcla de reacción de 2 ml a través de un filtro de jeringa de 0,45 μ M y la solución de filtrado producto se purificó por HPLC de fase inversa. El producto se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta presión Shimadzu empleando software Discovery
5 VP conectado a un controlador SCL-10A, automuestreador SIL-10A y recolector de fracciones FRC-10A. La purificación de producto se llevó a cabo usando una columna Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5 μ M 19mm x 100mm se controló usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml /
10 min, un gradiente de 80% de disolvente A /20% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 15 minutos con un tiempo de ejecución de 20 minutos usando % de A= 10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1% de TFA % de B= 90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1% de TFA como sistema disolvente. El tiempo de retención del producto fue 8,63
15 minutos. Se eliminaron los volátiles de disolvente de la fracción producto a vacío usando Speed Vac a media potencia calorífica. El compuesto del epígrafe (42,8mg) se aisló como un sólido amarillo amorfo sal del ácido trifluoroacético. La forma de los picos del espectro de RMN de ^1H es bastante ancha, presentando divisiones de picos características de rotación restringida
20 y/o formación de sal.

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,04 (s, 2 H) 1,08 - 1,30 (m, 3 H) 1,31 - 1,47 (m, 3 H) 1,45 - 1,66 (m, 7 H) 1,77 (d, $J=10,68$ Hz, 4 H) 1,87 - 2,15 (m, 5 H) 2,27 (s, 1 H) 2,37 (s, 2 H) 2,74 - 2,87 (m, 1 H) 3,77 - 3,91 (m, 3 H) 3,98 - 4,19 (m, 2 H) 4,41 - 4,83 (m, 3 H) 4,95 (s, 2 H) 6,22 - 6,85 (m, 3 H) 6,99 -
25 7,10 (m, 1 H) 7,40 - 7,49 (m, 1 H) 7,52 - 7,73 (m, 2 H) 7,77 - 7,91 (m, 1 H) 7,92

- 8,01 (m, 1 H) 8,39 - 8,78 (m, 2 H) 9,82 (s, 1 H) 10,55 (s, 1 H).

Tiempo de retención de LC-EM 1,68 min; 815 m/z (MH⁻) Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de retención de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.



Éster 1,1-dimetileílico del ácido 13-ciclohexil-6-[4-(etoxicarbonil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico

20

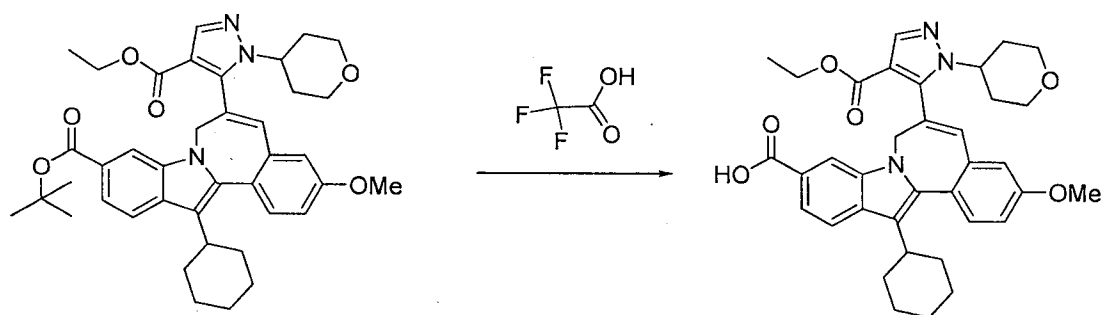
Se añadieron secuencialmente TEA (0,136 ml, 0,979 mmol) y

(tetrahidro-2H-piran-4-il)hidrazina, HCl (49,8 mg, 0,326 mmol) a una mezcla del compuesto de partida (200 mg, 0,326 mmol) en EtOH (1 ml) y 1,4-dioxano (0,25 ml) en un tubo de proceso de microondas. La suspensión resultante se calentó a 160 °C durante 60 min. La reacción se controló por LC/EM. El

5 producto bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x2) y la fase orgánica reunida se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró y el residuo se purificó por Biotage (Hex/EtOAc 4:1; columna 25+M) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (0,56g, 86%). EM-ESI *m/e* 666 (MH⁺). RMN (500

10 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,20 - 1,86 (m, 24 H) 1,91 - 2,15 (m, 2 H) 2,75 - 2,94 (m, 2 H) 3,14 - 3,25 (m, 1 H) 3,28 - 3,39 (m, 1 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 3,88 - 3,94 (m, 3 H) 4,12 (c, *J*=7,02 Hz, 1 H) 4,31 (d, *J*=4,58 Hz, 2 H) 4,70 (d, *J*=14,65 Hz, 1 H) 4,93 (d, *J*=14,65 Hz, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 6,94 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H) 7,08 (dd, *J*=8,70, 2,59 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 7,63 (dd, *J*=8,39,

15 1,37 Hz, 1 H) 7,77 - 7,86 (m, 2 H) 7,94 (s, 1 H).

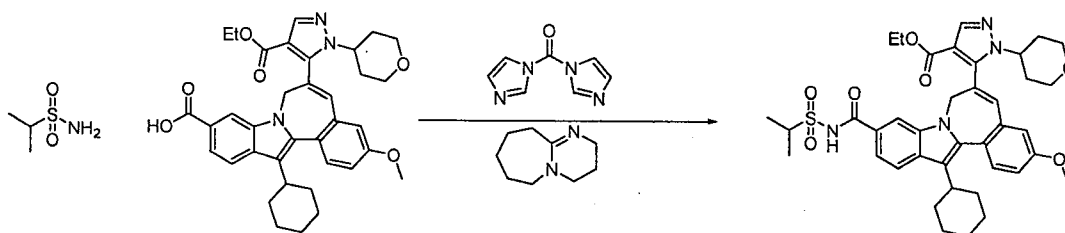


Acido 13-ciclohexil-6-[4-(etoxicarbonil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico

20

A la solución en CH₂Cl₂ (10 ml) de éster 1,1-dimetiletilico del ácido 13-ciclohexil-

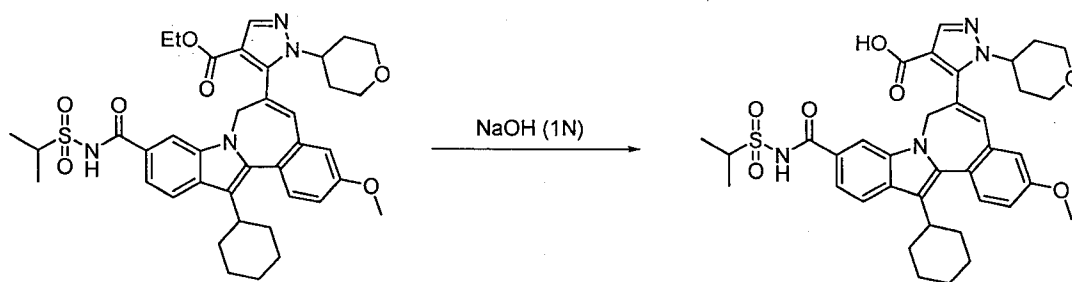
6-[4-(etoxicarbonil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico (1,12 g, 1,682 mmol) se añadió TFA (8 ml, 104 mmol) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se controló por LC/EM. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como polvo amarillo claro. EM-ESI m/e 610 (MH^+). RMN de 1H (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,12 - 1,59 (m, 9 H) 1,68 - 2,15 (m, 8 H) 2,64 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 2,78 - 2,88 (m, 1 H) 2,99 - 3,13 (m, 2 H) 3,14 - 3,24 (m, 1 H) 3,62 - 3,70 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 4,51 (d, $J=14,65$ Hz, 1 H) 5,22 (d, $J=15,56$ Hz, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,13 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 7,22 (dd, $J=8,55, 2,44$ Hz, 1 H) 7,54 - 7,62 (m, 2 H) 7,90 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H).



15 **Éster etílico del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico**

A la solución en THF (8 ml) de ácido 13-ciclohexil-6-[4-(etoxicarbonil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico (450 mg, 0,738 mmol) se añadió CDI (239 mg, 1,476 mmol) y se dejó agitando 60 °C durante 1 h. Se enfrió hasta temperatura

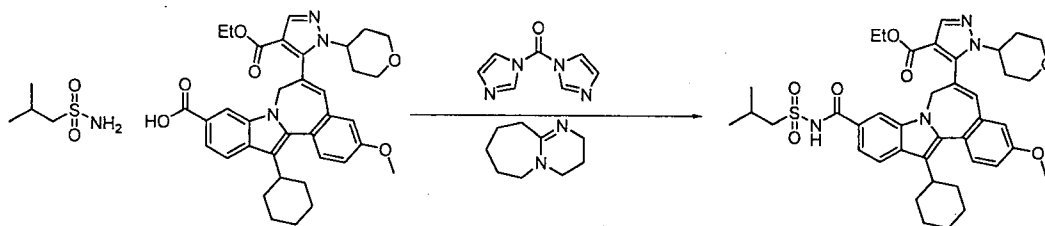
ambiente y se añadieron propano-2-sulfonamida (273 mg, 2,214 mmol) y DBU (0,222 ml, 1,476 mmol). Se dejó calentar a 60 °C durante 3h. La reacción se controló por LC/EM. Se eliminó el disolvente y el residuo se volvió a disolver en EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl (1N) (20 ml x3), salmuera (20 ml x3) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa Shimadzu empleando ACN/agua y tampón TFA al 0,1 % con una columna Xterra, 30 mm x 100 mm, gradiente durante 15 min; Concentración inicial: 10% de B; Concentración final: 100% de B. El disolvente se eliminó por Speed Vac proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (350 mg, 66%). EM-ESI *m/e* 715 (MH⁺) RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,19 - 1,89 (m, 15 H) 1,25 (t, *J*=7,02 Hz, 3 H) 1,44 (d, *J*=7,02 Hz, 6 H) 1,93 - 2,25 (m, 2 H) 2,83 - 2,95 (m, 2 H) 3,21 - 3,55 (m, 2 H) 3,76 - 3,85 (m, 1 H) 3,98 - 4,17 (m, 4 H) 4,66 - 4,75 (m, 1 H) 4,96 (d, *J*=14,95 Hz, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 6,96 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 7,09 (dd, *J*=8,55, 2,75 Hz, 1 H) 7,39 - 7,44 (m, 1 H) 7,52 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,90 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,47 - 8,61 (m, 1 H).



Ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-

4-carboxílico

A la solución en EtOH/THF de éster etílico del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (350 mg, 0,490 mmol) se añadió NaOH (1N, 5 ml) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se controló por LC/EM. Se añadió HCl (1N, 4 ml) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con salmuera (20 ml x3) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto del epígrafe como sólido amarillo (175 mg, 52%). EM-ESI *m/e* 687 (MH⁺) RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,21 - 1,87 (m, 12 H) 1,45 (d, *J*=6,71 Hz, 6 H) 1,91 - 2,17 (m, 2 H) 2,82 - 2,95 (m, 2 H) 3,18 - 3,28 (m, 1 H) 3,34 (d, *J*=10,68 Hz, 1 H) 3,80 (d, *J*=12,21 Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 3,97 - 4,07 (m, 1 H) 4,32 (d, *J*=6,71 Hz, 1 H) 4,73 (d, *J*=14,65 Hz, 1 H) 4,95 (d, *J*=14,34 Hz, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 6,96 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H) 7,10 (dd, *J*=8,70, 2,59 Hz, 1 H) 7,38 (dd, *J*=8,55, 1,22 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=1,22 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H).



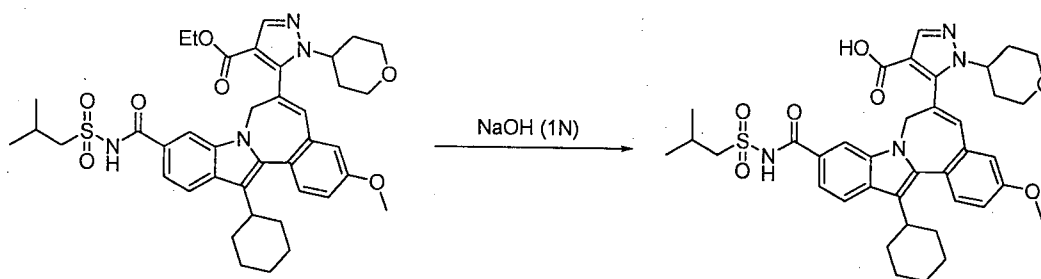
20

Éster etílico del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metilpropil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-

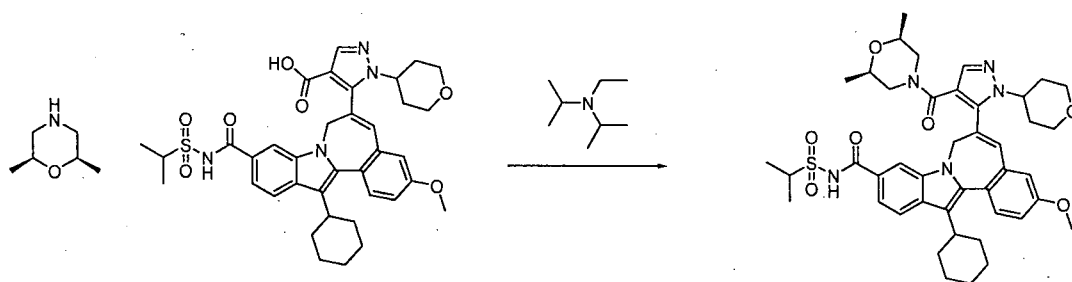
(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

A la solución en THF (10 ml)/ EtOH (10,00 ml) de ácido 13-ciclohexil-6-[4-(etoxicarbonil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-

- 5 indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico (700 mg, 1,148 mmol) se añadió CDI (372 mg, 2,296 mmol) y se dejó agitar a 60 °C durante 1 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 2-metilpropano-1-sulfonamida (473 mg, 3,44 mmol) y DBU (0,346 ml, 2,296 mmol). Se dejó calentar a 60 °C durante la noche. La reacción se controló que se había completado por LC/EM. El
- 10 disolvente se eliminó y se volvió a disolver en EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl (1N) (20 ml x3), salmuera (20 ml x3) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa Shimadzu empleando ACN/agua y tampón TFA al 0,1 % con una columna Xterra, 30 mm x 100 mm, gradiente durante 20 min; Concentración
- 15 inicial: 20 % de B; Concentración final: 100% de B. El disolvente se eliminó por Speed Vac proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (750 mg, 90%). EM-ESI *m/e* 729 (MH⁺), RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,12 (d, *J*=6,71 Hz, 6 H) 1,24 (t, *J*=7,02 Hz, 3 H) 1,33 - 1,86 (m, 11 H) 1,93 - 2,15 (m, 2 H) 2,33 - 2,40 (m, 1 H) 2,85 - 2,93 (m, 2 H) 3,19 - 3,36 (m, 2 H) 3,51 (d, *J*=6,41 Hz, 2 H) 3,73 (c, *J*=7,02 Hz, 2 H) 3,76 - 3,83 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,32 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 4,74 (d, *J*=14,65 Hz, 1 H) 4,94 (d, *J*=14,34 Hz, 1 H) 6,70 (s, 1 H) 6,96 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H) 7,10 (dd, *J*=8,70, 2,59 Hz, 1 H) 7,32 - 7,37 (m, 1 H) 7,53 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,90 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,30 - 8,38 (m, 1 H).

**Ácido****5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(2-****metilpropil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-****5 (tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico**

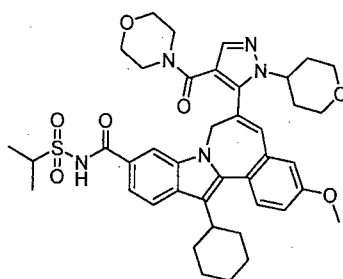
- A la solución en EtOH/THF éster etílico del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metilpropil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (750 mg, 1,029 mmol) se
- añadió NaOH (1N, 5 ml) y se dejó remover a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se controló por LC/EM. Se añadió HCl (1N, 5 ml) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con HCl, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto del epígrafe como sólido amarillo (670 mg, 93%).
- EM-ESI *m/e* 701 (MH⁺). RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,10 (d, *J*=6,71 Hz, 6 H) 1,19 - 1,87 (m, 12 H) 1,92 - 2,18 (m, 2 H) 2,29 - 2,40 (m, 1 H) 2,82 - 2,94 (m, 2 H) 3,18 - 3,42 (m, 2 H) 3,50 (dd, *J*=6,71, 2,44 Hz, 2 H) 3,75 - 3,85 (m, 2H) 3,91 (s, 3 H) 4,71 (d, *J*=14,95 Hz, 1 H) 4,96 (d, *J*=14,04 Hz, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 6,96 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 7,09 (dd, *J*=8,55, 2,44 Hz, 1 H) 7,42 (dd, *J*=8,55, 1,53 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,90 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,74 (s, 1 H).



13-Ciclohexil-6-[4-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-

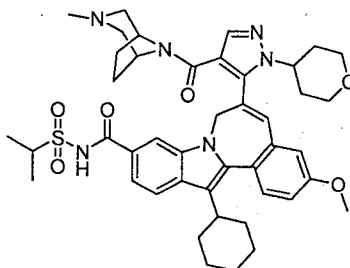
5 indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

Se añadió la solución en DMF de 74809-037 (50 mg, 0,073 mmol) a TBTU (46,7 mg, 0,146 mmol), DIPEA (0,038 ml, 0,218 mmol) y (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina (16,77 mg, 0,146 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se controló por LC/EM. El producto bruto se purificó por HPLC Prep Shimadzu empleando ACN/agua y tampón TFA al 0,1 % con una columna Xterra, 30 mm x 100 mm, gradiente durante 15 min; Concentración inicial: 10% de B; Concentración final: 90% de B. El disolvente se eliminó por Speed Vac proporcionando el producto del epígrafe como un sólido amarillo claro (37 mg, 62 %). EM-ESI m/e 784 (MH^+) RMN de 1H (300 MHz, CLOROFORMO- D) δ ppm 0,81 - 1,66 (m, 16 H) 1,68 - 2,54 (m, 16 H) 2,86 (dd, $J=11,71, 7,32$ Hz, 1 H) 3,09 - 3,61 (m, 3 H) 3,85 - 3,91 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 3,96 - 4,14 (m, 2 H) 4,60 (d, $J=15,37$ Hz, 1 H) 4,91 (d, $J=16,10$ Hz, 1 H) 6,73 (s, 1 H) 6,89 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,07 - 7,15 (m, 1 H) 7,51 - 7,62 (m, 2 H) 7,66 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,90 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H).



13-Ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[4-(4-morfolinilcarbonyl)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

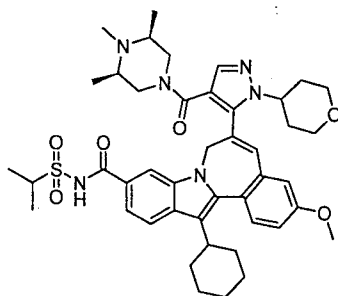
EM-ESI m/e 756 (MH^+) RMN de 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,11 - 2,38 (m, 20 H) 2,42 - 3,51 (m, 12 H) 3,80 - 4,12 (m, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,54 - 4,68 (m, 1 H) 4,86 - 5,00 (m, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 7,10 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=8,05$ Hz, 2 H) 7,67 (s, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,91 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H).



13-Ciclohexil-3-metoxi-6-[4-[(3-metil-3,8-diazabicciclo[3,2,1]oct-8-il)carbonyl]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

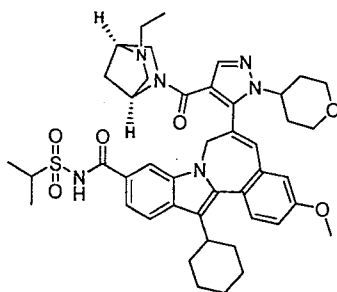
EM-ESI m/e 796 (MH^+). RMN de 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,12

- 1,62 (m, 8 H) 1,46 (d, $J=6,95$ Hz, 6 H) 1,62 - 2,28 (m, 11 H) 2,57 - 2,76 (m, 4 H) 2,78 - 3,00 (m, 3 H) 3,34 - 3,64 (m, 4 H) 3,71 - 3,88 (m, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 3,94 - 4,09 (m, 1 H) 4,54 - 5,01 (m, 2 H) 6,77 (s, 1 H) 6,87 - 6,93 (m, 1 H) 7,10 (dd, $J=8,42$, 2,20 Hz, 1 H) 7,46 - 7,61 (m, 2 H) 7,63 - 7,74 (m, 2 H) 7,90 (d, $J=8,42$ Hz, 1H).



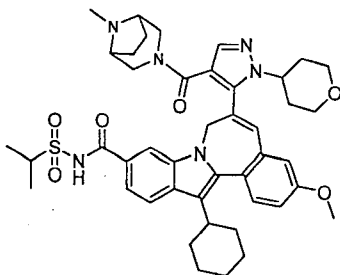
13-Ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-6-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-[[[(3R,5S)-3,4,5-trimetil-1-piperazinil]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

EM-ESI m/e 798 (MH^+). RMN de 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,13 - 1,66 (m, 18 H) 1,69 - 2,17 (m, 8 H) 2,54 - 2,66 (m, 1 H) 2,69 - 3,08 (m, 6 H) 3,32 - 3,65 (m, 3 H) 3,78 - 4,30 (m, 6 H) 3,89 (s, 3 H) 4,51 - 4,72 (m, 1 H) 4,84 - 5,06 (m, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 6,94 (d, $J=2,56$ Hz, 1 H) 7,07 (dd, $J=8,42$, 2,56 Hz, 1 H) 7,50 (d, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,55 - 7,64 (m, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,90 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H).



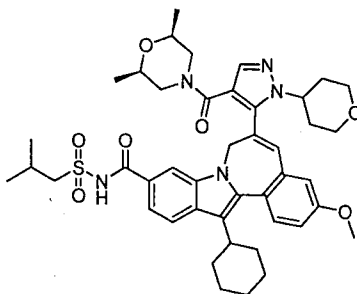
- 13-Ciclohexil-6-[4-[[[(1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]hept-2-il]carbonil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**

EM-ESI m/e 796 (MH^+). RMN de 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,09 - 1,49 (m, 16 H) 1,51 - 2,28 (m, 9 H) 2,80 - 3,49 (m, 14 H) 3,89 (s, 3 H) 3,91 - 4,04 (m, 1 H) 4,25 - 4,40 (m, 1 H) 4,65 - 4,87 (m, 1 H) 6,68 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,06 (dd, $J=8,42, 2,20$ Hz, 1 H) 7,48 - 7,61 (m, 2 H) 7,62 - 7,93 (m, 3 H).



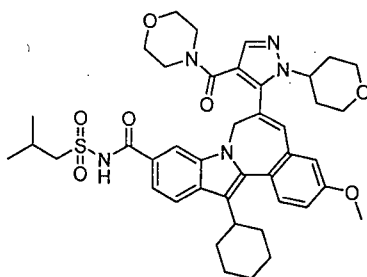
- 13-Ciclohexil-3-metoxi-6-[4-[(8-metil-3,8-diazabicciclo[3,2,1]oct-3-il)carbonil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**

EM-ESI m/e 796 (MH^+). RMN de 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,02 - 1,57 (m, 15 H) 1,64 - 2,17 (m, 9 H) 2,48 - 3,10 (m, 7 H) 3,14 - 3,94 (m, 6 H) 3,87 - 3,93 (m, 3 H) 3,94 - 4,11 (m, 2 H) 4,52 - 4,72 (m, 2 H) 4,80 - 5,01 (m, 1 H) 6,69 - 6,85 (m, 1 H) 6,89 (d, $J=2,56$ Hz, 1 H) 7,10 (dd, $J=8,60$, 2,01 Hz, 1 H) 7,46 - 7,61 (m, 2 H) 7,62 - 7,82 (m, 2 H) 7,91 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H).



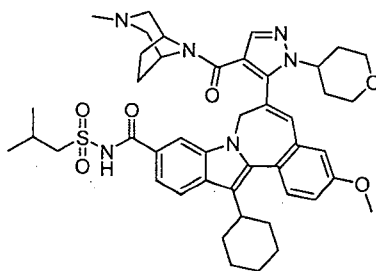
**13-Ciclohexil-6-[4-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1-(tetrahidro-
2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-N-[(2-metilpropil)sulfonil]-7H-
indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**

EM-ESI m/e 799 (MH^+). RMN de 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,45 - 1,44 (m, 12 H) 1,45 (d, $J=6,95$ Hz, 6 H) 1,59 - 2,24 (m, 9 H) 2,51 - 3,02 (m, 6 H) 3,39 - 3,88 (m, 5 H) 3,91 (s, 3 H) 3,94 - 4,07 (m, 1 H) 4,35 - 5,08 (m, 4 H) 6,78 (s, 1 H) 6,90 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,10 (dd, $J=8,78$, 2,56 Hz, 1 H) 7,54 (t, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,69 (s, 2 H) 7,90 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H).



13-Ciclohexil-3-metoxi-N-[(2-metilpropil)sulfonil]-6-[4-(4-
morfolinilcarbonil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-7H-
 5 **indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**

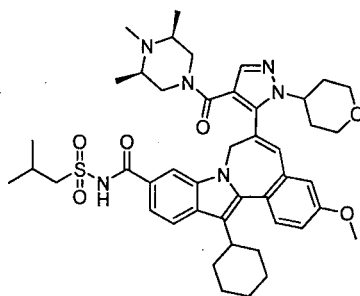
EM-ESI m/e 770 (MH^+). RMN de 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,13
 (d, $J=6,59$ Hz, 6 H) 1,17 - 1,68 (m, 6 H) 1,69 - 2,29 (m, 9 H) 2,31 - 2,47 (m, 1 H)
 2,48 - 2,73 (m, 6 H) 2,80 - 2,97 (m, 1 H) 2,95 - 3,36 (m, 3 H) 3,50 (d, $J=6,59$ Hz,
 10 2 H) 3,82 - 4,07 (m, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,52 - 4,73 (m, 1 H) 4,83 - 5,02 (m, 1 H)
 6,75 (s, 1 H) 6,89 (t, $J=3,11$ Hz, 1 H) 7,10 (dd, $J=8,42$, 2,56 Hz, 1 H) 7,54 (t,
 $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,66 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,91 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H).



13-Ciclohexil-3-metoxi-6-[4-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-
 15 **il)carbonil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N-[(2-**
metilpropil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

EM-ESI m/e 810 (MH^+). RMN de 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,85

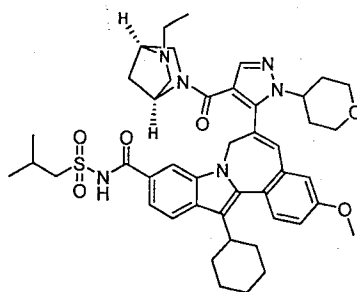
- 1,19 (m, 8 H) 1,19 - 1,51 (m, 4 H) 1,51 - 1,62 (m, 1 H) 1,63 - 2,38 (m, 12 H)
 2,39 - 2,80 (m, 2 H) 2,81 - 3,37 (m, 6 H) 3,37 - 3,65 (m, 4 H) 3,64 - 3,85 (m, 1
 H) 3,86 - 4,00 (m, 3 H) 4,02 - 4,79 (m, 2 H) 4,80 - 5,73 (m, 4 H) 6,63 - 6,81 (m,
 1 H) 6,85 - 6,98 (m, 1 H) 7,05 - 7,20 (m, 1 H) 7,48 - 7,63 (m, 2 H) 7,65 (d,
 5 $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,74 - 7,91 (m, 1 H) 7,94 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H).



**13-Ciclohexil-3-metoxi-N-[(2-metilpropil)sulfonil]-6-[1-(tetrahidro-2H-piran-
 10 4-il)-4-[[[(3R,5S)-3,4,5-trimetil-1-piperazinil]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-7H-
 indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**

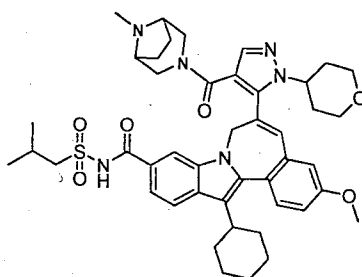
EM-ESI m/e 812 (MH^+). RMN de 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,03
 - 1,17 (m, 7 H) 1,17 - 1,62 (m, 11 H) 1,65 - 2,14 (m, 8 H) 2,35 (d, $J=7,02$ Hz, 1
 15 H) 2,75 - 3,05 (m, 4 H) 3,15 - 3,66 (m, 6 H) 3,70 - 3,94 (m, 2 H) 3,87 - 3,93 (m,
 3 H) 3,98 - 4,44 (m, 2 H) 4,61 (d, $J=14,04$ Hz, 1 H) 5,03 - 5,68 (m, 4 H) 6,77 (s,
 1 H) 6,88 - 7,16 (m, 2 H) 7,40 - 7,53 (m, 1 H) 7,55 - 7,80 (m, 2 H) 7,91 (d,
 $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,97 - 8,18 (m, 1 H) 9,50 - 9,76 (m, 1 H).

-98-



13-Ciclohexil-6-[4-[[[(1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicclo[2,2,1]hept-2-il]carbonil]-
1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-N-[(2-
 5 **metilpropil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**

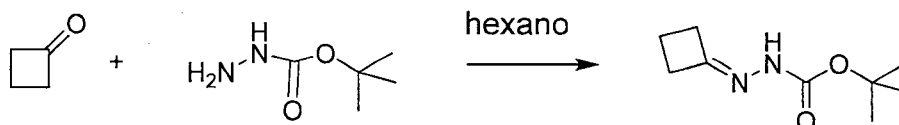
EM-ESI m/e 810 (MH^+). RMN de 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,10
 (d, $J=6,10$ Hz, 7 H) 1,19 - 1,64 (m, 8 H) 1,65 - 2,14 (m, 8 H) 2,15 - 2,51 (m, 3 H)
 2,80 - 3,68 (m, 8 H) 3,69 - 3,85 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,22 - 4,76 (m, 8 H) 4,88 -
 10 4,98 (m, 1 H) 6,59 - 6,74 (m, 1 H) 6,90 - 7,18 (m, 2 H) 7,41 - 7,97 (m, 5 H).



13-Ciclohexil-3-metoxi-6-[4-[(8-metil-3,8-diazabicclo[3,2,1]oct-3-
 15 **il)carbonil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]-N-[(2-**
metilpropil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

EM-ESI m/e 810 (MH^+) RMN de 1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,05

- 1,20 (m, 7 H) 1,20 - 1,63 (m, 6 H) 1,65 - 2,13 (m, 9 H) 2,28 - 2,68 (m, 3 H)
 2,81 - 2,97 (m, 2 H) 3,02 - 3,31 (m, 4 H) 3,36 - 3,64 (m, 4 H) 3,69 - 4,31 (m, 10
 H) 4,57 - 4,75 (m, 1 H) 4,79 - 5,10 (m, 1 H) 6,61 - 6,80 (m, 1 H) 6,92 (s, 1 H)
 7,06 - 7,18 (m, 1 H) 7,49 - 7,71 (m, 3 H) 7,77 - 7,88 (m, 1 H) 7,94 (d, $J=8,85$ Hz,
 5 1 H).



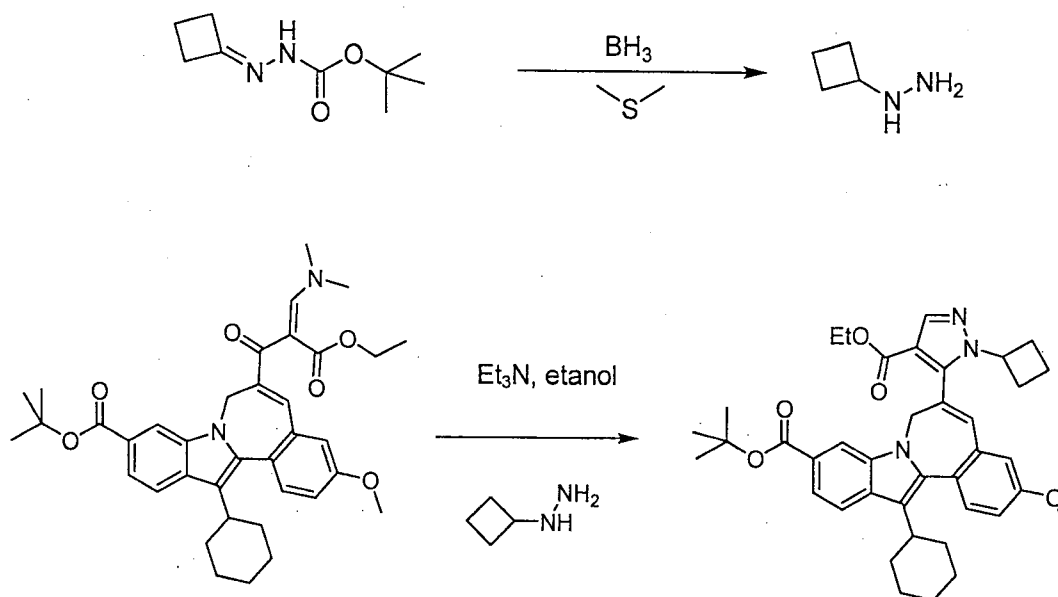
Se calentó a reflujo durante 2 horas una mezcla de reacción de ciclobutanona
 10 (7,01 g, 100 mmol) e hidrazinacarboxilato de terc-butilo (13,22 g, 100 mmol) en
 hexano (100 ml). Después de enfriar, se formó un precipitado y se recogió.
 Éste se trituyó con isopropanol (5 ml) y hexano (50 ml) dando un sólido blanco
 como 2-ciclobutilidenohidrazinacarboxilato de terc-butilo producto final (13,5 g,
 73,3 mmol, 73,3 % de rendimiento).

15 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,50 (s, 9 H) 1,96 - 2,08 (m,
 2 H) 2,75 - 2,84 (m, 2 H) 2,93 - 3,05 (m, 2 H).

EM m/z 207(M+Na⁺), Tiempo de retención: 1,420 min. (ácido)

20 **Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 6-[1-ciclobutil-4-(etoxicarbonil)-1H-
 pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-
 carboxílico**

-100-

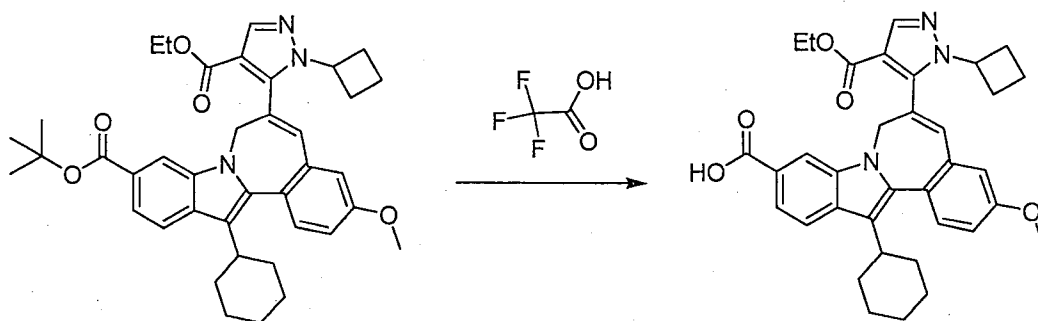


- 5 Se añadió una solución 2M de $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (6,92 ml, 13,84 mmol) en tetrahidrofurano a 2-ciclobutilidenohidrazinacarboxilato de terc-butilo (1,5 g, 8,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. Luego ésta se evaporó y se obtuvo un sólido espumoso blanco como ciclobutilhidrazina (0,45 g, 5,22 mmol, 64,2 % de rendimiento). Éste se usó en la etapa siguiente
- 10 sin purificación posterior.
- En un tubo de microondas, se disolvió 13-ciclohexil-6-((2E,Z)-3-(dimetilamino)-2-(etoxicarbonil)-2-propenoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxilato de terc-butilo (1900 mg, 3,10 mmol) en etanol (20 ml). Se añadieron ciclobutilhidrazina (267 mg, 3,10 mmol) y trietilamina (1,426 ml, 10,23 mmol).
- 15 La mezcla de reacción se calentó entonces a 160°C en condiciones de microondas durante 2 horas. Se evaporaron todos los volátiles y el residuo se trituró con acetonitrilo y unas pocas gotas de DMSO. Como compuesto del epígrafe se recogió un sólido amarillo claro (1,127 g, 1,773 mmol, 57,2 % de rendimiento) que era puro.

EM m/z 636(MH⁺), Tiempo de retención: 2,961 min. (básico).

RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,11 - 2,20 (m, 27 H) 2,48 (s ancho, 1 H) 2,79 - 2,94 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,92 - 4,03 (m ancho, 1 H) 4,18 - 4,41 (m ancho, 2 H) 4,61 - 4,75 (m ancho, 1 H) 4,89 - 5,04 (m ancho, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 6,93 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,06 (dd, J=8,70, 2,59 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,82 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H).

10 **Ácido 6-[1-ciclobutil-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico**

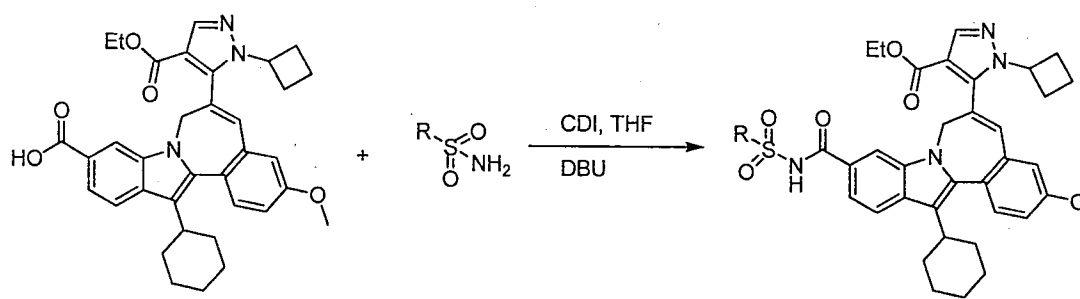


15 A una solución de éster 1,1-dimetiletilico del ácido 6-[1-ciclobutil-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico (0,94 g, 1,478 mmol) en ClCH₂CH₂Cl (10 ml), se añadió TFA (5 ml, 64,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se evaporaron disolvente y TFA y al residuo se añadió benceno (20 ml). Se evaporaron todos los volátiles de nuevo y el residuo se secó en Speed Vac dando un sólido parduzco como compuesto del epígrafe (0,97 g, 1,673 mmol, 20 113 % de rendimiento). Esta contenía todavía algo de TFA. Éste se usó en la

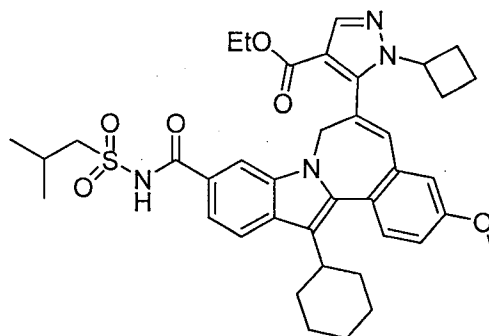
etapa siguiente sin purificación posterior.

EM m/z 580 (MH⁺), Tiempo de retención: 3,263 min. (ácido)

RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,07 - 2,23 (m, 18 H) 2,39 (s ancho, 1 H)
 2,84 - 2,97 (m, 1 H) 3,79 - 3,93 (m, 4 H) 4,15 - 4,38 (m ancho, 2 H) 4,58 - 4,67
 5 (m, 1 H) 4,94 - 5,03 (m, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 7,07 (d, J=2,75 Hz, 1 H) 7,15 (dd,
 J=8,54, 2,75 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J=8,55, 1,22 Hz, 1 H)
 7,83 (s, 1 H) 7,88 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H).



- 10 **Éster etílico del ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(2-metilpropil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico**



15

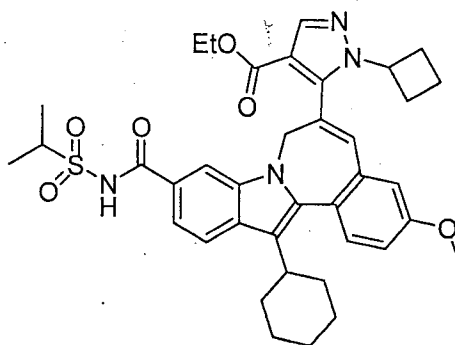
A una solución de ácido 6-[1-ciclobutil-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-

ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico (480 mg, 0,828 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió CDI (201 mg, 1,242 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante una hora. Luego se enfrió. Se añadieron 2-metilpropano-1-sulfonamida (341 mg, 2,484 mmol) y DBU (0,250 ml, 1,656 mmol). La mezcla de reacción se calentó entonces a 60°C durante 44 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución 1N de HCl y se extrajo con acetato de etilo (2X50 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con solución 1N de HCl, salmuera y se secaron (MgSO₄). La evaporación de los disolventes dio un aceite denso naranja como producto
bruto. Éste se trituró con acetonitrilo y hexanos. Se recogió un sólido amarillo claro que era casi puro (390 mg). El filtrado anterior se concentró y el residuo se purificó por columna de HPLC Preparativa usando CH₃CN-H₂O-TFA como sistema disolvente. Las fracciones se recogieron y concentraron proporcionando como compuesto del epígrafe un sólido amarillo (11,5 mg). El
peso total del compuesto fue 401,5 mg (69,4% de rendimiento).

EM m/z 699(MH⁺), Tiempo de retención: 3,250 min. (básico).

RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,03 - 2,18 (m, 24 H) 2,28 - 2,42 (m, 1 H) 2,51 (s ancho, 1 H) 2,81 - 2,95 (m, 1 H) 3,51 (d, J=5,80 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,93 - 4,04 (m ancho, 1 H) 4,16 - 4,40 (m ancho, 2 H) 4,62 - 4,78 (m ancho, 1 H) 4,88 - 5,02 (m ancho, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 6,94 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,08 (dd, J=8,55, 2,44 Hz, 1 H) 7,37 (dd, J=8,55, 1,22 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,89 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H).

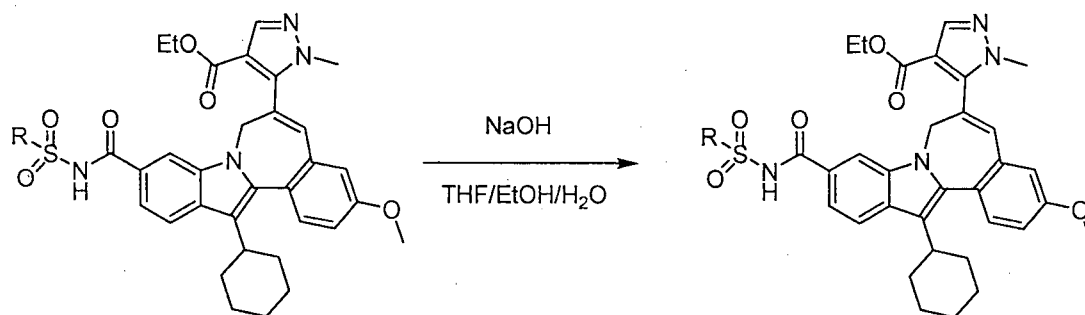
Éster etílico del ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico



20 RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,16 - 2,16 (m, 25 H) 2,52 (s

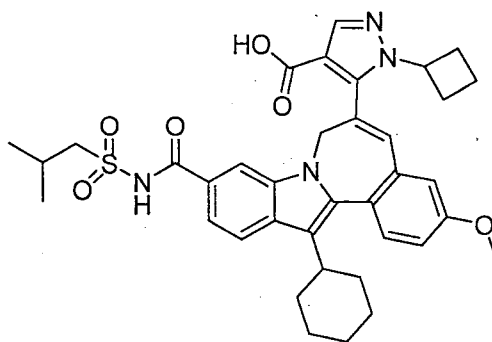
20 RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,16 - 2,16 (m, 25 H) 2,52 (s

ancho, 1 H) 2,82 - 2,94 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 3,93 - 4,09 (m, 2 H) 4,19 - 4,37 (m
 ancho, 2 H) 4,65 - 4,77 (m, 1 H) 4,87 - 5,02 (m, 1 H) 6,70 (s, 1 H) 6,94 (d,
 $J=2,75$ Hz, 1 H) 7,08 (dd, $J=8,55$, 2,75 Hz, 1 H) 7,37 (dd, $J=8,55$, 1,53 Hz, 1 H)
 7,53 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,71 (d, $J=1,53$ Hz, 1 H) 7,90 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,95
 5 (s, 1 H).



Ácido

**1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(2-
 10 metilpropil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-
 1H-pirazol-4-carboxílico**



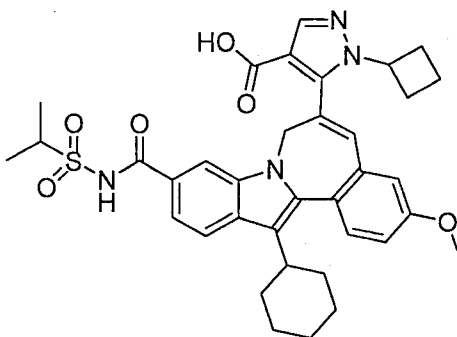
15 A una solución de éster etílico del ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-
 10-[[[(2-metilpropil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-

1H-pirazol-4-carboxílico (385 mg, 0,551 mmol) en tetrahidrofurano (10,00 ml) y etanol (10 ml), se añadió solución de hidróxido sódico 1N (4,41 ml, 4,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró a TA y el residuo se acidificó con solución 1N de HCl. Como compuesto del epígrafe se recogió un sólido amarillo claro (360 mg, 0,537 mmol, 97 % de rendimiento).

EM m/z 671(MH⁺), Tiempo de retención: 1,535 min. (básico).

RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,12 (t, J=6,71 Hz, 6 H) 1,17 - 2,22 (m, 15 H) 2,22 - 2,33 (m, 1 H) 2,36 - 2,52 (m, 1 H) 2,87 - 3,01 (m, 1 H) 3,45 (dd, J=6,41, 1,22 Hz, 2 H) 3,82 - 3,99 (m, 4 H) 4,58 - 4,73 (m, 1 H) 5,02 - 5,17 (m, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 7,12 (d, J=2,75 Hz, 1 H) 7,18 (dd, J=8,70, 2,59 Hz, 1 H) 7,58 - 7,64 (m, 2 H) 7,90 (d, J=1,22 Hz, 1 H) 7,94 - 7,99 (m, 2 H).

Acido **1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico**



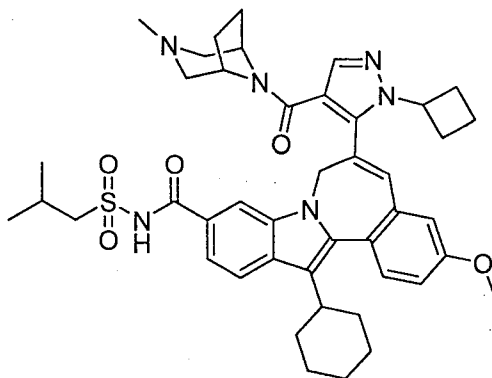
20 A una solución de éster etílico del ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-

10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (350 mg, 0,511 mmol) en tetrahidrofurano (10,00 ml) y etanol (10 ml), se añadió solución 1N de hidróxido sódico (4,09 ml, 4,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 días. La mezcla de reacción se
5 concentró a TA y el residuo se acidificó con solución 1N de HCl. Como compuesto del epígrafe se recogió un sólido amarillo claro (330 mg, 0,502 mmol, 98 % de rendimiento).

EM m/z 657(MH^+), Tiempo de retención: 1,467 min. (básico).

RMN de 1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,14 - 2,25 (m, 21 H) 2,36 - 2,53 (m, 1 H)
10 2,85 - 3,03 (m, 1 H) 3,89 - 3,96 (m, 5 H) 4,67 (d, $J=14,34$ Hz, 1 H) 5,07 (d, $J=14,95$ Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,12 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H) 7,18 (dd, $J=8,54, 2,75$ Hz, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 7,94 - 7,99 (m, 2 H).

6-[1-Ciclobutil-4-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-1*H*-
15 pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-*N*-[(2-metilpropil)sulfonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-10-carboxamida



A una solución de ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(2-
20 metilpropil)sulfonil]amino]carbonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6-il]-1*H*-

pirazol-4-carboxílico (30 mg, 0,045 mmol) en DMSO (1 ml), se añadieron TBTU (21,54 mg, 0,067 mmol) y DIPEA (0,039 ml, 0,224 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Luego se añadió 3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano, 2HCl (13,36 mg, 0,067 mmol). La solución se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se purificó entonces por columna de HPLC Preparativa usando CH₃CN-H₂O-TFA como sistema disolvente. Las fracciones se recogieron y se concentraron en Speed Vac durante la noche. Como compuesto del epígrafe se obtuvo un sólido amarillo como sal TFA (28,3 mg, 0,032 mmol, 70,9 % de rendimiento).

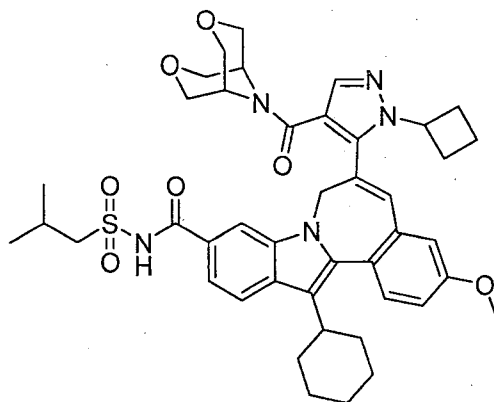
10 EM m/z 777(M-H⁺), Tiempo de retención: 2,177 min. (básico).

RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,15 (d, J=6,71 Hz, 6 H) 1,21 - 2,39 (m, 20 H) 2,54 (s ancho, 1 H) 2,75 - 3,02 (m, 5 H) 3,15 - 3,59 (m, 7 H) 3,95 (s, 3 H) 4,56 - 4,66 (m, 2 H) 4,94 - 5,04 (m, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,21 (dd, J=8,55, 2,44 Hz, 1 H) 7,57 - 7,63 (m, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,97 (d, J=8,55 Hz, 1 H).

15

6-[1-Ciclobutil-4-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-ilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(2-metilpropil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

20



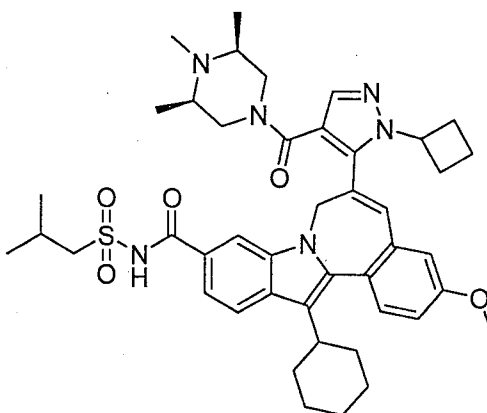
- A una solución de ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(2-metilpropil)sulfonil]amino]carbonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6-il]-1*H*-
- 5 pirazol-4-carboxílico (30 mg, 0,045 mmol) en DMSO (1 ml), se añadieron TBTU (21,54 mg, 0,067 mmol) y DIPEA (0,039 ml, 0,224 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. A continuación se añadió 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano (8,66 mg, 0,067 mmol). La solución se agitó a TA durante la noche. La LC/EM mostró que la reacción no se había completado.
- 10 Se añadieron un equivalente más de TBTU y DIPEA. La mezcla de reacción se continuó agitando a TA durante 2 días. La mezcla de reacción se purificó entonces por columna de HPLC Preparativa usando CH₃CN-H₂O-TFA como sistema disolvente. Las fracciones se recogieron y se concentraron en Speed Vac durante el fin de semana. Como compuesto del epígrafe se obtuvo un
- 15 sólido amarillo (27,4 mg, 0,032 mmol, 78 % de rendimiento).

EM *m/z* 780(M-H⁻), Tiempo de retención: 1,990 min. (básico).

RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,14 (d, *J*=6,71 Hz, 6 H) 1,20 - 2,68 (m, 17 H) 2,87 - 3,00 (m, 1 H) 3,22 - 3,99 (m, 16 H) 4,64 (d, *J*=14,95 Hz, 1 H) 5,00 (d, *J*=14,04 Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,13 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 7,21 (dd, *J*=8,70,

2,59 Hz, 1 H) 7,55 - 7,65 (m, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,97 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H).

6-[1-Ciclobutil-4-[[3,5-cis-3,4,5-trimetil-1-piperazinil]carbonil]-1*H*-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-*N*-[(2-metilpropil)sulfonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-10-carboxamida



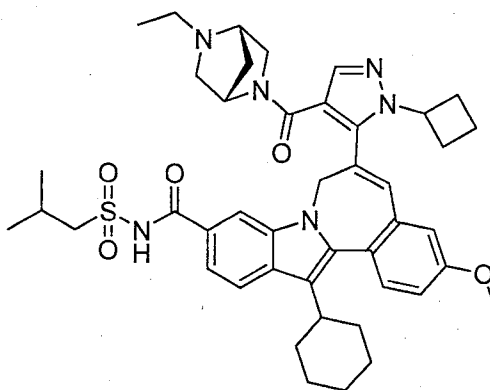
- 10 A una solución de ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(2-metilpropil)sulfonil]amino]carbonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (30 mg, 0,045 mmol) en DMSO (1 ml), se añadieron TBTU (21,54 mg, 0,067 mmol) y DIPEA (0,039 ml, 0,224 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Luego se añadió (2*R*,6*S*)-1,2,6-trimetilpiperazina, 2 HCl (13,49 mg, 0,067 mmol). La solución se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se purificó entonces por columna de HPLC Preparativa usando CH₃CN-H₂O-TFA como sistema disolvente. Las fracciones se recogieron y se concentraron en Speed Vac durante la noche. Como compuesto del epígrafe se obtuvo un sólido amarillo como sal TFA (32,7

mg, 0,037 mmol, 82 % de rendimiento).

EM m/z 779(M-H⁺), Tiempo de retención: 2,080 min. (básico).

RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,14 (d, J=6,71 Hz, 6 H) 1,19 - 2,38 (m, 22 H) 2,54 (s ancho, 1 H) 2,70 - 3,19 (m, 8 H) 3,48 (d, J=6,41 Hz, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 4,36 (s ancho, 3 H) 4,53 - 4,66 (m, 1 H) 4,97 - 5,08 (m, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,11 (d, J=2,75 Hz, 1 H) 7,20 (dd, J=8,55, 2,75 Hz, 1 H) 7,54 - 7,64 (m, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,98 (d, J=8,24 Hz, 1 H).

6-[1-Ciclobutil-4-[[[(1S, 4S)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(2-metilpropil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



15 A una solución de ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(2-metilpropil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (30 mg, 0,045 mmol) en DMSO (1 ml), se añadieron TBTU (21,54 mg, 0,067 mmol) y DIPEA (0,039 ml, 0,224 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. A continuación se añadió (1S,4S)-2-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano, TFA (23,76 mg, 0,067 mmol). La solución se

20

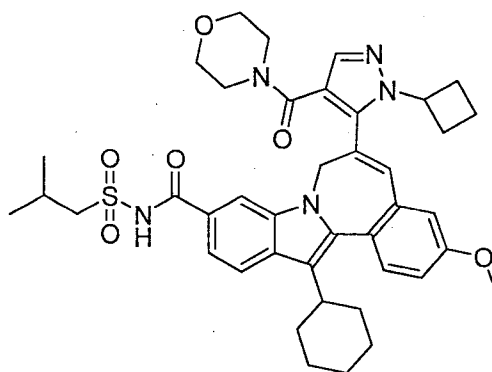
agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se purificó entonces por columna de HPLC Preparativa usando CH₃CN-H₂O-TFA como sistema disolvente. Las fracciones se recogieron y se concentraron en Speed Vac durante la noche. Como compuesto del epígrafe se obtuvo un sólido amarillo
5 (22,1 mg, 0,025 mmol, 55,3 % de rendimiento) como sal TFA.

EM m/z 777(M-H⁺), Tiempo de retención: 1,960 min. (básico).

RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,13 (d, J=6,71 Hz, 6 H) 1,19 - 2,61 (m, 22 H) 2,87 - 3,03 (m, 1 H) 3,08 - 4,55 (m, 14 H) 4,57 - 4,69 (m, 1 H) 5,03 - 5,13 (m, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 7,04 - 7,15 (m, 1 H) 7,20 (dd, J=8,55, 2,44 Hz, 1 H) 7,61
10 (d, J=8,85 Hz, 2 H) 7,75 - 7,91 (m, 2 H) 7,97 (d, J=8,55 Hz, 1 H).

6-[1-Ciclobutil-4-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(2-metilpropil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

15



A una solución de ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(2-metilpropil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (30 mg, 0,045 mmol) en DMSO (1 ml), se añadieron TBTU
20

(21,54 mg, 0,067 mmol) y DIPEA (0,039 ml, 0,224 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. A continuación se añadió morfolina (5,84 mg, 0,067 mmol). La solución se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se purificó entonces por columna de HPLC Preparativa usando

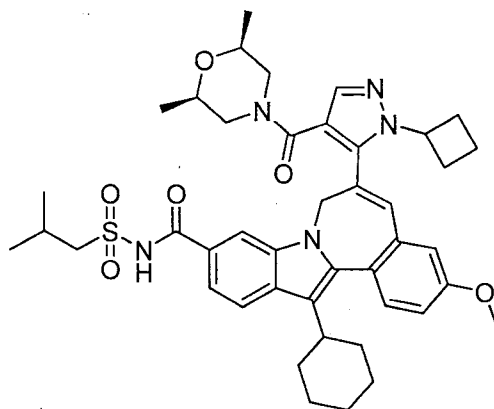
5 CH₃CN-H₂O-TFA como sistema disolvente. Las fracciones se recogieron y se concentraron en Speed Vac durante la noche. Como compuesto del epígrafe se obtuvo un sólido amarillo (26,8 mg, 0,036 mmol, 81 % de rendimiento).

EM m/z 738(M-H⁻), Tiempo de retención: 2,015 min. (básico).

RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,14 (d, J=6,71 Hz, 6 H) 1,19 - 2,69 (m, 17 H) 2,88 - 3,57 (m, 11 H) 3,95 (s, 3 H) 4,46 - 4,60 (m ancho, 1 H) 4,65 (d, J=14,95 Hz, 1 H) 5,03 (d, J=14,95 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,13 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,20 (dd, J=8,55, 2,75 Hz, 1 H) 7,58 - 7,64 (m, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 7,86 (d, J=1,22 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=8,55 Hz, 1 H).

10

15 **6-[1-Ciclobutil-4-[[cis-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(2-metilpropil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**

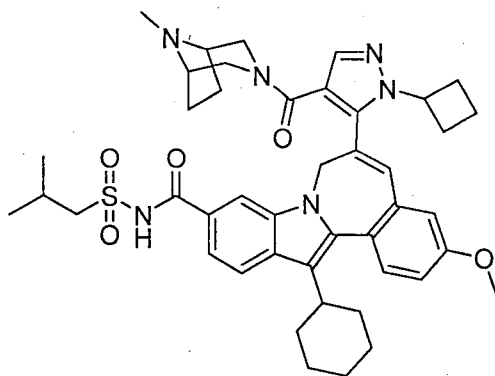


A una solución de ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(2-metilpropil)sulfonil]amino]carbonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (30 mg, 0,045 mmol) en DMSO (1 ml), TBTU (21,54 mg, 0,067 mmol) y DIPEA (0,039 ml, 0,224 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Luego se añadió cis-2,6-dimetilmorfolina (7,73 mg, 0,067 mmol). La solución se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se purificó entonces por columna de HPLC Preparativa usando CH₃CN-H₂O-TFA como sistema disolvente. Las fracciones se recogieron y se concentraron en Speed Vac durante la noche. Como compuesto del epígrafe se obtuvo un sólido amarillo (26,9 mg, 0,035 mmol, 78 % de rendimiento).

EM m/z 766(M-H⁻), Tiempo de retención: 2,270 min. (básico).

RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,51 - 2,76 (m, 29 H) 2,88 - 3,02 (m, 1 H) 3,22 - 3,67 (m, 9 H) 3,96 (s, 3 H) 4,63 (d, *J*=14,96 Hz, 1 H) 5,00 (d, *J*=15,26 Hz, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,14 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 7,20 (dd, 1 H) 7,57 - 7,63 (m, *J*=8,55, 1,53 Hz, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 7,87 (d, *J*=1,22 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H).

6-[1-Ciclobutil-4-[(8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-3-il)carbonil]-1*H*-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-*N*-[(2-metilpropil)sulfonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-10-carboxamida



A una solución de ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(2-metilpropil)sulfonyl]amino]carbonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6-il]-1*H*-

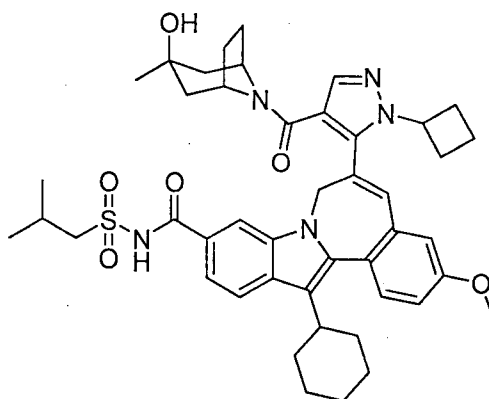
5 pirazol-4-carboxílico (30 mg, 0,045 mmol) en DMSO (1 ml), se añadieron TBTU (21,54 mg, 0,067 mmol) y DIPEA (0,039 ml, 0,224 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. A continuación se añadió 8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano, 2HCl (13,36 mg, 0,067 mmol). La solución se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se purificó entonces por columna de HPLC Preparativa usando CH₃CN-H₂O-TFA como sistema disolvente. Las

10 fracciones se recogieron y se concentraron en Speed Vac durante la noche. Como compuesto del epígrafe se obtuvo un sólido amarillo (31,5 mg, 0,035 mmol, 79 % de rendimiento) como sal TFA.

EM m/z 779(MH⁺), Tiempo de retención: 2,778 min. (ácido)

15 RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,15 (d, *J*=6,71 Hz, 6 H) 1,20 - 2,41 (m, 20 H) 2,55 (s ancho, 1 H) 2,71 - 3,05 (m, 5 H) 3,11 - 3,59 (m, 7 H) 3,96 (s, 3 H) 4,54 - 4,70 (m, 2 H) 4,95 - 5,04 (m, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,21 (dd, *J*=8,55, 2,44 Hz, 1 H) 7,57 - 7,64 (m, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,97 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H).

6-[1-Ciclobutil-4-[(3-hidroxi-3-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(2-metilpropil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



5

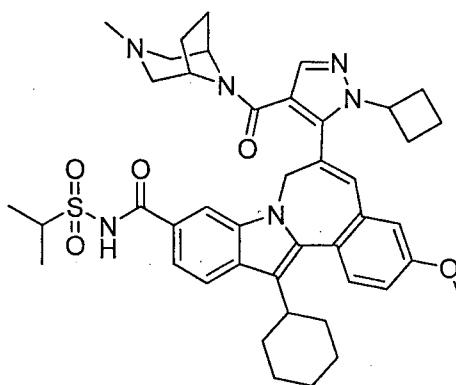
A una solución de ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(2-metilpropil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (30 mg, 0,045 mmol) en DMSO (1 ml), se añadieron TBTU (28,7 mg, 0,089 mmol) y DIPEA (0,039 ml, 0,224 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Luego se añadió 3-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol, HCl (11,92 mg, 0,067 mmol). La solución se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se purificó entonces por columna de HPLC Preparativa usando CH₃CN-H₂O-TFA como sistema disolvente. Las fracciones se recogieron y se concentraron en Speed Vac durante la noche. Como compuesto del epígrafe se obtuvo un sólido amarillo (20,5 mg, 0,025 mmol, 56,6 % de rendimiento).

EM m/z 792(M-H⁺), Tiempo de retención: 2,152 min. (básico).

RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 - 2,72 (m, 34 H) 2,88 - 3,03 (m, 1 H)

3,43 - 3,65 (m, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 4,12 (s ancho, 1 H) 4,51 - 4,70 (m, 2 H) 4,95 - 5,03 (m, 1 H) 6,87 - 7,15 (m, 2 H) 7,19 (d, $J=7,93$ Hz, 1 H) 7,58 - 7,66 (m, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 7,86 (m, 1 H) 7,96 (d, $J=8,54$ Hz, 1 H.)

- 5 **6-[1-Ciclobutil-4-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**



10

A una solución de ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (30 mg, 0,046 mmol) en DMSO (1 ml), se añadieron TBTU (22,00 mg, 0,069 mmol) y DIPEA (0,040 ml, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Luego se añadió 3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano, 2HCl (13,64 mg, 0,069 mmol). La solución se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se purificó entonces por columna de HPLC Preparativa usando CH₃CN-H₂O-TFA como sistema disolvente. Las fracciones se recogieron y se concentraron en Speed Vac durante la noche.

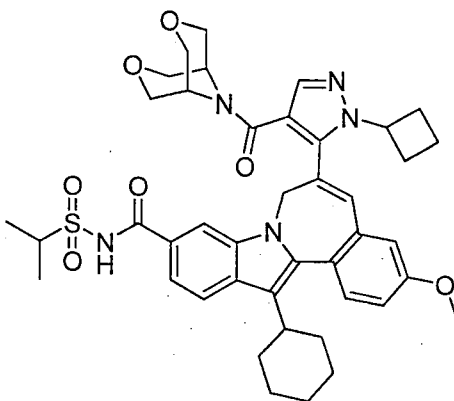
20 Como compuesto del epígrafe se obtuvo un sólido amarillo (34,6 mg, 0,039

mmol, 86 % de rendimiento) como sal TFA.

EM m/z 763(M-H⁺), Tiempo de retención: 2,125min. (básico).

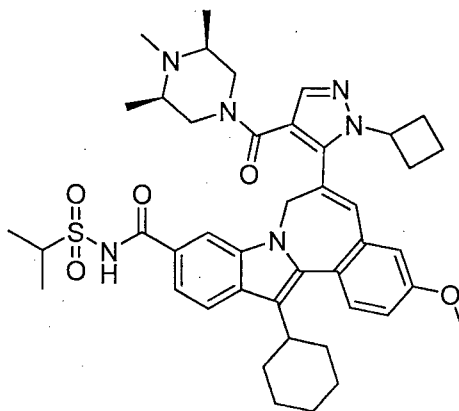
RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,16 - 2,36 (m, 25 H) 2,41 - 2,65 (m ancho, 1H) 2,70 - 3,65 (m, 10 H) 3,90 - 4,02 (m, 5 H) 4,60 (d, J=14,65 Hz, 1 H) 4,97 (d, J=15,26 Hz, 1 H) 7,00 (s ancho, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,20 (dd, J=8,70, 2,59 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=8,85 Hz, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,97 (d, J=8,55 Hz, 1 H).

6-[1-Ciclobutil-4-(3,7-dioxa-9-azabibciclo[3,3,1]non-9-ilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



15 A una solución de ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (30 mg, 0,046 mmol) en DMSO (1 ml), se añadieron TBTU (22,00 mg, 0,069 mmol) y DIPEA (0,040 ml, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Luego se añadió 3,7-dioxa-9-

- azabicyclo[3,3,1]nonano (8,85 mg, 0,069 mmol). La solución se agitó a TA durante la noche. La LC/EM mostró que la reacción no se había completado. Se añadieron un equivalente más de TBTU y DIPEA. La mezcla de reacción se continuó agitando a TA durante la noche. La mezcla de reacción se purificó entonces por columna de HPLC Preparativa usando CH₃CN-H₂O-TFA como sistema disolvente. Las fracciones se recogieron y se concentraron en Speed Vac durante el fin de semana. Como compuesto del epígrafe se obtuvo un sólido amarillo (29,9 mg, 0,039 mmol, 85 % de rendimiento).
- EM m/z 766(M-H⁻), Tiempo de retención: 1,868 min. (básico).
- 10 RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,18 - 2,66 (m, 22 H) 2,90 - 3,05 (m, 1 H) 3,21 - 4,05 (m, 15 H) 4,60 - 4,71 (m, 1 H) 4,98 - 5,08 (m, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,13 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,22 (dd, J=8,55, 2,75 Hz, 1 H) 7,56 - 7,71 (m, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,98 (d, J=8,24 Hz, 1 H).
- 15 **6-[1-Ciclobutil-4-[[3,5-cis-3,4,5-trimetil-1-piperazinil]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**

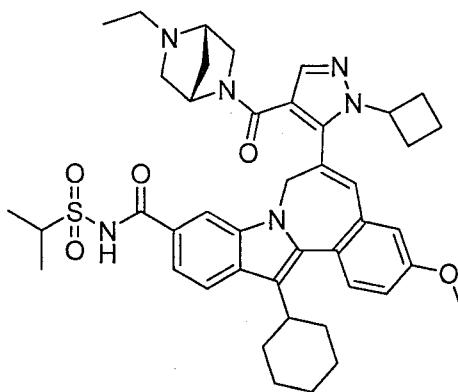


A una solución de ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (30 mg, 0,046 mmol) en DMSO (1 ml), se añadieron TBTU (22,00 mg, 0,069 mmol) y DIPEA (0,040 ml, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Luego se añadió *cis*-1,2,6-trimetilpiperazina, 2 HCl (13,78 mg, 0,069 mmol). La solución se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó entonces por columna de HPLC Preparativa usando CH₃CN-H₂O-TFA como sistema disolvente. Las fracciones se recogieron y se concentraron en Speed Vac durante la noche. Como compuesto del epígrafe se obtuvo un sólido amarillo (34,5 mg, 0,039 mmol, 86 % de rendimiento) como sal TFA.

EM *m/z* 765(M-H⁺), Tiempo de retención: 1,970 min. (básico).

RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,14 - 2,34 (m, 27 H) 2,54 (s ancho, 1 H) 2,69 - 3,24 (m, 8 H) 3,87 - 3,99 (m, 4 H) 4,36 (s ancho, 3 H) 4,51 - 4,66 (m, 1 H) 4,97 - 5,06 (m ancho, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,11 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H) 7,19 (dd, *J*=8,55, 2,75 Hz, 1 H) 7,53 - 7,65 (m, *J*=10,68, 8,55 Hz, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 7,82 - 7,87 (m, 1 H) 7,98 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H).

6-[1-Ciclobutil-4-[[[(1*S*,4*S*)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]carbonil]-1*H*-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-*N*-[(1-metiletil)sulfonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-10-carboxamida

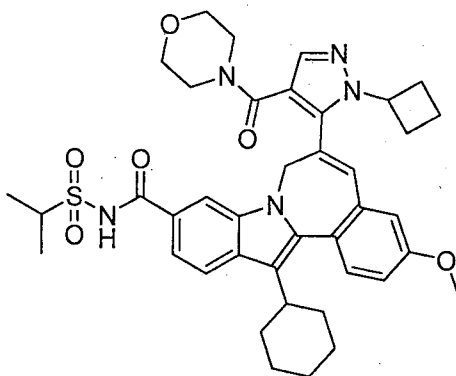


A una solución de ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (30 mg, 0,046 mmol) en DMSO (1 ml), se añadieron TBTU (22,00 mg, 0,069 mmol) y DIPEA (0,040 ml, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Luego se añadió (1S,4S)-2-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano, TFA (24,27 mg, 0,069 mmol). La solución se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó entonces por columna de HPLC Preparativa usando CH₃CN-H₂O-TFA como sistema disolvente. Las fracciones se recogieron y se concentraron en Speed Vac durante la noche. Como compuesto del epígrafe se obtuvo un sólido amarillo (33,9 mg, 0,039 mmol, 84 % de rendimiento) como sal TFA.

EM m/z 763(M-H⁻), Tiempo de retención: 1,883 min. (básico).

RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,15 - 2,62 (m, 27 H) 2,84 - 3,02 (m, 1 H) 3,07 - 4,69 (m, 14 H) 5,01 - 5,11 (m, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 7,03 - 7,11 (m, 1 H) 7,19 (dd, J=8,55, 2,44 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=8,55 Hz, 2 H) 7,72 - 7,92 (m, 2 H) 7,97 (d, J=8,24 Hz, 1 H).

6-[1-Ciclobutil-4-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-*N*-[(1-metiletil)sulfonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-10-carboxamida



5

A una solución de ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (30 mg, 0,046 mmol) en DMSO (1 ml), se añadieron TBTU (22,00 mg, 0,069 mmol) y DIPEA (0,040 ml, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Luego se añadió morfolina (5,97 mg, 0,069 mmol). La solución se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó entonces por columna de HPLC Preparativa usando CH₃CN-H₂O-TFA como sistema disolvente. Las fracciones se recogieron y se concentraron en Speed Vac durante la noche. Como compuesto del epígrafe se obtuvo un sólido amarillo (27,4 mg, 0,038 mmol, 83 % de rendimiento).

15

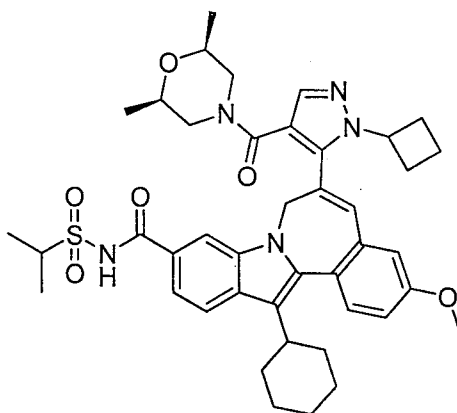
EM m/z 724(M-H⁻), Tiempo de retención: 1,937 min. (básico).

RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,21 - 2,70 (m, 22 H) 2,90 - 3,38 (m, 9 H) 3,91 - 4,01 (m, 4 H) 4,49 - 4,61 (m ancho, 1 H) 4,64 (d, *J*=15,26 Hz, 1 H) 5,02 (d, *J*=14,65 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,13 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 7,20 (dd, *J*=8,70,

20

2,59 Hz, 1 H) 7,58 - 7,63 (m, 2 H) 7,71 (s, 1 H) 7,87 (d, $J=1,22$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H).

6-[1-Ciclobutil-4-[[cis-2,6-dimetil- 4-morfolinil]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-
5 ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-
10-carboxamida

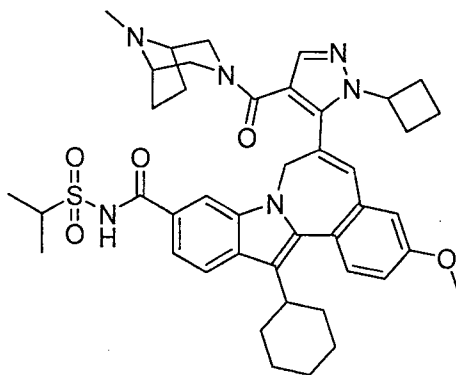


10 A una solución de ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-
metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-
4-carboxílico (30 mg, 0,046 mmol) en DMSO (1 ml), se añadieron TBTU (22,00
mg, 0,069 mmol) y DIPEA (0,040 ml, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se
agitó a TA durante 15 min. Luego se añadió cis-2,6-dimetilmorfolina (7,89 mg,
15 0,069 mmol). La solución se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de
reacción se purificó entonces por columna de HPLC Preparativa usando
CH₃CN-H₂O-TFA como sistema disolvente. Las fracciones se recogieron y se
concentraron en Speed Vac durante la noche. Como compuesto del epígrafe
se obtuvo un sólido amarillo (30,7 mg, 0,041 mmol, 89 % de rendimiento).

EM m/z 752(M-H⁺), Tiempo de retención: 2,125 min. (básico).

RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,47 - 2,77 (m, 29 H) 2,89 - 3,02 (m, 1 H) 3,19 - 3,72 (m, 5 H) 3,91 - 4,04 (m, 5 H) 4,63 (d, J=14,34 Hz, 1 H) 5,00 (d, J=15,26 Hz, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,14 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J=8,55, 2,44 Hz, 1 H) 7,58 - 7,64 (m, 2 H) 7,69 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,97 (d, J=8,55 Hz, 1 H).

6-[1-Ciclobutil-4-[(8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-3-il)carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

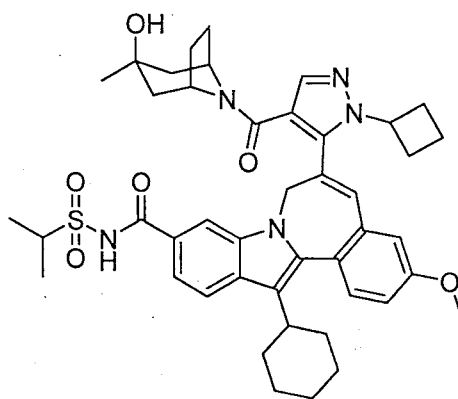


A una solución de ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (30 mg, 0,046 mmol) en DMSO (1 ml), se añadieron TBTU (22,00 mg, 0,069 mmol) y DIPEA (0,040 ml, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. A continuación se añadió 8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano, 2HCl (13,64 mg, 0,069 mmol). La solución se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó entonces por columna de HPLC Preparativa usando CH₃CN-H₂O-TFA como sistema disolvente. Las

fracciones se recogieron y se concentraron en Speed Vac durante la noche. Como compuesto del epígrafe se obtuvo un sólido amarillo (31,7 mg, 0,036 mmol, 79 % de rendimiento) como sal TFA.

EM m/z 763(M-H⁺), Tiempo de retención: 2,083 min. (básico).

- 5 RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,18 - 2,33 (m, 25 H) 2,54 (s ancho, 1 H) 2,71 - 3,58 (m, 10 H) 3,84 - 4,05 (m, 5 H) 4,63 (d, J=14,35 Hz, 1 H) 4,94 - 5,02 (m, 1 H) 6,93 - 7,06 (s ancho, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,21 (dd, J=8,55, 2,44 Hz, 1 H) 7,53 - 7,64 (m, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,97 (d, J=8,24 Hz, 1 H).
- 10 **6-[1-Ciclobutil-4-[(3-hidroxi-3-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**



- 15 A una solución de ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (30 mg, 0,046 mmol) en DMSO (1 ml), se añadieron TBTU (29,3 mg, 0,091 mmol) y DIPEA (0,040 ml, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. A continuación se añadió 3-metil-8-

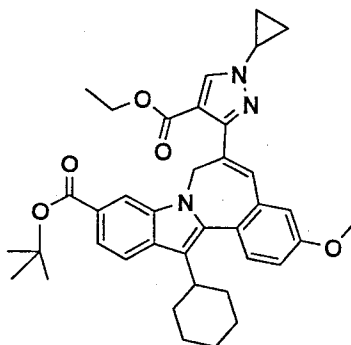
azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol, HCl (12,17 mg, 0,069 mmol). La solución se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se purificó entonces por columna de HPLC Preparativa usando CH₃CN-H₂O-TFA como sistema disolvente. Las fracciones se recogieron y se concentraron en Speed Vac durante la noche.

- 5 Como compuesto del epígrafe se obtuvo un sólido amarillo (22,5 mg, 0,027 mmol, 60,0 % de rendimiento).

EM m/z 778 (M-H⁻), Tiempo de retención: 2,073min. (básico).

- RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,94 - 2,68 (m, 34 H) 2,89 - 3,03 (m, 1 H)
3,88 - 4,04 (m, 5 H) 4,15 (s ancho, 1 H) 4,53 - 4,71 (m, 2 H) 4,96 - 5,04 (m, 1 H)
10 6,85 - 7,16 (m, 2 H) 7,19 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,59 - 7,63 (m, 2 H) 7,78 (s, 1 H)
7,87 (s, 1 H) 7,97 (d, J=8,55 Hz, 1 H).

- Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 13-ciclohexil-6-[1-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico
15 carboxílico



- Se disolvió 13-ciclohexil-6-((2E,Z)-3-(dimetilamino)-2-(etoxicarbonil)-2-propenoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxilato de terc-butilo (0,800 g, 1,31 mmol) en etanol absoluto (13 ml) y trietilamina (0,264 mg, 2,61 mmol). Se añadió clorhidrato de ciclopropilhidrazina (0,283 mg, 2,61 mmol) a
20

la reacción y la reacción se colocó en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó hasta 160 °C durante 2 horas en un microondas. La solución resultante se diluyó con cloroformo (50 ml) y se extrajo con solución acuosa 1M de HCl (50 ml). La solución orgánica se concentró a vacío usando un evaporador rotatorio proporcionando 0,810 mg de un amorfo amarillo. El análisis por LC-EM indicó dos posibles productos isoméricos. Este producto bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa proporcionando 400 mg y 192 mg de los productos isoméricos de la siguiente forma:

La muestra se purificó en un sistema de cromatografía de alta presión Shimadzu que emplea software Discovery VP asociado con un controlador SCL-10A, automuestreador SIL-10A y recolector de fracciones FRC-10A. La muestra se disolvió en acetonitrilo / DMF (1:1) (4 ml) se purificó usando una columna Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5uM 19mm x 100mm y se controló usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml / min, un gradiente de 25% de disolvente A / 75% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 10 minutos con un tiempo de ejecución de 20 minutos usando % de A= 10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1% de TFA % de B= 90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1% de TFA como sistema disolvente.

El producto que eluye primero es éster 1,1-dimetiletílico del ácido , 13-ciclohexil-6-[1-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico con tiempo de retención de 12,5 minutos, siendo el componente minoritario éster 1,1-dimetiletílico del ácido 13-ciclohexil-6-[1-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il]-3-metoxi-7H-

indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico con una retención de 15,6 minutos.

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 13-ciclohexil-6-[1-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,00 (m, 1H) 0,19 (m, 1H) 0,70 (m, 1H) 0,98 (m, 1H) 1,13 - 1,27 (m, 1 H) 1,30 (t, $J=7,02$ Hz, 3 H) 1,34 - 1,55 (m, 3 H) 1,58 (s, 9 H) 1,61 - 1,84 (m, 3 H) 1,85 - 2,00 (m, 1 H) 1,99 - 2,18 (m, 3 H) 2,86 (t, $J=11,75$ Hz, 1 H) 3,09 (m, 1H) 3,90 (s, 3 H) 4,27 (d, $J=4,27$ Hz, 2 H) 4,71 (s, 1 H) 5,02 (s, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,93 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 7,07 (dd, $J=8,55, 2,44$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,79 - 7,88 (m, 2 H) 7,97 (s, 1 H).
Tiempo de retención de LC-EM 3,99min; 622 m/z (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 70% de disolvente A / 30% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 5 min, un tiempo de mantenimiento de 1 min, y un tiempo de análisis de 6 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

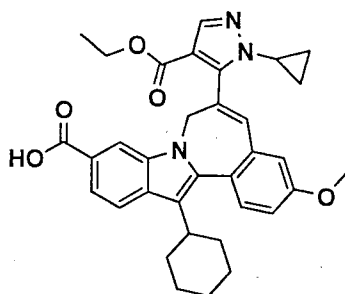
Ester 1,1-dimetiletilico del ácido 13-ciclohexil-6-[1-ciclopropil-4-

(etoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,13 - 1,26 (m, 2 H) 1,30 (t, $J=7,17$ Hz, 3 H) 1,33 - 1,60 (m, 4 H) 1,61 (s, 9 H) 1,64 - 1,91 (m, 5 H) 1,98 - 2,16 (m, 3 H) 2,82 - 2,91 (m, 1 H) 3,75 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,20 - 4,30 (m, 2 H) 4,41 (d, $J=14,04$ Hz, 1 H) 5,76 (d, $J=14,04$ Hz, 1 H) 6,96 - 7,03 (m, 2 H) 7,49 - 7,54 (m, 1 H) 7,64 (dd, $J=8,39, 1,37$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H).

Tiempo de retención de LC-EM 4,38min; 622 m/z (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 70% de disolvente A / 30% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 5min, un tiempo de mantenimiento de 1 min, y un tiempo de análisis de 6 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

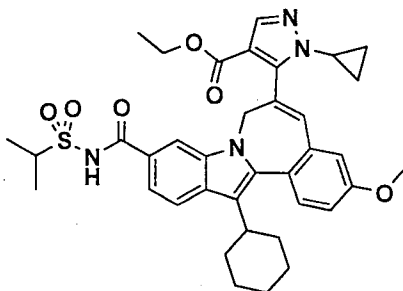
Ácido 13-ciclohexil-6-[1-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico



Se disolvió éster 1,1-dimetileílico del ácido 13-ciclohexil-6-[1-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico (400 mg, 0,643 mmol) en 1,2-dicloroetano (3,2 ml), se colocó la reacción en una atmósfera de nitrógeno, luego se añadió ácido trifluoroacético (3,2 ml, 26,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío usando un evaporador rotatorio y se disolvió el producto de reacción en benceno y se eliminó a vacío para ayudar a eliminar las trazas de TFA. Se repitió la disolución en benceno y la eliminación a vacío. Se secó la muestra a temperatura ambiente obteniendo 364 mg del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo.

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm -0,09 (m, 1H) 0,19 (m, 1H) 0,69 (m, 1H) 0,99 (m, 1H) 1,12 - 1,26 (m, 1 H) 1,31 (t, $J=7,02$ Hz, 3 H) 1,40 (s, 2 H) 1,51 - 1,89 (m, 3 H) 1,87 - 2,23 (m, 4 H) 2,87 (t, $J=11,29$ Hz, 1 H) 3,10 (m, 1H) 3,91 (s, 3 H) 4,27 (s ancho, 2 H) 4,73 (s ancho, 1 H) 4,97 (s ancho, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,94 (d, $J=2,14$ Hz, 1 H) 7,08 (dd, $J=8,55, 2,44$ Hz, 1 H) 7,54 (d, $J=8,85$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H) 7,86 - 7,95 (m, 2 H) 7,98 (s, 1 H). LC-EM 566 m/z (MH $^+$).

Éster etílico del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico ácido

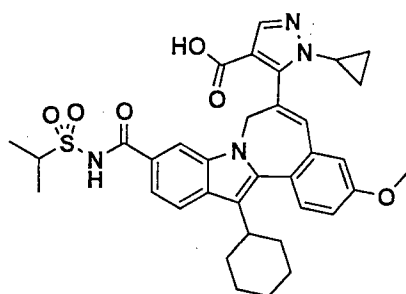


- 5 Se disolvió ácido 13-ciclohexil-6-[1-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico (120 mg, 0,212 mmol) en THF (0,700 ml). Se añadió a la reacción carbonildiimidazol (130 mg, 0,636 mmol). La reacción se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos luego se calentó hasta reflujo durante 1 hora. La reacción se enfrió en una atmósfera de nitrógeno y se añadió a la reacción propano-2-sulfonamida (105 mg, 0,636 mmol) seguido por DBU (0,096 ml, 0,636 mmol). La reacción se sumergió en baño de aceite y se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y la fase orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 1,0N (50 ml) y NaH_2PO_4 0,1 M acuoso (50 ml). La fase orgánica se secó a vacío proporcionando 124 mg del producto del epígrafe como una espuma amarilla.

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm -0,10 (m, 1H) 0,18 (m, 1H) 0,69 (m, 1H) 1,00 (m, 1 H) 1,20 - 1,27 (m, 2 H) 1,32 - 1,52 (m, 4 H) 1,46 (d, $J=7,02$ Hz, 6 H) 1,63 - 1,80 (m, 3 H) 1,85 - 2,13 (m, 4 H) 2,81 - 2,91 (m, 1 H) 3,12 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,00 - 4,10 (m, 2 H) 4,55 (m, 1H) 4,62 (d ancho, 1 H)

5,02 (d ancho, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 6,94 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 7,08 (dd, $J=8,55$, 2,75 Hz, 1 H) 7,44 (d, $J=8,85$ Hz, 1 H) 7,48 (d, $J=1,22$ Hz, 1 H) 7,86 - 7,92 (m, 3 H) 8,26 (s ancho, 1 H). LC-EM 671 m/z (MH).

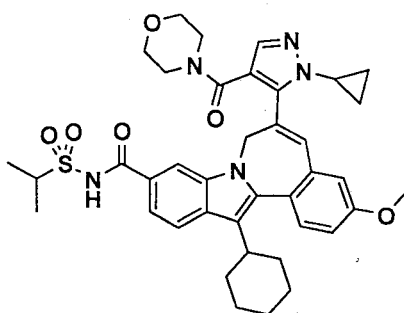
5 **Ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico**



- 10 Se disolvió éster etílico del ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,120 g, 0,179 mmol) en THF (0,500 ml) y se añadió a la reacción metanol (0,500 ml) seguido por hidróxido sódico acuoso 1N (1,80 ml). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a
- 15 temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50,0 ml) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1,0N (2 x 50ml). La fase orgánica se concentró a vacío usando un evaporador rotatorio proporcionando 113 mg del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo.
- 20 Tiempo de retención de LC-EM 1,55 min; 643 m/z (MH). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con

una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de mantenimiento de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

13-Ciclohexil-6-[1-ciclopropil-4-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se disolvió ácido 5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,11 mmol) en DMF (1,0 ml), se añadieron a la reacción TBTU (70 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (56 mg, 0,44

mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añadió morfina (38 µl, 0,44 mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 1,0N (25 ml), NaH_2PO_4 acuoso 0,1M (25 ml). La fase orgánica se concentró durante la noche a vacío a temperatura ambiente proporcionando 78 mg de un sólido amarillo amorfo. El compuesto del epígrafe se purificó adicionalmente en un sistema de cromatografía líquida de alta presión Shimadzu que emplea Software Discovery VP conectado con un controlador SCL-10A, automuestreador SIL-10A y recolector de fracciones FRC-10A. La muestra se disolvió en acetonitrilo / DMF (1:1) (volumen total 2ml), se purificó usando una columna Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5µM 19mm x 100mm y se controló usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml / min, un gradiente de 60% de disolvente A / 40% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 12 minutos con un tiempo de ejecución de 25 minutos usando % de A= 10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1% de TFA, % de B= 90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1% de TFA como sistema disolvente. La muestra se desarrolló como dos inyecciones de 1 ml. El tiempo de ejecución de la segunda operación de HPLC Prep se acortó a 15 en base a los datos de la primera operación. Las fracciones de producto (tiempo de retención= 9,20 minutos) se reunieron y el disolvente se eliminó a vacío. El compuesto se secó a temperatura ambiente a vacío proporcionando 67mg del compuesto del epígrafe como un sólido

amarillo amorfo.

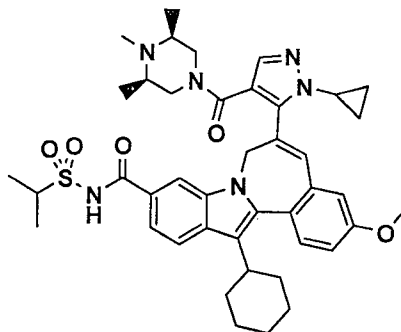
RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,02 (m, 3 H) 1,23 (c, $J=12,21$ Hz, 1 H) 1,30 - 1,56 (m, 7 H) 1,77 (d, $J=10,38$ Hz, 2 H) 1,90 - 2,14 (m, 4 H) 2,40 - 3,23 (m, 12 H) 3,60 (m, 1H) 3,97 (s, 3 H) 4,05 (m, 1H) 4,61 (d, $J=14,65$ Hz, 1 H) 5,00 (d, $J=14,65$ Hz, 1 H) 6,95 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,04 (dd, $J=8,70, 2,59$ Hz, 1 H) 7,46 (dd, $J=8,55, 1,53$ Hz, 1 H) 7,52 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,89 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,94 (d, $J=1,22$ Hz, 1 H) 9,75 (s ancho, 1 H).

Tiempo de retención de LC-EM 1,94 min; 712 m/z (MH). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de mantenimiento de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H_2O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H_2O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

El compuesto siguiente se sintetizó por un procedimiento análogo al descrito antes para 13-ciclohexil-6-[1-ciclopropil-4-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida:

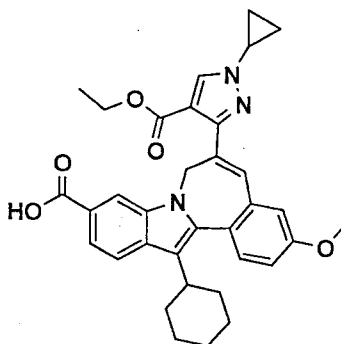
13-Ciclohexil-6-[1-ciclopropil-4-[[[(3R,5S)-3,4,5-trimetil-1-piperazinil]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

5



LC/EM: m/e 753 (M+H), tiempo de retención 1,89 min.

10 **Ácido 13-ciclohexil-6-[1-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico**



Se disolvieron éster 1,1-dimetiletilico del ácido 13-ciclohexil-6-[1-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-

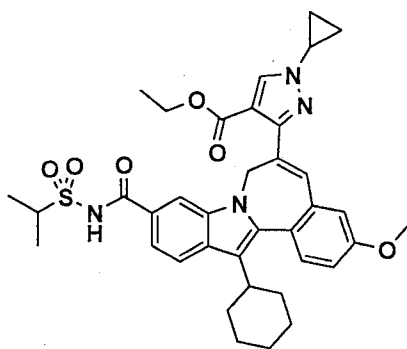
15 carboxílico (400 mg, 0,643 mmol) en 1,2-dicloroetano (3,2 ml), se colocó la reacción en una atmósfera de nitrógeno, luego se añadió ácido trifluoroacético

(3,2 ml, 26,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío usando un evaporador rotatorio y el producto de reacción se disolvió en benceno y se eliminó a vacío para ayudar en la eliminación de trazas de TFA.

- 5 Se repitió la disolución en benceno y la eliminación a vacío. La muestra se secó a temperatura ambiente a vacío obteniendo 364 mg del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo.

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,12 - 1,26 (m, 3 H) 1,31 (t, $J=7,02$ Hz, 3 H) 1,40 (s, 2 H) 1,51 - 1,89 (m, 5 H) 1,87 - 2,23 (m, 4 H) 2,87 (t, $J=11,29$ Hz, 1 H) 3,58 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,27 (s ancho, 2 H) 4,73 (s ancho, 1 H) 4,97 (s ancho, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,94 (d, $J=2,14$ Hz, 1 H) 7,08 (dd, $J=8,55$, 2,44 Hz, 1 H) 7,54 (d, $J=8,85$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H) 7,86 - 7,95 (m, 2 H) 7,98 (s, 1 H). LC-EM 566 m/z (MH $^+$).

- 15 **Éster etílico del ácido 3-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico**



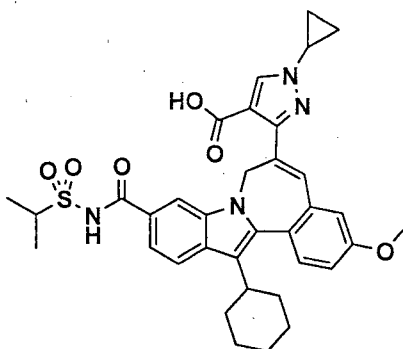
- 20 Se disolvió ácido 13-ciclohexil-6-[1-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il]-

3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico (32 mg, 0,06 mmol) en THF (0,30 ml). Se añadió a la reacción carbonildiimidazol (28 mg, 0,17 mmol). La reacción se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, luego se calentó hasta reflujo durante 1 hora. La reacción se enfrió en una atmósfera de nitrógeno y se añadió a la reacción propano-2-sulfonamida (28 mg, 0,23 mmol) seguido por DBU (0,26 ml, 0,17 mmol). La reacción se sumergió en baño de aceite y se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y la fase orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 1,0N (50 ml) y NaH₂PO₄ acuoso 0,1M (50 ml). La fase orgánica se secó a vacío proporcionando 31 mg del producto del epígrafe como una espuma amarilla.

RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,12 - 1,27 (m, 3 H) 1,30 (t, J=7,02 Hz, 3 H) 1,32 - 1,45 (m, 3 H) 1,46 (d, J=9,77 Hz, 6 H) 1,53 - 1,81 (m, 3 H) 1,88 - 2,13 (m, 5 H) 2,81 - 2,91 (m, 1 H) 3,29 (m, 1H) 3,90 (s, 3 H) 4,00 - 4,10 (m, 1 H) 4,24 (s, 2 H) 4,71 (d, J=12,21 Hz, 1 H) 4,99 (d, J=16,48 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,94 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,08 (dd, J=8,55, 2,75 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J=8,55, 1,22 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=1,22 Hz, 1 H) 7,86 - 7,92 (m, 2 H) 8,26 (s ancho, 1 H). LC-EM 671 m/z (MH).

20

Ácido 3-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico

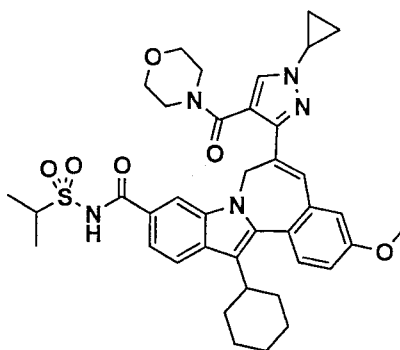


Se disolvió éster etílico del ácido 3-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico ácido (0,31 g, 0,050 mmol) en THF (0,20 ml) y se añadió metanol (0,20 ml) a la reacción seguido por hidróxido sódico acuoso 1N (0,50 ml). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1,0N (2 x 50ml). La fase orgánica se concentró a vacío usando un evaporador rotatorio proporcionando 30 mg del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo.

Tiempo de retención de LC-EM 1,78 min; 643 m/z (MH). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de mantenimiento de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de

H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

- 5 **13-Ciclohexil-6-[1-ciclopropil-4-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirazol-3-il]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**



- 10 Se disolvió ácido 3-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (30 mg, 0,050 mmol) en DMF (0,50 ml), se añadieron a la reacción TBTU (35 mg, 0,11 mmol) y DIPEA (19 mg, 0,22 mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a
- 15 temperatura ambiente durante 1 hora luego se añadió morfolina (19 µl, 0,22 mmol). La reacción se cubrió con una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 1,0N (25 ml), NaH₂PO₄ acuoso 0,1M (25 ml). La fase orgánica se concentró durante la
- 20 noche a vacío a temperatura ambiente proporcionando 33 mg de un sólido

amarillo amorfo. El compuesto del epígrafe se purificó adicionalmente en un sistema de cromatografía líquida de alta presión Shimadzu que emplea Software Discovery VP conectado con un controlador SCL-10A, automuestreador SIL-10A y recolector de fracciones FRC-10A. La muestra se

5 disolvió en acetonitrilo / DMF (1:1) (volumen total 2ml), se purificó usando una columna Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5uM 19mm x 100mm y se controló usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml / min, un

10 gradiente de 60% de disolvente A / 40% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 12 minutos con un tiempo de ejecución de 25 minutos usando % de A= 10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1% de TFA, % de B= 90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1% de TFA como sistema disolvente. La muestra se desarrolló como dos

15 inyecciones de 1 ml. El tiempo de ejecución de la segunda operación de HPLC Prep se acortó hasta 15 minutos en base a los datos de la primera operación. Las fracciones de producto (tiempo de retención= 9,10min.) se reunieron y el disolvente se eliminó a vacío. El compuesto se secó a temperatura ambiente a vacío proporcionando 25 mg del compuesto del epígrafe como un sólido

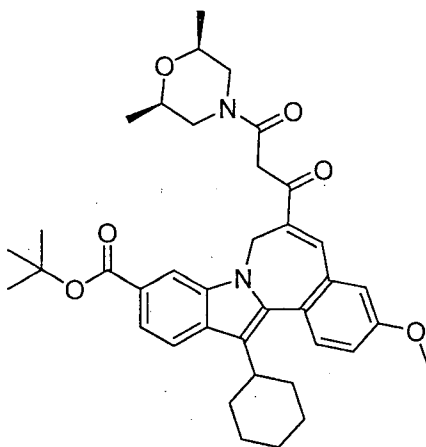
20 amarillo amorfo.

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,23 (m, 1 H) 1,30 - 1,56 (m, 9 H) 1,77 (m, 2 H) 1,90 - 2,14 (m, 5 H) 2,54 - 3,39 (m, 12 H) 3,67 (m, 1H) 3,97 (s, 3 H) 4,10 (m, 1H) 4,48 (d, $J=14,65$ Hz, 1 H) 5,45 (d, $J=14,65$ Hz, 1 H) 6,95 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,04 (dd, $J=8,70$, 2,59 Hz, 1 H) 7,46 (dd, $J=8,55$, 1,53 Hz, 1 H) 7,52 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,89 (d, $J=8,55$ Hz,

25 1 H) 7,94 (d, $J=1,22$ Hz, 1 H) 9,13 (s ancho, 1 H).

tiempo de retención de LC-EM 1,91 min; 712 m/z (MH). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de mantenimiento de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

xxx



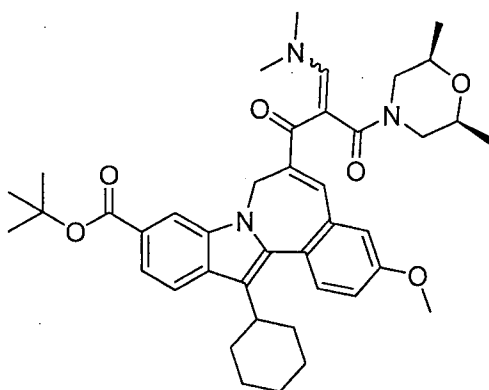
Éster 1,1-dimetileílico del ácido, 13-ciclohexil-6-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-1,3-dioxopropil]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-

carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se disuelve 13-ciclohexil-6-(3-etoxi-3-oxopropanoil)-3-metoxi-7*H*-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxilato de terc-butilo (3,13g, 5,61 mmol) en tolueno (56 ml) y se añade cis-2,6-dimetilmorfolina (2,6 ml, 20,99 mmol) a la reacción. Se coloca la reacción en una atmósfera de nitrógeno y se calienta hasta reflujo durante 9 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso 1,0M. La fase orgánica se lavó secuencialmente con ácido cítrico acuoso 1,0M, NaH₂PO₄ 0,1M y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se elimina el disolvente a vacío dando 3,01g de producto bruto como una espuma de color naranja-ámbar. Se disuelve el producto bruto en diclorometano y se adsorbe sobre 8,2g de gel de sílice. Se sometió el producto bruto a cromatografía en 90g de suspensión de gel de sílice rellena en 5% de acetato de etilo en diclorometano, se eluye con gradiente de con gradiente de 5% de acetato de etilo en diclorometano hasta 10% de acetato de etilo en diclorometano. Las fracciones de producto puro se reunieron y el disolvente se eliminó a vacío usando un evaporador rotatorio proporcionando un sólido amorfo amarillo que seguidamente se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando 1,28g del compuesto del epígrafe. Las fracciones menos puras proporcionaron otros 0,48 g de producto. El análisis de LC-EM dio dos picos de masa equivalente a la del producto deseado. La resolución de los dos picos por HPLC Prep en las siguientes condiciones proporcionó picos que se interconvirtieron cuando se analizó después del aislamiento: Sistema de cromatografía líquida de alta presión de Shimadzu que emplea software de Discovery VP conectado con un controlador SCL-10A, un automuestreador SIL-

- 10A y un recolector de fracciones de FRC-10A. La muestra 76816-035-a (63mg) se disolvió en mezcla de acetonitrilo / DMF (2:1, 2ml) se purificó usando una columna Phenomenex Luna C18 30 x 100 mm 10 u y se sometió a seguimiento usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda del detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 40ml/ min, un gradiente de 60% de disolvente A / 40% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 15 minutos con un tiempo de funcionamiento de 25 minutos usando % de A= acetato amónico 10 mM en agua/acetonitrilo 95:5 % de B= acetato amónico 10 mM en agua/acetonitrilo 5:95 como sistema disolvente. Se aislaron dos picos de la muestra: Primer pico a TR= 16,3 minutos. Ambas muestras presentaron idénticos espectro de HPLC después de aislar indicando interconversión.
- RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,89 (s, 2,0 H) 1,01 (s, 3,3 H) 1,19 (d, $J=26,25$ Hz, 3,5 H) 1,30 - 1,47 (m, 4,5 H) 1,55 (s, 4,2 H) 1,60 (s, 3,6 H) 1,63 (s, 9,0 H) 1,76 (d, $J=8,24$ Hz, 3,1 H) 1,93 (d, $J=9,46$ Hz, 1,9 H) 1,98 - 2,15 (m, 4,2 H) 2,23 (s, 1,2 H) 2,39 (s, 0,4 H) 2,56 - 2,72 (m, 1,6 H) 2,74 - 2,86 (m, 1,6 H) 2,91 (s, 0,8 H) 3,47 - 3,65 (m, 2,8 H) 3,74 - 3,85 (m, 1,6 H) 3,90 (s, 1,4 H) 3,91 (s, 3,1 H) 3,93 - 4,04 (m, 1,8 H) 4,19 (d, $J=12,82$ Hz, 0,5 H) 4,26 (d, $J=14,65$ Hz, 0,5 H) 4,39 (s, 0,5 H) 4,47 (d, $J=11,29$ Hz, 0,4 H) 5,18 (s, 0,3 H) 5,71 - 5,92 (m, 1,1 H) 7,01 (d, $J=2,75$ Hz, 0,4 H) 7,03 - 7,06 (m, 1,4 H) 7,11 (dd, $J=8,70, 2,59$ Hz, 1,0 H) 7,47 - 7,51 (m, 0,9 H) 7,52 (s, 0,5 H) 7,57 (s, 0,4 H) 7,65 (d, $J=1,53$ Hz, 0,2 H) 7,68 (dd, $J=8,55, 1,22$ Hz, 1,2 H) 7,80 (s, 0,6 H) 7,80 - 7,82 (m, 0,7 H) 7,84 (s, 0,2 H) 7,91 (s, 0,4 H) 8,04 (s, 0,5 H) 8,19 (s, 0,3 H) 8,21 (d, $J=1,22$ Hz, 1,0 H) 15,15 (d, $J=23,80$ Hz, 0,4 H).
- Tiempo de retención LC-EM 4,21min (88%); 625m/z (MH-) y 5,23min (12%);

625m/z (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 70% de disolvente A / 30% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 5min, un tiempo de mantenimiento de 2 min, y un tiempo de análisis de 7 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

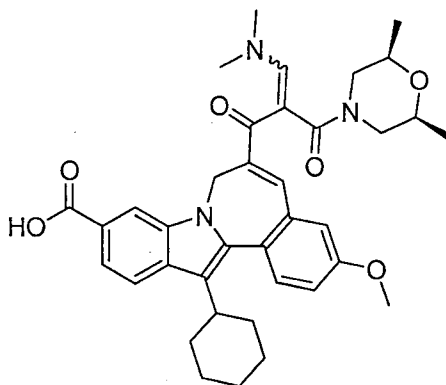


Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 13-ciclohexil-6-[(2E,Z)-3-(dimetilamino)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1-oxo-2-propenil]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico

Se disolvió éster 1,1-dimetiletilico del ácido 13-ciclohexil-6-[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-1,3-dioxopropil]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (10 ml.).

Se equipó la reacción con un condensador y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó hasta reflujo durante 3 horas, se enfrió y luego se eliminaron los volátiles a vacío usando un evaporador rotatorio, luego se secó a vacío a temperatura ambiente obteniendo el producto como un sólido naranja amorfo (517mg, 86%).

Tiempo de retención LC-EM 4,60min; 682 m/z (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 5min, un tiempo de mantenimiento de 2 min, y un tiempo de análisis de 7 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización. El intermedio se usó sin purificación posterior.



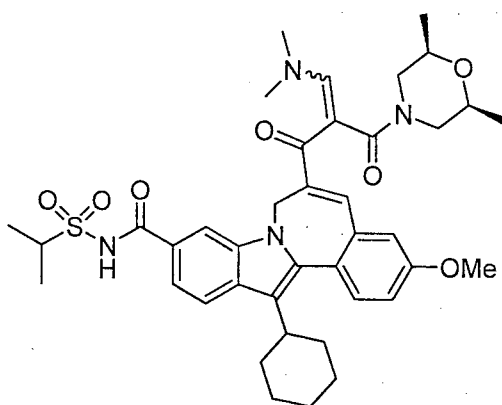
Ácido 13-ciclohexil-6-[(2E,Z)-3-(dimetilamino)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1-oxo-2-propenil]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-

5 a][2]benzacepin-10-carboxílico

Se disolvió éster 1,1-dimetiletilico del ácido 13-ciclohexil-6-[(2E,Z)-3-(dimetilamino)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1-oxo-2-propenil]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico en 1,2-dicloroetano (5ml) y se añadió TFA (5 ml) a la reacción. La reacción se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 2,5 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío de la reacción usando un evaporador rotatorio dando un aceite rojizo. El producto se disolvió en benceno/diclorometano y los volátiles se eliminaron de nuevo a vacío dando una espuma roja. El producto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1,0N. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución orgánica se filtró y los volátiles se eliminaron a vacío usando un evaporador rotatorio dando una espuma ámbar-naranja. El producto se secó a vacío a temperatura ambiente dando 388mg de sólido ámbar-naranja amorfo.

20 Tiempo de retención LC-EM 2,83 min; 624 m/z (MH-). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de 25 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de

disolvente B, un tiempo de gradiente de 5min, un tiempo de mantenimiento de 2 min, y un tiempo de análisis de 7 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.



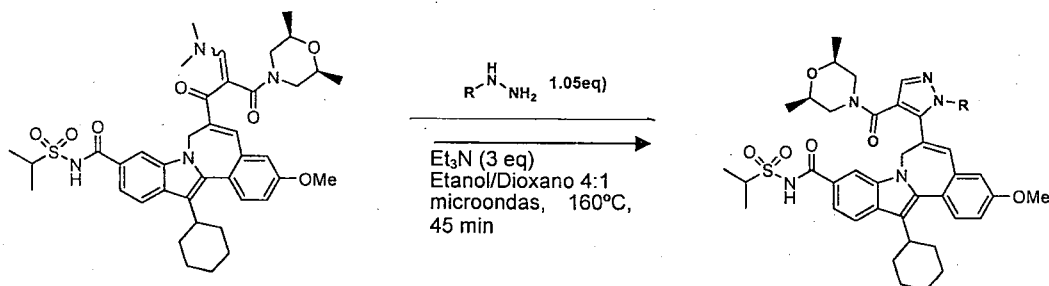
7H13-Ciclohexil-6-[(2E,Z)-3-(dimetilamino)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1-oxo-2-propenil]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]]-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disuelve ácido 13-ciclohexil-6-[(2E,Z)-3-(dimetilamino)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1-oxo-2-propenil]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico (385mg, 0,616 mmol) en diclorometano (6,2 ml), se añade propano-2-sulfonamida (233 mg, 1,892 mmol) y DMAP (230 mg, 1,880 mmol) a la reacción seguido por EDC (177 mg, 0,924 mmol). La reacción se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 18,5 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1,0N. Las fases acuosas se reunieron y se volvieron a extraer con

acetato de etilo. Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 1,0N y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío usando un evaporador rotatorio dando sólido/espuma naranja amorfo que se secó a vacío dando 415mg de producto bruto.

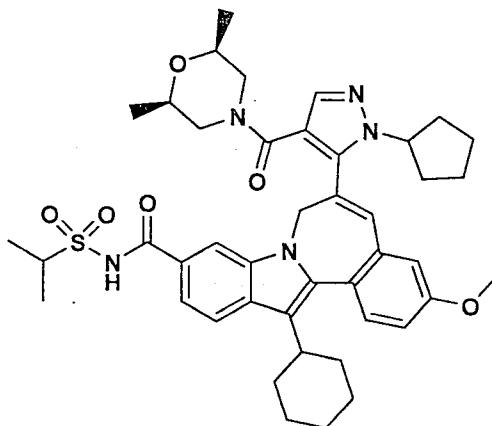
Tiempo de retención LC-EM 3,00 min; 729m/z (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 5min, un tiempo de mantenimiento de 2 min, y un tiempo de análisis de 7 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

El producto bruto se usó sin ninguna purificación adicional en la posterior síntesis de pirazol.



El análogo siguiente se puede preparar usando la metodología general descrita a continuación.

- 5 13-ciclohexil-6-[(2*E*,*Z*)-3-(dimetilamino)-2-[[*(2R,6S)*-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1-oxo-2-propenil]-3-metoxi-*N*-[(1-metiletil)sulfonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-10-carboxamida, (100 mg, 0,137 mmol) en etanol (547 μ l) y dioxano (137 μ l). Se añade el reactivo de hidrazina (0,146 mmol) seguido por TEA (58,2 μ l, 0,417 mmol) a la reacción en un recipiente de
- 10 reacción de microondas de 0,5-20 ml. Se cubrió el recipiente en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 160°C durante 45 minutos. La reacción se diluyó en DMF/Acetonitrilo y el compuesto producto se purificó por HPLC de fase inversa.



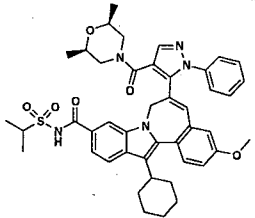
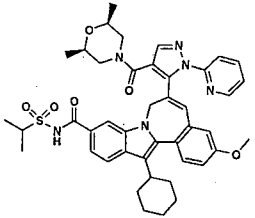
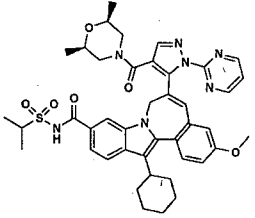
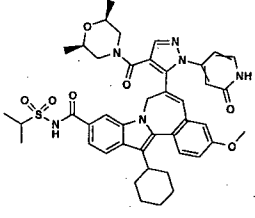
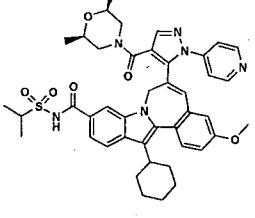
15

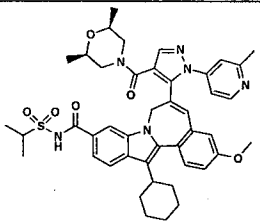
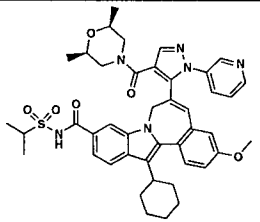
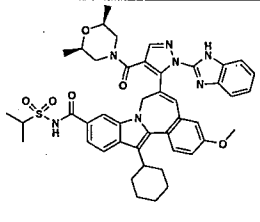
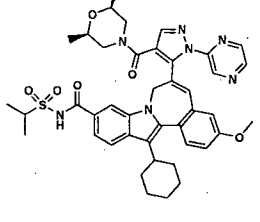
13-Ciclohexil-6-[1-ciclopentil-4-[[*(2R,6S)*-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1*H*-pirazol-5-il]-3-metoxi-*N*-[(1-metiletil)sulfonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-10-carboxamida

Este compuesto se aisló usando HPLC de fase inversa con la instrumentación indicada más adelante usando el procedimiento de gradiente B en nº 16. Software de LC Dionex APS-3000: Chromeleon 6,70 sp1; Software de EM Thermo-Finnigan Xcalibur; Bomba binaria Dionex P680 para el análisis; Bomba binaria prep Dionex PP150; Espectrómetro UV Dionex UVD340U; detector Polymer Labs PL-ELS 1000 ELS; espectrómetro de masas Thermo-Finnigan MSQ Surveyor Plus. Condiciones de LC: Columna: Waters Xbridge 19x200 5 μ m C18; Columna de protección; Waters Xbridge 19x10mm 5 μ m C18; Fase móvil; A = agua, NH_4OH 20 mM; B = Acetonitrilo. Tiempo de retención LC-EM 6,05 min; 768,86m/z (MH^+). Los datos de LC se registraron usando Masslynx 4.0 SP4 con un sistema equipado con: Automuestreador CTC-Leap HTS-PAL con módulo de inyección de 4 orificios Harney, Bomba binaria Waters 1525, detector UV Waters 2488 a 220 nm, detector Polymer Lab 1000 ELS (Temp eva.=90°C, Temp Neb.= 80°C) y un espectrómetro de masas Waters LCT con fuente MUX de 4 vías. La muestra se analizó usando una columna Ascentis 4,6 x 50 mm 5 μ M C18. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 2 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 8min, un tiempo de mantenimiento de 1 min, y un tiempo de análisis de 9 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H_2O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H_2O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Ionización de EM usando un espectrómetro de masas Waters LCT en modo positivo de ESI.

Los siguientes compuestos se sintetizaron por el ejemplo del

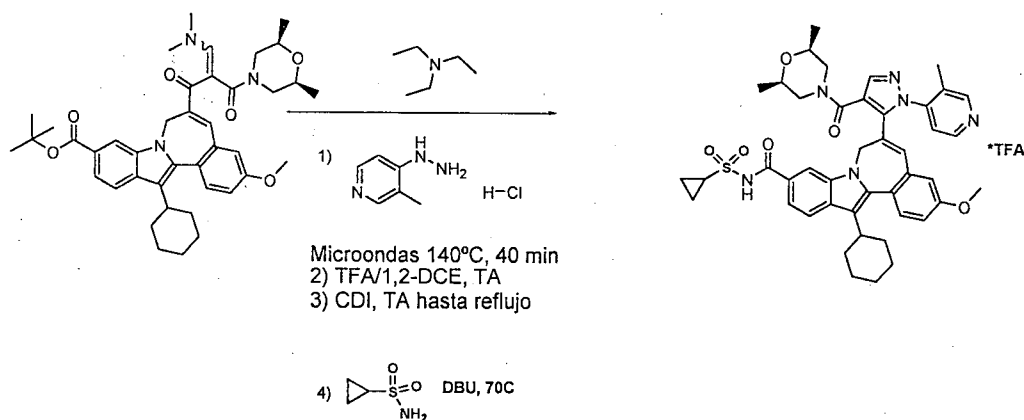
procedimiento general anterior.

Estructura	Procedimiento analítico	Tiempo de retención (min)	Ion másico observado (MH+)	Procedimiento de purificación
	Procedimiento A	5,39	776,85	Bin14
	Procedimiento A	5,00	777,83	Bin12
	Procedimiento A	4,54	778,86	Bin10
	Procedimiento A	4,01	793,86	Bin08
	Procedimiento A	4,53	777,83	Bin10

Estructura	Procedimiento analítico	Tiempo de retención (min)	Ion másico observado (MH+)	Procedimiento de purificación
	Procedimiento A	4,61	791,85	Bin10
	Procedimiento A	4,65	777,84	Bin10
	Procedimiento A	4,78	816,88	Bin14
	Procedimiento A	4,80	778,84	Bin12

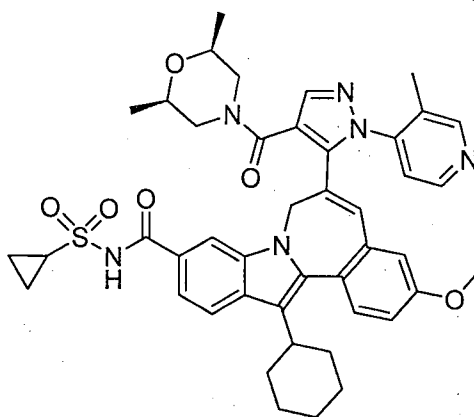
Procedimiento de HPLC analítica A: Los datos de LC se registraron usando Masslynx 4.0 SP4 con un sistema equipado con: Automuestreador CTC-Leap HTS-PAL con módulo de inyección de 4 orificios Harney, Bomba binaria Waters 1525, detector UV Waters 2488 a 220 nm, detector Polymer Lab 1000 ELS (Temp eva.=90°C, Temp Neb.= 80°C) y un espectrómetro de masas Waters LCT con fuente MUX de 4 vías. La muestra se analizó usando una

columna Ascentis 4,6 x 50 mm 5 μ M C18. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 2 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 8min, un tiempo de mantenimiento de 1 min, y un tiempo de análisis de 9 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Ionización de EM usando un espectrómetro de masas Waters LCT en modo positivo de ESI.



10

13-Ciclohexil-N-(ciclopropilsulfonil)-6-[4-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1-(3-metil-4-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



- En un recipiente de reacción de microondas de 0,5-2,0 ml, se suspendió éster 1,1-dimetiletilíco del ácido 13-ciclohexil-6-[(2*E,Z*)-3-(dimetilamino)-2-[[[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1-oxo-2-propenil]-3-metoxi-7*H*-indolo[2,1-
- 5 a][2]benzacepin-10-carboxílico (106 mg, 0,155 mmol) en etanol (504 μ l) y dioxano (126 μ l). Se añadió trietilamina (65,9 μ l, 0,473 mmol) a la reacción seguido por clorhidrato de 4-hidrazinil-3-metilpiridina, 0,4 H_2O (26,7 mg, 0,160 mmol). La reacción se cubrió en una atmósfera de nitrógeno y se calentó en un microondas hasta 140°C durante 40 minutos.
- 10 El análisis por HPLC indica reacción incompleta con presencia de material de partida. Se vuelve a cubrir la reacción en una atmósfera de nitrógeno y se calienta la reacción a 140°C durante otros 40 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 1,0N. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo y se reunieron las
- 15 fases orgánicas. La fase orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 1,0N, NaH_2PO_4 acuoso 0,1M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó a vacío obteniendo una película fina. El producto bruto se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando 83mg de producto como una película-espuma amarillo amorfa.

Intermedio como éster t-butilico: Tiempo de retención LC-EM 4,71 min; 742 m/z (MH⁺). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 5min, un tiempo de mantenimiento de 2 min, y un tiempo de análisis de 7 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización

El producto bruto se usó sin purificación posterior. El intermedio éster t-butilico (81mg) se disolvió en 1,2-dicloroetano (1ml) y se añadió TFA (1ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. Los volátiles de la reacción se eliminaron a vacío usando un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió entonces en mezcla de benceno-diclorometano y se eliminaron los volátiles a vacío. El producto ácido bruto resultante se secó a vacío a temperatura ambiente durante la noche proporcionando 88 mg de un sólido naranja. LC-EM del intermedio carboxílico ácido: Tiempo de retención LC-EM 2,61 min; 684 m/z (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 4,6 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nM. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 4 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente

A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 5min, un tiempo de mantenimiento de 2 min, y un tiempo de análisis de 7 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización. El ácido carboxílico intermedio se usó sin purificación posterior:

En un vial de 2 dram, el ácido carboxílico anterior en forma de sal TFA (85,4mg, 0,107 mmol) se disolvió en THF (1ml). Se añadió a la reacción carbonildiimidazol (43,5 mg, 0,268 mmol) y luego se cubrió la reacción se cubrió en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora luego se calentó hasta 70°C durante 2 horas seguido por enfriamiento hasta temperatura ambiente. Se añadió a la reacción ciclopropanosulfonamida (64,3 mg, 0,531 mmol) seguido por 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (DBU) (40 µl, 0,268 mmol). La reacción se cubrió en una atmósfera de nitrógeno y se sumergió en un baño de aceite a 70°C durante 18 horas.

El producto se purificó en un sistema de cromatografía líquida de alta presión de Shimadzu que emplea software de Discovery VP conectado con un controlador SCL-10A, un automuestreador SIL-10A y un recolector de fracciones de FRC-10A. La reacción se diluyó hasta 2ml con acetonitrilo con la adición de unas pocas gotas de TFA y se purificó usando una columna Waters Sunfire Prep C18 OBD, 5µM 19mm x 150mm y se controló usando un detector de UV-Vis SPD-10AV UV-Vis a una longitud de onda de detector de 220nm.

Las condiciones de elución emplearon un caudal de 25 ml / min, un gradiente

de 70% de disolvente A / 30% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 30 minutos con un tiempo de funcionamiento de 40 minutos usando % de A= 10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1% de TFA % de B= 90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1% de TFA como sistema disolvente. El tiempo de retención del producto fue 23,24 minutos. Los volátiles se eliminaron de la fracción de producto a vacío proporcionando 39,0mg del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,87 (s, 2 H) 1,05 (s, 3 H) 1,10 - 1,31 (m, 4 H) 1,31 - 1,60 (m, 5 H) 1,80 (s, 2 H) 1,88 - 2,12 (m, 4 H) 2,13 - 2,37 (m, 1 H) 2,45 (s, 3 H) 2,71 (s, 0,5 H) 2,78 - 2,88 (m, 1 H) 3,17 - 3,25 (m, 1 H) 3,37 (s, 1 H) 3,54 (s, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,97 - 4,64 (m, 6 H) 4,79 (s, 1 H) 6,57 - 6,84 (m, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,02 - 7,15 (m, 1 H) 7,35 - 7,51 (m, 2 H) 7,51 - 7,72 (m, 1 H) 7,78 - 7,95 (m, 2 H) 8,03 (s, 0,5 H) 8,53 (d, $J=45,17$ Hz, 1 H) 10,18 (s, 0,6 H).

Tiempo de retención LC-EM 1,54 min; 787 m/z (MH⁻). Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0 x 50 mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de mantenimiento de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de

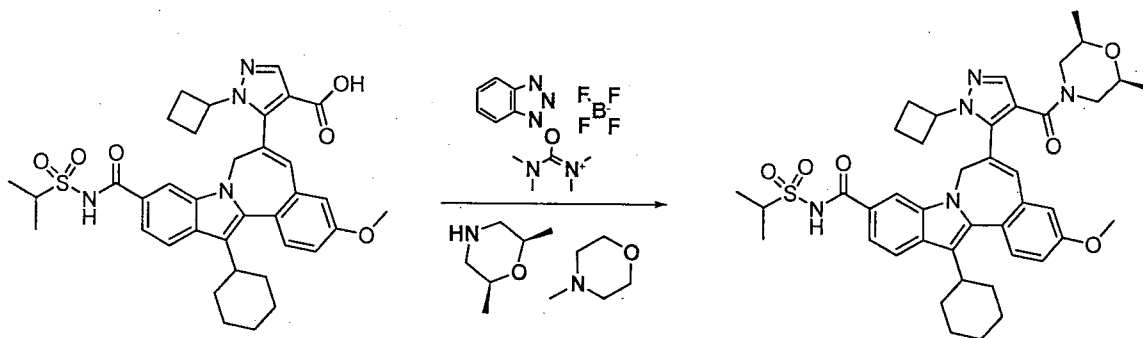
electropulverización.

Los siguientes procedimientos se analizaron usando las siguientes condiciones que se indican:

- 5 Los datos de HPLC se registraron en un cromatógrafo de líquidos LC-10AS equipado con una columna Phenomenex 10u C18 3,0x160mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 30 min, donde el disolvente fue 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / TFA 10 mM y el disolvente B fue 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / TFA 10 mM.

- Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos LC Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 10u C18 3,0x50mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 3 min, un tiempo de mantenimiento de 1 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de acetonitrilo / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de acetonitrilo / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

6-[1-Ciclobutil-4-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



5 Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (400 mg, 0,609 mmol), DMF (4 ml), 4-metilmorfolina (0,134 ml, 1,218 mmol), cis-2,6-dimetilmorfolina (0,090 ml, 0,731 mmol) y

10 tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (215 mg, 0,670 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora. La LC-EM indica que la reacción se ha completado, 754,19 a 4,05 minutos. Se diluyó con éter, se lavó con cloruro amónico saturado, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando una espuma amarilla. La espuma se disolvió en DCM, la solución se añadió a un

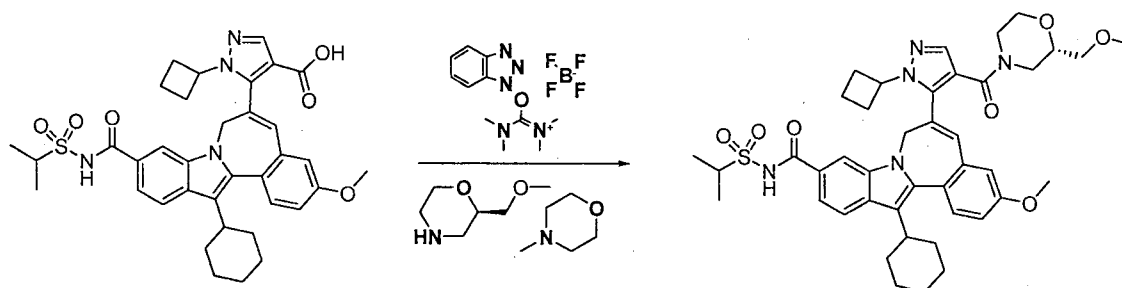
15 cartucho de gel de sílice Thompson y eluyó con acetato de etilo/metanol (0% hasta 5%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando una espuma amarillo claro. La espuma se disolvió en éter y se formaron cristales tras estabilizarse. La mezcla se filtró dando el producto (341 mg, 0,452 mmol, 74,2 % de rendimiento) como polvo ligeramente amarillo. HPLC: 99,9% de pureza, 23,32 minutos. LC-EM: 754,19 a 4,05 minutos, p.f.: 217-219°C. EM

20 AR: calculado - 754,3633, encontrado - 754,3633. RMN de ¹H: (400Mz,

CD₃OD) δ 1,23 – 1,29 (m, 3 H), 1,37 – 1,43 (m, 3 H), 1,46 – 1,47 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1,53 – 1,54 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1,63 (s, 1 H), 1,77 – 1,80 (d, J = 11 Hz, 3 H), 1,84 (s ancho, 1 H), 1,96 (s ancho, 4 H), 2,03 (s, 1 H), 2,09 – 2,13 (m, 3 h), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,29 (s ancho, 2 H), 2,45 (s, 1 H), 2,71 – 2,75 (t, J = 12 Hz, 1 H), 2,81 (s ancho, 1 H), 2,85 – 2,90 (t, J = 12 Hz, 1 H), 3,20 (s ancho, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 4,04 – 4,13 (spt, J = 7 Hz, 1 H), 4,55 – 4,58 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4,79 (s ancho, 1 H), 4,84 - 4,87 (d, J = 16 Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,11 – 7,13 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7,58 - 7,63 (dd, J = 8 Hz y 13,5 Hz, 2 H), 7,68 - 7,71 (d, J = 13,5 Hz, 2 H), 7,90 - 7,92 (d, J = 8 Hz, 1 H) y 10,6 (s ancho, 1 H).

10

6-[1-Ciclobutil 4-[[[(2S)-2-(metoximetil)-4-morfolinil]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



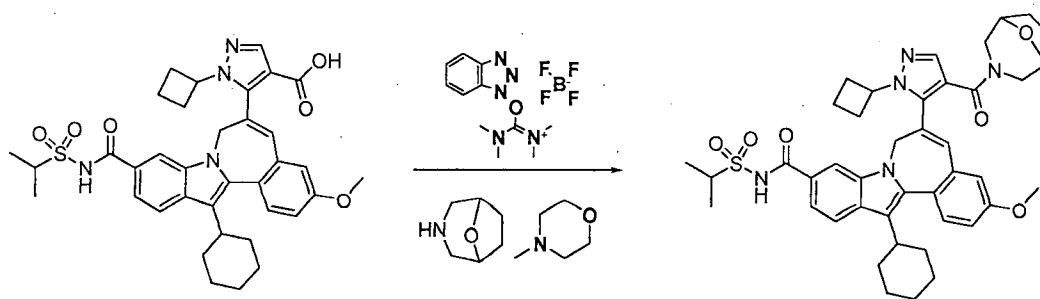
15 Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,107 mmol), DMF (1 ml), (R)-2-(metoximetil)morfolina, HCl (35,7 mg, 0,213 mmol), 4-metilmorfolina (0,035 ml, 0,320 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (37,6 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora. Se diluyó con éter, se lavó con cloruro amónico saturado, se secó (MgSO₄) y se evaporó

20

dando una espuma amarilla. La espuma se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y eluyó con acetato de etilo/metanol (0% hasta 10%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando una película amarillo claro. La película se disolvió en DCM, se volvió a evaporar, el residuo se trituró en hexano/éter (5%) y se filtró dando el producto (66 mg, 0,084 mmol, 79 % de rendimiento) como un polvo amarillo claro. HPLC: 98,0% de pureza, 22,52 minutos. LC-EM: 770,32 a 3,96 minutos, p.f.: 176-178°C. EM AR: calculado - 770,3582, encontrado 770,3583. RMN de ^1H : (400Mz, CD_3OD) δ 1,23 – 1,26 (td, $J = 7 \text{ Hz}$ y $3,5 \text{ Hz}$, 2 H), 1,35 – 1,44 (m, 4 H), 1,46 – 1,48 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 2 H), 1,52 – 1,53 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 3 H), 1,68 (s ancho, 1 H), 1,77 – 1,80 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, 3 H), 1,84 (s ancho, 1 H), 1,92 – 2,01 (m, 3 H), 2,03 (s, 1 H), 2,08 – 2,16 (m ancho, 3 h), 2,28 (s ancho, 1 H), 2,28 (s ancho, 2 H), 2,44 (s ancho, 1 H), 2,70 – 2,74 (t, $J = 10 \text{ Hz}$, 2 H), 2,79 (s, 1 H), 2,84 – 2,89 (m, 2 H), 2,97 (s ancho, 2 H), 3,04 (s ancho, 1 H), 3,19 (s ancho, 2 H), 3,24 (s, 2 H), 3,38 (s ancho, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,06 – 4,13 (m, 1 H), 4,55 – 4,59 (dd, $J = 15 \text{ Hz}$ y 5 Hz , 1 H), 4,77 (s ancho, 1 H), 4,83 - 4,90 (t, $J = 15 \text{ Hz}$, 1 H), 6,73 – 6,75 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,11 – 7,12 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), 7,56 - 7,66 (m, 3 H), 7,71 (s, 1 H), 7,88 - 7,92 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) y 10,5 (s ancho, 1 H).

20

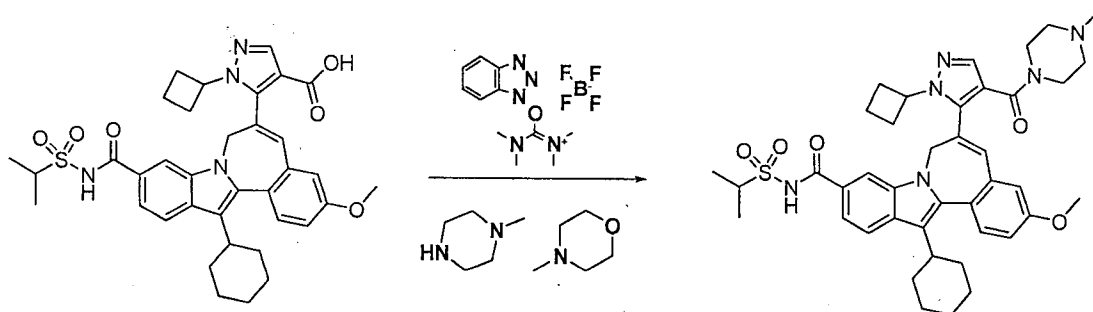
6-[1-Ciclobutil -4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)carbonil-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



- Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,107 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,035 ml, 0,320 mmol), 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano, HCl (31,9 mg, 0,213 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (37,6 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora. Se diluyó con éter, se lavó con cloruro amónico saturado, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando una espuma amarilla. La espuma se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y eluyó con acetato de etilo/metanol (0% hasta 10%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando una película amarillo claro. La película se disolvió en DCM, se volvió a evaporar, el residuo se trituro en hexano/éter (5%) y se filtró dando el producto (59 mg, 0,075 mmol, 70,7 % de rendimiento) como un polvo amarillo claro.
- HPLC: 96,1% de pureza, 22,80 minutos. LC-EM: 752,29 a 3,98 minutos, p.f.: 188-190°C. EM AR: calculado - 752,3476, encontrado - 752,3478. RMN de ¹H: (400Mz, CD₃OD) δ 1,23 – 1,29 (m, 3 H), 1,37 – 1,43 (m, 3 H), 1,46 – 1,47 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1,53 – 1,54 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1,63 (s, 1 H), 1,77 – 1,80 (d, J = 11 Hz, 3 H), 1,84 (s ancho, 1 H), 1,96 (s ancho, 4 H), 2,03 (s, 1 H), 2,09 – 2,13 (m ancho, 3 h), 2,21 (s ancho, 1 H), 2,29 (s ancho, 2 H), 2,45 (s, 1 H), 2,71 – 2,75 (t, J = 12 Hz, 1 H), 2,81 (s ancho, 1 H), 2,85 – 2,90 (t, J = 12 Hz, 1 H), 3,20 (s

ancho, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 4,04 – 4,13 (spt, $J = 7$ Hz, 1 H), 4,55 – 4,58 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 4,79 (s ancho, 1 H), 4,84 - 4,87 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,11 – 7,13 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7,58 - 7,63 (dd, $J = 8$ Hz y 13,5 Hz, 2 H), 7,68 - 7,71 (d, $J = 13,5$ Hz, 2 H), 7,90 - 7,92 (d, $J = 8$ Hz, 1 H) y 10,6 (s ancho, 1 H).

6-[1-Ciclobutil -4-(1-metilpiperazin-4-il)carbonil-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



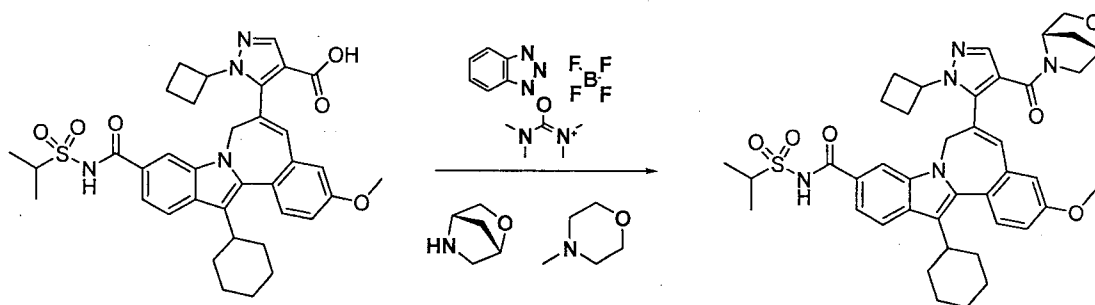
10

Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,107 mmol), DMF (1 ml), 1-metilpiperazina, HCl (0,032 ml, 0,213 mmol), 4-metilmorfolina (0,035 ml, 0,320 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (37,6 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora. Se diluyó con éter, se lavó con agua y luego salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó dando una espuma amarilla. La espuma se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y eluyó con acetato de etilo/metanol (5% hasta 30%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando

20

una película amarillo claro. La película se disolvió en DCM, se volvió a evaporar, el residuo se trituró en hexano/éter (5%) y se filtró dando el producto (44 mg, 0,059 mmol, 55,3 % de rendimiento) como un polvo amarillo claro. HPLC: 99,1% de pureza, 24,07 minutos. LC-EM: 739,31 a 3,70 minutos, p.f.: 224-226°C. EM AR: calculado - 739,3636, encontrado - 739,3630.

6-[1-Ciclobutil -4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)carbonil-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



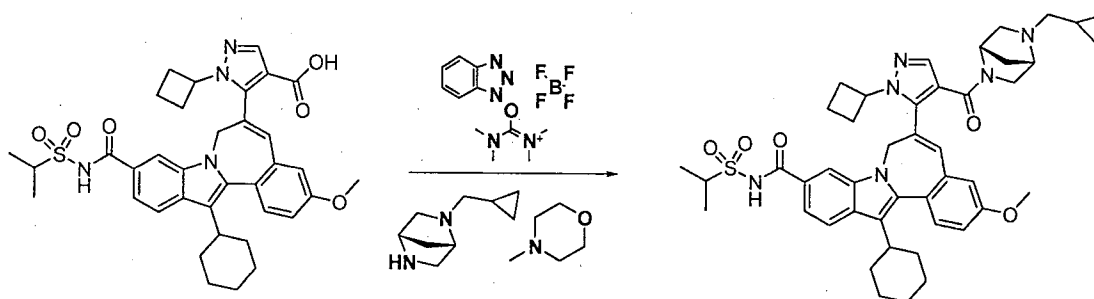
10

Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,107 mmol), DMF (1 ml), (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano, HCl (28,9 mg, 0,213 mmol), 4-metilmorfolina (0,035 ml, 0,320 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (37,6 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora. Se diluyó con éter, se lavó con cloruro amónico saturado, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando una espuma amarilla. La espuma se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y eluyó con acetato de etilo/metanol (0% hasta 10%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando una película amarillo claro. La película se

20

disolvió en DCM, se volvió a evaporar, el residuo se trituró en hexano/éter (5%) y se filtró dando el producto (58 mg, 0,078 mmol, 73,0 % de rendimiento) como un polvo amarillo claro. HPLC: 99,9% de pureza, 22,39 minutos. LC-EM: 738,26 a 3,96 minutos, p.f.: 164-166°C. EM AR: calculado - 738,3820, encontrado - 738,382.

6-[1-Ciclobutil -4-[[[(1S,4S)-5-ciclopropilmetil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



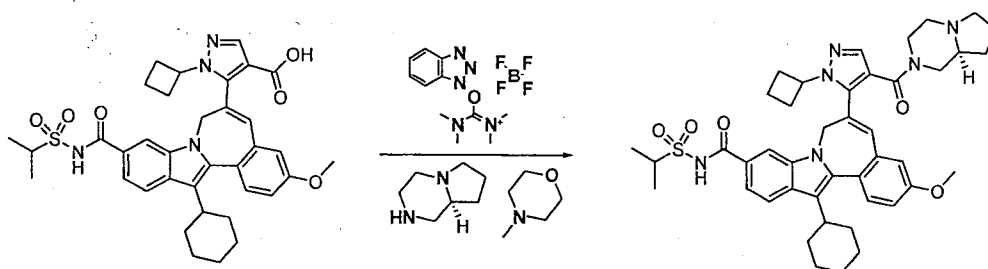
10

Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,107 mmol), DMF (1 ml), (1S,4S)-2-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano, HCl (40,2 mg, 0,213 mmol), 4-metilmorfolina (0,035 ml, 0,320 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (37,6 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante una hora. Se diluyó con éter, se lavó con agua y luego salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando una espuma amarilla. La espuma se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y eluyó con acetato de etilo/metanol (5% hasta 30%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando una película amarillo claro. La película se

20

disolvió en DCM, se volvió a evaporar, el residuo se trituró en hexano/éter (5%) y se filtró dando el producto (57 mg, 0,071 mmol, 66,9 % de rendimiento) como un polvo amarillo claro. HPLC: 99,9% de pureza, 23,89 minutos. LC-EM: 791,36 a 3,74 minutos, p.f.: 216-218°C. EM AR: calculado 791,3949, encontrado 791,3945. RMN de ^1H : (400Mz, CD_3OD) δ 0,02 – 0,05 (m, 2 H), 0,83 (s ancho, 2 H), 1,23 – 1,26 (m, 3 H), 1,38 – 1,45 (m, 9 H), 1,76 (s ancho, 3 H), 1,94 (s ancho, 2 H), 2,03 – 2,04 (m, 5 H), 2,16 – 2,28 (m, 2 H), 2,53 (s ancho, 1 H), 2,70 (s ancho, 2 H), 2,83 – 2,86 (m, 2 h), 3,06 (s ancho, 1 H), 3,19 (s ancho, 1 H), 3,78 (s ancho, 1 H), 3,93 – 3,95 (m, 4 H), 4,08 – 4,13 (m, 1 H), 4,56 (s ancho, 1 H), 4,86 – 4,88 (m, 2 H), 6,69 – 6,80 (m, 1 H), 6,92 – 6,95 (d, J = 13 Hz, 1 H), 7,08 (s ancho, 1 H), 7,52 (s ancho, 1 H), 7,64 – 7,84 (m, 4 H).

6-[1-Ciclobutil -4-(((S)-octahidropirrolo [1, 2-a] pirazin-4-il)carbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

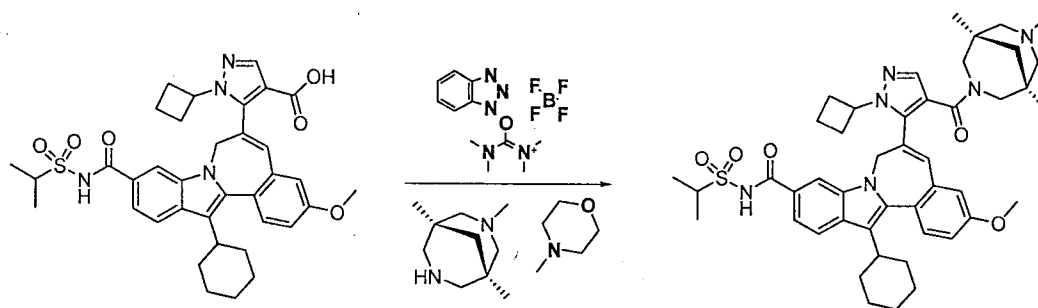


Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,107 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,035 ml, 0,320 mmol), (S)-octahidropirrolo [1, 2-a] pirazina (13,45 mg, 0,107 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N, N, N', N'-tetrametiluronio (TBTU) (37,6 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante una hora. Se diluyó con

éter, se lavó con agua y luego salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó dando una espuma amarilla. La espuma se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y eluyó con acetato de etilo/metanol (5% hasta 30%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando una película amarillo claro. La película se disolvió en DCM, se volvió a evaporar, el residuo se trituró en hexano/éter (5%) y se filtró dando el producto (58 mg, 0,075 mmol, 70,4 % de rendimiento) como un polvo amarillo claro. HPLC: 99,9% de pureza, 24,23 minutos. LC-EM: 765,34 a 3,72 minutos, p.f.: 199-201°C. EM AR: calculado 765,3793, encontrado 765,3788.

10

6-[1-Ciclobutil -4-((1R,5S)-1,3,5-trimetil-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-7-ilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



15

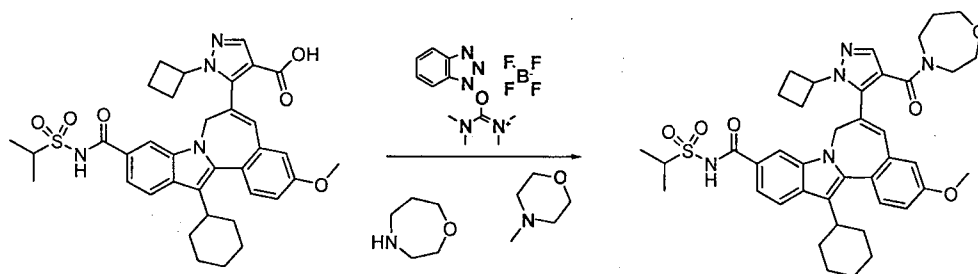
Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,107 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,035 ml, 0,320 mmol), (1R,5S)-1,3,5-trimetil-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano (17,9 mg, 0,107 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (37,6 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora. Se diluyó

20

con éter, se lavó con cloruro amónico saturado, se secó (MgSO_4) y se evaporó dando una espuma amarilla. La espuma se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y eluyó con acetato de etilo/metanol (5% hasta 30%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando una película amarillo claro. La película se disolvió en DCM, se volvió a evaporar, el residuo se trituró en hexano/éter (5%) y se filtró dando el producto (64 mg, 0,079 mmol, 73,7 % de rendimiento) como un polvo amarillo claro. HPLC: 99,9% de pureza, 26,31 minutos. LC-EM: 807,43 a 3,76 minutos, p.f.: 210-212°C. EM AR: calculado 807,4262, encontrado 807,4260.

10

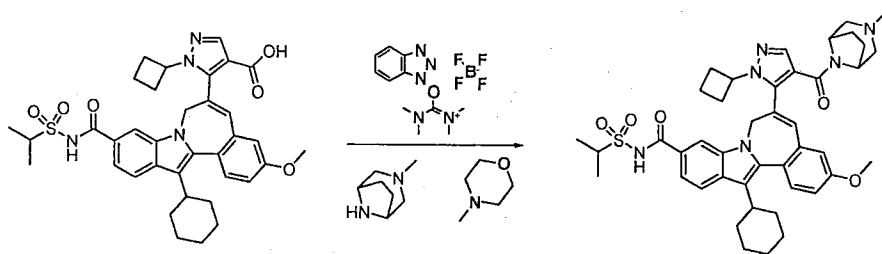
6-[1-Ciclobutil -4-(1, 4-oxazepan-4-ilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



- 15 Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,107 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,035 ml, 0,320 mmol), 1, 4-oxazepan (14,67 mg, 0,107 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N, N, N', N'-tetrametiluronio (TBTU) (37,6 mg, 0,117 mmol).
- 20 La reacción se agitó durante 1 hora. La LC-EM indica que la reacción se completó después de 10 minutos, 740,30 a 3,96 minutos. Se diluyó con éter, se lavó con cloruro amónico saturado, se secó (MgSO_4) y se evaporó dando una

espuma amarilla. La espuma se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y eluyó con acetato de etilo/metanol (0% hasta 10%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando una película amarillo claro. La película se disolvió en DCM, se volvió a evaporar, el residuo se trituró en hexano/éter (5%) y se filtró dando el producto (51 mg, 0,068 mmol, 64,0 % de rendimiento)] como un polvo amarillo claro. HPLC: 99,9% de pureza, 22,69 minutos. LC-EM: 740,30 a 3,98 minutos, p.f.: 153-155°C. EM AR: calculado 740,3476, encontrado 740,3480.

10 **6-[1-Ciclobutil -4-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**

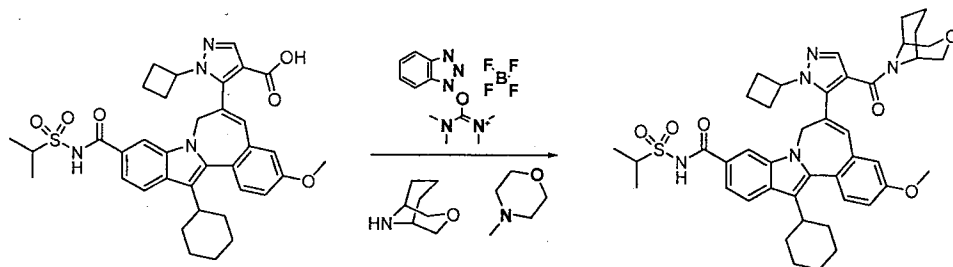


Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-
 15 [[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,107 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,035 ml, 0,320 mmol), 3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano (14 mg, 0,107 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N, N, N', N'-tetrametiluronio (TBTU) (37,6 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora. La LC-EM indica
 20 que la reacción se había completado, 765,37 a 3,76 minutos. Se diluyó con éter, se lavó con cloruro amónico saturado, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando una película amarilla. El sólido se disolvió en DCM, la solución se añadió

a una columna de gel de sílice Thompson y la columna se eluyó con acetato de etilo/metanol (10% hasta 60%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido amarillo claro. El sólido se trituró en éter/hexano dando el producto (60 mg, 0,078 mmol, 73,5 % de rendimiento) como un polvo amarillo. HPLC: 99,99%. LC-EM: 765,41 a 3,77 minutos. . RMN de ^1H : (400Mz, CD_3OD) δ 1,16 – 1,26 (m, 5 H), 1,34 (s ancho, 7 H), 1,60 (s ancho, 4 H), 1,74 – 1,77 (m, 3 H), 1,90 (s ancho, 3 H), 2,03 (s ancho, 4 H), 2,20 (s ancho, 2 H), 2,64 (s ancho, 2 H), 2,79 (s ancho, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 6,67 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 7,04 – 7,05 (m, 1 H), 7,45 (s ancho, 1 H), 7,71 (m, 3 H).

10

6-[1-Ciclobutil- 4-(3-oxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-ilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

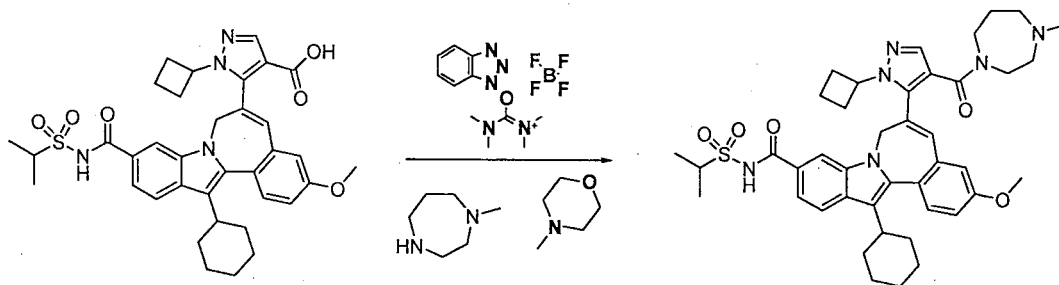


15 Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,107 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,035 ml, 0,320 mmol), 3-oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano (13,56 mg, 0,107 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (37,6 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora. La LC-EM indica que la reacción se había completado, 766,36 a 4,11 minutos. Se diluyó con éter, se lavó con cloruro amónico saturado, se secó (MgSO_4) y se evaporó dando un

20

sólido amarillo. El sólido se disolvió en DCM, la solución se añadió a una columna de gel de sílice Thompson y la columna se eluyó con hexano/acetato de etilo (30% hasta 100%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido amarillo claro. El sólido se trituró en éter/hexano dando el producto (54 mg, 0,070 mmol, 66,1 % de rendimiento)] como un polvo amarillo claro. HPLC: 99,99%. LC-EM: 766,36 a 4,11 minutos. RMN de ^1H : (400Mz, CD_3OD) δ 1,18 – 1,26 (m, 3 H), 1,37 – 1,42 (m, 3 H), 1,44 – 1,45 (d, J = 6 Hz, 6 H), 1,53 – 1,54 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 1,76 – 1,78 (m, 3 H), 1,96 – 1,99 (m, 2 H), 2,03 (s, 1 H), 2,10 – 2,11 (m, 2 H), 2,27 (s ancho, 1 H), 2,68 – 2,76 (m, 1 H), 2,85 – 2,88 (m, 1 H), 3,21 (s ancho, 1 H), 3,32 – 3,34 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,03 – 4,13 (spt, J = 13 Hz, 1 H), 4,56 – 4,59 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4,82 (s ancho, 1 H), 4,87 – 4,95 (d, J = 16 Hz, 1 H), 6,72 – 6,75 (m, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,12 – 7,13 (m, 1 H), 7,58 – 7,64 (dd, J = 8 Hz y 19 Hz, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,90 – 7,91 (d, J = 8 Hz, 1 H) y 10,78 (s ancho, 1 H).

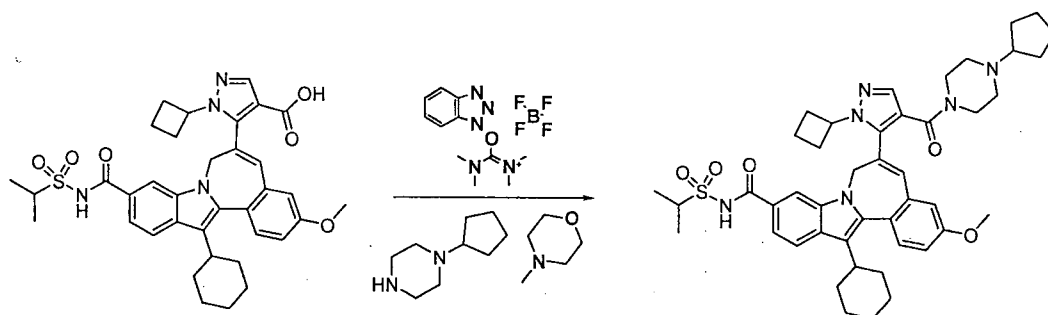
6-[1-Ciclobutil -4-(1-metil-1, 4-diazepan-4-ilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-

pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,107 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,035 ml, 0,320 mmol), 1-metil-1,4-diazepan (0,013 ml, 0,107 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N, N, N', N'-tetrametiluronio (TBTU) (37,6 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora. La LC-EM indica
 5 que la reacción se había completado, 766,36 a 4,11 minutos. Se diluyó con éter, se lavó con cloruro amónico saturado, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando un sólido amarillo. El sólido se disolvió en DCM, la solución se añadió a una columna de gel de sílice Thompson y la columna se eluyó con hexano/acetato de etilo (30% hasta 100%). Las fracciones apropiadas (TLC) se
 10 reunieron y evaporaron dando un sólido amarillo claro. El sólido se trituró en éter/hexano dando el producto (34 mg, 0,042 mmol, 39,8 % de rendimiento) como un polvo amarillo claro. HPLC: 93% con una impureza del 7%. LC-EM: 753,44 a 3,72 minutos.

15 **6-[1-Ciclobutil -4-(1-ciclopentilpiperazin-4-ilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**



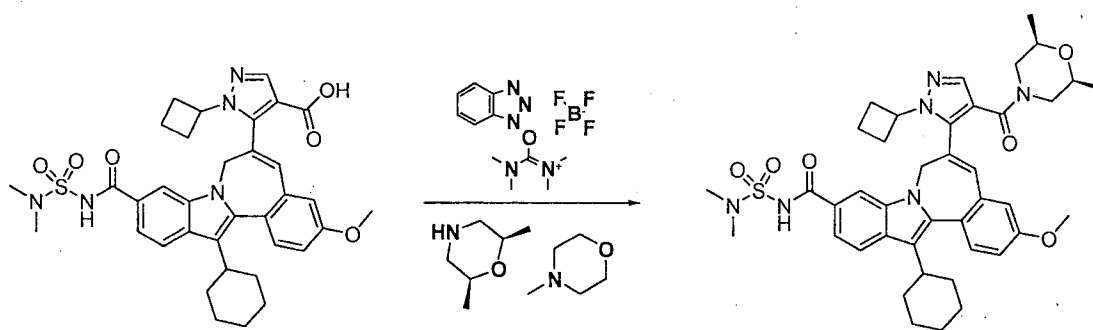
Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-
 20 [[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 0,091 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,030

ml, 0,274 mmol), 1-ciclopentilpiperazina (15,50 mg, 0,100 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (32,3 mg, 0,100 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora. La LC-EM indica que la reacción se había completado, 766,36 a 4,11 minutos. Se diluyó con éter, se lavó con cloruro amónico saturado, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando un sólido amarillo. El sólido se disolvió en DCM, la solución se añadió a una columna de gel de sílice Thompson y la columna se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 5%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido amarillo claro. El sólido se trituró en éter/hexano dando el producto (52 mg, 0,065 mmol, 71,5 % de rendimiento) como un polvo amarillo claro. HPLC: 99,6%. LC-EM: 793,43 a 3,77 minutos.

15

20

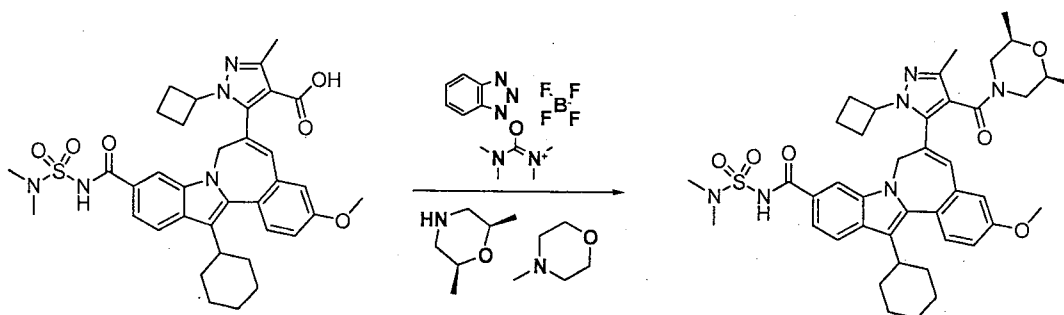
6-[1-Ciclobutil -4-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil])-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-
 [[[(N,N-dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6-il]-
 1*H*-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,106 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina
 5 (0,023 ml, 0,213 mmol), *cis*-2,6-dimetilmorfolina (0,016 ml, 0,128 mmol) y
 tetrafluoroborato de *o*-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (37,6
 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La LC-EM indica que
 la reacción se ha completado, 753,2/755,2 a 3,08 minutos. La reacción se
 diluyó con DCM, se lavó con HCl 0,1 N (acuoso) y luego salmuera, se secó
 10 (MgSO₄) y se evaporó dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió en DCM,
 la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con
 hexano/acetato de etilo (30% hasta 100%). Las fracciones apropiadas (TLC) se
 reunieron y evaporaron dando un sólido blanco cremoso. El sólido se trituró en
 éter/hexano y se filtró dando el producto (39 mg, 0,051 mmol, 48% de
 15 rendimiento) como un polvo blanco. HPLC: 99,9% puro a 22,94 minutos. LC-
 EM pos/neg: 753,2/755,1 a 2,98 minutos. RMN de ¹H: (400Mz, CD₃OD) δ 1,20
 – 1,29 (m, 5 H), 1,37 – 1,43 (m, 4 H), 1,58 – 1,60 (d, *J* = 13 Hz, 2 H), 1,67 (s, 3
 H), 1,77 – 1,79 (d, *J* = 11 Hz, 3 H), 1,91 – 1,97 (m, 4 H), 2,03 – 2,14 (m, 3 H),
 2,28 – 2,30 (d, *J* = 7 Hz, 6 H), 2,50–2,52 (m, 1 H), 2,72 – 2,76 (m, 1 H), 2,80 (s, 3
 20 H), 2,87 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 4,38 – 4,41 y 4,52 –
 4,55 (m, 1 H), 4,76 (s ancho, 1 H), 6,47 y 6,68 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,11 –

7,12 (m, 1 H), 7,31 - 7,33 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,73 - 7,75 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 8,01 (s, 1 H), 8,27 - 8,29 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 9,26 y 10,85 (m, 1 H).

**6-[1-Ciclobutil -4-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-3-metil-1H-
5 pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-
a][2]benzacepin-10-carboxamida**

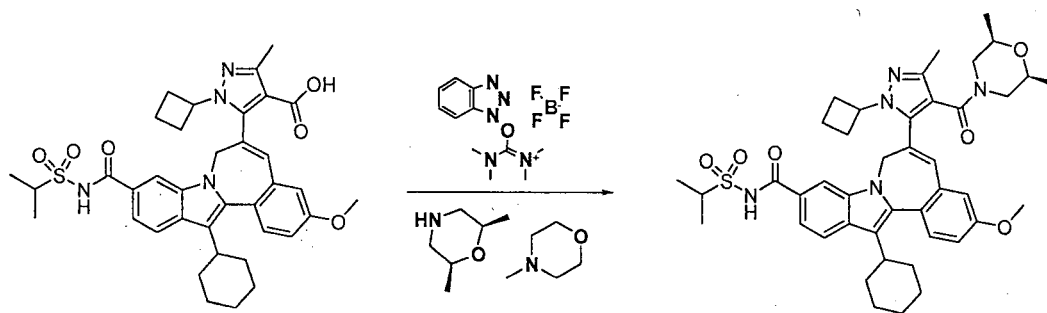


Se cargó un vial de 2 dram con ácido 5-metil-1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-
10 metoxi-10-[[[(N,N-dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-
a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,104 mmol), DMF (1 ml),
4-metilmorfolina (0,023 ml, 0,208 mmol), cis-2,6-dimetilmorfolina (0,015 ml,
0,125 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
(TBTU) (36,8 mg, 0,115 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La LC-
15 EM indica que la reacción se ha completado, 767,3/767,2 a 3,10 minutos. La
reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 0,1 N (acuoso) y luego salmuera,
se secó (MgSO_4) y se evaporó dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió
en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se
eluyó con hexano/acetato de etilo (30% hasta 100%). Las fracciones
20 apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido blanco cremoso.
El sólido se trituroó en éter/hexano y se filtró dando el producto (59 mg, 0,076

mmol, 72,9 % de rendimiento) como un polvo blanco cremoso. HPLC: 99,9% de pureza, 23,13 minutos. LC-EM: 769,18 a 4,05 minutos. RMN de ^1H : (400Mz, CD_3OD) δ 1,20 – 1,26 (m, 3 H), 1,37 – 1,43 (m, 3 H), 1,45 – 1,48 (m, 4 H), 1,53 – 1,54 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 1,67 (s, 4 H), 1,77 – 1,80 (d, $J = 11$ Hz, 2 H), 1,82 – 1,86 (m, 1 H), 1,90 – 1,99 (m, 3 H), 2,03 (s, 3 H), 2,06 – 2,12 (m, 2 H), 2,28 – 2,31 (d, $J = 14$ Hz, 4 H), 2,50-2,52 (m, 1 H), 2,72 – 2,76 (m, 1 H), 2,85 – 2,90 (m, 2 H), 3,07 (s ancho, 1 H), 3,20 – 3,22 (m, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 4,40 – 4,43 y 4,52 – 4,55 (m, 1 H), 4,75 – 4,83 (m ancho, 1 H), 6,37 y 6,67 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,11 – 7,13 (m, 1 H), 7,28 – 7,33 (m, 2 H), 7,58 – 7,68 y 7,74 – 7,75 (m, 3 H), 7,88 – 7,90 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8,27 – 8,28 y 8,95 – 8,97 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 9,27 y 10,84 (m, 1 H).

6-[1-Ciclobutil -4-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-3-metil-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

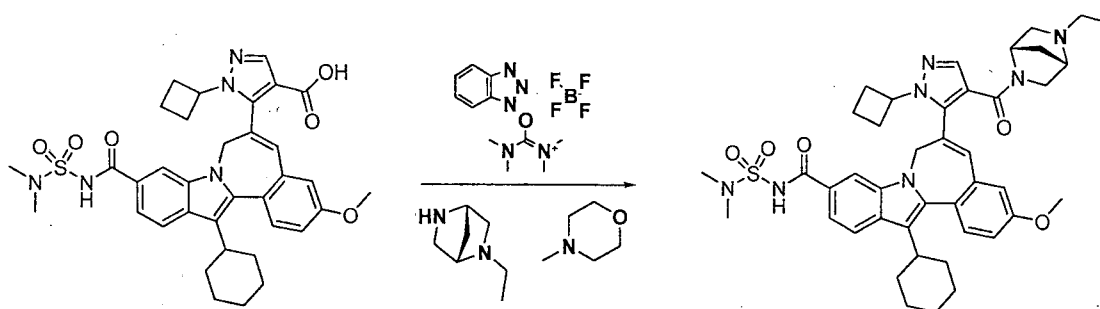
15



20

Se cargó un vial de 2 dram con ácido 5-metil- 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,104 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,023 ml, 0,209 mmol), cis-2,6-dimetilmorfolina (0,015 ml, 0,125 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (36,9

- mg, 0,115 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La LC-EM indica que la reacción se ha completado, 766,2/768,2 a 2,83 minutos. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 0,1 N (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió en DCM,
- 5 la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con hexano/acetato de etilo (30% hasta 100%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido blanco cremoso. El sólido se trituró en éter/hexano y se filtró dando el producto (50 mg, 0,064 mmol, 61,8 % de rendimiento) como un polvo blanco. HPLC: 99,99% de pureza, 26,43 minutos.
- 10 LC-EM: 768,19 a 4,09 minutos. RMN de ^1H : (400Mz, CD_3OD) δ 1,26 – 1,30 (m, 5 H), 1,41 – 1,45 (m, 2 H), 1,58 (s, 6 H), 1,78 – 1,80 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 1,87 – 1,98 (m, 3 H), 2,03 – 2,14 (m, 2 H), 2,28 (s ancho, 1 H), 2,49-2,51 (m, 1 H), 2,62 – 2,66 (t, $J = 10$ Hz, 1 H), 2,73 (s ancho, 1 H), 2,85 – 2,90 (m, 2 H), 3,07 y 3,08 (2 s, 6 H), 3,95 (s, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 4,43 – 4,46 y 4,56 – 4,59 (m, 1 H),
- 15 4,80 – 4,88 (m ancho, 1 H), 6,44 – 6,47 y 6,70 – 6,73 (m, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 7,11 – 7,13 (m, 1 H), 7,21 - 7,22 (m, 1 H), 7,31 – 7,33 (m, 1 H), 7,56 – 7,66 (m, 2 H), 7,71 – 7,73 (m, 1 H), 7,90 – 7,92 y 8,27 – 8,28 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8,97 – 8,99 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 9,37 y 12,56 (s ancho, 1 H).
- 20 **6-[1-Ciclobutil -4-[[*(1S,4S)*-5-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**

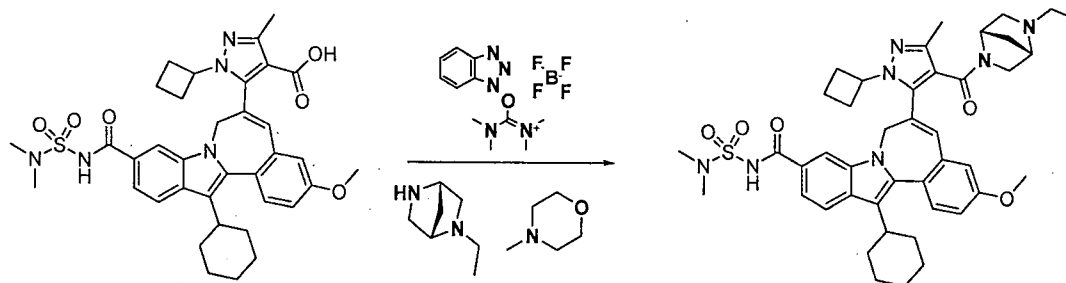


Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-
 [[[(N,N-dimetilamino)sulfonyl]amino]carbonil]-7*H*-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-
 1*H*-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,106 mmol), DMF (1 ml), (1*S*,4*S*)-2-etil-2,5-
 5 diazabicciclo[2,2,1]heptano, 2 TFA (49,0 mg, 0,138 mmol), [Reactivos] y
 tetrafluoroborato de *o*-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (37,6
 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La LC-EM indica que
 la reacción se ha completado, 764,2/766,2 a 2,67 minutos. La reacción se
 diluyó con DCM, se lavó con HCl 0,1 N (acuoso) y luego salmuera, se secó
 10 (MgSO₄) y se evaporó dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió en DCM,
 la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con
 DCM/metanol (0% hasta 5%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y
 evaporaron dando un sólido blanco cremoso. El sólido se trituró en éter/hexano
 y se filtró dando el producto (52 mg, 0,067 mmol, 63,2 % de rendimiento) como
 15 un polvo amarillo. HPLC: 99,99% de pureza, 23,71 minutos. LC-EM: 766,16 a
 3,92 minutos. RMN de ¹H: (400Mz, CD₃OD) δ 1,18 – 1,30 (m, 6 H), 1,36 – 1,46
 (m, 5 H), 1,52 (m, 4 H), 1,59 (s ancho, 5 H), 1,76 – 1,78 (d, *J* = 10 Hz, 3 H),
 1,92 – 1,94 (d, *J* = 10 Hz, 2 H), 2,01 – 2,09 (m, 4 H), 2,15 – 2,17 (d, *J* = 12 Hz,
 1 h), 2,29 – 2,32 (11, 1 H), 2,43 – 2,49 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 2,79 (s, 1 H), 2,82 –
 20 2,85 (m, 1 H), 2,87 (s, 1 H), 2,91 (s, 1 H), 2,99 (s, 4 H), 3,05 (s, 1 H), 3,08 (s
 ancho, 1 H), 3,25 (s ancho, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,96 – 3,98 (d, *J* = 9 Hz, 1 H),

4,06 – 4,12 (m, 1 H), 4,35 (s ancho, 1 H), 4,56 – 4,60 (m, 1 H), 4,69 - 4,71 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 4,77 (s ancho, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,04 – 7,05 (m, 1 H), 7,52 - 7,53 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,64 - 7,66 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,78 - 7,79 (d, $J = 8$ Hz, 1 H) y 11,27 (s ancho, 1 H).

5

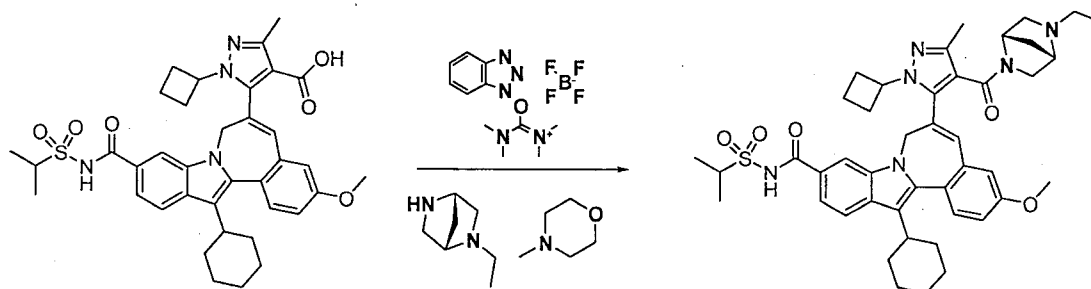
6-[1-Ciclobutil-3-metil-4-[[[(1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]hept-2-il]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



- 10 Se cargó un vial de 2 dram con ácido 5-metil-1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(N,N-dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,104 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,037 ml, 0,333 mmol), (1S,4S)-2-etil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptano, 2 TFA (48,0 mg, 0,135 mmol) y tetrafluoroborato de
- 15 o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (36,8 mg, 0,115 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La LC-EM indica que la reacción se ha completado, 778,3/780,2 a 2,67 minutos. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 0,1 N (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió en DCM, la solución se añadió a
- 20 un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 5%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un

solido blanco cremoso. El sólido se trituró en hexano/éter y se filtró dando el producto (53 mg, 0,067 mmol, 64,6 % de rendimiento) como un polvo amarillo. HPLC: 99,99% de pureza, 22,85 minutos. LC-EM: 780,19 a 3,63 minutos. RMN de ^1H : (400Mz, CD_3OD) δ 1,25 – 1,29 (m, 7 H), 1,36 – 1,45 (m, 3 H), 1,49 – 1,50 (m, 2 H), 1,58 (s ancho, 5 H), 1,79 – 1,81 (d, $J = 9$ Hz, 4 H), 1,95 – 1,97 (m, 3 H), 2,03 – 2,07 (m, 4 H), 2,16 (s ancho, 1 H), 2,29 (s ancho, 2 H), 2,32 (s ancho, 3 H), 2,35 (s ancho, 1 H), 2,76 (s ancho, 1 H), 2,87 (s ancho, 1 H), 2,96 (s, 1 H), 3,00 (s ancho, 2 H), 3,05 (s, 1 H), 3,08 (s ancho, 6 H), 3,89 (s ancho, 2 H), 3,96 (s ancho, 3 H), 4,06 – 4,12 (m, 1 H), 4,54 – 5,58 (m, 1 H), 4,77 – 4,79 (m, 1 H), 6,79 – 6,85 (m, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,12 – 7,13 (m, 1 H), 7,50 - 7,59 (m, 3 H), 7,90 - 7,91 (d, $J = 8$ Hz, 1 H) y 11,28 (s ancho, 1 H).

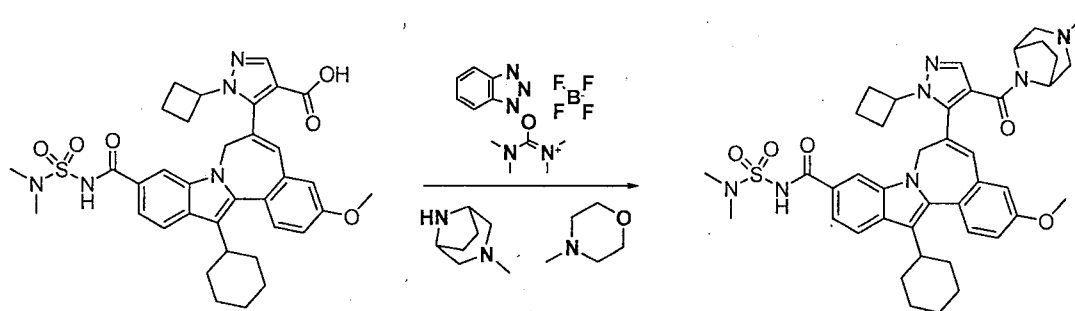
6-[1-Ciclobutil -3-metil-4-[[[(1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se cargó un vial de 2 dram con ácido 5-metil-1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,104 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,037 ml, 0,334 mmol), (1S,4S)-2-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano, 2 TFA (48,1 mg, 0,136 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-

tetrametiluronio (TBTU) (36,9 mg, 0,115 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La LC-EM indica que la reacción se ha completado, 777,2/779,2 a 2,42 minutos. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 0,1 N (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 5%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido blanco cremoso. El sólido se trituró en hexano/éter y se filtró dando el producto (44 mg, 0,056 mmol, 53,6 % de rendimiento) como un polvo amarillo. HPLC: 99,99% de pureza, 23,10 minutos. LC-EM: 779,21 a 3,64 minutos. RMN de ¹H: (400Mz, CD₃OD) 1,25 – 1,29 (m, 8 H), 1,42 – 1,43 (d, J = 7 Hz, 6 H), 1,46 – 1,48 (d, J = 7 Hz, 6 H), 1,52 – 1,53 (d, J = 6 Hz, 8 H), 1,58 (s ancho, 9 H), 1,75 – 1,82 (m, 4 H), 1,94 – 1,97 (s ancho, 4 H), 2,01 – 2,08 (m, 6 H), 2,15 – 2,16 (m, 1 h), 2,29 (s, 3 H), 2,32 (s ancho, 4 H), 2,35 (s ancho, 1 H), 2,46 (m, 1 H), 2,50 – 2,54 (n, 2 H), 2,76 – 2,87 (m, 3 H), 2,95 – 2,97 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,96 (s, 4 H), 4,00 – 4,12 (m, 4 H), 4,44 – 4,46 (m, 1 H), 4,53 – 4,58 (m, 3 H), 4,78 (s ancho, 1 H), 4,92 (m, 1 H), 6,67 y 6,86 (m, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,13 – 7,14 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,50 – 7,52 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,54 – 7,55 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,58 – 7,60 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,79 – 7,79 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,90 – 7,92 (d, J = 8 Hz, 1 H) y 11,39 (s ancho, 1 H).

6-[1-Ciclobutil -4-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

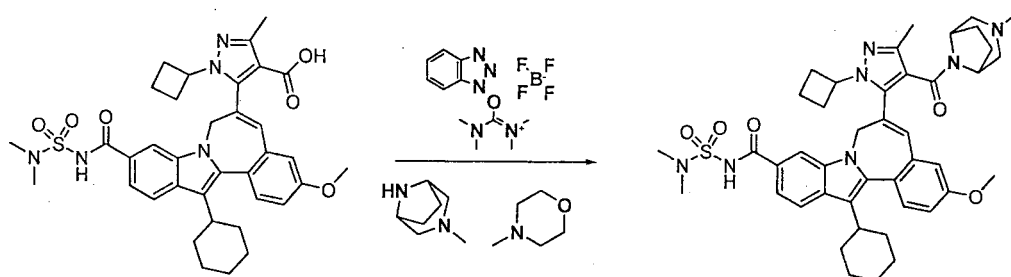


Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-
 5 [[[(N,N-dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6-il]-
 1*H*-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,106 mmol), DMF (1 ml), 3-metil-3,8-
 diazabicyclo[3,2,1]octano, HCl (22,50 mg, 0,138 mmol), 3-metil-3,8-
 diazabicyclo[3,2,1]octano, HCl (22,50 mg, 0,138 mmol) y tetrafluoroborato de o-
 benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (37,6 mg, 0,117 mmol). La
 reacción se agitó durante la noche. La LC-EM indica que la reacción se ha
 10 completado, 764,2/766,2 a 3,03 minutos. La reacción se diluyó con DCM, se
 lavó con HCl 0,1 N (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó
 dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió en DCM, la solución se añadió a
 un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta
 5%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un
 15 sólido blanco cremoso. El sólido se trituró en éter/hexano y se filtró dando el
 producto (51 mg, 0,066 mmol, 61,9 % de rendimiento) como un polvo amarillo
 claro. HPLC: 99,9% de pureza, 23,67 minutos. LC-EM: 766,16 a 3,68 minutos.
 RMN de ¹H: (400Mz, CD₃OD) 1,25 – 1,29 (m, 4 H), 1,37 – 1,46 (m, 4 H), 1,59 (s
 ancho, 3 H), 1,75 – 1,83 (m, 4 H), 1,95 – 1,98 (m, 2 H), 2,00 – 2,08 (m, 6 H),
 20 2,26 (s, 3 H), 2,51 – 2,54 (m, 1 H), 2,79 (s, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 2,94 – 2,96 (m,
 1 H), 3,07 (s, 6 H), 3,14 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,07 (s, 1 H), 4,55 – 4,58 (m, 1

H), 4,55 – 4,58 (m, 1 H), 4,77 – 4,87 (m, 2 H), 6,79 (s ancho, 1 H), 6,94 – 6,95 (m, 1 H), 7,10 – 7,11 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,56 – 7,57 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7,64 (s ancho, 1 H), 7,82 (s ancho, 1 H), 7,89 - 7,90 (d, $J = 8$ Hz, 1 H) y 9,28 (s ancho, 1 H).

5

6-[1-Ciclobutil -3-metil-4-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



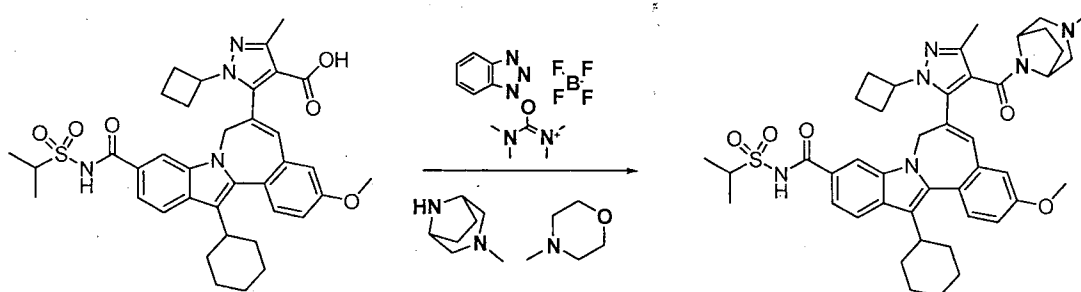
10

Se cargó un vial de 2 dram con ácido 5-metil-1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(N,N-dimetilamino)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,104 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,037 ml, 0,333 mmol), 3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano, 2 HCl (27,0 mg, 0,135 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (36,8 mg, 0,115 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La LC-EM indica que la reacción se ha completado, 778,2/780,2 a 3,15 minutos. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 0,1 N (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 5%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un

20

sólido blanco cremoso. El sólido se trituró en éter/hexano y se filtró dando el
 producto (50 mg, 0,063 mmol, 60,9 % de rendimiento) como un polvo blanco
 cremoso. HPLC: 99,8% de pureza, 23,11 minutos. LC-EM de un subproducto
 que eluyó antes que el producto: 686,17 a 4,18 minutos. LC-EM: 780,19 a 3,64
 5 minutos. RMN de ^1H : (400Mz, CD_3OD) 1,25 – 1,30 (m, 4 H), 1,36 – 1,45 (m, 3
 H), 1,60 (s ancho, 3 H), 1,77 – 1,79 (d, $J = 11$ Hz, 3 H), 1,94 – 1,97 (d, $J = 14$
 Hz, 3 H), 2,00 – 2,06 (m, 3 H), 2,24 (s ancho, 2 H), 2,34 – 2,35 (m, 3 H), 2,49
 (m, 1 H), 2,69 – 2,73 (m, 1 H), 2,79 (s, 1 H), 2,85 – 2,91 (m, 2 H), 3,95 (s, 3 H),
 4,03 – 4,06 (m, 1 H), 4,53 – 4,56 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 4,80 (s ancho, 1 H), 6,77
 10 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,10 – 7,12 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,55 – 7,57 (d, $J = 9$ Hz, 1
 H), 7,64 – 7,66 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,89 - 7,90 (d, $J = 8$ Hz, 1 H) y 9,42 (s ancho,
 1 H).

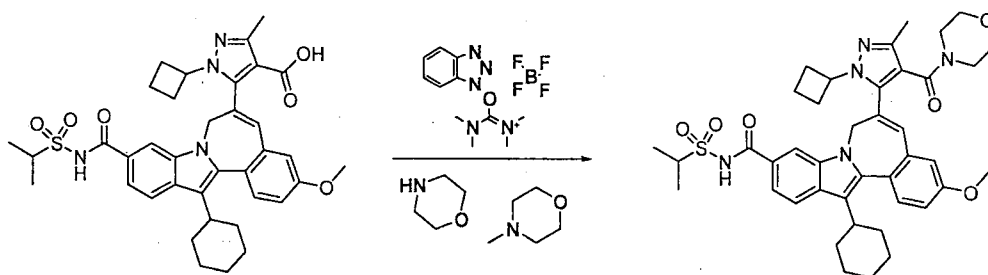
6-[1-Ciclobutil -3-metil-4-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil]-
 15 **1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-**
indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se cargó un vial de 2 dram con ácido 5-metil-1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-
 20 metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-
 6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,104 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina

(0,037 ml, 0,334 mmol), 3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano, 2 HCl (27,0 mg, 0,136 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (36,9 mg, 0,115 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La LC-EM indica que la reacción se ha completado, 777,2/779,2 a 2,88 minutos. La
 5 reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 0,1 N (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 5%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido blanco cremoso. El sólido se trituró en
 10 éter/hexano y se filtró dando el producto (28 mg, 0,036 mmol, 34,1 % de rendimiento) como un polvo blanco cremoso. HPLC: 99,99% de pureza, 23,29 minutos. LC-EM: 779,21 a 3,68 minutos. RMN de ¹H: (400Mz, CD₃OD) 1,22 – 1,30 (m, 3 H), 1,34 – 1,41 (m, 4 H), 1,46 – 1,47 (d, J = 7 Hz, 4 H), 1,52 – 1,54 (d, J = 7 Hz, 4 H), 1,77 – 1,79 (m, 4 H), 1,94 – 1,97 (d, J = 13 Hz, 3 H), 2,00 (s,
 15 1 H), 2,02 – 2,05 (d, J = 13 Hz, 3 H), 2,25 (s ancho, 2 h), 2,35 (s, 4 H), 2,49 (s ancho, 1 H), 2,69 – 2,75 (m, 2 H), 2,79 (s, 1 H), 2,87 (m, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 4,03 – 4,09 (m, 2 H), 4,52 – 4,56 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4,80 (s ancho, 1 H), 6,78 (s ancho, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,10 – 7,12 (dd, J = 2 Hz y J = 9 Hz, 1 H), 7,56 – 7,57 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,66 – 7,67 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,89 – 7,91 (d, J = 8 Hz, 1
 20 H) y 9,39 (s ancho, 1 H).

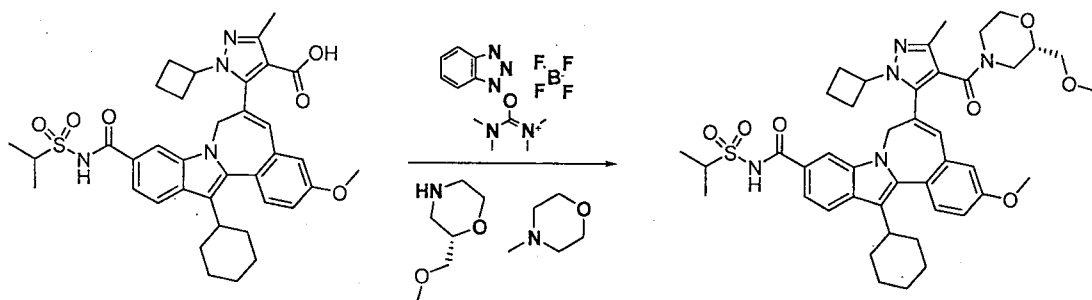
6-[1-Ciclobutil -3-metil-4-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se cargó un vial de 2 dram con ácido 5-metil-1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-
 5 6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,104 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,023 ml, 0,209 mmol), morfolina (10,91 mg, 0,125 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (36,9 mg, 0,115 mmol). La reacción se agitó durante la noche. LC-EM pos/neg: 738,2 y 740,1 a 2,48 minutos, sin trazas de material de partida. La reacción se diluyó con DCM, se
 10 lavó con HCl 0,1 N (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 4%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido amarillo claro. El sólido se trituroó en éter/hexano y se filtró dando el
 15 producto (46 mg, 0,061 mmol, 58,1 % de rendimiento) como un polvo blanco cremoso. HPLC: 97,6% de pureza, 23,26 minutos. LC-EM pos/neg: 738,2/740,1 a 2,44 minutos. RMN de ¹H: (400Mz, CD₃OD) δ 1,19 – 1,25 (m, 2 H), 1,41 (m, 2 H), 1,48 – 1,52 (m, 9 H), 1,63 (s, 7 h), 1,78 – 1,79 (m, 3 H), 1,92 – 1,98 (m, 3 H), 2,03 – 2,09 (m, 4 H), 2,29 (s, 3 H), 2,35 (s, 1 h), 2,48 – 2,55 (m, 2 H), 2,66
 20 (m, 1 H), 2,73 – 2,87 (m, 6 h), 3,05 – 3,09 (m, 2 H), 3,66 (s ancho, 1 H), 3,84 (s ancho, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,04 – 4,08 (m, 3 H), 4,40 – 4,43 y 4,53 – 4,56 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4,79 – 4,82 (d, J = 16 Hz, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,11 –

7,12 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,56 – 7,58 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,90 – 7,92 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), y 10,72 (s ancho, 1 H).

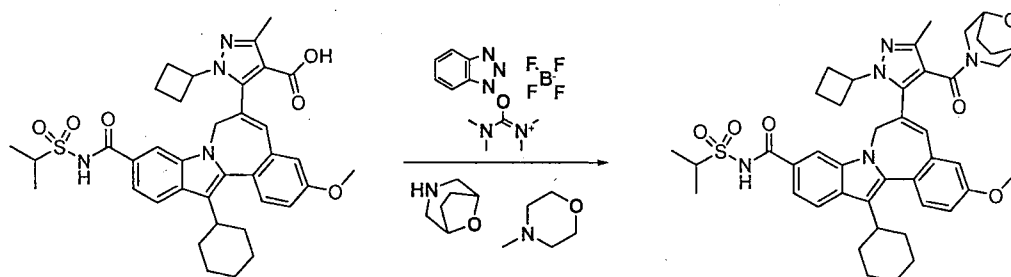
6-[1-Ciclobutil-4-[[[(2S)-2-(metoximetil)-4-morfolinil]carbonil-3-metil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se cargó un vial de 2 dram con ácido 5-metil-1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,104 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,023 ml, 0,209 mmol), (S)-2-(metoximetil)morfolina (16,43 mg, 0,125 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (36,9 mg, 0,115 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 0,1 N (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 4%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido amarillo claro. El sólido se trituró en éter/hexano y se filtró dando el producto (37 mg, 0,046 mmol, 44,3 % de rendimiento) como un polvo blanco cremoso. HPLC: 97,9% de pureza, 22,34 minutos. LC-EM: 784,19 a 3,98 minutos. RMN de ^1H : (400Mz, CD_3OD) δ 1,20 – 1,24 (m, 3 H),

1,34 – 1,42 (m, 2 H), 1,47 – 1,48 (m, 6 H), 1,53 – 1,54 (m, 3 h), 1,77 – 1,79 (m, 6 H), 1,93 – 1,98 (m, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,33 – 2,35 (m, 2 h), 2,48 (s ancho, 1 H), 2,74 (s ancho, 1 H), 2,80 (s, 3 h), 2,87 (s, 3H), 2,94 (s, 2 H), 3,03 (s, 1 H), 3,17 (s ancho, 1 H), 3,23 (s, 2 H), 3,34 – 3,38 (m, 2 H), 3,46 – 3,47 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 3,84 (s ancho, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,08 – 4,09 (m, 2 H), 4,52 – 4,55 (m, 1 H), 4,76 – 4,86 (m, 2 H), 6,71 – 6,74 (m, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,11 – 7,12 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7,58 – 7,66 (m, 2 H), 7,71 – 7,73 (m, 1 H), 7,89 – 7,90 (m, 1 H), y 10,78 (s ancho, 1 H).

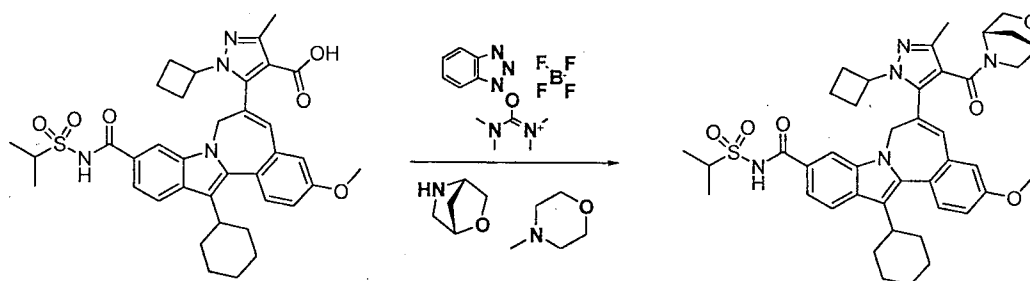
10 **6-[1-Ciclobutil -3-metil-4-(8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]octan-3-ilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**



15 Se cargó un vial de 2 dram con ácido 5-metil-1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,104 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,023 ml, 0,209 mmol), 8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]octano, HCl (18,74 mg, 0,125 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (36,9 mg, 0,115 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 0,1 N (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió

en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 4%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido amarillo claro. El sólido se trituró en éter/hexano y se filtró dando el producto (54 mg, 0,069 mmol, 66,3 % de
 5 rendimiento) como un polvo blanco cremoso. HPLC: 98,2% de pureza, 22,41 minutos. LC-EM neg/pos: 764,2/766,1 a 2,53 minutos. RMN de ^1H : (400Mz, CD_3OD) δ 1,19 – 1,24 (m, 4 H), 1,46 – 1,53 (m, 9 H), 1,58 – 1,64 (m, 3 h), 1,79 (m, 4 H), 1,90 – 1,95 (m, 5 H), 2,08 – 2,10 (m, 3 H), 2,31 (s, 6 H), 2,47 (s ancho, 1 h), 2,74 – 2,76 (m, 1 h), 2,80 – 2,87 (m, 6 H), 2,94 (s, 2 H), 3,07 (s
 10 ancho, 1 H), 3,35 – 3,47 (m, 1 H), 3,79 – 3,84 (m, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 4,03 – 4,10 (m, 2 H), 4,50 – 4,54 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 4,72 – 4,80 (m, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,09 – 7,11 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,53 – 7,60 (m, 3 H), 7,92 – 7,93 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), y 10,74 (s ancho, 1 H).

15 **6-[1-Ciclobutil -3-metil-4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-ilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida**

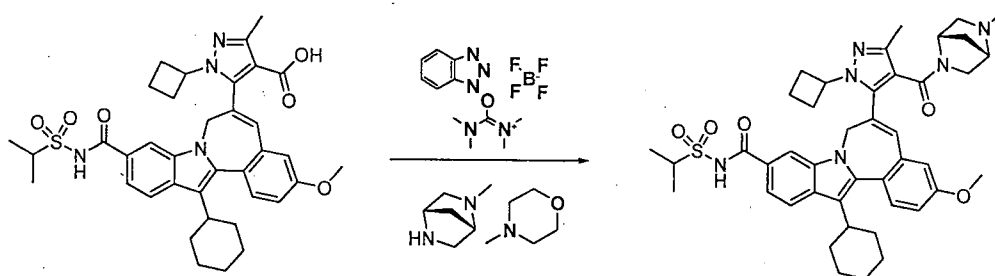


20 Se cargó un vial de 2 dram con ácido 5-metil-1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-

6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,104 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,023 ml, 0,209 mmol), (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano, HCl (16,98 mg, 0,125 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (36,9 mg, 0,115 mmol). La reacción se agitó durante la
 5 noche. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 0,1 N (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 4%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido amarillo claro. El
 10 sólido se trituró en éter/hexano y se filtró dando el producto (53 mg, 0,068 mmol, 64,8 % de rendimiento) como un polvo blanco cremoso. HPLC: 96,0% de pureza, 24,07 minutos. LC-EM: 752,20 a 3,83 minutos. LC-EM neg/pos: 750,2/752,1 a 2,51 minutos. RMN de ¹H: (400Mz, CD₃OD) δ 1,18 – 1,24 (m, 2 H), 1,41 (m, 5 H), 1,53 (s, 2 H), 1,78 – 1,80 (m, 3 H), 1,95 (s ancho, 3 H), 2,05
 15 (m, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,47 – 2,50 (m, 1 H), 2,67 – 2,76 (m, 1 H), 2,81 (s, 3 h), 2,87 (s, 3 H), 2,94 (s, 2 H), 3,31 – 3,38 (m, 1 H), 3,84 – 3,89 (m, 1 H), 3,95 (m, 3 H), 4,03 – 4,12 (m, 2 H), 4,55 – 4,58 (d, J = 14 Hz, 1 H), 4,82 – 4,85 (d, J = 14 Hz, 2 H), 6,71 – 6,83 (m, 1 H), 6,93 – 6,96 (m, 1 H), 7,11 – 7,12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,54 – 7,72 (m, 3 H), 7,86 – 7,95 (m, 1 H) y 10,99 (s ancho, 1 H).

20

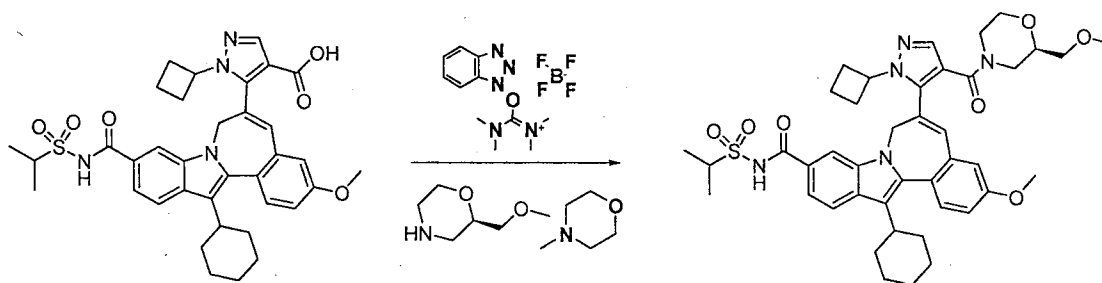
6-[1-Ciclobutil -3-metil-4-[(1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se cargó un vial de 2 dram con ácido 5-metil-1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,104 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,023 ml, 0,209 mmol), (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano, 2 bromhidrato (34,3 mg, 0,125 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (36,9 mg, 0,115 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 4%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido blanco cremoso. El sólido se trituró en éter/hexano y se filtró dando el producto (52 mg, 0,067 mmol, 64,5 % de rendimiento) como un polvo amarillo. HPLC: 99,9% de pureza, 23,06 minutos. LC-EM: 765,24 a 3,64 minutos. RMN de ¹H: (400Mz, CD₃OD) δ 1,18 – 1,25 (m, 3 H), 1,36 – 1,41 (m, 2 H), 1,46 – 1,47 (d, J = 5 Hz, 5 H), 1,52 – 1,54 (d, J = 5 Hz, 4 H), 1,77 – 1,79 (m, 4 H), 1,94 – 2,06 (m, 6 H), 2,25 (s ancho, 2 H), 2,35 (S. 4 H), 2,49 (s ancho, 1 H), 2,69 – 2,73 (m, 2 H), 2,79 (S, 1 h), 2,83 – 2,89 (m, 2 H), 3,11 (s ancho, 1 H), 3,45 – 3,49 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 4,03 – 4,08 (m, 2 H), 4,53 – 4,56 (d, J = 15 Hz, 1 H), 4,80 (s ancho, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,10 – 7,12 (m, 1 H), 7,55 – 7,57 (d, J =

8 HZ, 1 H), 7,66 – 7,67 (m, 1 H), 7,89 – 7,90 (d, $J = 8$ Hz, 1 H) y 11,14 (s ancho, 1 H).

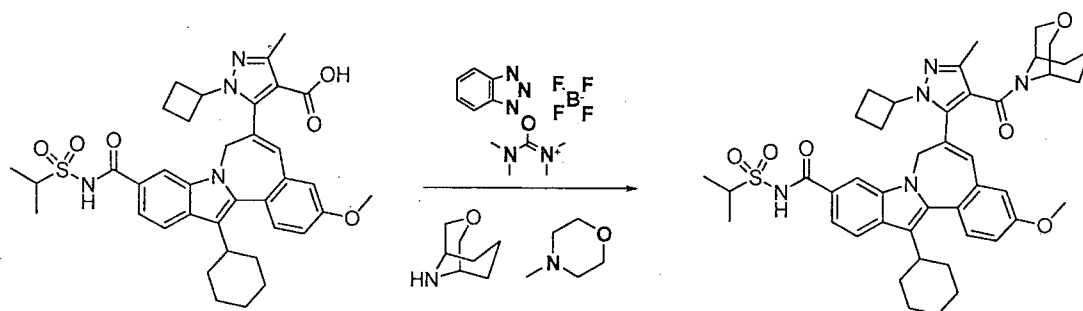
6-[1-Ciclobutil-4-[[[(2R)-2-(metoximetil)-4-morfolinil]carbonil]--1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,107 mmol), DMF (1 ml), (R)-2-(metoximetil)morfolina, HCl (21,44 mg, 0,128 mmol), 4-metilmorfolina (0,023 ml, 0,213 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (37,6 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante la noche. LC-EM: 679,29 a 4,00 minutos. LC-EM pos/neg: 768,2/770,2 a 2,48 minutos. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando una película amarilla. La película se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 10%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido amarillo claro. El sólido se trituró en éter/hexano y se filtró dando el producto (57 mg, 0,073 mmol, 68,8 % de rendimiento) como un polvo blanco cremoso. HPLC: 99,5%

de pureza, 22,26 minutos. LC-EM neg/pos: 768,2/769,9 a 2,48 minutos. RMN de ^1H : (400Mz, CD_3OD) 1,24 – 1,32 (m, 2 H), 1,36 – 1,46 (m, 2 H), 1,49 – 1,48 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1,54 – 1,56 (d, $J = 7$ Hz, 5 H), 1,60 (s, 4 H), 1,80 – 1,83 (d, $J = 9$ Hz, 4 H), 1,92 – 2,04 (m, 4 H), 2,07 – 2,15 (m, 4 H), 2,30 – 2,32 (m, 3 H), 2,73 – 2,80 (m, 3 H), 2,82 (s, 5 H), 2,89 – 2,91 (m, 3 H), 2,97 (s, 2 H), 2,99 – 3,02 (m, 2 H), 3,05 – 3,09 (m, 1 H), 3,26 (s, 6 H), 3,98 (s, 3 H), 4,06 – 4,13 (m, 1 H), 4,58 – 4,61 (m, 1 H), 4,78 (s ancho, 1 H), 4,84 – 4,92 (m, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,96 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7,13 – 7,15 (dd, $J = 9$ Hz y $J = 3$ Hz, 1 H), 7,59 – 7,68 (m, 3 H), 7,74 (s, 1 H), 7,91 – 7,94 (t, $J = 7$ Hz, 1 H) y 10,47 (s ancho, 1 H).

6-[1-Ciclobutil-3-metil-4-(3-oxa-9-azabibiciclo[3,3,1]non-9-ilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

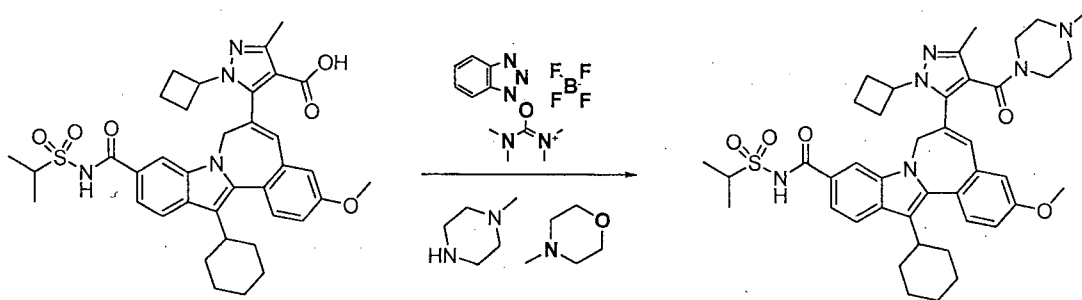


Se cargó un vial de 2 dram con ácido 5-metil-1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,104 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,023 ml, 0,209 mmol), 3-oxa-9-azabibiciclo[3,3,1]nonano, HCl (20,49 mg, 0,125 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio

(TBTU) (36,9 mg, 0,115 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 0,1 N (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 4%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido amarillo claro. El sólido se trituró en éter/hexano y se filtró dando el producto (53 mg, 0,068 mmol, 64,7 % de rendimiento) como un polvo blanco cremoso. HPLC: 99,4% de pureza, 24,20 minutos. LC-EM: 780,26 a 4,14 minutos.

10

6-[1-Ciclobutil-3-metil-4-(1-metilpiperazin-4-ilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



15

Se cargó un vial de 2 dram con ácido 5-metil-1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,104 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,023 ml, 0,209 mmol), 1-metilpiperazina (12,5 mg, 0,104 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (36,9

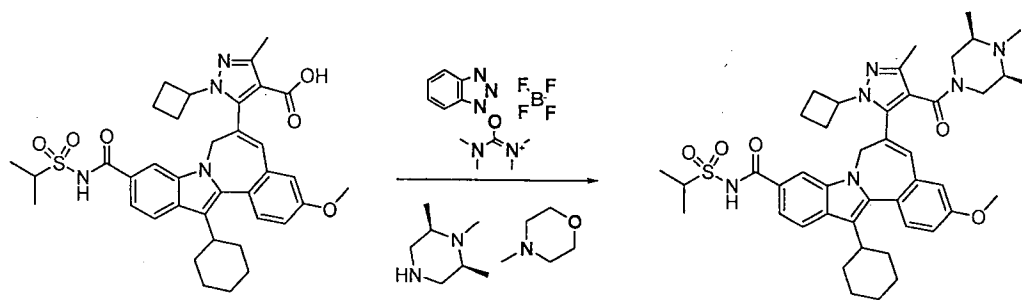
20

mg, 0,115 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 4%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido amarillo claro. El sólido se trituró en éter/hexano y se filtró dando el producto (54 mg, 0,071 mmol, 68,0 % de rendimiento) como un polvo amarillo. HPLC: 99,9% de pureza, 23,28 minutos. LC-EM: 753,24 a 3,68 minutos.

10

6-[1-Ciclobutil-3-metil-4-((2S,6R)-1,2,6-trimetilpiperazin-4-ilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

15

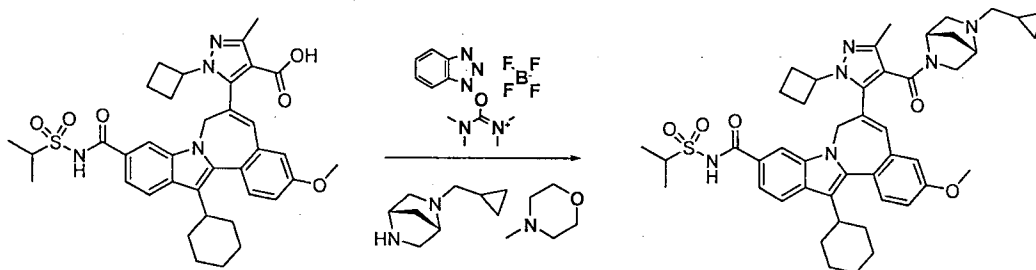


20

Se cargó un vial de 2 dram con ácido 5-metil-1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,104 mmol), DMF (1 ml), 4-metilmorfolina (0,023 ml, 0,209 mmol), (2S,6R)-1,2,6-trimetilpiperazina, HCl (20,62 mg, 0,125 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio

(TBTU) (36,9 mg, 0,115 mmol). La reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 4%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido amarillo claro. El sólido se trituró en éter/hexano y se filtró dando el producto (40 mg, 0,051 mmol, 48,6 % de rendimiento) como un polvo amarillo claro. HPLC: 99,9% de pureza, 22,78 minutos. LC-EM: 781,24 a 3,55 minutos. LC-EM pos/neg: 779,2/781,2 a 2,44 minutos.

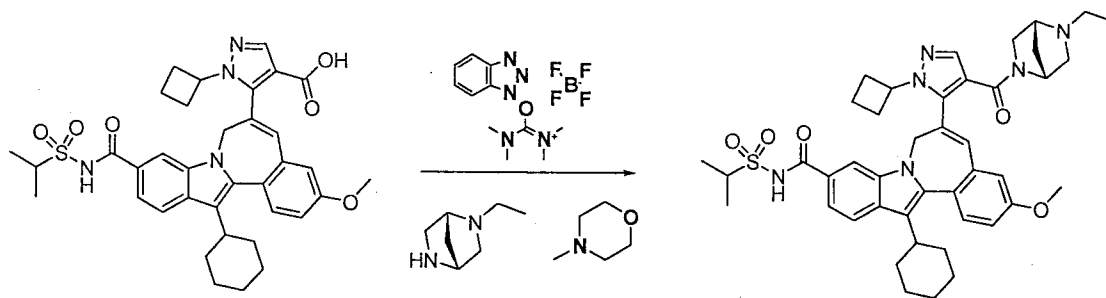
6-[1-Ciclobutil -4-[[[(1S,4S)-5-ciclopropilmetil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]hept-2-il]carbonil]-3-metil-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se cargó un vial de 2 dram con ácido 5-metil-1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,104 mmol), DMF (1 ml), (1S,4S)-2-(ciclopropilmetil)-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptano, 2 TFA (47,6 mg, 0,125 mmol), 4-metilmorfolina (0,011 ml, 0,104 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-

il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (36,9 mg, 0,115 mmol). La reacción se agitó durante la noche. LC-EM a 15 minutos: 805 a 3,66 minutos, sin trazas de material de partida. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando un jarabe amarillo. El jarabe se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 4%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido blanco cremoso. El sólido se trituró en éter/hexano y se filtró dando el producto (56 mg, 0,069 mmol, 66,0 % de rendimiento) como un polvo amarillo. HPLC: 99,9% de pureza, 23,00 minutos. LC-EM: 805,23 a 3,66 minutos.

6-[1-Etil-4-[[[(1R,4R)-5-ciclopropilmetil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



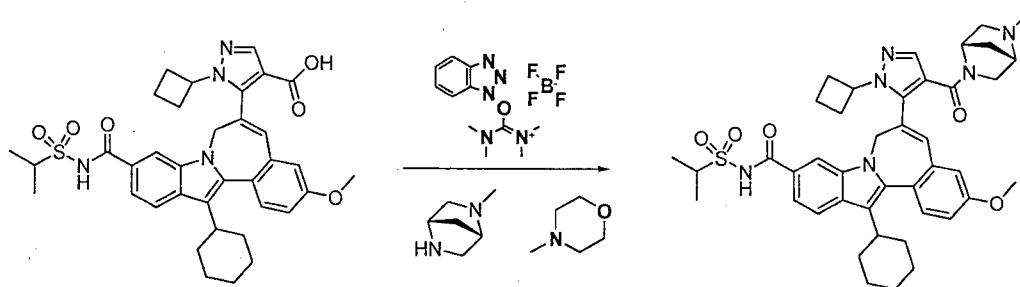
15

Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,107 mmol), DMF (1 ml), (1R,4R)-2-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano, 2 HCl (23,34 mg, 0,117 mmol), 4-metilmorfolina (0,012 ml, 0,107 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (37,6 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante la

20

noche. LC-EM a 30 minutos: 765,24 a 3,78 minutos, trazas de material de partida. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando una película amarilla. La película se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 10%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido amarillo claro. El sólido se trituró en éter/hexano y se filtró dando **15-A** [42 mg] como un polvo amarillo. HPLC: 93,3% de pureza, 23,99 minutos, una impureza mayoritaria - material de partida. El producto se volvió a someter a cromatografía como antes dando el producto (24 mg, 0,031 mmol, 28,8 % de rendimiento) como un polvo amarillo. HPLC: 97,9% puro. LC-EM: 765,24 a 3,77 minutos.

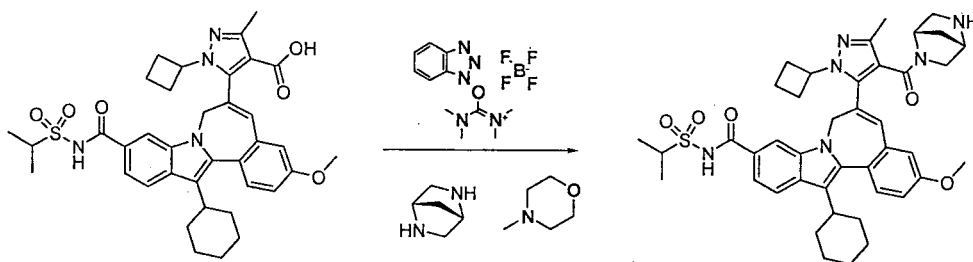
6-[1-Metil -4-[[[(1S,4S)-5-ciclopropilmetil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se cargó un vial de 2 dram con ácido 1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,107 mmol), DMF (1 ml), (1S,4S)-2-metil-2,5-

diazabicyclo[2,2,1]heptano, sal 2 bromhidrato (34,8 mg, 0,128 mmol), 4-metilmorfolina (0,023 ml, 0,213 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (37,6 mg, 0,117 mmol). La reacción se agitó durante la noche. LC-EM: 751,28 a 4,00 minutos. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado (acuoso), luego salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando una película amarilla. La película se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 10%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido amarillo claro. El sólido se trituró en éter/hexano y se filtró dando el producto (46 mg, 0,061 mmol, 56,9 % de rendimiento) como un polvo amarillo. HPLC: 99,9% de pureza, 22,07 minutos. LC-EM: 751,21 a 3,74 minutos.

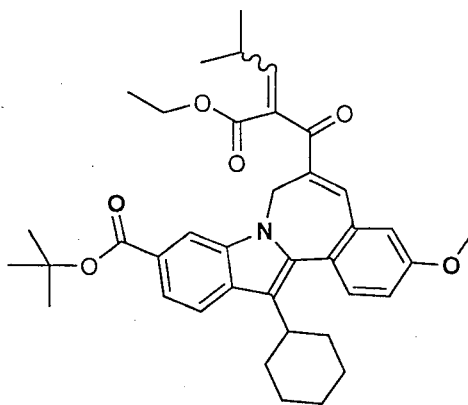
6-[1-H -4-[[[(1S,4S)-5-Ciclopropilmetil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]carbonil]-3-metil-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se cargó un vial de 2 dram con ácido 5-metil-1-ciclobutil-5-[13-ciclohexil-3-metoxi-10-[[[(1-metiletil)sulfonil]amino]carbonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (140 mg, 0,209 mmol), DMF (4 ml), (1S,4S)-2,5-

diazabicyclo[2,2,1]heptano, 2 HCl (35,7 mg, 0,209 mmol), 4-metilmorfolina (0,046 ml, 0,417 mmol) y tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (73,7 mg, 0,230 mmol). LC-EM a 1 hora: 751,21 a 3,68 minutos. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado (acuoso) y luego salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando una película amarilla. La película se disolvió en DCM, la solución se añadió a un cartucho de gel de sílice Thompson y se eluyó con DCM/metanol (0% hasta 10%). Las fracciones apropiadas (TLC) se reunieron y evaporaron dando un sólido amarillo claro. El sólido se trituró en éter/hexano y se filtró dando el producto (66 mg, 0,087 mmol, 41,7 % de rendimiento) como un polvo amarillo. HPLC: 99,1% puro a 20,77 minutos. LC-EM: 751,21 a 3,55 minutos.

Intermedio KP1: Preparación de 13-ciclohexil-6-((2Z)-2-(etoxicarbonil)-4-metil-2-pentenoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxilato de terc-butilo



Se añadió piperidina (17 μ l, 0,18 mmol) se añadió a una solución agitada de 13-ciclohexil-6-(3-etoxi-3-oxopropanoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 1,79 mmol) e

isobutiraldehído (16,4 ml, 179 mmol) en EtOH (9 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 horas de agitación se añadió una cantidad adicional de piperidina (38 μ l, 0,40 mmol) y se dejó agitando la reacción durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se purificó sobre gel de sílice

5 (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracciones a λ = 254 nm) dando el compuesto del epígrafe (950 mg, 1,55 mmol, 87 % de rendimiento) consistente por LC-EM y RMN como un sólido pegajoso y espumoso amarillo.

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,21 (1 H, s), 7,83 (1 H, d, J=8,55 Hz), 7,71 (1 H, dd, J=8,55, 1,53 Hz), 7,55 (1 H, d, J=8,55 Hz), 7,45 (1 H,

10 s), 7,12 (1 H, dd, J=8,55, 2,75 Hz), 6,85 - 6,94 (2 H, m), 5,77 - 5,89 (1 H, m), 4,08 - 4,17 (1 H, m), 3,88 - 3,96 (6 H, m), 2,77 - 2,86 (1 H, m), 2,20 - 2,29 (1 H, m), 2,01 - 2,14 (3 H, m), 1,73 - 1,81 (2 H, m), 1,65 (9 H, s), 1,34 - 1,43 (2 H, m), 1,16 - 1,31 (3 H, m), 0,86 - 1,03 (5 H, m), 0,69 - 0,81 (3 H, m).

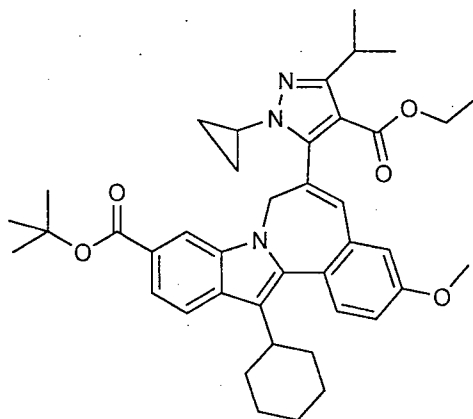
Tiempo de retención LC-EM: 2,74 min; m/z (MH⁺): 612. Los datos de LC se

15 registraron en un cromatógrafo de líquidos LC Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters SunFire 5u C18 4,6x50mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de

20 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de mantenimiento de 2 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 10% de MeOH / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B fue 10% de H₂O / 90% de MeOH / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de EM se

25 determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

Intermedio KP2: Preparación de 13-ciclohexil-6-(1-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxilato de terc-butilo



5

Se añadió DIEA (204 μ l, 1,17 mmol) a una suspensión agitada de 13-ciclohexil-6-((2Z)-2-(etoxicarbonil)-4-metil-2-pentenoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 0,899 mmol) y clorhidrato de ciclopropilhidrazina (117 mg, 1,08 mmol) (preparada de acuerdo con el documento WO 2005/040169, PCT/US2004/030190) en etanol (9 ml) a temperatura ambiente. Se dejó agitar la suspensión durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una cantidad adicional de clorhidrato de ciclopropilhidrazina (117 mg, 1,08 mmol) y DIEA (204 μ l, 1,17 mmol). Después de 1 hora la suspensión se convirtió en una solución. La reacción se calentó hasta 75°C y se dejó agitando durante 3 días. La mezcla se sometió entonces a irradiación por MW 160°C durante 7 min. La reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de EtOAc/hexanos, recogida de fracciones a λ = 254 nm) dando el compuesto del epígrafe (350 mg, 0,475 mmol, 53 % de rendimiento) consistente por LC-EM y RMN.

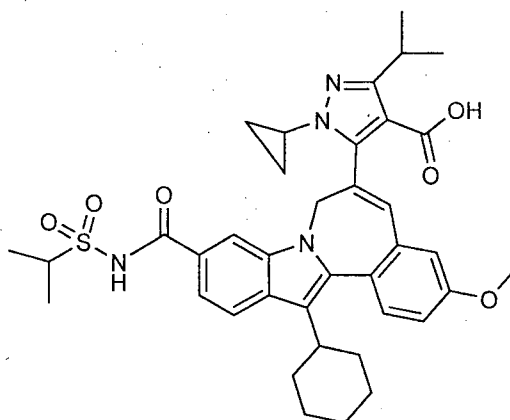
15

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7,90 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, $J=8,24$ Hz), 7,67 (1 H, dd, $J=8,39, 1,37$ Hz), 7,53 (1 H, d, $J=8,55$ Hz), 7,06 (1 H, dd, $J=8,55, 2,75$ Hz), 6,95 (1 H, d, $J=2,75$ Hz), 6,86 (1 H, s), 4,97 - 5,06 (1 H, m), 4,63 - 4,72 (1 H, m), 4,21 - 4,34 (1 H, m), 3,91 (4 H, s), 3,48 - 3,58 (1 H, m),
 5 2,95 - 3,04 (1 H, m), 2,84 - 2,93 (1 H, m), 2,04 - 2,15 (3 H, m), 1,92 - 2,00 (1 H, m), 1,74 - 1,84 (2 H, m), 1,60 (9 H, s), 1,43 - 1,49 (1 H, m), 1,21 - 1,38 (10 H, m), 0,89 (4 H, s), 0,51 - 0,64 (1 H, m), -0,04 - 0,09 (1 H, m).

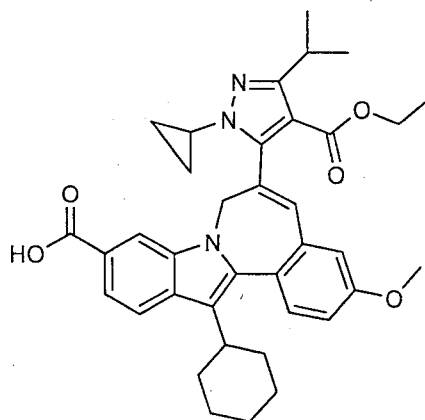
Tiempo de retención LC-EM: 3,14 min; m/z (MH $^+$): 664. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos LC Shimadzu LC-10AS equipado
 10 con una columna Waters SunFire 5u C18 4,6x50mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de mantenimiento de
 15 2 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 10% de MeOH / 90% de H_2O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B fue 10% de H_2O / 90% de MeOH / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

20

Intermedio KP3: Preparación de ácido 5-(13-ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il)-1-ciclopropil-3-isopropil-1H-pirazol-4-carboxílico



Etapa 1: Preparación de ácido 13-ciclohexil-6-(1-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico



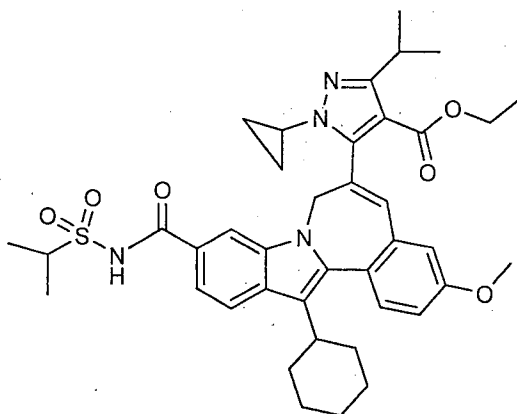
5

Se añadió TFA (2,8 ml, 37 mmol) a una solución agitada de 13-ciclohexil-6-(1-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,527 mmol) en dicloroetano (5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitando durante 2,5 horas y luego se concentró hasta sequedad dando el producto esperado (320 mg, 0,526 mmol, cuant) consistente por LC-EM.

Tiempo de retención LC-EM: 2,44 min; m/z (MH⁺): 608. Los datos de LC se

registraron en un cromatógrafo de líquidos LC Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters SunFire 5u C18 4,6x50mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 5 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de mantenimiento de 2 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 10% de MeOH / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B fue 10% de H₂O / 90% de MeOH / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de EM se 10 determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

Etapa 2: Preparación de 5-(13-ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7*H*-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il)-1-ciclopropil-3-isopropil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo 15 carboxilato de etilo



Se añadió EDC (151 mg, 0,790 mmol) a una solución agitada de ácido 13-ciclohexil-6-(1-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)-3-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)-3-metoxi-7*H*-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxílico (320 mg, 0,527 mmol), propano-2-

sulfonamida (227 mg, 1,843 mmol), DMAP (193 mg, 1,58 mmol) en dicloroetano (5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitando durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1M, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando el producto esperado (375 mg, 0,526 mmol, cuant) como un residuo marrón claro consistente por LC-EM.

Tiempo de retención LC-EM: 2,19 min; m/z (MH⁺): 713. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos LC Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de mantenimiento de 2 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 5% de MeOH / 95% de H₂O / acetato amónico 10 mM y el disolvente B fue 5% de H₂O / 95% de MeOH / acetato amónico 10 mM. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

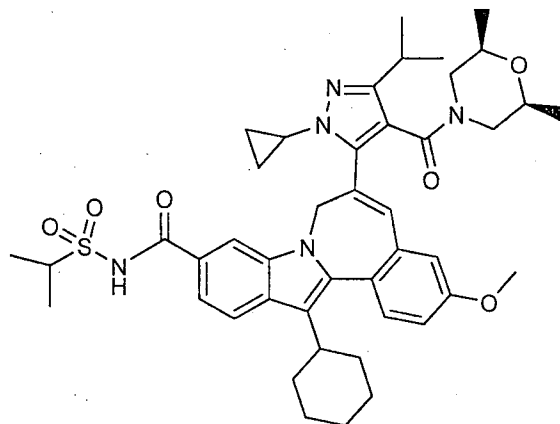
Etapá 3: Preparación de el compuesto del epígrafe

Se añadió LiOH (4 ml, 16,0 mmol, 4M ac) a una solución agitada de 5-(13-ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il)-1-ciclopropil-3-isopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (375 mg, 0,526 mmol) en THF (12 ml) a ta. La reacción se dejó agitando durante la noche. La mezcla bifásica se diluyó en etanol (6 ml) y H₂O (3 ml). La reacción se dejó agitando durante 6 horas y luego se concentró y se diluyó con

THF (6 ml), EtOH (6 ml), y NaOH (6 ml, 6,00 mmol, 1M ac.). La reacción se dejó agitando durante la noche. Se añadió una cantidad adicional de NaOH (6 ml, 6,00 mmol, 1M ac.) y se dejó agitando la reacción durante 3 días a ta. Se añadió una cantidad adicional de NaOH (6 ml, 6,00 mmol, 1M ac) y se dejó agitando la reacción durante la noche. La reacción se calentó entonces hasta 60°C durante 7 horas luego se dejó enfriar y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se trató con NaOH (6 ml, 6,00 mmol, 1M ac) y se dejó agitando la reacción durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 50°C y se dejó agitando durante 7 horas. La reacción se diluyó entonces con EtOAc y se lavó con 1M HCl y NaCl sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando el compuesto del epígrafe (370 mg, 0,330 mmol, 63 % de rendimiento) consistente por LC-EM.

Tiempo de retención LC-EM: 2,18 min; m/z (MH⁺): 685. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos LC Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18 2,0x30mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de mantenimiento de 2 min, y un tiempo de análisis de 4 min donde el disolvente A fue 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B fue 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

Ejemplo KP1: Preparación de 13-ciclohexil-6-(1-ciclopropil-4-(((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



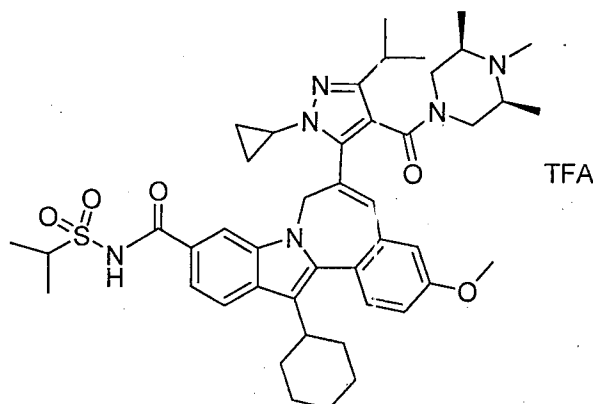
- 5 Se añadió HATU (65,0 mg, 0,171 mmol) a una solución agitada de ácido 5-(13-ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il)-1-ciclopropil-3-isopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (78 mg, 0,114 mmol), cis-2,6-dimetilmorfolina (28 µl, 0,23 mmol), DIEA (80 µl, 0,456 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitando durante 2 horas. La reacción se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna C18 usando un gradiente de H₂O/CH₃CN tamponado con TFA y se concentró dando el compuesto del epígrafe (28 mg, 0,035 mmol, 31 % de rendimiento) consistente por LC-EM y RMN, con pureza suficiente por HPLC.
- 15 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 10,47 (0,75 H, s ancho), 10,15 (0,25 H, s ancho), 7,98 (0,25 H, d), 7,93 (0,75 H, d, J=8,55 Hz), 7,84 (0,75 H, s), 7,77 (0,25 H, s), 7,64 - 7,71 (1 H, m), 7,54 - 7,63 (1 H, m), 7,10 - 7,18 (1 H, m), 6,94 - 7,00 (1 H, m), 6,90 - 6,94 (2 H, m), 4,98 (0,75 H, d,

J=15,87 Hz), 4,90 (0,25 H, d), 4,56 - 4,65 (1 H, m), 4,02 - 4,13 (1 H, m), 3,89 - 3,98 (4 H, m), 3,54 - 3,65 (1 H, m), 2,98 - 3,33 (9 H, m), 2,85 - 2,96 (2 H, m), 2,07 - 2,17 (2 H, m), 1,93 - 2,04 (2 H, m), 1,76 - 1,85 (2 H, m), 1,46 - 1,57 (5 H, m), 1,38 - 1,46 (2 H, m), 1,22 - 1,33 (3 H, m), 1,12 - 1,21 (2 H, m), 0,98 - 1,09 (2 H, m), 0,80 - 0,87 (2 H, m), 0,75 (2 H, d, J=6,10 Hz), 0,68 (2 H, d, J=6,10 Hz), 0,04 - 0,21 (1 H, m).

Tiempo de retención LC-EM: 2,36 min; m/z (MH⁺): 782. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos LC Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18 2,0x30mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de mantenimiento de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B fue 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

Procedimiento HPLC adicional: Disolvente A = 5% de CH₃CN/95% de H₂O/0,1% de TFA, Disolvente B = 95% de CH₃CN/5% de H₂O/0,1% de TFA, % de B de partida = 10, % de B final = 100, Tiempo de gradiente = 15 min, Tiempo de parada = 18 min, Caudal = 1 ml/min. Columna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, Tr = 17,45 min, pureza = 99 % ; Columna: Waters Xbridge Fenilo 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, Tr = 14,56 min, pureza = 98%.

Ejemplo KP2: Preparación de 13-ciclohexil-6-(1-ciclopropil-3-isopropil-4-(((3R,5S)-3,4,5-trimetil-1-piperazinil)carbonil)-1H-pirazol-5-il)-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

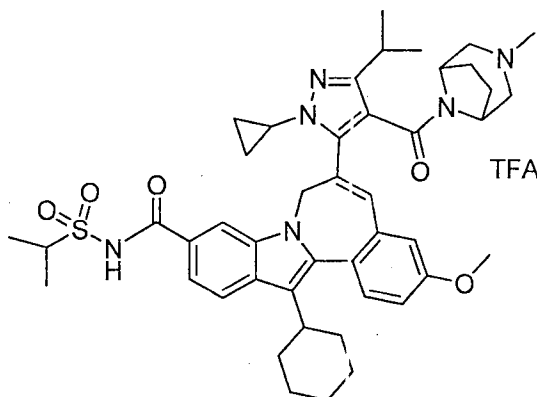


- 5 Se añadió HATU (65,0 mg, 0,171 mmol) a una solución agitada de ácido 5-(13-ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il)-1-ciclopropil-3-isopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (78 mg, 0,114 mmol), diclorhidrato de (2S,6R)-1,2,6-trimetilpiperazina (46 mg, 0,23 mmol), DIEA (80 µl, 0,456 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La
- 10 reacción se dejó agitando durante 2 horas. La reacción se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna C18 usando un gradiente de H₂O/CH₃CN tamponado con TFA y se concentró dando el compuesto del epígrafe (31 mg, 0,033 mmol, 29 % de rendimiento) consistente por LC-EM y RMN, con pureza suficiente por HPLC.
- 15 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 10,37 (1 H, s ancho), 7,93 - 7,90 (2 H, m), 7,76 - 7,83 (1 H, m), 7,53 - 7,64 (1 H, m), 7,10 - 7,19 (1 H, m), 6,93 - 7,02 (2 H, m), 4,99 (1 H, d), 4,63 (1 H, d), 4,03 - 4,12 (1 H, m), 3,92 - 3,99 (3 H, m), 3,81 - 3,91 (1 H, m), 3,54 - 3,61 (1 H, m), 3,37 - 3,47 (1 H, m), 3,19 - 3,32 (1 H, m), 2,87 - 3,05 (2 H, m), 2,24 - 2,33 (2 H, m), 1,76 - 2,11 (19

H, m), 1,47 - 1,59 (5 H, m), 1,23 - 1,31 (4 H, m), 1,16 - 1,23 (3 H, m), 1,03 - 1,09 (2 H, m), 0,95 - 1,01 (2 H, m), 0,21 - 0,33 (1 H, m).

- Tiempo de retención LC-EM: 1,75 min; m/z (MH⁺): 795. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos LC Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18 2,0x30mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220 nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de mantenimiento de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B fue 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.
- Procedimiento HPLC adicional: Disolvente A = 5% de CH₃CN/95% de H₂O/0,1% de TFA, Disolvente B = 95% de CH₃CN/5% de H₂O/0,1% de TFA, % de B de partida = 10, % de B final = 100, Tiempo de gradiente = 15 min, Tiempo de parada = 18 min, Caudal = 1 ml/min. Columna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, Tr = 10,61 min, pureza = 96%; Columna: Waters Xbridge Fenilo 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, Tr = 11,47 min, pureza = 96%.

Ejemplo KP3: Preparación de 13-ciclohexil-6-(1-ciclopropil-3-isopropil-4-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-8-il)carbonil)-1H-pirazol-5-il)-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



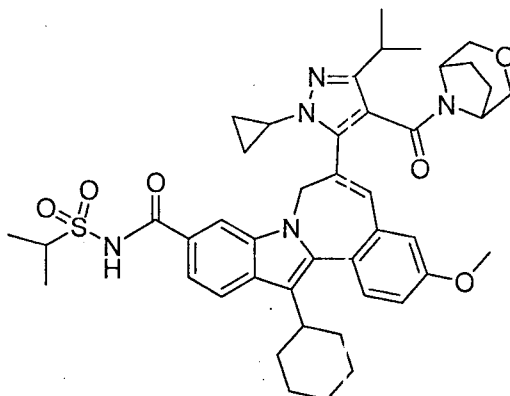
Se añadió HATU (65,0 mg, 0,171 mmol) a una solución agitada de ácido 5-(13-ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il)-1-ciclopropil-3-isopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (78 mg, 0,114 mmol), diclorhidrato de 3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano (45 mg, 0,23 mmol), DIEA (80 µl, 0,456 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitando durante 2 horas. La reacción se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna C18 usando un gradiente de H₂O/CH₃CN tamponado adecuadamente y se concentró dando el compuesto del epígrafe (37 mg, 0,041 mmol, 36 % de rendimiento) consistente por LC-EM y RMN, con pureza suficiente por HPLC.

RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 10,54 (0,25 H, s ancho), 10,39 (,75 H, s ancho), 7,86 - 8,01 (1 H, m), 7,65 - 7,76 (1 H, m), 7,55 - 7,65 (2 H, m), 7,11 - 7,18 (1 H, m), 7,01 - 7,08 (1 H, m), 6,90 - 7,00 (1 H, m), 4,75 - 4,92 (1 H, m), 4,52 - 4,72 (1 H, m), 3,99 - 4,17 (1 H, m), 3,90 - 4,00 (3 H, m), 3,81 - 3,90 (1 H, m), 3,51 - 3,64 (1 H, m), 3,37 - 3,49 (1 H, m), 3,10 - 3,28 (2 H, m), 2,80 - 2,99 (2 H, m), 2,53 - 2,67 (2 H, m), 2,37 - 2,50 (1 H, m), 1,94 (19 H, m), 1,38 - 1,46 (2 H, m), 1,35 - 1,38 (2 H, m), 1,32 (3 H, m), 1,16 - 1,24 (2 H, m), 0,99 - 1,10 (2 H, m), 0,72 - 0,93 (1 H, m), 0,09 - 0,28 (1 H, m).

Tiempo de retención LC-EM: 1,78 min; m/z (MH⁺): 793. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos LC Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18 2,0x30mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de mantenimiento de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B fue 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.

Procedimiento HPLC adicional: Disolvente A = 5% de CH₃CN/95% de H₂O/0,1% de TFA, Disolvente B = 95% de CH₃CN/5% de H₂O/0,1% de TFA, % de B de partida = 10, % de B final = 100, Tiempo de gradiente = 15 min, Tiempo de parada = 18 min, Caudal = 1 ml/min. Columna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, Tr = 10,97 min, pureza = 98% ; Columna: Waters Xbridge Fenilo 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, Tr = 11,80 min, pureza = 98%.

Ejemplo KP4: Preparación de 13-ciclohexil-6-(1-ciclopropil-3-isopropil-4-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilcarbonil)-1H-pirazol-5-il)-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se añadió HATU (65,0 mg, 0,171 mmol) a una solución agitada de ácido 5-(13-ciclohexil-10-((isopropilsulfonil)carbamoyl)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6-il)-1-ciclopropil-3-isopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (78 mg, 0,114 mmol), clorhidrato de 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (34 mg, 0,23 mmol), DIEA (80 µl, 0,456 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitando durante 2 horas. La reacción se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna C18 usando un gradiente de H₂O/MeOH tamponado con TFA y se concentró dando el compuesto del epígrafe (30 mg, 0,038 mmol, 34 % de rendimiento) consistente por LC-EM y RMN, con pureza suficiente por HPLC.

RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 10,98 (1 H, s ancho), 7,89 - 7,97 (1 H, m), 7,81 - 7,86 (1 H, m), 7,64 - 7,77 (1 H, m), 7,55 - 7,63 (1 H, m), 7,10 - 7,16 (1 H, m), 6,92 - 7,02 (2 H, m), 4,34 - 4,99 (1 H, m), 4,57 - 4,68 (1 H, m), 4,00 - 4,11 (1 H, m), 3,95 (3 H, s), 3,49 - 3,57 (2 H, m), 3,32 - 3,39 (1 H, m), 3,21 - 3,29 (1 H, m), 3,12 - 3,19 (1 H, m), 2,96 - 3,07 (1 H, m), 2,81 - 2,96 (1 H, m), 2,66 - 2,79 (1 H, m), 2,05 - 2,16 (2 H, m), 1,95 - 2,04 (1 H, m), 1,74 - 1,86 (2 H, m), 1,53 - 1,57 (4 H, m), 1,43 - 1,51 (5 H, m), 1,36 - 1,42 (4 H, m), 1,31 -

1,36 (2 H, m), 1,24 - 1,29 (3 H, m), 1,17 - 1,24 (3 H, m), 1,05 - 1,15 (1 H, m),
0,93 - 1,02 (2 H, m), 0,82 - 0,91 (1 H, m), 0,51 - 0,68 (1 H, m).

- Tiempo de retención LC-EM: 2,36 min; m/z (MH⁺): 780. Los datos de LC se registraron en un cromatógrafo de líquidos LC Shimadzu LC-10AS equipado con una columna Phenomenex-Luna 3u C18 2,0x30mm usando un detector de UV-Vis SPD-10AV a una longitud de onda de detector de 220nm. Las condiciones de elución emplearon un caudal de 5 ml/min, un gradiente de 100% de disolvente A / 0% de disolvente B hasta 0% de disolvente A / 100% de disolvente B, un tiempo de gradiente de 2 min, un tiempo de mantenimiento de 1 min, y un tiempo de análisis de 3 min donde el disolvente A fue 10% de acetonitrilo / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético y el disolvente B fue 10% de H₂O / 90% de acetonitrilo / 0,1% de ácido trifluoroacético. Los datos de EM se determinaron usando una Plataforma Micromass para LC en modo de electropulverización.
- Procedimiento de HPLC adicional: Disolvente A = 5% de MeOH/95% de H₂O/bicarbonato amónico 10 mM, Disolvente B = 95% de MeOH/5% de H₂O/bicarbonato amónico 10 mM, % de B de partida = 10, % de B final = 100, Tiempo de gradiente = 15 min, Tiempo de parada = 18 min, Caudal = 1 ml/min. Columna: Phenomenex Gemini C1 C-18, 4,6 x 150 mm, 3 mm, Tr = 15,84 min, pureza = 100%; Columna: Waters Xbridge Fenilo 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, Tr = 15,96 min, pureza = 100%.

Para todos los compuestos descritos a continuación las purificaciones por HPLC Prep se realizaron en las condiciones siguientes salvo que se citen en procedimientos particulares.

Disolvente A: 10% de MeOH-90% de H₂O-0,1% de TFA;

Disolvente B: 90% de MeOH-10% de H₂O-0,1% de TFA;

5

Columna: Phenomenex-LUNA AXIA 5 u 21x100 mm S5.

Procedimientos de LC-EM: Todas condiciones de análisis por LC-EM usaron el procedimiento 1 salvo que se citen en el procedimiento particular.

10

Procedimiento 1:

% B inicial: 0

% B final: 100

Tiempo de gradiente: 4 min

15

Tiempo de parada: 5 min

Caudal: 4 ml/min

Longitud de onda: 220

Disolvente A: 10% de MeOH / 90% de H₂O / 0,1% de ácido trifluoroacético

20

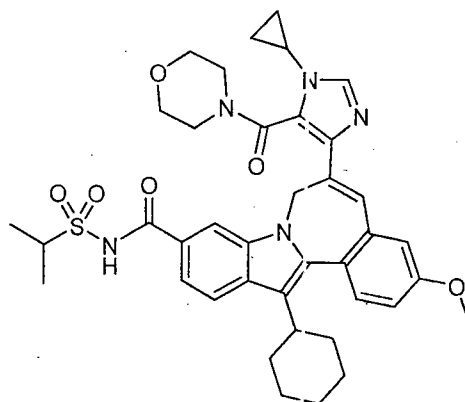
Disolvente B: 10% de H₂O / 90% de MeOH / 0,1% de ácido trifluoroacético

Columna: Phenomenex-luna 3,0 x 50 mm S10

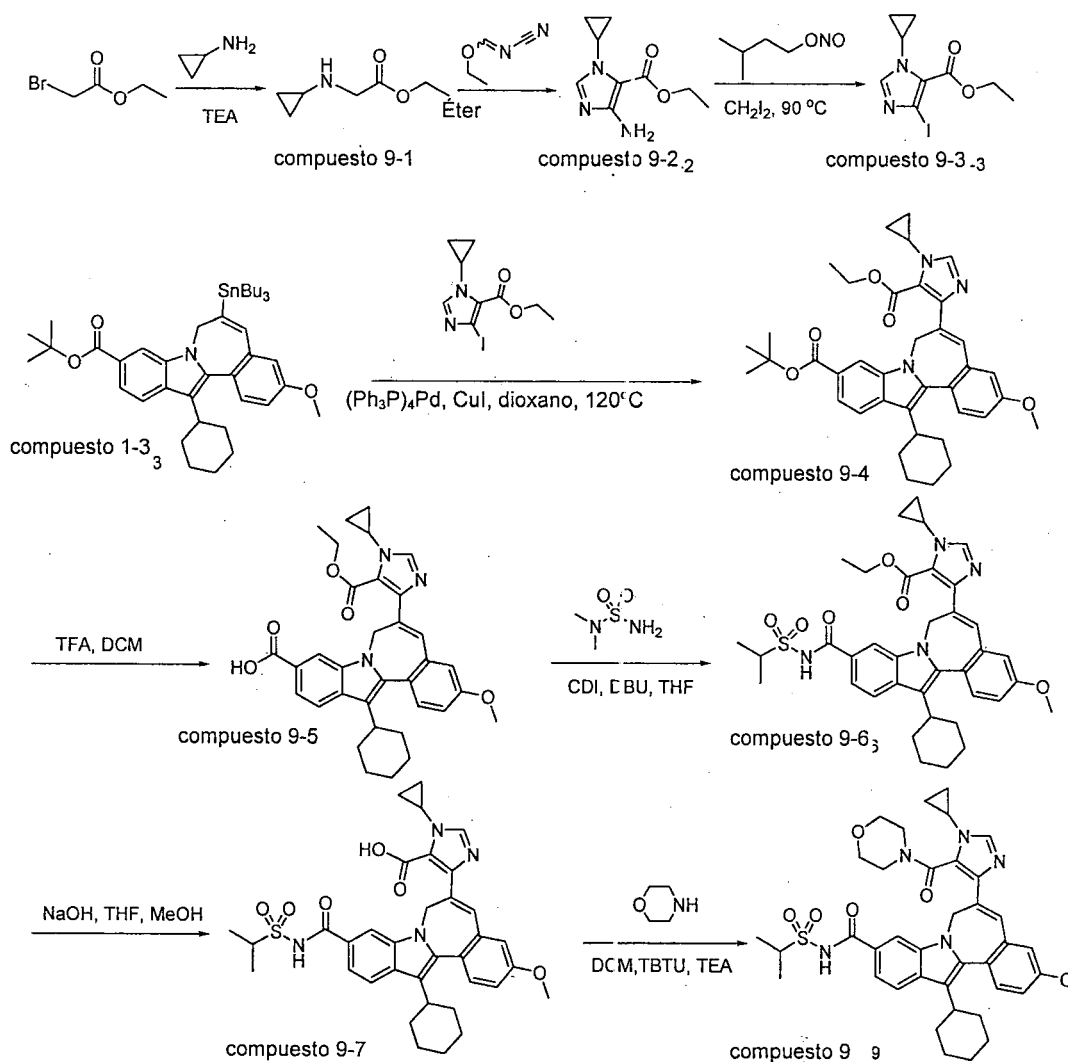
25

13-Ciclohexil-6-(1-ciclopropil-5-(4-morfolinilcarbonil)-1H-imidazol-4-il)-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida

-218-



Esquema que representa la síntesis del compuesto 9.



Etapa 1: Preparación del compuesto 9-1

A una solución de ciclopropanamina (0,8 g, 14,01 mmol) y TEA (1,673 ml, 12,00 mmol) en éter (20 ml) se añadió 2-bromoacetato de etilo (1,109 ml, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante la noche. El disolvente se concentró y el residuo se diluyó con hexano. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró proporcionando un aceite como compuesto 9-1 (1,432 g, 100%). El producto bruto se usó en la etapa siguiente.

Etapa 2: Preparación del compuesto 9-2

5 Al compuesto **9-1** (1,3 g, 9,08 mmol) en éter (5 ml) se añadió gota a gota N-cianoformimidato de etilo (0,891 g, 9,08 mmol) en éter (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1h. Se eliminó el disolvente. Al residuo graso se añadió EtOH (5 ml) y terc-butóxido potásico (1,223 g, 10,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se
10 concentró, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró proporcionando un sólido amarillo como compuesto **9-2** (0,79 g, 4,05 mmol, 44,6 % de rendimiento). El producto bruto se usó en la etapa siguiente. **LC/MS** m/z 195 (M+H)⁺ 196, TR = 1,027 min; RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,35 - 7,45 (1 H, m), 4,25 -
15 4,35 (2 H, m), 3,48 (1 H, ddd, J=7,30, 3,53, 3,27 Hz), 1,32 - 1,38 (3 H, m), 0,96 - 1,02 (2 H, m), 0,92 - 0,96 (2 H, m).

Etapa 3: Preparación del compuesto 9-3

A una solución de compuesto **9-2** (0,820 g, 4,20 mmol) y I₂ (4,58 g, 18,06
20 mmol) en acetonitrilo (8 ml) a 45 °C se añadió gota a gota isopentil nitrito (0,677 ml, 5,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 3 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con Na₂SO₃ saturado, NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró proporcionando un aceite amarillo. El producto bruto se
25 disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se cargó en un

cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó con un gradiente de 20 min de EtOAc de 0-100% en hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron proporcionando un aceite amarillo como compuesto **9-3** (0,31 g, 1,013 mmol, 24,11 % de rendimiento). **LC/MS** m/z 306 (M+H)⁺ 307, TR = 1,92 min; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7,51 (1 H, s), 4,31 - 4,43 (2 H, m), 3,61 (1 H, ddd, J=7,49, 3,59, 3,27 Hz), 1,37 - 1,47 (3 H, m), 1,04 - 1,13 (2 H, m), 0,87 - 0,97 (2 H, m).

Etapas 4: Preparación del compuesto **9-4**

En un recipiente de microondas de 5 ml se añadió compuesto **1-3** (0,694 g, 0,947 mmol), compuesto **9-3** (0,290 g, 0,947 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,018 g, 0,095 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂, luego se añadió Tetrakis (0,109 g, 0,095 mmol). La mezcla de reacción se calentó en baño de aceite a 120 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 40 g que se eluyó con un gradiente de 25 min de EtOAc al 0-80% en hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron proporcionando un sólido amarillo como compuesto **9-4** (0,22 g, 0,351 mmol, 37,0 % de rendimiento). **LC/MS** m/z 621 (M+H)⁺ 622,5, TR = 4,31 min.

Etapas 5: Preparación del compuesto **9-5**

A una solución de compuesto **9-4** (0,22 g, 0,354 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. La mezcla

de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N, NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró proporcionando un sólido amarillo como compuesto **9-5** (0,20 g, 0,354 mmol, 100 % de rendimiento). **LC/MS** m/z 565 (M+H)⁺ 566, TR = 3,91 min.

Etapa 6: Preparación del compuesto **9-6**

A una mezcla de compuesto **9-5** (0,20 g, 0,354 mmol) en THF (3 ml) se añadió CDI (0,126 g, 0,778 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 0,5 h, luego se enfrió. Se añadieron propano-2-sulfonamida (0,13 g, 1,055 mmol) y DBU (0,176 ml, 1,167 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó con un gradiente de 20 min de MeOH al 0-15% en CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían producto se reunieron y se concentraron proporcionando un sólido amarillo como compuesto **9-6** (0,156 g, 0,233 mmol, 59,8 % de rendimiento). **LC/MS** m/z 670 (M+H)⁺ 671, TR = 3,713 min.

Etapa 7: Preparación del compuesto **9-7**

A una solución de compuesto **9-6** (0,12 g, 0,179 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (0,500 ml) se añadió NaOH 1 N (1 ml, 1,000 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. Entonces el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró proporcionando un sólido amarillo como compuesto **9-7** (0,11 g, 0,171 mmol, 96 % de rendimiento).

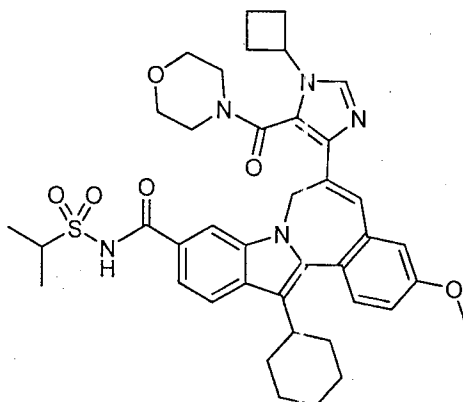
LC/MS m/z 642 (M+H)⁺ 643, TR = 3,48 min.

Etapa 8: Preparación del compuesto 9

A una solución de compuesto 9-7 (0,025 g, 0,039 mmol) en DCM (1 ml) se
5 añadió TEA (0,1 ml, 0,717 mmol), morfolina (0,03 ml, 0,039 mmol), seguido por
tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,025 g,
0,078 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla
de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se volvió a disolver en
MeOH, se filtró y se purificó por HPLC prep de fase inversa. Las fracciones del
10 pico principal se evaporaron durante la noche en el SpeedVac proporcionando
compuesto 9 mono sal TFA (0,020 g, 0,023 mmol, 59,1 % de rendimiento) as
un sólido amarillo. LC/MS m/z 711 (M+H)⁺ 712,48, TR = 3,65 min. RMN de ¹H
(400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,59 (1 H, s), 8,19 (1 H, s ancho), 7,89 (1
H, d, J=8,81 Hz), 7,65 (1 H, d, J=8,06 Hz), 7,51 (1 H, d, J=8,31 Hz), 7,04 - 7,14
15 (2 H, m), 6,94 (1 H, s ancho), 5,40 (1 H, s ancho), 4,52 (1 H, d, J=14,60 Hz),
4,01 (1 H, d, J=6,80 Hz), 3,96 (3 H, s), 3,89 (6 H, s ancho), 2,86 (2 H, s ancho),
2,68 (2 H, s ancho), 2,36 (1 H, s ancho), 2,22 (1 H, s ancho), 2,01 (6 H, s
ancho), 1,77 (3 H, d, J=9,82 Hz), 1,36 - 1,54 (6 H, m), 1,19 - 1,28 (3 H, m), 0,89
(1 H, s ancho).

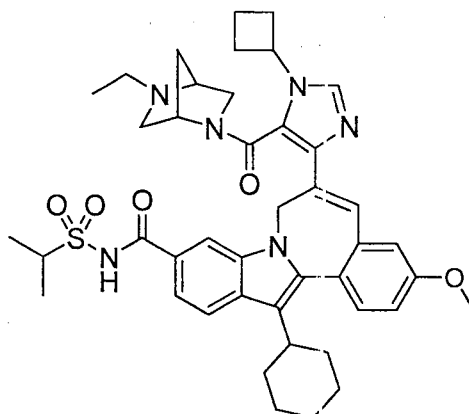
20

Preparación de compuesto 10: 6-(1-ciclobutil-5-(4-morfolinilcarbonil)-1H-imidazol-4-il)-13-ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se preparó como se describe en la Preparación del compuesto 9. **LC/MS** m/z 725 (M+H)⁺ 726,4, TR = 3,64 min. RMN de ¹H (400 MHz; CLOROFORMO-D) δ ppm 8,61 (1 H, s ancho), 8,25 (1 H, s ancho), 7,89 (1 H, d, J=8,56 Hz), 7,67 (1 H, d, J=8,06 Hz), 7,52 (1 H, d, J=8,81 Hz), 7,10 (1 H, dd, J=8,81, 2,52 Hz), 7,03 (1 H, s ancho), 6,93 (1 H, s ancho), 5,47 (1 H, d, J=15,11 Hz), 4,80 (1 H, t, J=8,18 Hz), 4,53 (1 H, d, J=14,35 Hz), 3,96 (3 H, s), 3,89 (1 H, s), 3,82 (1 H, s ancho), 3,51 (2 H, s), 3,21 (1 H, s ancho), 2,86 (2 H, s ancho), 2,62 (3 H, s ancho), 2,57 (2 H, s ancho), 2,34 (4 H, s ancho), 2,00 (6 H, d, J=11,58 Hz), 1,76 (3 H, s ancho), 1,18 - 1,57 (7 H, m), 1,18 - 1,26 (1 H, m).

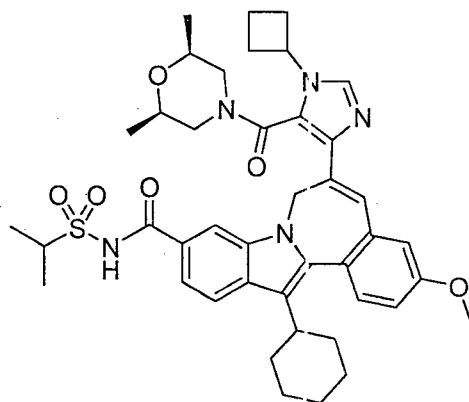
6-(1-Ciclobutil-5-((5-etil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il)carbonil)-1H-imidazol-4-il)-13-ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



Se preparó como se describe en la Preparación del compuesto 9. **LC/MS** m/z 764 (M+H)⁺ 765,49, TR = 3,33 min.

5

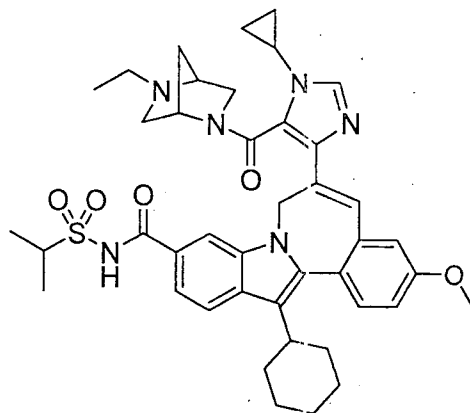
6-(1-Ciclobutil-5-(((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-1H-imidazol-4-il)-13-ciclohexil-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



10 Se preparó como se describe en la Preparación del compuesto 9. **LC/MS** m/z 753 (M+H)⁺ 754,5, TR = 3,798 min.

13-Ciclohexil-6-(1-ciclopropil-5-((5-etil-2,5-diazabiclo[2,2,1]hept-2-il)carbonil)-1H-imidazol-4-il)-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-

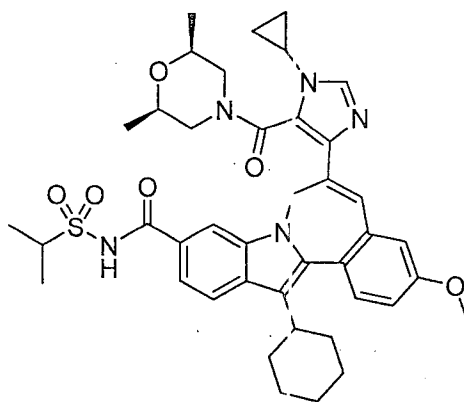
10-carboxamida



Se preparó como se describe en la Preparación del compuesto 9. **LC/MS** m/z 750 (M+H)⁺ 751,39, TR = 3,303 min.

5

13-Ciclohexil-6-(1-ciclopropil-5-(((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-1H-imidazol-4-il)-N-(isopropilsulfonil)-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-10-carboxamida



- 10 Se preparó como se describe en la Preparación del compuesto 9. **LC/MS** m/z 739 (M+H)⁺ 740,47, TR = 3,81 min. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,56 (1 H, d, J=9,16 Hz), 7,89 (2 H, t, J=8,09 Hz), 7,67 (1 H, dd, J=13,58, 8,39 Hz), 7,49 - 7,54 (2 H, m), 7,10 (1 H, dd, J=8,55, 2,14 Hz), 6,93 (1 H, d, J=2,44 Hz), 5,43 (1 H, d, J=14,95 Hz), 4,50 (1 H, d, J=14,34 Hz), 4,02 - 4,09 (1

H, m), 3,97 (3 H, s), 3,89 (4 H, d, $J=3,36$ Hz), 3,51 (1 H, s) 3,40 (1 H, s), 2,83 - 2,93 (2 H, m), 1,99 - 2,11 (5 H, m), 1,79 (3 H, s ancho), 1,46 (4 H, s ancho), 1,44 (7 H, dd, $J=7,02$, $3,36$ Hz), 1,20 - 1,28 (3 H, m), 1,09 (2 H, d, $J=5,80$ Hz), 1,06 (1 H, d, $J=5,80$ Hz), 0,89 (1 H, s ancho), 0,72 (1 H, s ancho).

5

Procedimientos Biológicos

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

10

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

20

Los sedimentos celulares (3 l) se lisaron para purificación proporcionando 15-24 mgs de NS5B purificado. El tampón de lisis consiste en Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 500 mM, tritón X-100 al 0,5%, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 20%, lisozima a 0,5 mg/ml, $MgCl_2$ 10 mM, desoxirribonucleasa

25

I a 15 µg/ml, y comprimidos inhibidores de proteasa Complete™ (Roche). Después de adición del tampón de lisis, se resuspendieron los sedimentos celulares congelados usando un homogenizador de tejidos. Para reducir la viscosidad de la muestra, se sonicaron las alícuotas del lisado en hielo usando una micropunta unida a un sonicador Branson. El lisado sonificado se centrifugó a 100.000 x g durante 1 hora a 4°C y se filtró a través de una unidad de filtro de 0,2 µm (Corning).

La proteína se purificó usando tres etapas de cromatografía secuenciales: sefarosa de heparina CL-6B, sefarosa de poliU 4B, y sefarosa de Hitrap SP (Pharmacia). Los tampones de cromatografía fueron idénticos al tampón de lisis pero no contenían nada de lisozima, desoxirribonucleasa I, MgCl₂ o inhibidor de proteasas y la concentración de NaCl del tampón se ajustó de acuerdo con los requerimientos para cargar la proteína en la columna. Cada columna se eluyó con un gradiente de NaCl que varió en longitud de 5-50 volúmenes de columna dependiendo del tipo de columna. Después de la etapa de cromatografía final, la pureza resultante de la enzima es >90% en base a análisis con SDS-PAGE. La enzima se dividió en partes alícuotas y se almacenó a -80°C.

20

Ensayo de enzima RdRp NS5B del VHC estándar. Los ensayos de genotipo 1b de RdRp del VHC se realizaron en un volumen final de 60 µl en placas de 96 pocillos (Costar 3912). El tampón de ensayo se compone de Hepes 20 mM, pH 7,5, KCl 2,5 mM, MgCl₂ 2,5 mM, DTT 1 mM, inhibidor de la ARNsa 1,6 U (Promega N2515), BSA a 0,1 mg/ml (Promega R3961), y glicerol

25

al 2%. Todos los compuestos se diluyeron en serie (3-veces) en DMSO y se diluyeron adicionalmente en agua de tal forma que la concentración final de DMSO en el ensayo fue del 2%. La enzima de genotipo 1b de RdRp del VHC se usó a una concentración final de 28 nM. Se usó una plantilla de poliA a 6 nM, y se usó un cebador oligo-dT12 biotinilado a concentración final de 180 nM. La plantilla se obtuvo comercialmente (Amersham 27-4110). El cebador biotinilado se preparó mediante Sigma Genosys. Se usó 3H-UTP a 0,6 μ Ci (UTP total a 0,29 μ M). Se iniciaron las reacciones mediante la adición de enzima, incubada a 30°C durante 60 min, y se detuvieron añadiendo 25 μ l de EDTA 50 mM conteniendo perlas de SPA (4 μ g/ μ l, Amersham RPNQ 0007). Se leyeron placas en un Packard Top Count NXT después de incubación de >1 hora a temperatura ambiente.

Ensayo de enzima RdRp NS5B del VHC modificado. Un ensayo de enzima modificado se llevó a cabo esencialmente como se ha descrito para el ensayo de enzima estándar excepto por lo siguiente: se precapturó el cebador oligo biotinilado dT12 sobre perlas de SPA recubiertas de estreptavidina mezclando cebador y perlas en tampón de ensayo e incubando a temperatura ambiente durante una hora. Se retiró cebador no unido después de la centrifugación. Las perlas unidas a cebador se resuspendieron en tampón de Hepes 20 mM, pH 7,5 y se usaron en el ensayo a concentraciones finales de cebador 20 nM y perlas 0,67 μ g/ μ l. Orden de adición en el ensayo: se añadió enzima (14 nM) al compuesto diluido seguido por la adición de una mezcla de plantilla (0,2 nM), 3H-UTP (0,6 μ Ci, 0,29 μ M), y perlas unidas a cebador, iniciando la reacción; las concentraciones dadas son finales. Las reacciones se

dejaron continuar durante 4 horas a 30°C.

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

Preparación de Ensayo de FRET. Para llevar a cabo el ensayo de rastreo del VHC FRET, se usaron placas de cultivo celular de 96 pocillos. El péptido de FRET (Anaspec, Inc.) (Taliani y col., *Anal. Biochem.* **1996**, 240, 60-
10 67) contiene un donante de fluorescencia, EDANS, cerca de un extremo del péptido y de un aceptor, DABCYL, cerca del otro extremo. La fluorescencia del péptido se desactiva mediante transferencia de energía de resonancia intermolecular (RET) entre el donante y el aceptor, pero a medida que la proteasa NS3 escinde el péptido los productos se liberan desde desactivación
15 de RET y la fluorescencia del donante llega a ser patente. El reactivo de ensayo se fabricó como sigue: se diluyó reactivo de lisis de cultivo celular de Luciferasa celular 5X de Promega (#E153A) a 1X con dH_2O , se añadió NaCl a 150 mM finales, el péptido de FRET se diluyó a 20 μM finales a partir de una reserva 2 mM.

20

Para preparar placas, las células de replicón del VHC, con o sin un gen indicador de luciferasa Renilla, se tripsinizaron y se situaron dentro de cada pocillo de una placa de 96 pocillos con compuestos de prueba valorados añadidos en las columnas de 3 a 12; las columnas 1 y 2 contenían un
25 compuesto de control (inhibidor de proteasa del VHC), y la fila de abajo

contenía células sin compuesto. Las placas se situaron después en un incubador de CO₂ a 37°C.

Ensayos. La placa se retiró de forma subsiguiente a la adición de los compuestos de prueba anteriormente descritos (Preparación de Ensayo FRET), a diversos tiempos se retiró la placa y se añadió solución de azul de Alamar (Trek Diagnostics, n.º: 00-100) por pocillo como una medida de toxicidad celular. Después de leer en un instrumento de Cytoflour 4000 (PE Biosystems), las placas se aclararon con PBS y se usaron después para ensayo FRET mediante la adición de 30 µl del reactivo de ensayo de péptido FRET anteriormente descrito (Preparación de Ensayo FRET) por pocillo. La placa se situó después dentro del instrumento Cytoflour 4000 que se había puesto para excitar a 340/emisión a 490, de modo automático durante 20 ciclos y la placa se leyó en un modo cinético. Típicamente, la señal para ruido que usa un análisis de punto final después de las lecturas fue de al menos tres veces. Alternativamente, después de la lectura de azul de Alamar, las placas se aclararon con PBS, se añadieron 50 µl de DMEM (glucosa alta) sin rojo fenol y las placas se usaron después para ensayo de luciferasa usando el Sistema de Ensayo de Luciferasa Dual-Glo de Promega.

20

El análisis de compuesto se determinó mediante cuantificación de la inhibición de replicón del VHC relativa y de los valores de citotoxicidad relativa. Para calcular los valores de citotoxicidad, las señales de fluorescencia de Azul de Alamar de los pocillos de control se pusieron como no tóxicas al 100%. Las señales individuales en cada uno de los pocillos de compuesto de prueba se

25

dividieron después por la señal de control promedio y se multiplicaron al 100% determinando citotoxicidad porcentual. Para calcular los valores de inhibición de replicón del VHC, se obtuvo un valor antecedente promedio a partir de las dos células que contienen la cantidad más alta de inhibidor de proteasa del VHC al final del periodo de ensayo. Estos números fueron similares a aquellos obtenidos a partir de células Huh-7 no modificadas.

Los números precedentes se sustrajeron después de la señal promedio obtenida a partir de los pocillos de control y este número se usó como actividad del 100%. Las señales individuales en cada uno de los pocillos de prueba de compuestos se dividieron después por los valores de control promedio después de sustracción del fondo y se multiplicaron por 100% determinando la actividad en porcentaje. Los valores de CE_{50} para una valoración de inhibidor de proteasa se calcularon como la concentración que causó una reducción del 50% en FRET o actividad de luciferasa. Los dos números generados para la placa del compuesto, citotoxicidad porcentual y actividad porcentual se usaron para determinar compuestos de interés para análisis adicional.

Ensayo del Indicador de Luciferasa de Replicón del VHC

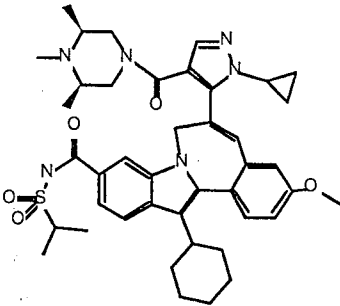
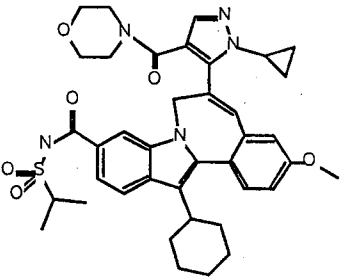
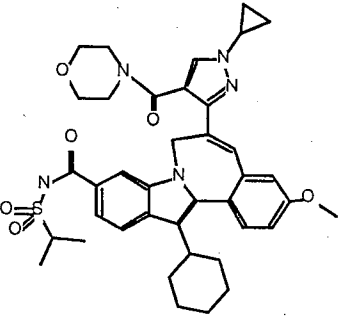
El ensayo de luciferasa de replicón del VHC se desarrolló para someter a seguimiento los efectos inhibidores de compuestos descritos en la descripción en la replicación viral del VHC. La utilización de un ensayo de indicador de luciferasa de replicón del VHC se describió primero por Krieger y col. (Krieger N, Lohmann V, y Bartenschlager R, *J. Virol.* 75 (10): 4614-4624

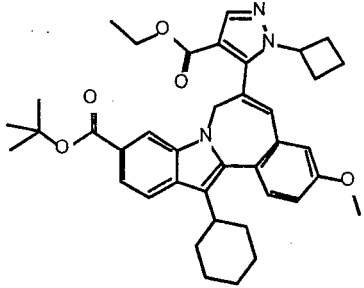
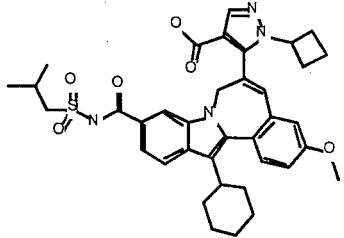
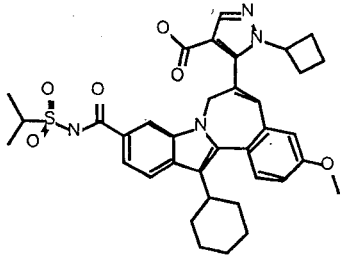
(2001)). Las células HUH-7, que expresan constitutivamente el replicón del VCH, se cultivaron en Medios Eagle Modificados de Dulbecco (DMEM) (Gibco-BRL) que contenían suero de ternero fetal (FCS) (Sigma) al 10% y 1 mg/ml de G418 (Gibco-BRL). Los compuestos se diluyeron en serie 3 veces en DMSO para una valoración de veinte puntos y se transfirieron subsiguientemente a placas tratadas de cultivo de tejidos de 96 pocillos estériles (número de catálogo de Corning 3571). Las placas se sembraron después con 50 µl de células a una densidad de $3,0 \times 10^3$ células/pocillo en DMEM que contenía FCS al 4% (concentración de DMSO final al 0,5 %). Después de incubación de tres días a 37°C, las células se analizaron en busca de actividad de luciferasa Renilla usando el EnduRen como sustrato (número de catálogo de Promega E6485). El sustrato EnduRen se diluyó en DMEM y después se añadió a las placas a una concentración final de 7,5 µM. Las placas se incubaron durante 2 horas a 37°C y después se leyeron inmediatamente durante 30 segundos con Viewlux Imager (PerkinElmer) usando un programa de luminiscencia. Para valorar la citotoxicidad de los compuestos, se generaron valores de CC₅₀ multiplexando las placas que contenían EnduRen con Cell Titer-Blue (Promega, número de catálogo G8082). Se añadieron 3 µl de Cell-Titer Blue a cada pocillo y se incubaron durante 8 horas a 37°C. Se leyó la señal de fluorescencia de cada pocillo, con una longitud de onda de excitación a 525/10 nm y una longitud de onda de emisión de 588/10 nm, usando el Reproductor de Imágenes de Viewlux.

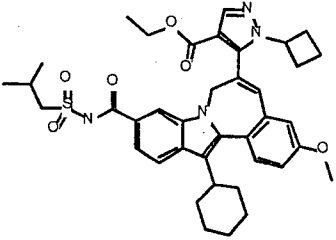
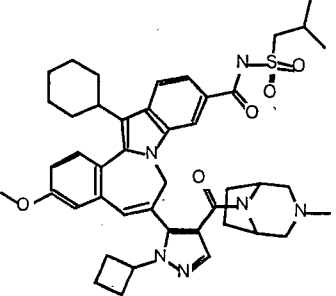
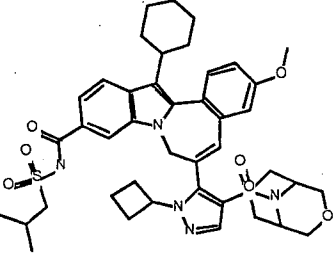
Los datos representativos para los compuestos se muestran en la tabla

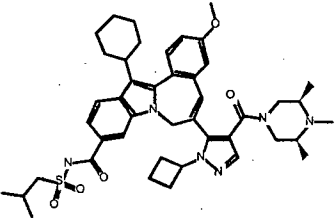
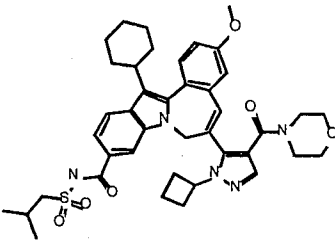
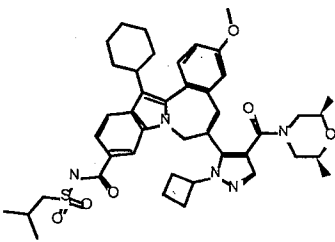
1. 25

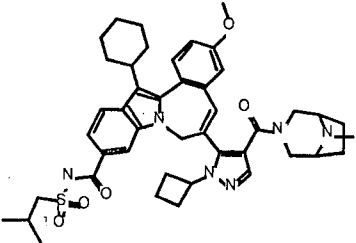
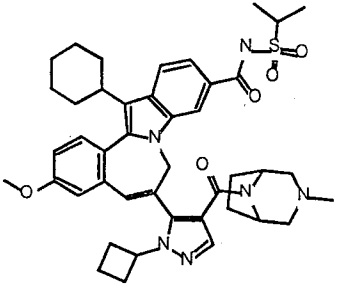
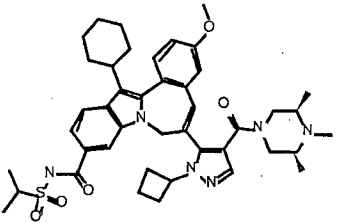
Tabla 1

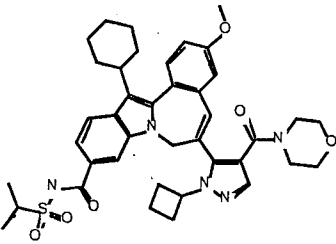
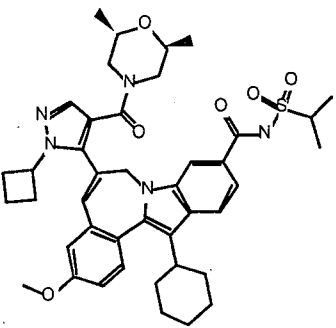
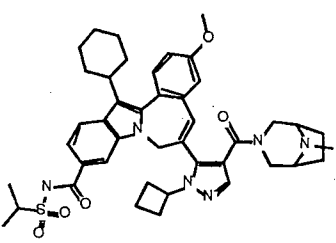
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

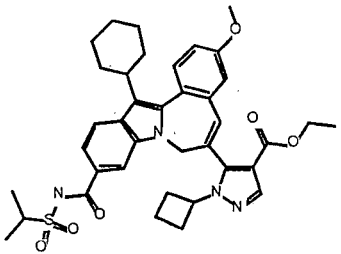
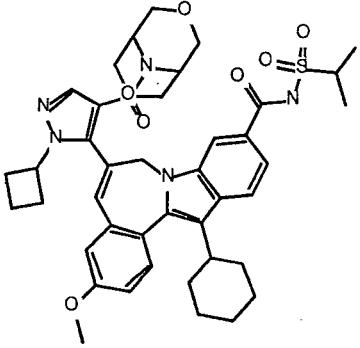
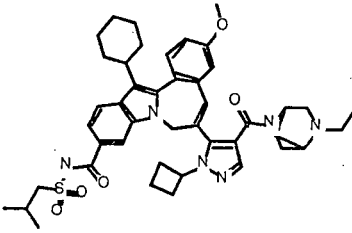
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	A	
	B	
	B	

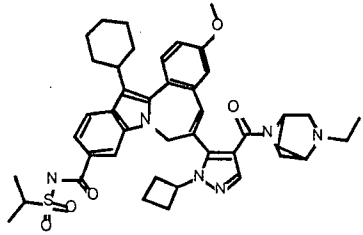
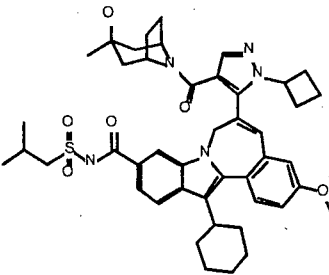
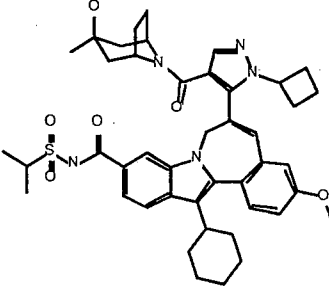
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	
	B 0,0033 μM	B 0,0081 μM
		B 0,0086 μM

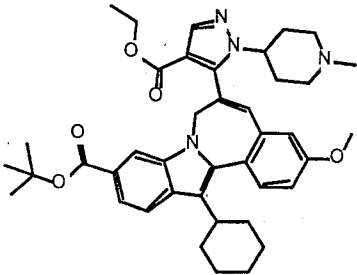
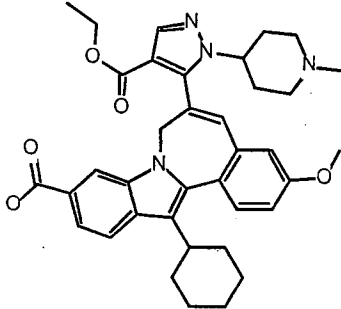
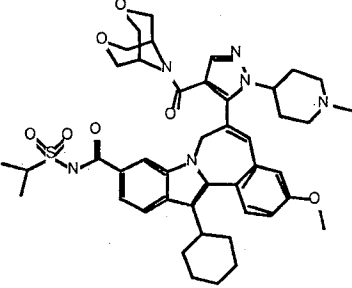
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

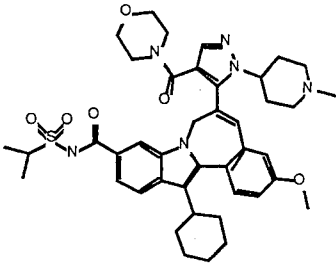
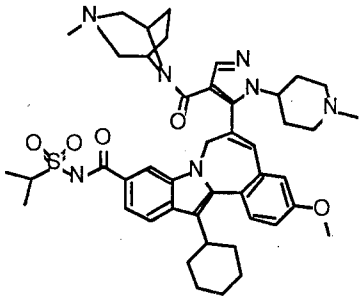
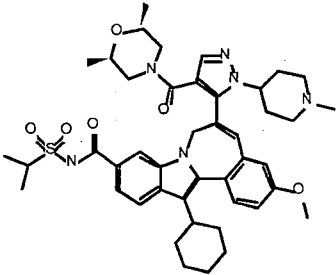
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

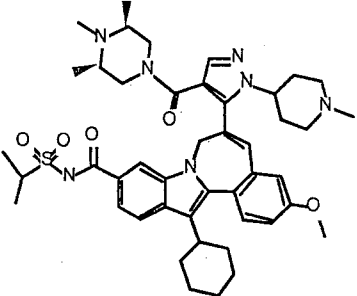
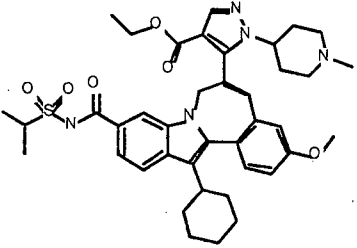
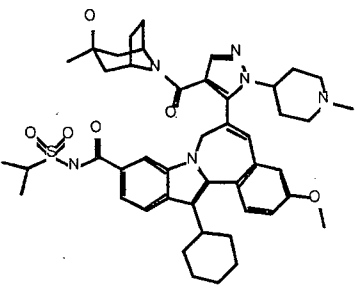
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

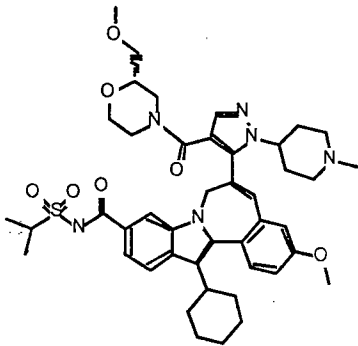
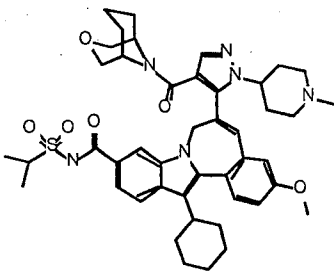
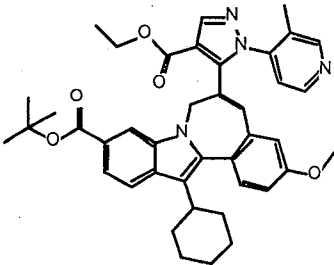
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	
	B	B
	B	B

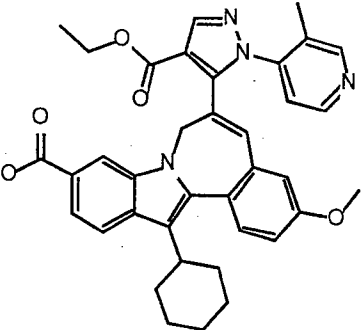
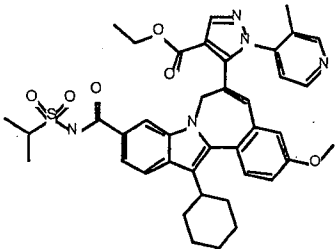
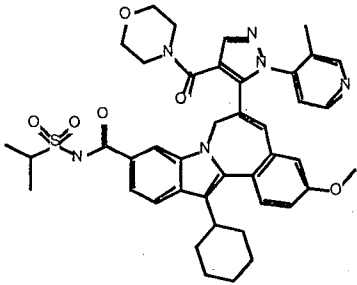
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

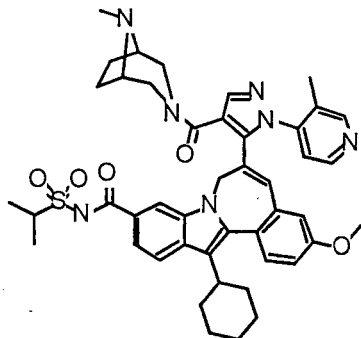
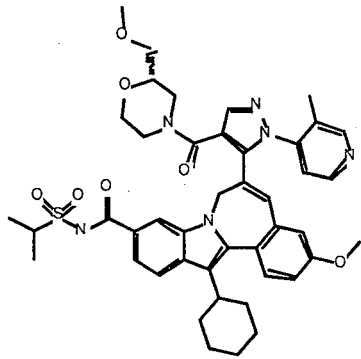
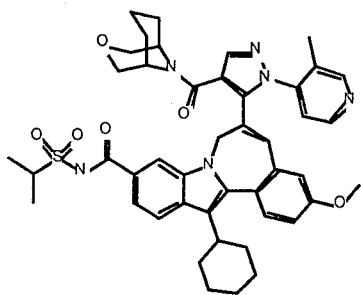
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
		
	B	B
	B 0,0075 μM	B 0,13 μM

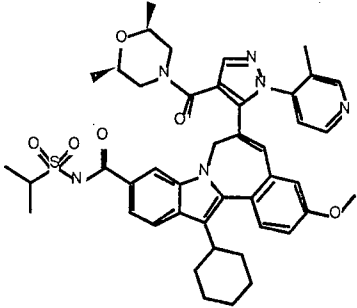
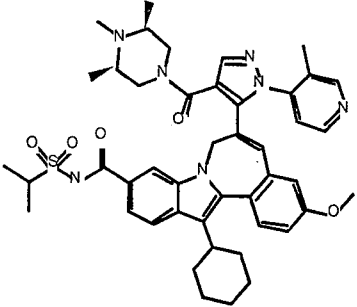
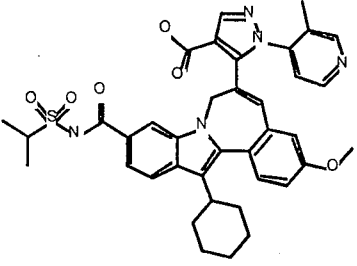
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B 0,0054 μM	B 0,0055 μM

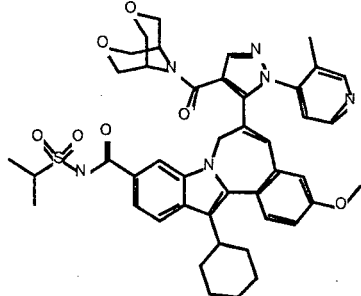
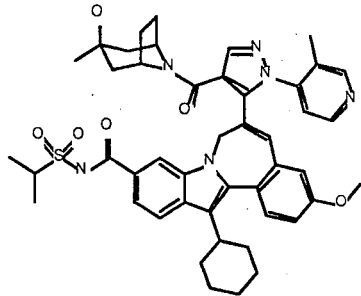
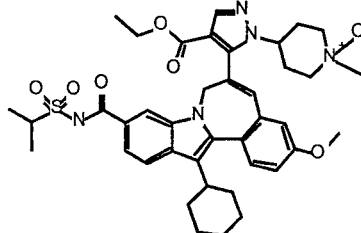
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B 0,096 μM	B 0,01 μM

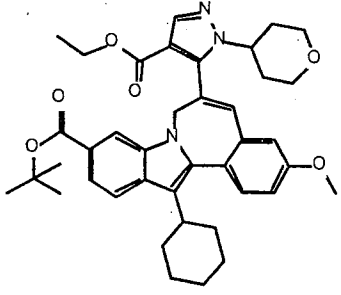
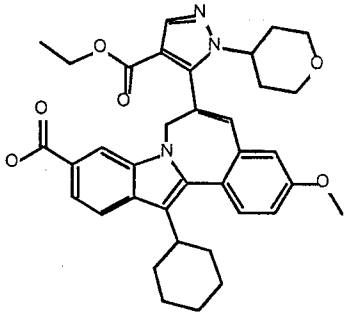
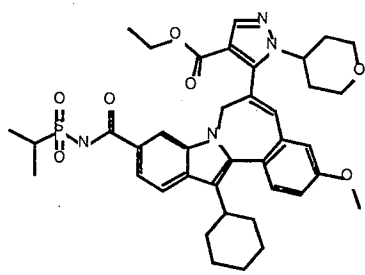
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
		

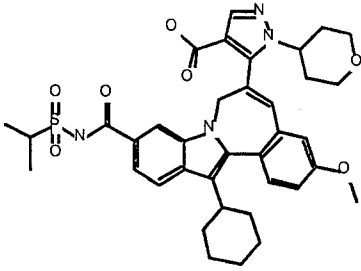
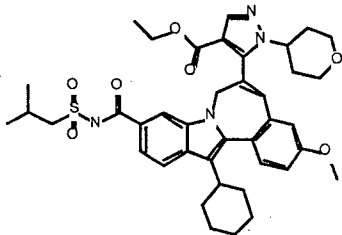
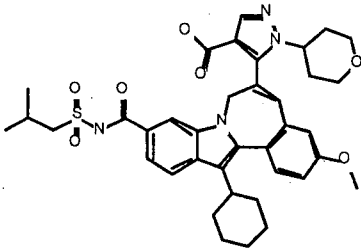
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

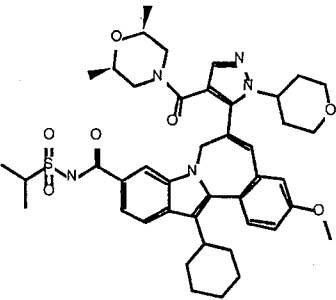
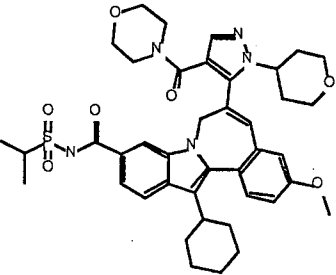
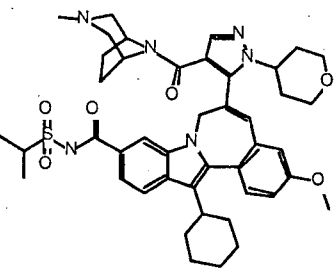
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B 0,0055 μM	B 0,17 μM
	B 0,0043 μM	B 0,004 μM

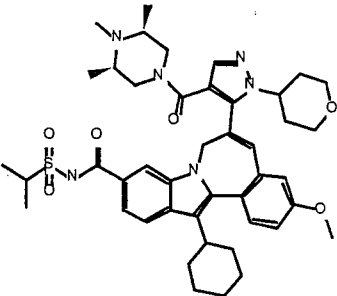
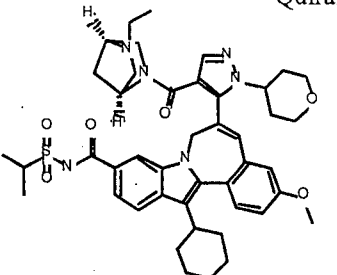
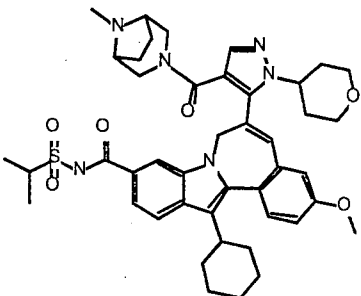
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
		

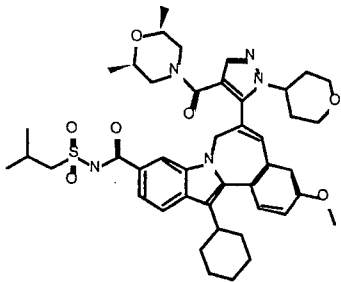
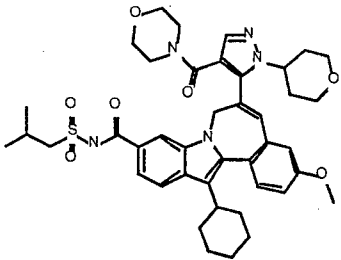
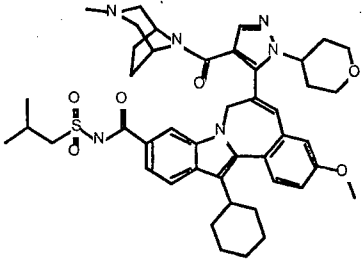
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B 0,0051 μM	B 0,22 μM

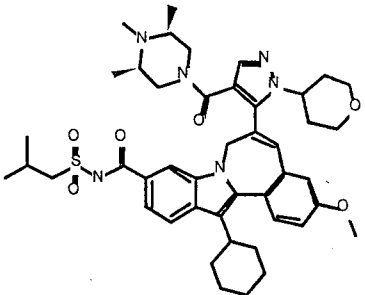
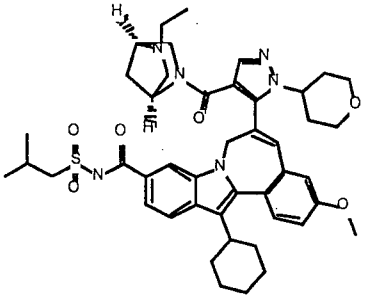
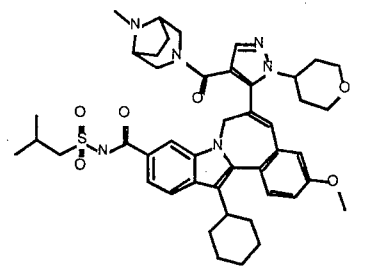
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
		
	B	
	B	

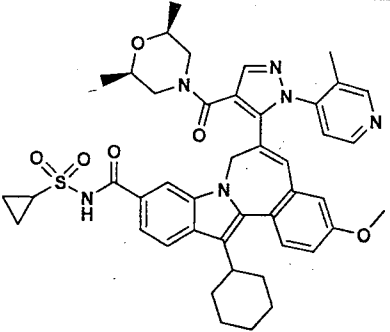
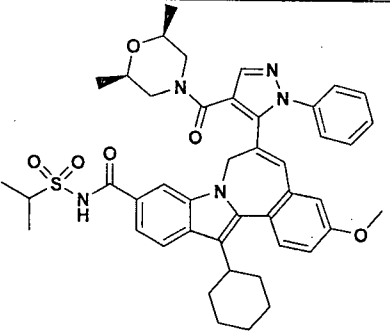
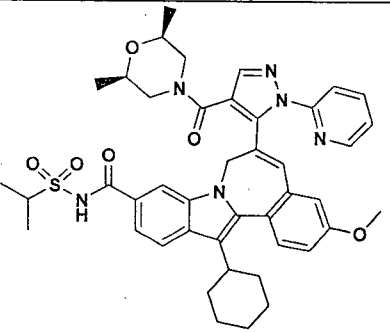
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	
	B	
	B	

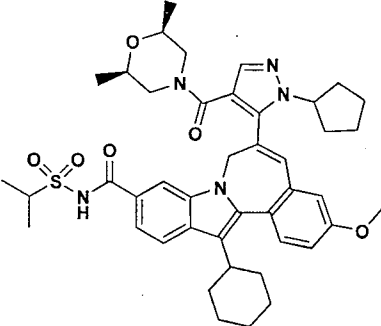
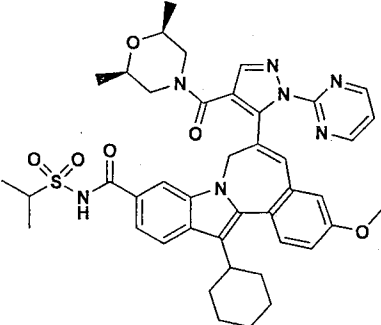
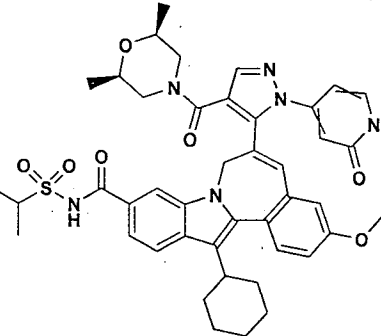
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B 0,0026 μM	• B 0,0089 μM
	B	B
	B	B

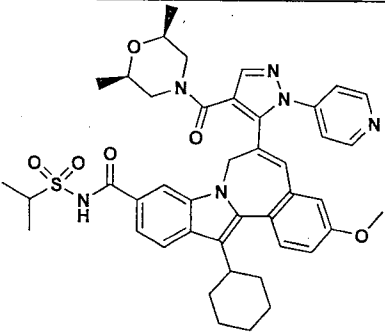
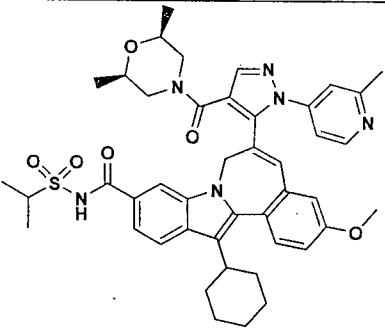
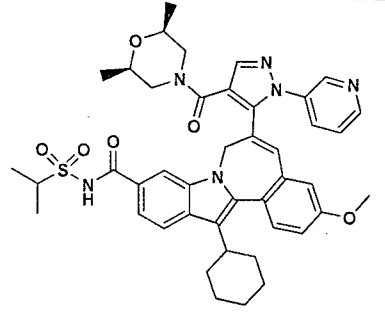
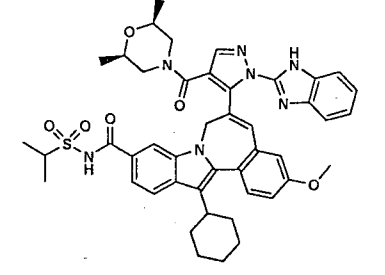
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
Quiral 	B	B
	B	B

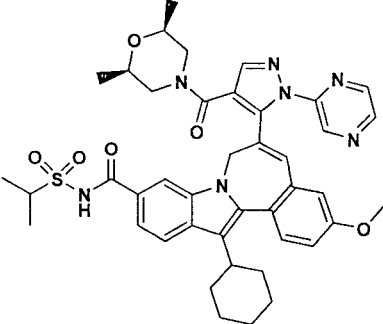
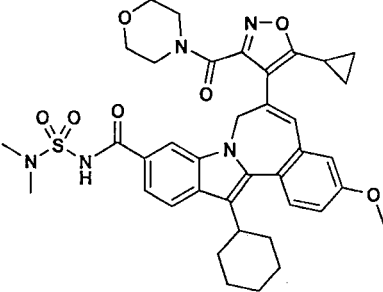
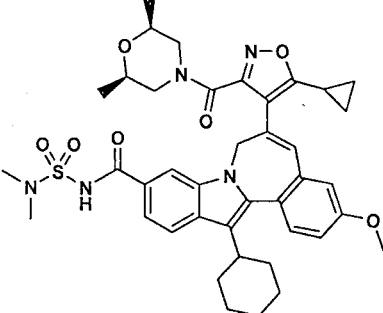
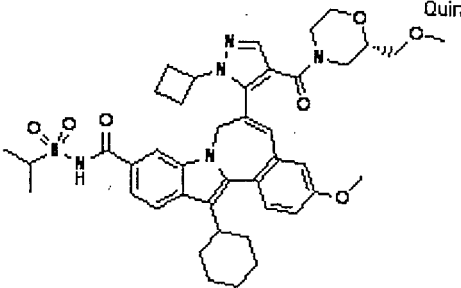
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B 0,0042 μM	B 0,0084 μM
	B	B

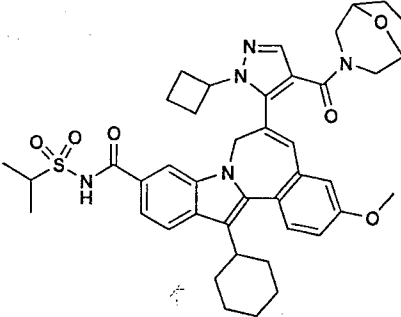
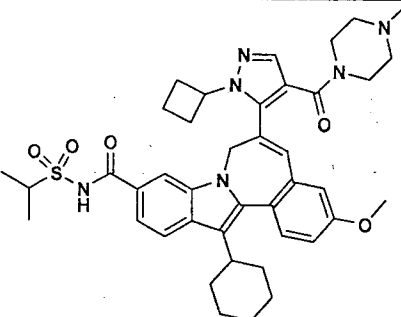
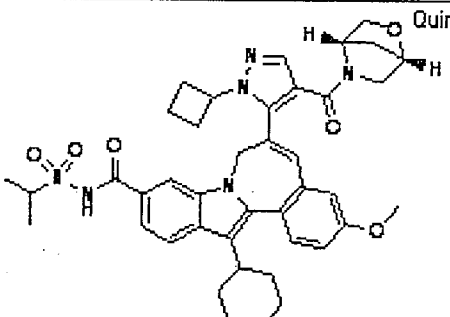
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

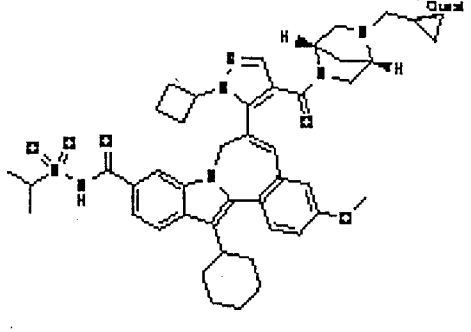
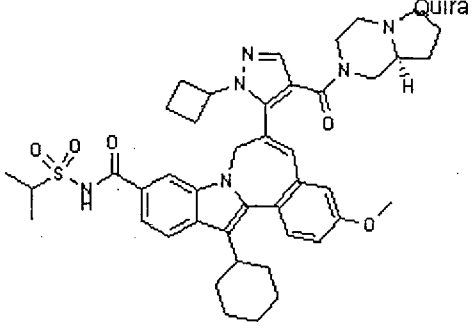
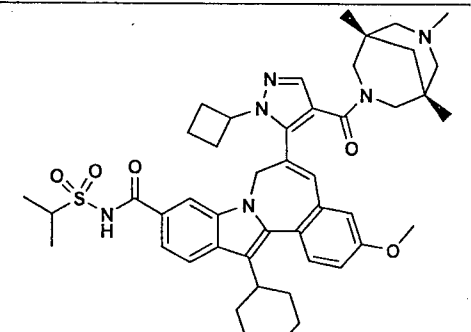
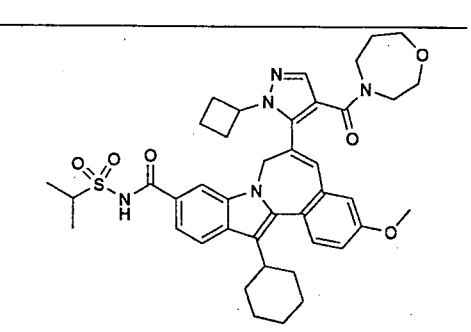
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

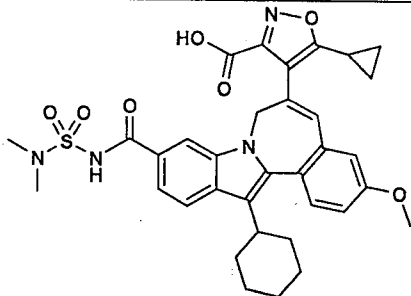
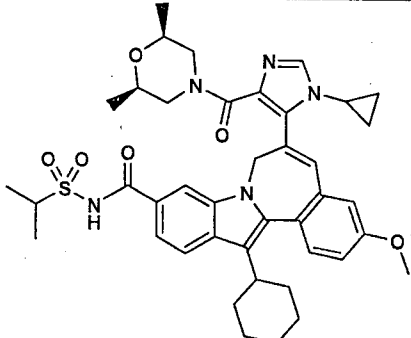
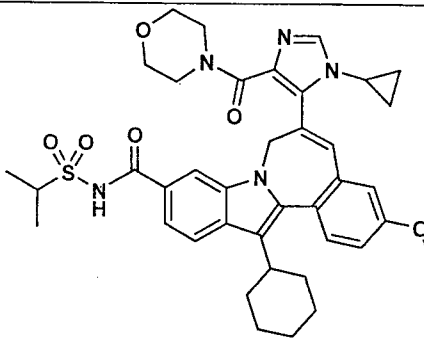
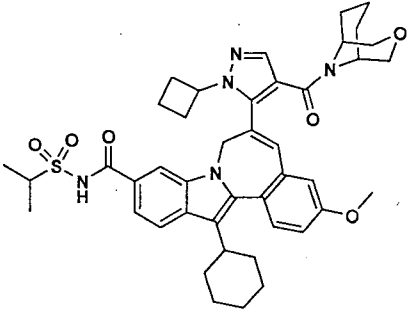
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B 0,0089 μM	F >1,0 μM

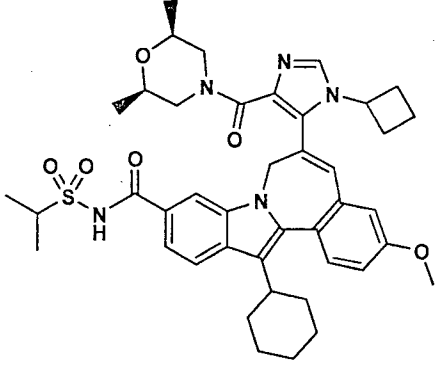
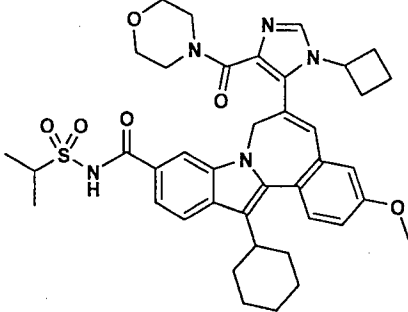
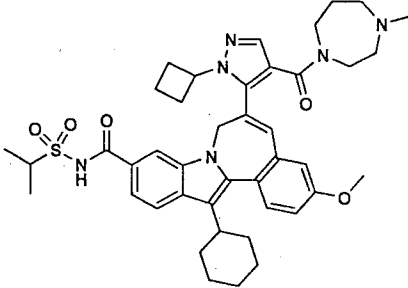
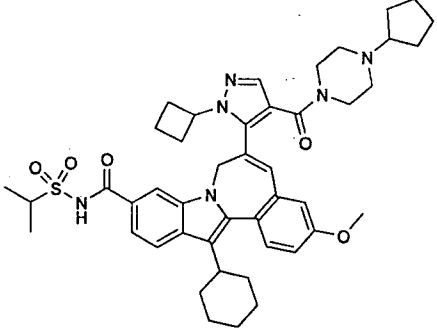
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B 0,009 μM	B 0,15 μM

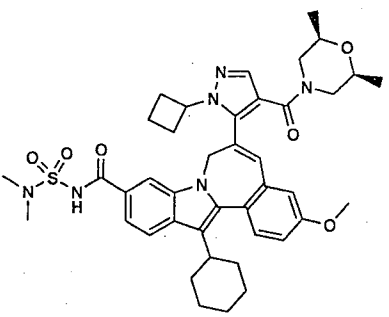
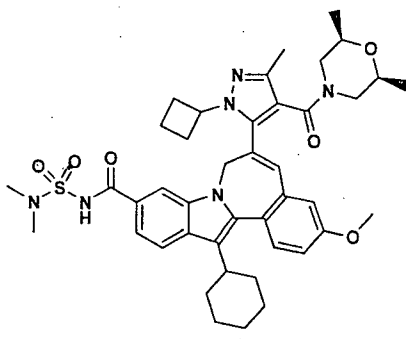
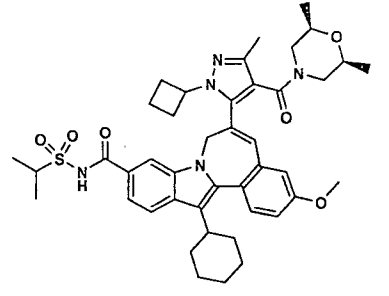
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

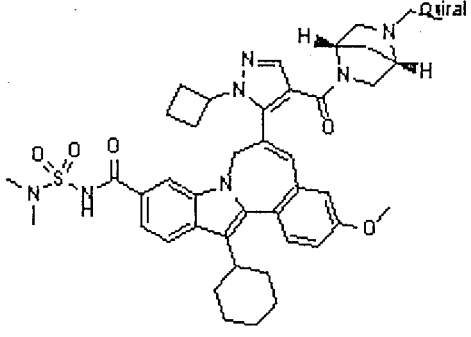
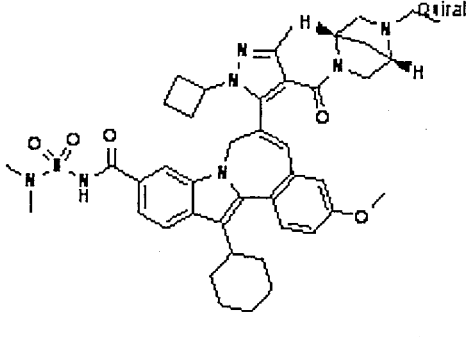
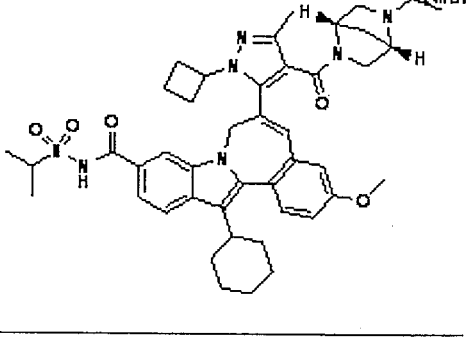
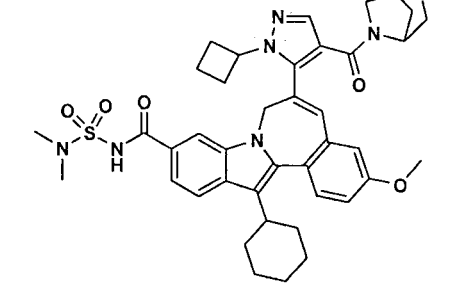
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B 0,0039 μM	B 0,01 μM
	B	B
	B 0,0054 μM	B 0,03 μM

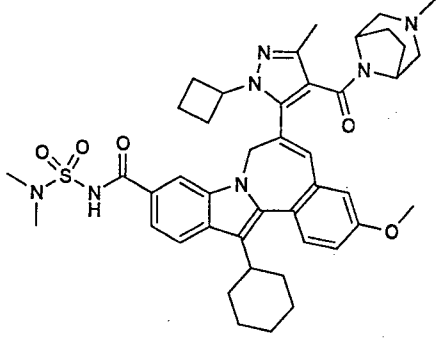
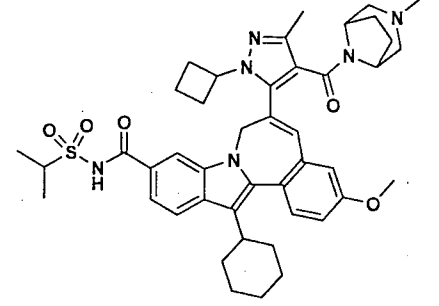
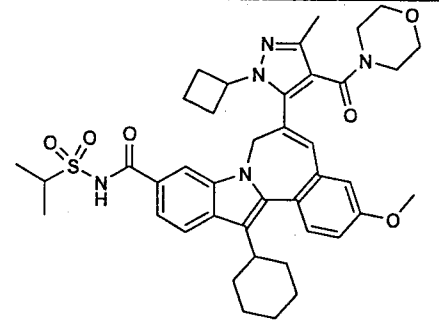
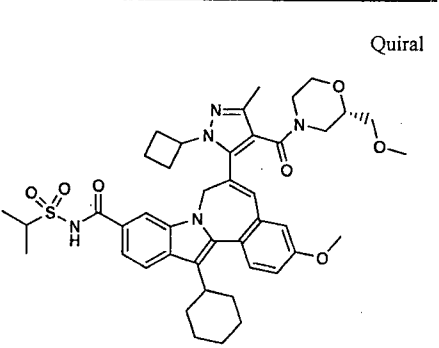
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B 0,0054 μM	B 0,0076 μM

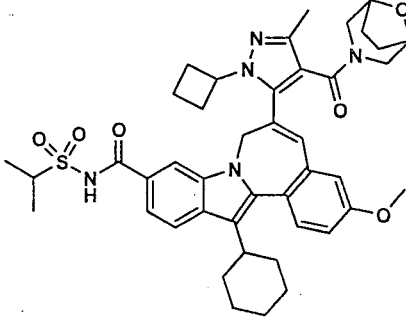
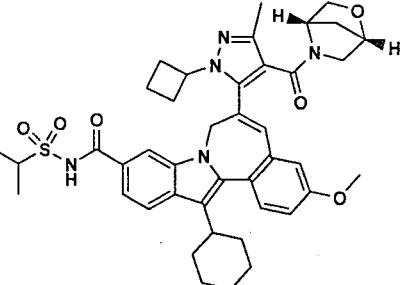
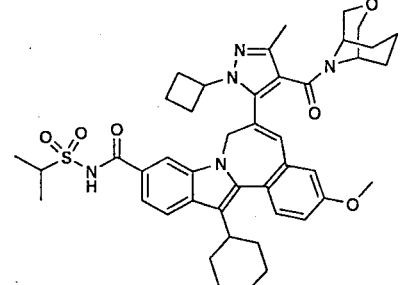
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
		B
	B	B
	B	B
	B	B

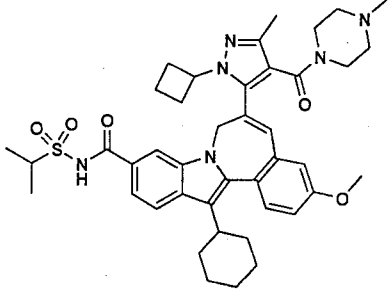
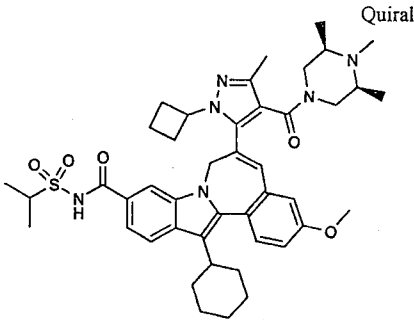
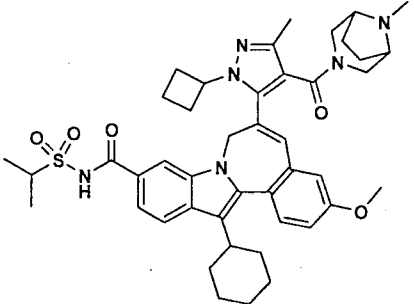
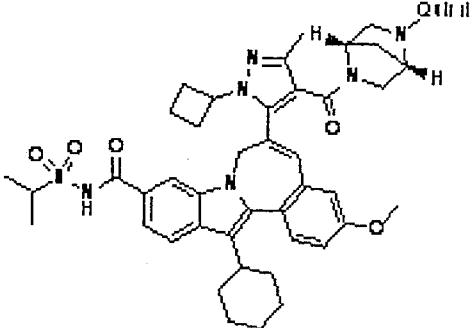
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B 0,0097 μM	B 0,07 μM
	B	
	B	B

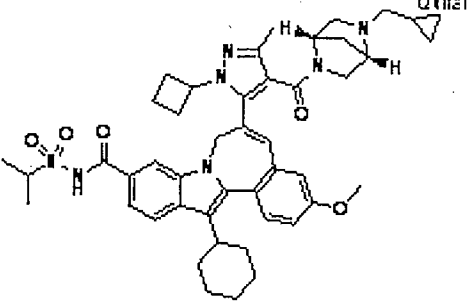
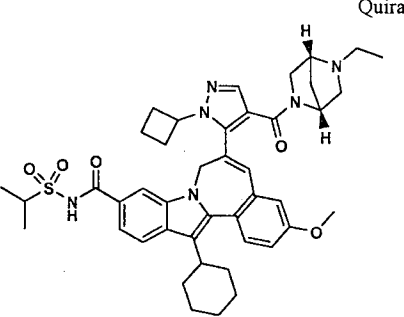
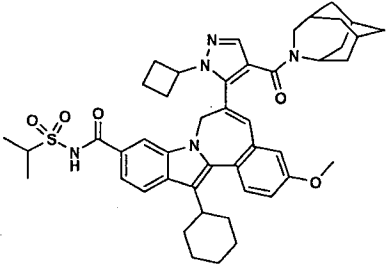
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
Quira 	B	B
Quiral 	B	B
Quiral 	B 0,0064 μM	B 0,01 μM

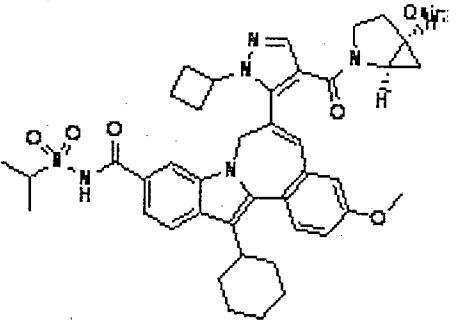
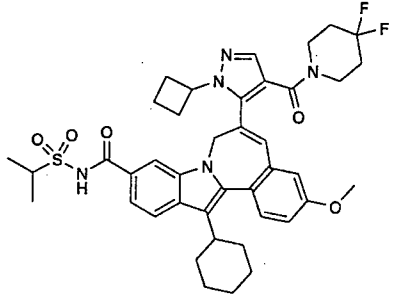
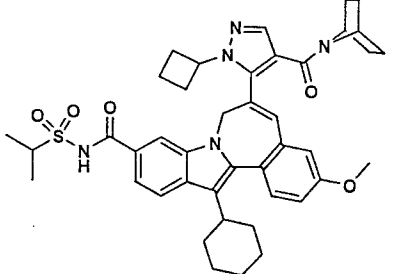
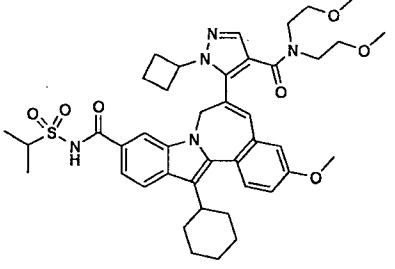
Estructura	CI ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B 0,0034 μM	B 0,01 μM
	B	B
	B	B

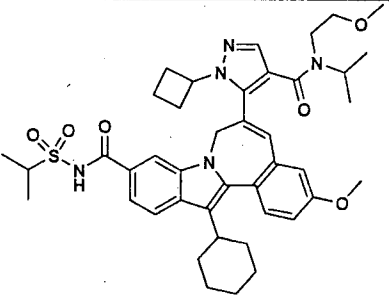
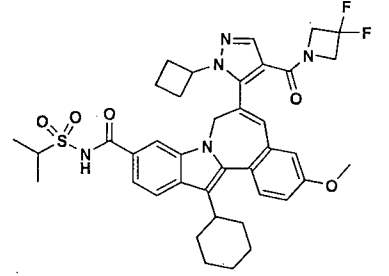
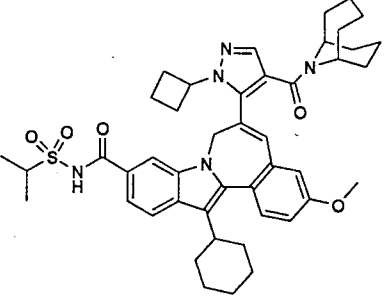
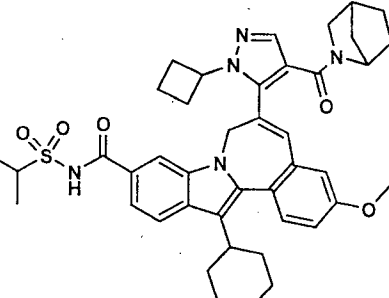
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
 Quiral	B	B

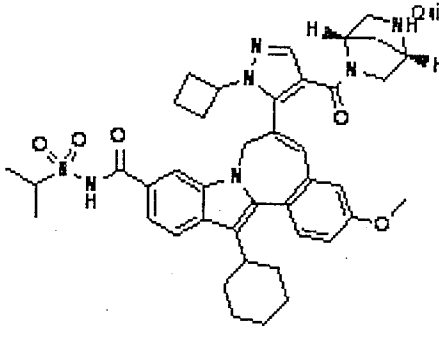
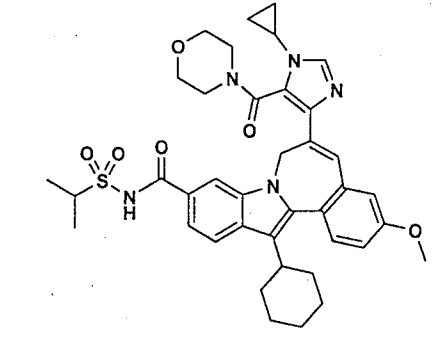
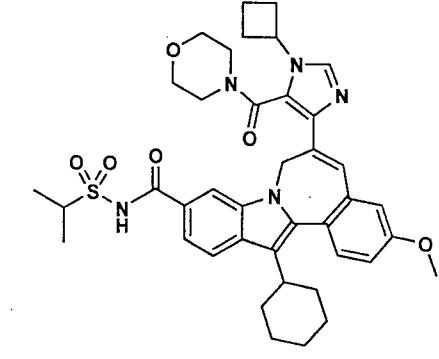
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
Quiral 	B	B
	B	B

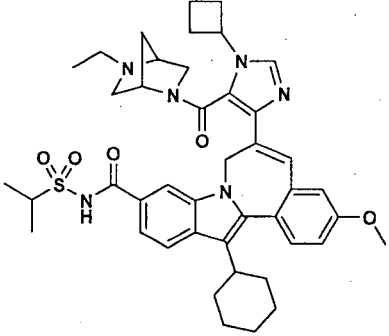
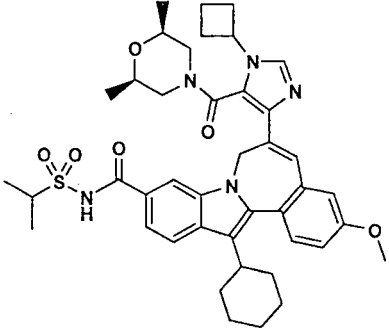
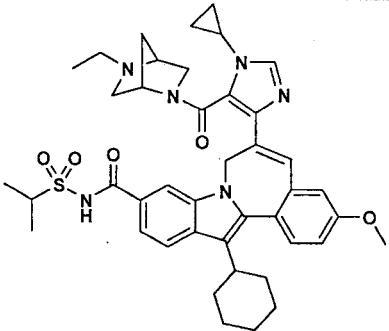
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

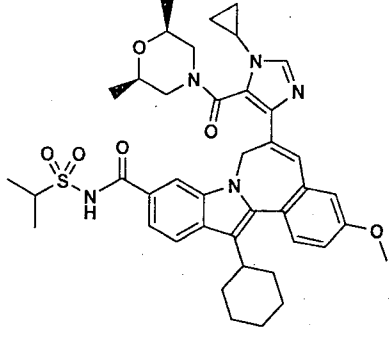
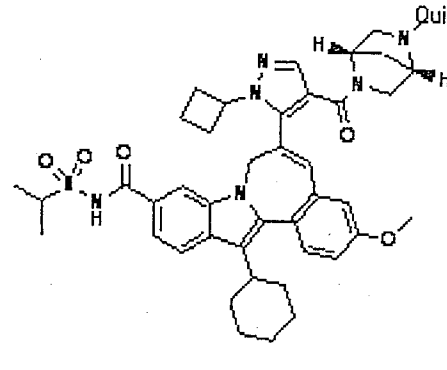
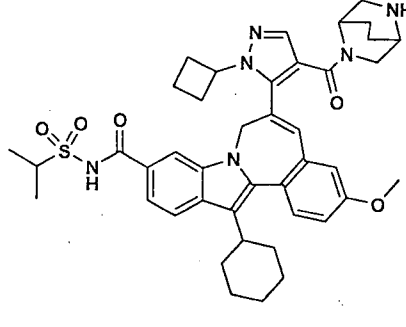
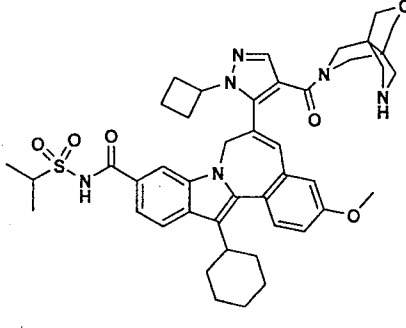
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

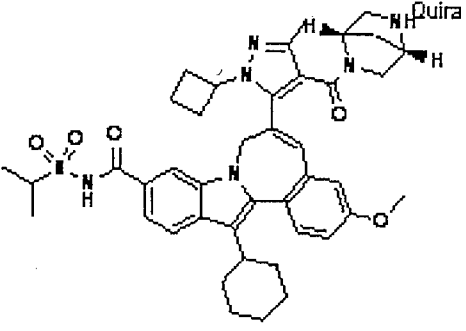
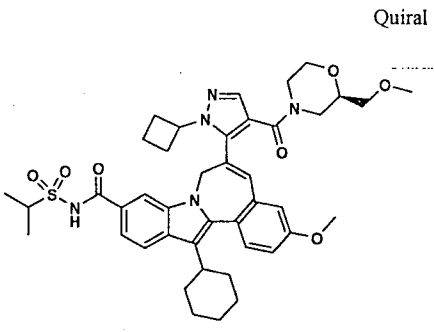
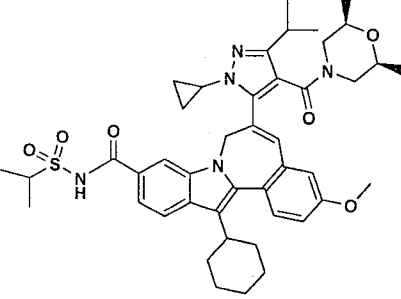
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

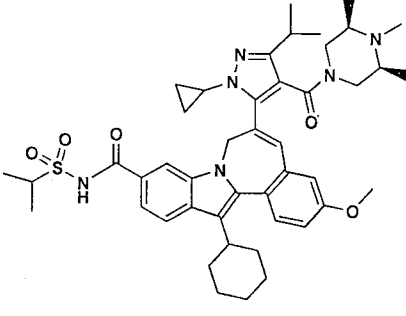
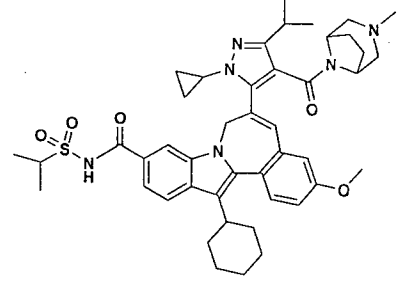
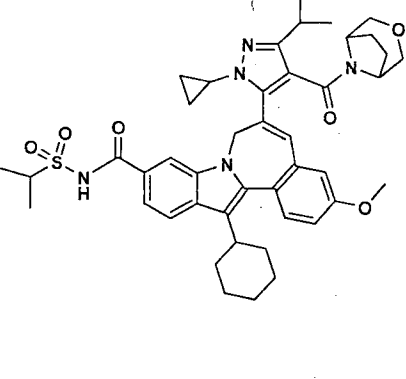
Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B 0,007 μM	B 0,4 μM
	B	B

Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B 0,0024 μM	B 0,0088 μM
	B 0,0018 μM	B 0,009 μM

Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	

Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
		B
	B	B
		B
		B 0,35 μM

Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
	G	B
	G <0,0017 μM	B 0,01
		B*

Estructura	Cl ₅₀ [μM]	CE ₅₀ (μM)
		B*
		B*
		B*

A>0,5 μM; B 0,0017 μM – 0,5 μM; C < 0,02 μM pero no se determinó un valor exacto; D>0,04 μM pero no se determinó un valor exacto; E<0,07 μM pero no se determinó un valor exacto; F>1,0 μM; G<0,0017 μM pero no se determinó un valor exacto; * Estos valores se determinaron de forma similar pero con un replicón 1a. Se determinaron los valores de Cl₅₀ usando el protocolo de preincubación. Los valores de CE₅₀ se determinaron usando uno de los métodos descritos en los

procedimientos.

Composiciones Farmacéuticas y Procedimientos de Tratamiento

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

10

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

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

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

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

25

Otro aspecto de la invención es una composición en la que el compuesto

que tiene actividad anti-VHC se selecciona del grupo constituido por interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocito T cooperadores de tipo 1, ARN interferidor, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de 5'-
5 monofosfatodeshidrogenasa de inosina, an antadina, y rimantadina.

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

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

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

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

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización el compuesto es efectivo inhibiendo la función del replicón del VHC. En otra realización el compuesto es efectivo inhibiendo la función de la proteína NS5B del VHC.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para tratar una infección por VHC en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en conjunción con (previamente a, después, o concurrentemente) otro compuesto que tiene actividad anti-VHC.

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

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

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

Otro aspecto de la invención es el procedimiento en el que la

ciclosporina es ciclosporina A.

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

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

Otro aspecto de la invención es el procedimiento en el que el otro compuesto que tiene actividad anti-VHC es efectivo inhibiendo la función del
20 objetivo en el ciclo de vida del VHC distinto de la proteína NS5B del VHC.

"Terapéuticamente efectivo" quiere decir la cantidad de agente requerido para proporcionar un beneficio del paciente significativo como se entiende por los médicos generales en el campo de la hepatitis y de la infección por VHC.
25 Una cantidad terapéuticamente efectiva es aquella que se necesita para

proporcionar un beneficio del paciente significativo.

“Paciente” quiere decir una persona infectada con el virus VHC y adecuada para terapia como se entiende por médicos generales en el campo de la hepatitis y la infección por VHC.

“Tratamiento,” “terapia,” “régimen,” “infección por VHC”, y términos relacionados se usan como se entiende por médicos generales en el campo de la hepatitis y de la infección por VHC.

10

Los compuestos de esta invención se dan generalmente como composiciones farmacéuticas que constan de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden contener excipientes convencionales.

15 Los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos vehículos convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables.

Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes incluyendo por ejemplo cápsulas, comprimidos pastillas, y polvos así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires, y soluciones. Las composiciones se fabrican usando técnicas de formulación comunes, y se usan excipientes (tales como aglutinantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) convencionales generalmente usados para composiciones. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17^a edición, 1985.

Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación y se prefieren composiciones que proporcionen de aproximadamente 1 a 1000 mg del ingrediente activo por dosis. Algunos
5 ejemplos de dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, y 1000 mg. Generalmente, otros agentes estarán presentes en un intervalo unitario similar a agentes de esa clase usados clínicamente. Típicamente, éste es 0,25-1000 mg/unidad.

10 Las composiciones líquidas están usualmente en intervalos de dosificación unitarios. Generalmente, la composición líquida estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, y 100 mg/ml. Generalmente, otros agentes estarán presentes en un intervalo unitario similar
15 a agentes de esa clase usados clínicamente. Típicamente, éste es 1-100 mg/ml.

La invención comprende todos los modos convencionales de administración; se prefieren procedimientos orales y parenterales.
20 Generalmente, el régimen de administración de dosis será similar al de otros agentes usados clínicamente. Típicamente, la dosis diaria será 1-100 mg/kg de peso corporal diariamente. Generalmente, se requiere más compuesto oralmente y menos parenteralmente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, se determinará por un médico usando juicio médico sólido.

La invención también comprende procedimientos en los que el compuesto se da en terapia de combinación. Es decir, el compuesto se puede usar en conjunción con, pero separadamente de, otros agentes útiles en tratar hepatitis e infección por VHC. En estos procedimientos de combinación, el compuesto se dará generalmente en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal diariamente en conjunción con otros agentes. Los otros agentes generalmente se darán en las cantidades usadas terapéuticamente. El régimen de administración de dosis específico, sin embargo, se determinará por un médico usando juicio médico sólido.

10

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

Tabla 2

Marca Comercial	Tipo de Inhibidor u Objetivo	Compañía Fuente
Omega IFN	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
BILN-2061	inhibidor de la serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
Summetrel	antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
Roferón A	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza
Pegasys	IFN- α 2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza
Pegasys y Ribavirina	IFN- α 2a PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza
CellCept	Inmunosupresor de IgG del VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza

Marca Comercial	Tipo de Inhibidor u Objetivo	Compañía Fuente
Wellferon	IFN- α n1 linfoblasto de	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido
Albuferón - α	IFN- α 2b de albúmina	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Levovirina	ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
IDN-6556	inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
IP-501	antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
Actimmune	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Infergen A	IFN alfacón-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
ISIS 14803	antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc., Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., Nueva York, NY
JTK-003	inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Pegasys y Ceplene	IFN- α 2a PEGilado/inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Ceplene	inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Civacir	inmunosupresor de IgG del VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Ratón, FL
Intrón A y Zadaxin	IFN- α 2b/ α 1-timostina	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Levovirina	inhibidor de IMPD	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Viramidina	Profármaco de Ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA

Marca Comercial	Tipo de Inhibidor u Objetivo	Compañía Fuente
Heptazima	ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
Intrón A	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón	IFN- α 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetrón	IFN- α 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Ribavirina	ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón/Ribavirina	IFN- α 2b PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Zadazim	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN- β 1a	Serono, Geneva, Suiza
IFN- β y EMZ701	IFN- β y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
Batabulina (T67)	inhibidor de β -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
Merimepodib (VX-497)	inhibidor de IMPDI	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Inhibidor de serina proteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
Omniferón	IFN- α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
XTL-6865 (XTL-002)	anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehoboth, Israel
VHC-796	Inhibidor de replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma

Marca Comercial	Tipo de Inhibidor u Objetivo	Compañía Fuente
NM-283	Inhibidor de Replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Inhibidor de Replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Inhibidor de Replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Inhibidor de Replicasa NS5B	Gilead
PSI 6130	Inhibidor de Replicasa NS5B	Roche
R1626	Inhibidor de Replicasa NS5B	Roche
SCH 503034	inhibidor de la serina proteasa	Schering Plough
NIM811	Inhibidor de la Ciclofilina	Novartis
Suvus	Azul de metileno	Bioenvision
Multiferón	IFN de larga duración	Viragen/Valentis
Actilón (CPG10101)	agonista de TLR9	Coley
Interferón- β	Interferón- β -1a	Serono
Zadaxin	Inmunomodulador	Sciclone
Compuestos y sales de pirazolopirimidina del documento WO- 2005047288 del 26 de mayo de 2005	Inhibidores del VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
2'C Metiladenosina	Inhibidor de Replicasa NS5B	Merck
GS-9132 (ACH-806)	Inhibidor del VHC	Achillion / Gilead

Será evidente para alguien experto en la técnica que la presente descripción no está limitada a los precedentes ejemplos ilustrativos, y que puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Se desea por lo tanto que los ejemplos se consideren

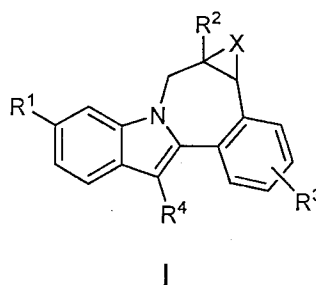
5 en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciéndose referencia

a las reivindicaciones adjuntas, más que a los ejemplos precedentes, y se desea por lo tanto que todos los cambios que vengan dentro del significado y del intervalo de equivalencia de las reivindicaciones estén abarcados en éstas.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula I



10 en la que:

R¹ es CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;

R² es furanilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo,
15 oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, o tetrazolilo; y R² está sustituido con 1
sustituyente seleccionado del grupo constituido por cicloalquilo,
tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, fenilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinonilo,
bencimidazolilo, piperidinilo sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo, y piridinilo
sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo; y R² está sustituido con 1 sustituyente
20 seleccionado de CO₂R⁵, CON(R¹²)₂, y COR¹³; y R² está sustituido con 0-1
sustituyentes seleccionados de oxo, amino, alquilo, y haloalquilo;

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

R^4 es cicloalquilo;

5 R^5 es hidrógeno o alquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, alquil-SO₂, cicloalquil-SO₂, haloalquil-SO₂, (R⁹)(R¹⁰)NSO₂, o (R¹¹)SO₂;

10 R^7 es hidrógeno o alquilo;

R^8 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alquil-SO₂, cicloalquil-SO₂, haloalquil-SO₂, aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo, o piridinilo;

15

R^9 es hidrógeno o alquilo;

R^{10} es hidrógeno o alquilo;

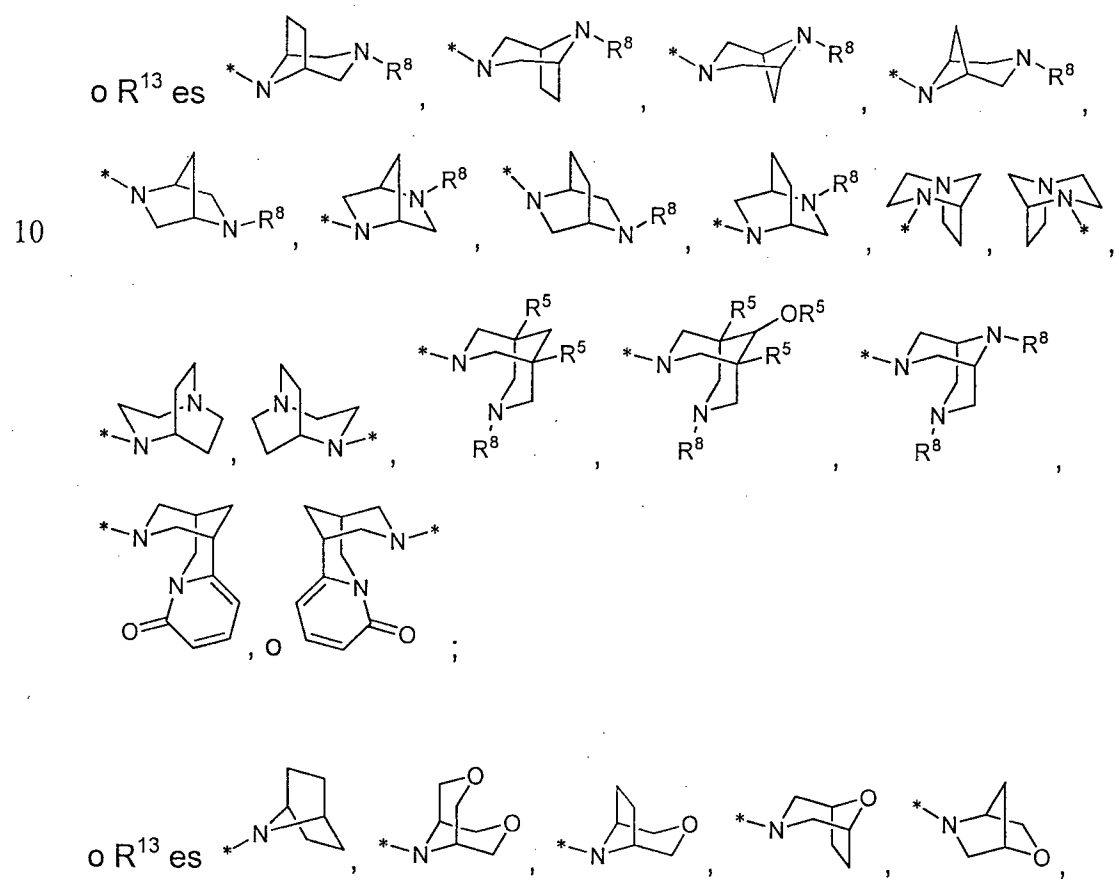
20

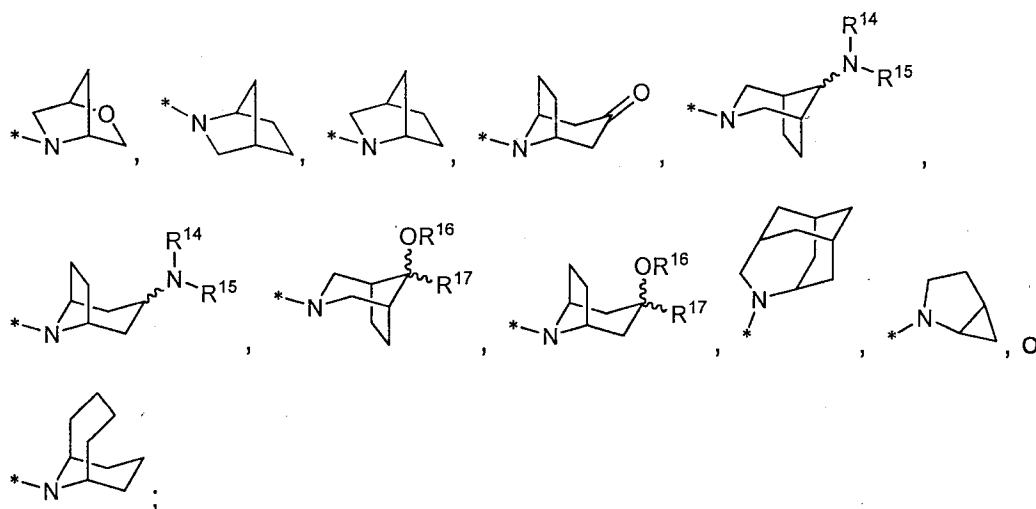
R^{11} es azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo;

25 R^{12} es hidrógeno, alquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo,

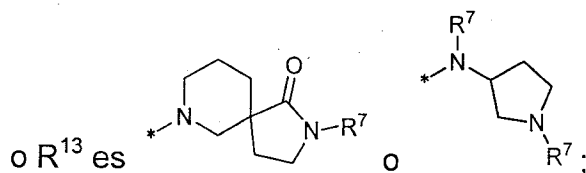
(dialquilamino)alquilo, o (R¹¹)alquilo;

R¹³ es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3
 5 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, R¹¹, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (R¹¹)alquilo, o CO₂R⁵;





- 5 o R^{13} es una [4.3.0] diamina bicíclica o una [3.3.0] diamina bicíclica unida al carbonilo a través de un nitrógeno, y está sustituida con 0-2 R^8 sustituyentes;



- 10 R^{14} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, o bencilo;

R^{15} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, o bencilo;

15

o $NR^{14}R^{15}$ tomado conjuntamente es azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-(alquil)piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homopiperidinilo, u homomorfolinilo;

R^{16} es hidrógeno o alquilo;

R^{17} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo; y

5

X es metileno, un enlace, o está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que:

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

R^2 is pirazolilo, isoxazolilo, o imidazolilo, y está sustituido con 1 sustituyente
15 seleccionado del grupo constituido por cicloalquilo, tetrahidropiranilo, fenilo,
pirimidinilo, pirazinilo, piridinonilo, bencimidazolilo, piperidinilo sustituido con 1
sustituyente alquilo, y piridinilo sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo; y R^2 está
sustituido con 1 sustituyente seleccionado de CO_2R^5 , $CON(R^{12})_2$, y COR^{13} ; y R^2
está sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo;

20

R^3 es alcoxi;

R^4 es cicloalquilo;

25 R^5 es hidrógeno o alquilo;

R^6 es alquil-SO₂, cicloalquil-SO₂, o (R⁹)(R¹⁰)NSO₂;

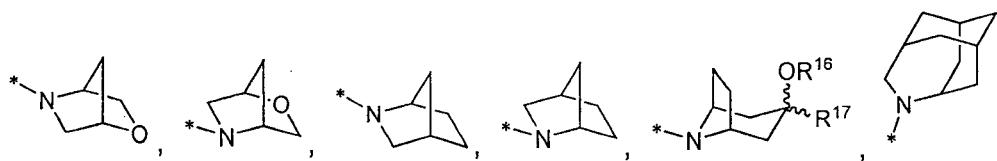
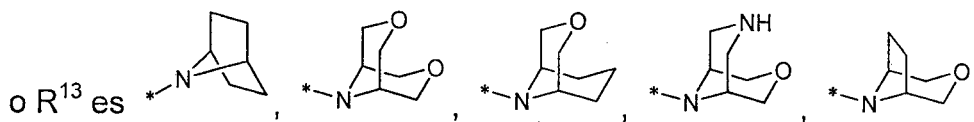
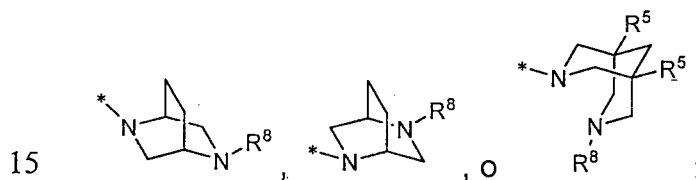
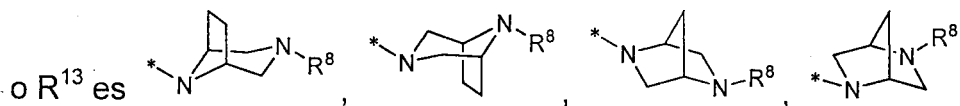
R^7 es hidrógeno;

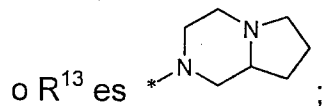
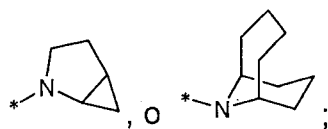
5

R^8 es hidrógeno, alquilo, o (cicloalquil)alquilo;

R^{12} es alquilo o alcoxialquilo;

- 10 R^{13} es azetidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperazino, u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, cicloalquilo, o alcoxialquilo;





5 R^{16} es hidrógeno;

R^{17} es alquilo; y

X es un enlace;

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 2 en el que:

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

R^2 is pirazolilo, isoxazolilo, o imidazolilo, y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, tetrahidropiranilo, fenilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinonilo, bencimidazolilo, N-metilpiperidinilo, piridinilo o
20 metilpiridinilo; y R^2 está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de CO_2R^5 , $CON(R^{12})_2$, y COR^{13} ; y R^2 está sustituido con 0-1 sustituyentes metilo;

R^3 es metoxi;

R⁴ es ciclohexilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

5

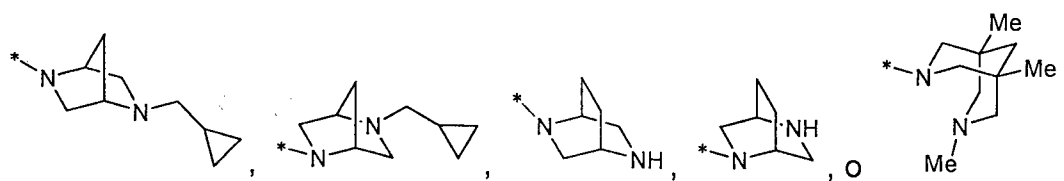
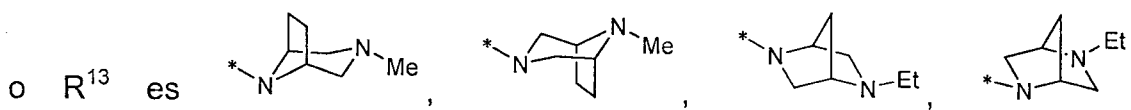
R⁶ es isopropil-SO₂, isobutil-SO₂, ciclopropil-SO₂, o Me₂NSO₂;

R⁷ es hidrógeno;

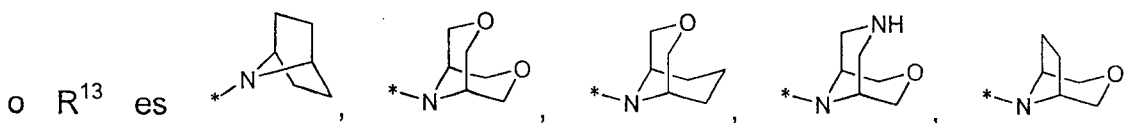
10 R⁸ es hidrógeno, metilo, etilo, o (ciclopropil)metilo;

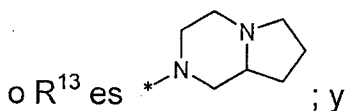
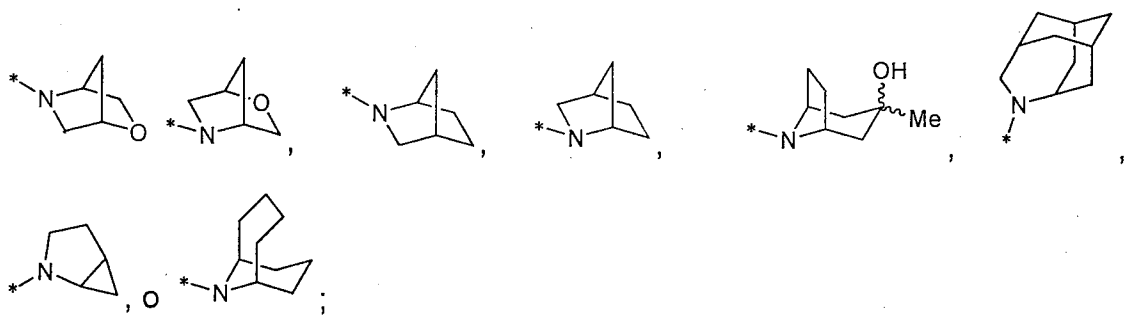
R¹² is isopropilo o metoxietilo;

R¹³ es difluoroazetidínilo, difluoropiperidínilo, metilpiperazinilo,
15 ciclopentilpiperazinilo, trimetilopiperazinilo, morfolínilo, dimetilmorfolínilo,
(metoximetil)morfolínilo, N-metilhomopiperazinilo, u homomorfolínilo;



20





5

X es un enlace;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 4. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que:

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

15 R^2 es furanilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, o tetrazolilo; y R^2 está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de cicloalquilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo, y piridinilo sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo; y R^2 está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de CO_2R^5 , $CON(R^{12})_2$, y COR^{13} ; y R^2 está sustituido con 0-1 sustituyentes
20 seleccionados de oxo, amino, alquilo, y haloalquilo;

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

R^4 es cicloalquilo;

5 R^5 es hidrógeno o alquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, alquil-SO₂, cicloalquil-SO₂, haloalquil-SO₂, (R⁹)(R¹⁰)NSO₂, o (R¹¹)SO₂;

10 R^7 es hidrógeno o alquilo;

R^8 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alquil-SO₂, cicloalquil-SO₂, haloalquil-SO₂, aminocarbonilo, (alquilamino)carbonilo, (dialquilamino)carbonilo, bencilo, benciloxicarbonilo, o piridinilo;

15

R^9 es hidrógeno o alquilo;

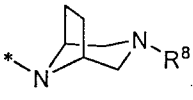
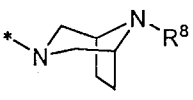
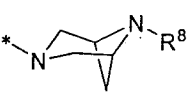
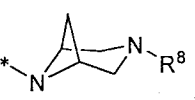
R^{10} es hidrógeno o alquilo;

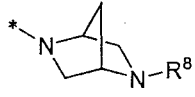
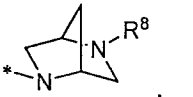
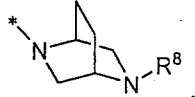
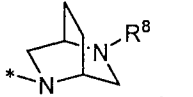
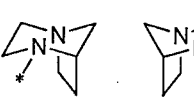
20

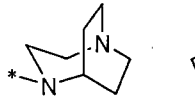
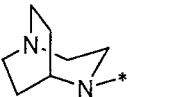
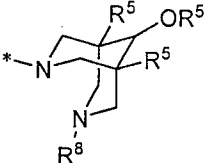
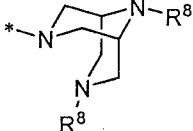
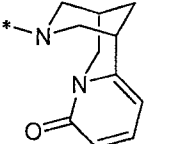
R^{11} es azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-1 sustituyentes alquilo;

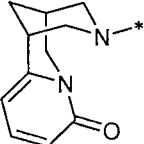
25 R^{12} es hidrógeno, alquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo,

R¹³ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino, homopiperazino, u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de alquilo, alcóxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, R¹¹, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (R¹¹)alquilo, o CO₂R⁵;

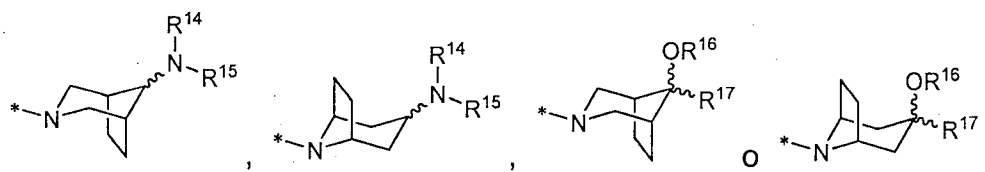
O R^{13} es
 




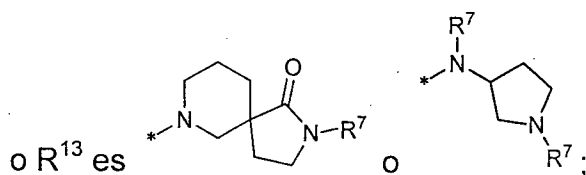


o R^{13} es , , , , 



o R^{13} es una [4.3.0] diamina bicíclica o una [3.3.0] diamina bicíclica unida al carbonilo a través de un nitrógeno, y está sustituida con 0-2 R^8 sustituyentes;

5



R^{14} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, o bencilo;

10

R^{15} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, o bencilo;

o $NR^{14}R^{15}$ tomado conjuntamente es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-(alquil)piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homopiperidinilo, u homomorfolinilo;

15

R^{16} es hidrógeno o alquilo;

20 R^{17} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo; y

X es metileno, un enlace, o está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es CONR^6R^7 ; R^6 es alquil- SO_2 , cicloalquil- SO_2 , haloalquil- SO_2 , $(\text{R}^9)_2\text{NSO}_2$, o $(\text{R}^{10})\text{SO}_2$; y R^7 es hidrógeno.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es pirazolilo sustituido
10 con 1 sustituyente seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, N-alquilpiperidin-4-ilo, 3-alquilpiridin-4-ilo, y tetrahidropiran-4-ilo, 1 sustituyente seleccionado de $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ y COR^{13} , y 1 sustituyente alquilo.
7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es hidrógeno.
- 15 8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es metoxi.
9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es ciclohexilo.
- 20 10. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es un enlace.
11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por
- 25 6-[1-ciclobutil-4-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-

ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepina-10-carboxamida;

6-[1-ciclobutil-4-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepina-10-carboxamida;

6-[1-ciclobutil-4-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepina-10-carboxamida;

6-[1-ciclobutil-4-[(2S)-2-(metoximetil)-4-morfolinil]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepina-10-carboxamida;

6-[1-ciclobutil-4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepina-10-carboxamida;

6-[1-ciclobutil-4-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepina-10-carboxamida;

6-[1-ciclobutil-4-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-3-metil-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-

a][2]benzacepina-10-carboxamida;

6-[1-ciclobutil-3-metil-4-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepina-10-carboxamida;

5

13-ciclohexil-6-[1-ciclopropil-3-(1-metiletil)-4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetil-1-piperazinil]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepina-10-carboxamida;

10 6-[1-ciclobutil-4-[(2R)-2-(metoximetil)-4-morfolinil]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepina-10-carboxamida;

15 6-[1-ciclobutil-4-[(1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepina-10-carboxamida;

20 6-[1-ciclobutil-4-[(1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-metil-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepina-10-carboxamida;

6-[1-ciclobutil-4-[(1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-metil-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepina-10-carboxamida;

25

6-[1-ciclobutil-4-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-1H-pirazol-5-il]-
13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-
a][2]benzacepina-10-carboxamida;

- 5 6-[1-ciclobutil-3-metil-4-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-1H-
pirazol-5-il]-13-ciclohexil-N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metoxi-7H-indolo[2,1-
a][2]benzacepina-10-carboxamida;

- 10 6-[1-ciclobutil-3-metil-4-[(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-1H-
pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-indolo[2,1-
a][2]benzacepina-10-carboxamida; y

- 15 6-[1-ciclobutil-3-metil-4-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-
il]carbonil]-1H-pirazol-5-il]-13-ciclohexil-3-metoxi-N-[(1-metiletil)sulfonil]-7H-
indolo[2,1-a][2]benzacepina-10-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o
20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo
farmacéuticamente aceptable.

13. La composición de la reivindicación 12 que comprende adicionalmente al
menos un compuesto adicional que tiene beneficios terapéuticos para VHC en
25 la que el compuesto está seleccionado del grupo constituido por interferones,

ciclosporinas, interleucinas, inhibidores de metaloproteasa del VHC, inhibidores de serina proteasa del VHC, inhibidores de polimerasa del VHC, inhibidores de helicasa del VHC, inhibidores de proteína NS4B del VHC, inhibidores de entrada del VHC, inhibidores de ensamblaje del VHC, inhibidores de salida del VHC, inhibidores de proteína NS5A del VHC, inhibidores de proteína NS5B del VHC, e inhibidores de replicón del VHC.

14. Un procedimiento de tratar infección por hepatitis C que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 a un paciente.

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

RESUMEN

La invención comprende compuestos de fórmula I así como composiciones y procedimientos de uso de los compuestos. Los compuestos
5 tienen actividad contra el virus de la hepatitis C (VHC) y son útiles en el tratamiento de aquellos infectados por VHC.

Handwritten signature

PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
SALLY B. HANSEN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE:
SALLY B. HANSEN, NOTARIO

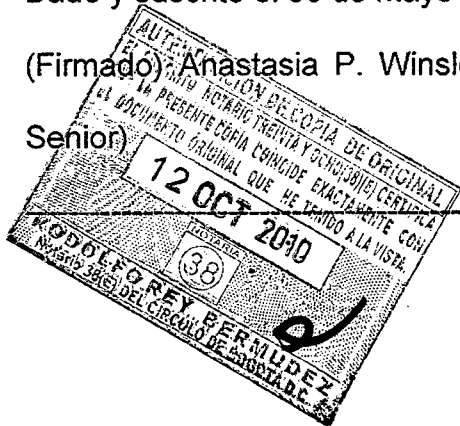
CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 28 DE JUNIO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A295716
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)



Handwritten signature of Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
SEGÚN RESOLUCIÓN N° 034 DE ENERO 11 DE 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

[Aparece sello realzado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

Jaime A. Garavito B.

Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia



Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

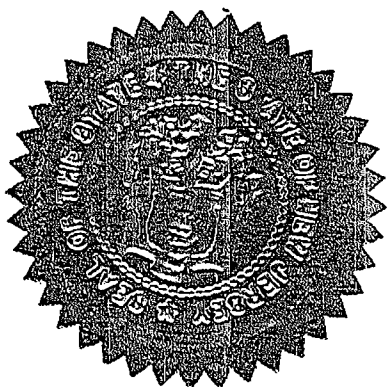
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

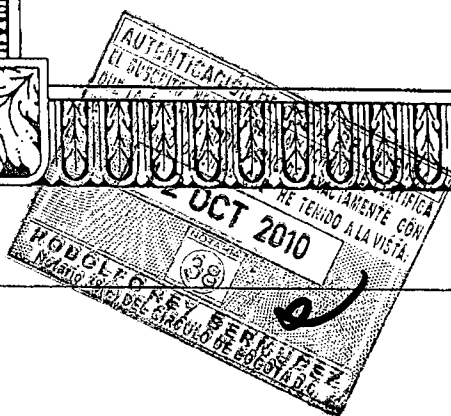
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SALLY B HANSEN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SALLY B HANSEN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A295716
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow



POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

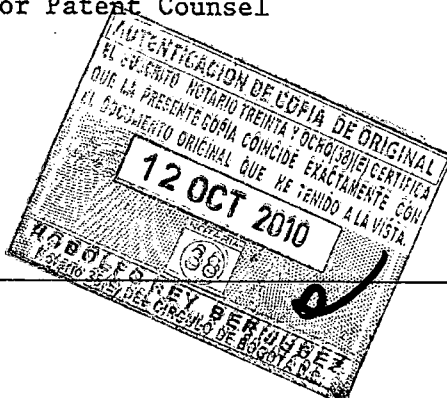
Done and subscribed in

On the 30 day of May of 2007

Signature of the person Issuing the Power

Anastasia P. Winslow

Anastasia P. Winslow
Senior Patent Counsel



PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseññas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 30 day of May
2007, the undersigned Notary

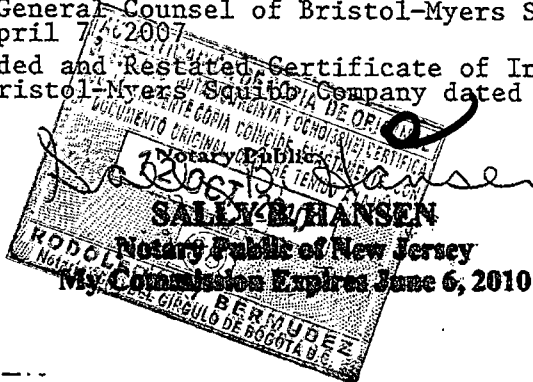
CERTIFIES

1. That Name of the person issuing the power
Anastasia P. Winslow
of legal age and domiciled in
Princeton, NJ USA
Address, city, state, country
set his hand on the foregoing document.
2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantor has executed the foregoing document as
Senior Patent Counsel
Position of the person issuing the Power
of the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
4. That the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
having its home office in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.
6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:
(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)
Certification executed by Sr. Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company on April 7, 2007
- Amended and Restated Certificate of Incorporation of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

**CERTIFICACION NOTARIAL**

A los 30 días del mes de mayo
de 2007, el suscrito Notario

DA FE

- 1 Que Anastasia P. Winslow
mayor y domiciliado en Princeton, NJ
Estados Unidos de América
suscrió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
- 3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
Abogados de Patentes Senior
de la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
- 4 Que la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
con sede en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

- 5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:
- Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.
- Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado el 4 de mayo de 2005.

El Notario Público



No. 10-134256-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 18:10:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 441

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐