

PCT
A

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

BT
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-160463-00000-0000
Fecha: 2010-12-21 16:52:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 168

21. EXPEDIENTE No.

10-160463

54. TÍTULO "DERIVADOS DE INDOL MACROCÍCLICOS
ÚTILES COMO INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 513/18

71. SOLICITANTE TIBOTEC PHARMACEUTICALS

DOMICILIO COUNTY CORK, IRLANDA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

(FORMA P 10)

Poder
08-02-2011

Con 6 folios
28-12-2010

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160463- -00000-0000

Fecha: 2010-12-21 16:52:37
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 168FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

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

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: TIBOTEC PHARMACEUTICALS

Dirección: Eastgate Village, Eastgate Little
Island, County Cork, Irlanda.Nacionalidad o Domicilio: County Cork,
Irlanda.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: VENDEVILLE, Sandrine, Marie, Hélène; RABOISSON, Pierre,
Jean-Marie, Bernard; LIN, Tse-I.Dirección: c/o Tibotec-Virco Virology BVBA, Generaal De Wittelaan L11B3,
B-2800 Mechelen.

Nacionalidad o Domicilio: Bélgica.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/004942

Fecha: 08/07/09

Publicación Internacional No. WO 2010/003658 A1

Fecha: 14/01/10

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE INDOL MACROCÍCLICOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DEL
VIRUS DE LA HEPATITIS C"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 513/18

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

EP

EP

(32) Fecha

08/07/08

11/07/08

04/08/08

(31) Número de Solicitud

08159965.6

08160254.2

08161743.3

⑨

Comprobante de Pago No. 10-96.719

Fecha: 16 de Noviembre de 2010

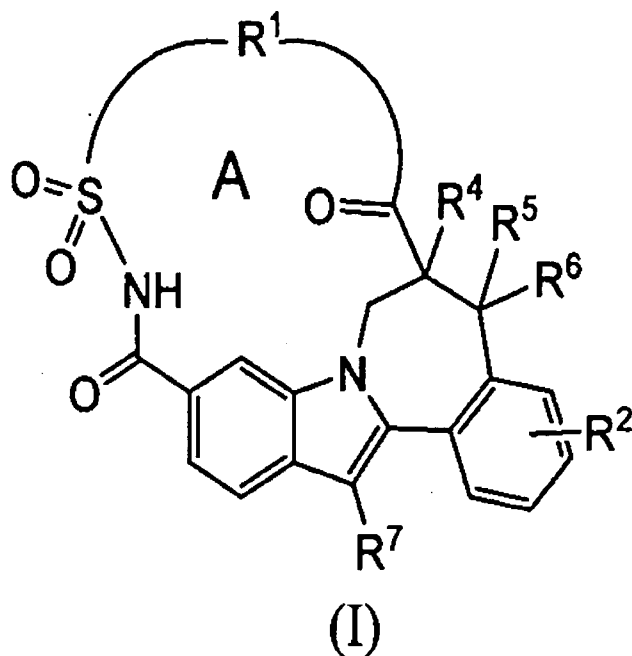
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones. (Declaración bajo las Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii) que acreditan el traspaso de los inventores al solicitante)
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 96,719
FECHA : NOVIEMBRE 16 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160463- -00000-0000

Fecha: 2010-12-21 16:52:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 168

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	383447106	16/11/2010	27,050,000.00

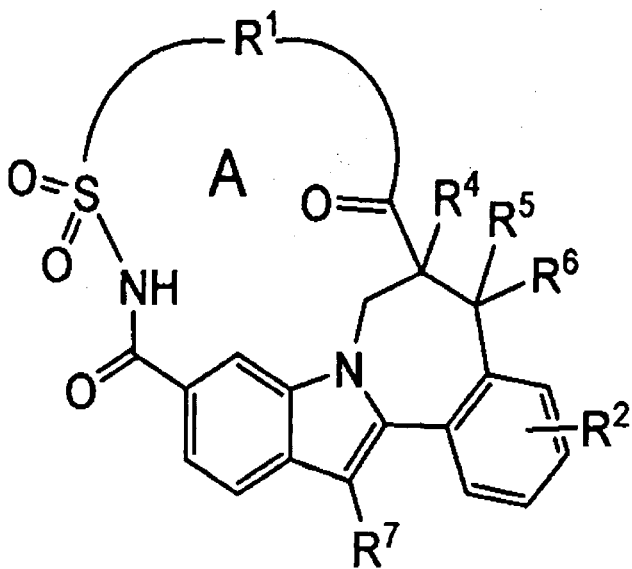
***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



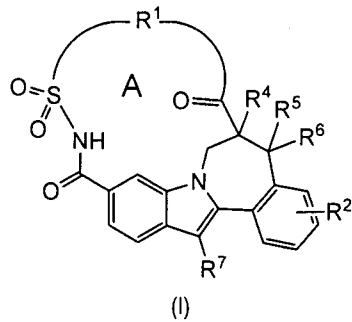
(I)

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 513/18	
(22) Fecha de solicitud: 21-12-10		(71) Solicitante(s): TIBOTEC PHARMACEUTICALS	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	08159965.6	08-07-08	EP
	08160254.2	11-07-08	EP
	08161743.3	04-08-08	EP
		(72) Inventor(es): VENDEVILLE, Sandrine, Marie, Hélène; RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard y LIN, Tse-I.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-02-11		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 14-01-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 08-07-09		N° publicación: WO 2010/003658 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2009/004942			
(54) Título: DERIVADOS DE INDOL MACROCÍCLICOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C			

Resumen - Reivindicación(es):

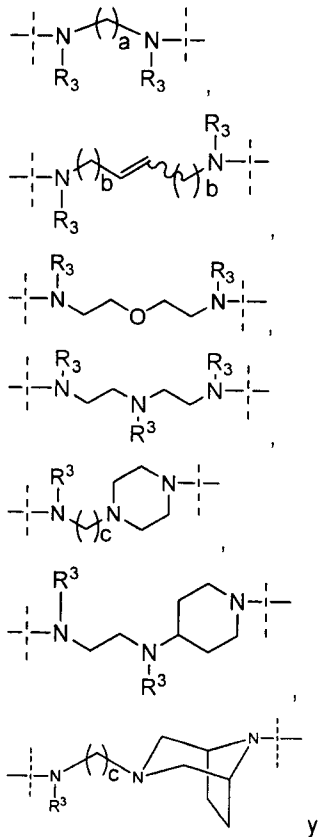
Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula (I):



incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas, y los N-óxidos, sales, hidratos y solvatos de dicho compuesto, en donde:

– R¹ es una cadena bivalente seleccionada de:





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 21-12-10

(51) Clasificación Internacional: C07D 513/18

(71) Solicitante(s): **TIBOTEC PHARMACEUTICALS**

(72) Inventor(es): VENDEVILLE, Sandrine, Marie, Hélène; RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard y LIN, Tse-I.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	08159965.6	08-07-08	EP
	08160254.2	11-07-08	EP
	08161743.3	04-08-08	EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-02-11

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **14-01-10**

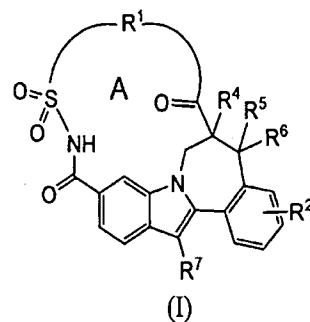
Fecha de presentación de la solicitud: 08-07-09

N° publicación: **WO 2010/003658 A1**

No. de solicitud: **PCT/EP2009/004942**

(54) Título: **DERIVADOS DE INDOL MACROCÍCLICOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C**

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 21-12-10	
(51) Clasificación Internacional: C07D 513/18			
(71) Solicitante(s): TIBOTEC PHARMACEUTICALS			
(72) Inventor(es): VENDEVILLE, Sandrine, Marie, Hélène; RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard y LIN, Tse-l.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	08159965.6	08-07-08	EP
	08160254.2	11-07-08	EP
	08161743.3	04-08-08	EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-02-11		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 14-01-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 08-07-09		No. Publicación : WO 2010/003658 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2009/004942			

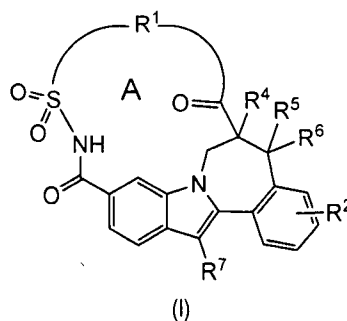


(54) Título: **DERIVADOS DE INDOL MACROCÍCLICOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C**

(57) Resumen:

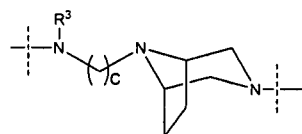
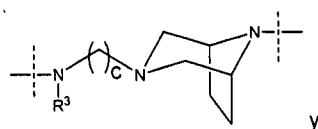
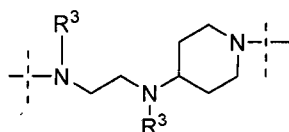
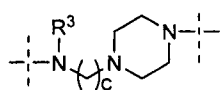
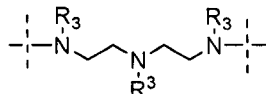
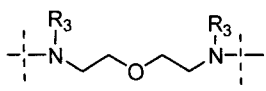
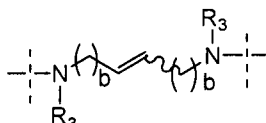
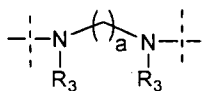
Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula (I):



incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas, y los N-óxidos, sales, hidratos y solvatos de dicho compuesto, en donde:

- R¹ es una cadena bivalente seleccionada de:



- cada R³ se selecciona independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquiloC₁₋₄ y cicloalquiloC₃₋₅;
- a es 3, 4, 5 ó 6;
- cada b es independientemente 1 ó 2;
- c es 1 ó 2;
- el macrociclo A tiene entre 14 y 18 átomos miembro, en particular el macrociclo A tiene 17 ó 18 átomos miembro;
- cada R² es independientemente hidrógeno, halo o alcoxiC₁₋₄;
- R⁴ y R⁵ son hidrógeno, o R⁴ y R⁵ juntos forman un enlace doble o un grupo metileno para formar un ciclopropilo fusionado;
- R⁶ es hidrógeno o metilo; y
- R⁷ es un cicloalquiloC₃₋₇ opcionalmente sustituido con halo.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference TIP 189 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2009/004942	International filing date (day/month/year) 08/07/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/07/2008
Applicant TIBOTEC PHARMACEUTICALS		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/004942

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D513/18 C07D515/18 A61K31/55 A61P31/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI, Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/140200 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; GENTLES ROBERT G [US]; DING MIN [US]; HE) 6 December 2007 (2007-12-06) claim 1 -----	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 September 2009

Date of mailing of the international search report

10/09/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,

Authorized officer

Hackling Michael

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/004942

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007140200 A	06-12-2007	US 2007275930 A1	29-11-2007



(51) International Patent Classification:

C07D 513/18 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
C07D 515/18 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/004942

(22) International Filing Date:

8 July 2009 (08.07.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08159965.6	8 July 2008 (08.07.2008)	EP
08160254.2	11 July 2008 (11.07.2008)	EP
08161743.3	4 August 2008 (04.08.2008)	EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **TIBOTEC PHARMACEUTICALS** [IE/IE]; Eastgate Village, Eastgate Little Island, County Cork (IE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **VENDEVILLE, Sandrine, Marie, Hélène** [FR/BE]; c/o Tibotec-Virco Virology BVBA, Generaal De Wittelaan L11B3, B-2800 Mechelen (BE). **RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard** [FR/BE]; c/o Tibotec-Virco Virology BVBA, Generaal De Wittelaan L11B3, B-2800 Mechelen (BE). **LIN, Tse-I** [DE/BE]; c/o Tibotec-Virco Virology BVBA, Generaal De Wittelaan L11B3, B-2800 Mechelen (BE).

(74) Agent: **DAELEMANS, Frank**; Tibotec-Virco Comm. VA, J&J Patent Law Department, Generaal De Wittelaan L 11B 3, B-2800 Mechelen (BE).

(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, CL, 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, PE, 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, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

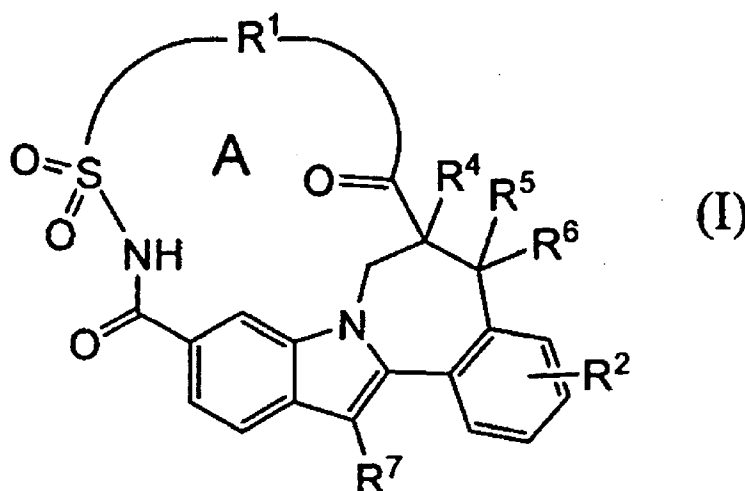
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

(54) Title: MACROCYCLIC INDOLE DERIVATIVES USEFUL AS HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS



(57) Abstract: Inhibitors of HCV replication of formula (I) including stereochemically isomeric forms, and salts, hydrates, solvates thereof, wherein R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ have the meaning defined in the claims. The present invention also relates to processes for preparing said compounds, pharmaceutical compositions containing them and their use in HCV therapy.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2009/004942

International filing date (day/month/year)
08.07.2009

Priority date (day/month/year)
08.07.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D513/18 C07D515/18 A61K31/55 A61P31/14

Applicant
TIBOTEC PHARMACEUTICALS

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Hacking, Michiel

Telephone No. +31 70 340-4609



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2009/004942

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

12

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V.

Reference is made to the following document; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1 WO2007/140200 A2

1. Novelty (Article 33(2) PCT)

The present application meets the requirements of Article 33(1) PCT because the subject-matter of claims 1-14 is new within the meaning of Article 33(2) PCT. Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses (page 3) a class of compounds, from which the subject-matter of claim 1-14 differs in that the derivatives described do not form macrocycles between the indole and the 7 membered ring. Since the compound claims 1-8 of the present application are novel, the compositions and uses derived from these compounds are also novel.

2. Inventive step (Article 33(3) PCT)

The present application meets the requirements of Article 33(1) PCT because the subject-matter of claims 1-14 is inventive within the meaning of Article 33(3) PCT. Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses (page 3) a class of compounds, from which the subject-matter of claim 1-14 differs in that the derivatives described do not form macrocycles between the indole and the 7 membered ring. The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing an alternative indolobenzazepine for the use as an (hepatitis C) medicament. Although similar (cyclopropyl fused) indolobenzazepines are known, the choice of a macrocyclic structures over ring open structures is not an obvious one to a person skilled in the art and therefore the solution proposed in claims 1-14 of the present application can be considered to involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

3 Industrial applicability

The Subject matter of claims 1-14 of the present application is considered to be industrially applicable.

4 Clarity

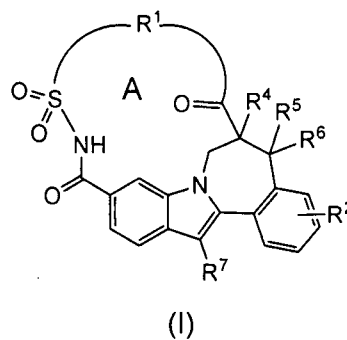
The subject matter of claims 12 and 13 is unclear. Claim 9, 10 and 11 are independent claims. Claims 12 and 13 refer to different independent claims.

DERIVADOS DE INDOL MACROCÍCLICOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Inhibidores de la replicación del HCV de fórmula (I)



10 incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas, y las sales, hidratos y solvatos de dichos inhibidores, en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado definido en las reivindicaciones.

La presente invención también se refiere a procesos para preparar dichos
15 compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la terapia contra el HCV.

DERIVADOS DE INDOL MACROCÍCLICOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Campo de la invención

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

10 Antecedentes de la invención

- El virus de la hepatitis C es la causa principal de la enfermedad hepática crónica en todo el mundo y se ha convertido en el centro de considerable investigación médica. El HCV es un miembro de la familia *Flaviviridae* de virus del género *hepacivirus* y está estrechamente relacionado con el género *flavivirus*, el cual
- 15 incluye varios virus implicados en enfermedades humanas, tales como el virus del dengue y el virus de la fiebre amarilla, y con la familia animal *pestivirus*, la cual incluye el virus de la diarrea viral bovina (BVDV). El HCV es un virus de ARN de cadena simple en sentido positivo, con un genoma de aproximadamente 9.600 bases. El genoma comprende regiones no traducidas 5' y 3' que adoptan
- 20 estructuras secundarias de ARN, y un marco de lectura abierto central que codifica una única poliproteína de aproximadamente 3.010–3.030 aminoácidos. La poliproteína codifica diez productos génicos, que son generados a partir de la poliproteína precursora por una serie orquestada de escisiones endoproteolíticas co- y post-translacionales mediadas por proteasas tanto huésped como virales.
- 25 Las proteínas estructurales virales incluyen la proteína de nucleocápside central, y dos glucoproteínas de sobre, E1 y E2. Las proteínas no estructurales (NS) codifican algunas funciones enzimáticas virales esenciales (helicasa, polimerasa,

proteasa), así como proteínas de función desconocida. La replicación del genoma viral es mediado por una polimerasa de ARN dependiente del ARN, codificada por la proteína no estructural 5b (NS5B). Además de la polimerasa, se ha demostrado que las funciones de la helicasa y la proteasa viral, ambas codificadas en la

5 proteína bifuncional NS3, son esenciales para la replicación del ARN del HCV. Además de la serina proteasa NS3, el HCV también codifica una metaloproteinasa en la región NS2.

El HCV se replica preferentemente en los hepatocitos pero no es directamente

10 citopático, lo cual conduce a una infección persistente. En particular, la falta de una respuesta vigorosa de los linfocitos T y la alta propensión del virus a mutar parecen promover un alto índice de infección crónica. Existen 6 genotipos principales del HCV y más de 50 subtipos, los cuales tienen diferente distribución geográfica. El HCV tipo 1 es el genotipo predominante en los EE.UU. y Europa.

15 Por ejemplo, el HCV tipo 1 es responsable del 70 al 75% de todas las infecciones por HCV en los Estados Unidos. La extensa heterogeneidad genética del HCV tiene importantes implicancias diagnósticas y clínicas, que tal vez expliquen las dificultades para desarrollar una vacuna y la falta de respuesta a la terapia. Se estima que 170 millones de personas en todo el mundo están infectadas con el

20 virus de la hepatitis C (HCV). Luego de la infección aguda inicial, la mayoría de los individuos infectados desarrolla hepatitis crónica, la cual puede progresar y convertirse en fibrosis hepática, que lleva a la cirrosis, a la enfermedad hepática en estadio terminal y al HCC (carcinoma hepatocelular) (*National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis*

25 *C. Hepatology*, 36, 5 Suppl. S3–S20, 2002). La cirrosis hepática debida a la infección por el HCV es responsable de aproximadamente 10.000 muertes por año en los EE.UU. solamente, y es la principal causa de trasplante de hígado. La

AB

- transmisión del HCV puede producirse a través del contacto con sangre o productos sanguíneos contaminados, por ejemplo luego de una transfusión de sangre o el uso de drogas por vía intravenosa. La introducción de análisis de diagnóstico usados en el estudio de la sangre ha disminuido la tendencia en la
- 5 incidencia del HVC post-transfusión. Sin embargo, dada la lenta progresión hacia la enfermedad hepática en estadio terminal, las infecciones existentes seguirán presentando una seria carga médica y económica durante décadas (Kim, W. R. *Hepatology*, 36, 5 Suppl. S30–S34, 2002).
- 10 Las terapias actuales contra el HCV se basan en interferón alfa (pegilado) (IFN- α) en combinación con ribavirina. Esta terapia de combinación proporciona una sostenida respuesta virológica en más del 40% de los pacientes infectados con los virus del genotipo 1 y en aproximadamente el 80% de aquellos infectados con los genotipos 2 y 3. Además de la limitada eficacia contra el HCV tipo 1, la terapia
- 15 de combinación tiene significativos efectos colaterales y es poco tolerada en muchos pacientes. Por ejemplo, en los ensayos para el registro del interferón pegilado y la ribavirina, se produjeron significativos efectos colaterales tras la discontinuación del tratamiento en aproximadamente 10 al 14% de los pacientes. Los principales efectos colaterales de la terapia de combinación incluyen
- 20 síntomas tipo influenza, anormalidades hematológicas y síntomas neuropsiquiátricos. El desarrollo de tratamientos más efectivos, convenientes y tolerados constituye una importante meta de la salud pública. Por lo tanto, el tratamiento de esta enfermedad crónica es una necesidad clínica insatisfecha, ya que la terapia actual sólo es parcialmente efectiva y está limitada por efectos
- 25 colaterales indeseables.

Un área de particular interés ha sido la búsqueda de inhibidores de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5b (RdRp). No existen homólogos estructurales cercanos de esta polimerasa dentro de la célula huésped no infectada, y el descubrimiento de inhibidores de dicha polimerasa proporcionaría un modo de acción más específico. Los inhibidores que se están investigando actualmente se pueden clasificar como inhibidores nucleósidos (NI) o inhibidores no nucleósidos (NNI). Los NI compiten directamente con los sustratos nucleótidos por la unión a sitios activos altamente conservados. Se puede lograr mayor especificidad mediante los NNI, que pueden interactuar fuera del sitio activo altamente conservado en un sitio alostérico único común solamente a polimerasas estructuralmente relacionadas.

Se han descrito derivados de indol para la actividad inhibitoria del HCV. WO 2007/092000 revela derivados de indol tetracíclicos como inhibidores de NS5B del HCV para el tratamiento y/o la prevención de la infección por HCV. US 2008/0146537 revela inhibidores de NS5B del HCV de indolobenzacepina fusionada a ciclopropilo. WO 2008/075103 revela derivados de indol macrocíclicos útiles para el tratamiento o la prevención de la infección por el virus de la hepatitis C.

20

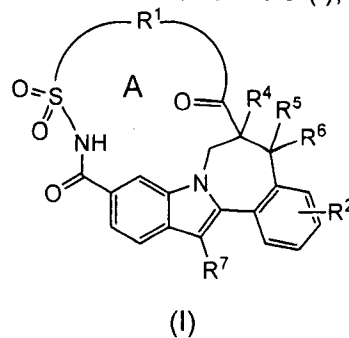
Hasta la fecha, los ensayos clínicos preliminares han tenido como resultado una alta tasa de fracasos, lo cual destaca la necesidad de buscar nuevos inhibidores de NS5b. Hay una gran necesidad médica de un tratamiento seguro y efectivo contra el HCV. Dichos inhibidores del HCV pueden superar las desventajas de la actual terapia para el HCV, tales como efectos colaterales, eficacia limitada, la aparición de resistencia y fracasos en cuanto al cumplimiento, así como mejorar la respuesta viral sostenida. En particular, se requieren compuestos terapéuticos

que tengan buena biodisponibilidad y un perfil farmacocinético y metabólico favorable.

Síntesis de la invención

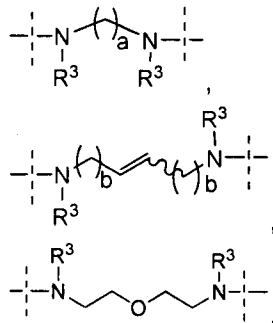
- 5 Se ha descubierto que ciertos derivados de indol macrocíclicos exhiben actividad antiviral en sujetos infectados con el HCV, con útiles propiedades respecto de uno o varios de los siguientes parámetros: eficacia antiviral, un favorable perfil mutante, ausencia de toxicidad, un favorable perfil farmacocinético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

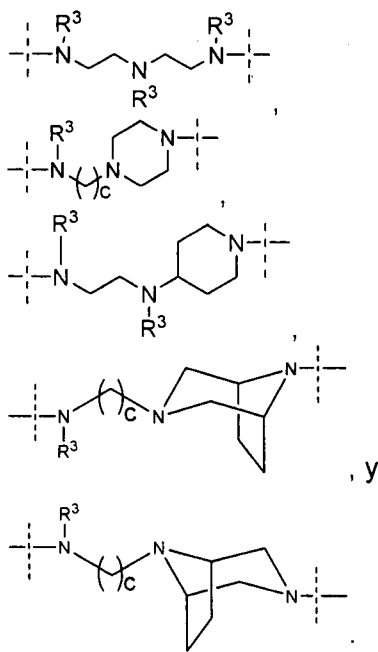
La presente invención se refiere a inhibidores de la replicación del HCV, los cuales se pueden representar mediante la fórmula (I),



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

- **R¹** es una cadena bivalente seleccionada de:





5

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

La invención se refiere además a métodos para preparar los compuestos de fórmula (I), incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas, y los *N*-
20 óxidos, aminas cuaternarias, complejos de metales, sales, hidratos o solvatos de

dichos compuestos, sus intermediarios, y el uso de los intermediarios en la preparación de los compuestos de fórmula (I).

- La invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) *per se*, incluyendo las
- 5 formas estereoquímicamente isoméricas, y los *N*-óxidos, aminas cuaternarias, complejos de metales, sales, hidratos o solvatos de dichos compuestos, para usar como medicamentos. La invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) *per se*, incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas, y los *N*-óxidos, aminas cuaternarias, complejos de metales, sales, hidratos o solvatos de dichos
- 10 compuestos, para tratar la hepatitis C. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden un portador y una cantidad antiviralmente efectiva de un compuesto de fórmula (I) según se especifica en la presente. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender combinaciones de los compuestos antes mencionados con otros agentes contra el HCV. Las
- 15 composiciones farmacéuticas pueden comprender combinaciones de los compuestos antes mencionados con agentes contra el VIH. La invención además se refiere a las composiciones farmacéuticas antes mencionadas para administrar a un sujeto que sufre de una infección por HCV.
- 20 La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), incluyendo formas estereoquímicamente isoméricas, o *N*-óxidos, aminas cuaternarias, complejos de metales, sales, hidratos o solvatos de dicho compuesto, para la elaboración de un medicamento para inhibir la replicación del HCV. La invención además se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), incluyendo formas
- 25 estereoquímicamente isoméricas, o *N*-óxidos, aminas cuaternarias, complejos de metales, sales, hidratos o solvatos de dicho compuesto, para la elaboración de un medicamento para prevenir o tratar afecciones asociadas con el HCV. La

invención asimismo se refiere a un método para inhibir la replicación del HCV en un animal de sangre caliente, donde dicho método comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas, o los *N*-óxidos, aminas cuaternarias, complejos de metales, sales, hidratos o solvatos de dicho compuesto. La invención también se refiere a un método para prevenir o tratar afecciones asociadas con el HCV en un animal de sangre caliente, donde dicho método comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas, o los *N*-óxidos, aminas cuaternarias, complejos de metales, sales, hidratos o solvatos de dicho compuesto.

Descripción detallada

La presente invención se describirá en mayor detalle a continuación. En los siguientes pasajes, se definen diferentes aspectos o formas de realización de la invención más detalladamente. Cada aspecto o forma de realización así definida se puede combinar con cualquier otro aspecto o forma de realización, a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa se puede combinar con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas para formular una forma de realización particular.

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

A los fines de la presente invención, los términos "sujeto" o "sujeto infectado" o "paciente" se refieren a un individuo infectado con el HCV que necesita tratamiento.

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

Según se usa en la presente, "alquiloC₁₋₄", como grupo o parte de un grupo,
5 define radicales de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tienen entre 1 y 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, but-1-ilo, but-2-ilo, isobutilo, 2-metilprop-1-ilo; "alquiloC₁₋₃", como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturados de cadena recta o ramificada que tienen entre 1 y 3 átomos de carbono, tales como, por ejemplo,
10 metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo.

El término "alquilenoc₁₋₆", como grupo o parte de un grupo, se refiere a grupos alquiloC₁₋₆ que son divalentes, es decir, que tienen dos enlaces simples para unirse a otros dos grupos. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilenoc
15 incluyen metileno, etileno, metilmetileno, propileno, etiletileno, 1-metiletileno y 1,2-dimetiletileno.

"CicloalquiloC₃₋₇" es un término genérico para denotar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término "cicloalquiloC₃₋₅" comprende
20 ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

El término "alcoxyc₁₋₄" o "alquiloxyC₁₋₄", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical de fórmula -OR^a, en donde R^a es alquiloC₁₋₄ como se definió antes. Los ejemplos no limitativos de alcoxyc₁₋₄ adecuados incluyen metoxi, etoxi,
25 propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *ter*-butoxi.

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

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

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

- 25 Siempre que se usa en la presente, el término "opcionalmente sustituido" incluye tanto la posibilidad no sustituida como la sustituida con al menos uno de los radicales sustituyentes especificados. A modo de ejemplo, "alquiloC₁₋₄

opcionalmente sustituido con cloro" incluye alquiloC₁₋₄ no sustituido así como alquiloC₁₋₄ sustituido con cloro.

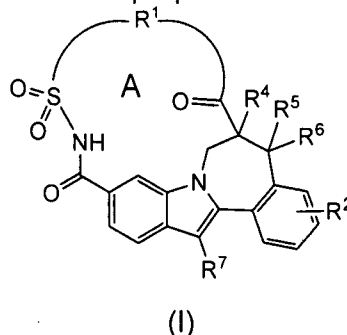
Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o varios centros de quiralidad y
5 pueden existir como formas estereoquímicamente isoméricas. El término "formas estereoquímicamente isoméricas", según se usa en la presente, define todos los posibles compuestos constituidos por los mismos átomos unidos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

10

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

15

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



20

incluyendo formas estereoquímicamente isoméricas, y N-óxidos, sales, hidratos y solvatos de dichos compuestos, en donde R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y A tienen el mismo significado que se define en la presente.

Las formas de realización de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos según se define en la presente, en

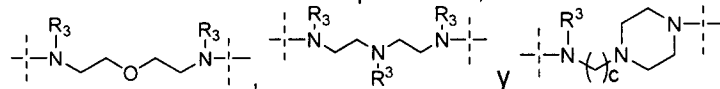
5

¹
$$\text{---} \text{N} \text{---} \text{---} \text{N} \text{---} \text{---}$$

R_3 a R_3

c

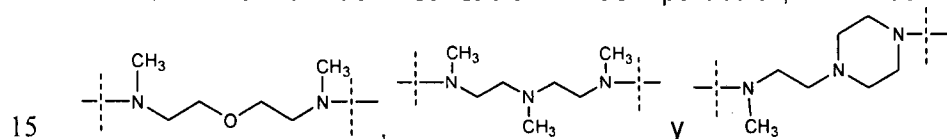
otra forma de realización particular, R^1 se selecciona de $-N(R^3)-(CH_2)_4-N(R^3)-$,



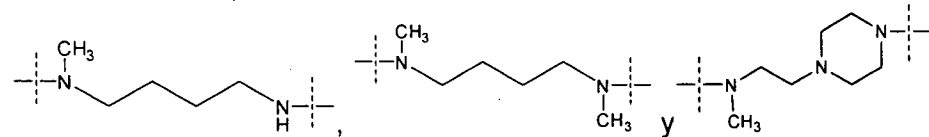
Cuando R^1 es $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -N-(CH_2)_c-N- \\ | \quad | \end{array}$, se entiende que R^1 puede orientarse en dos direcciones, es decir, el resto piperazínico se puede conectar al grupo sulfonamida mientras que la amina alifática se conecta con el grupo carbonilo, o el resto piperazínico se conecta con el grupo carbonilo y la amina alifática se conecta con el grupo sulfonamida.

- 10 Preferentemente, cuando R^1 es $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -N-(CH_2)_c-N- \\ | \quad | \end{array}$, el resto piperazínico está conectado al grupo carbonilo y la amina alifática está conectada al grupo sulfonamida.

En una forma de realización más particular, R^1 se selecciona de



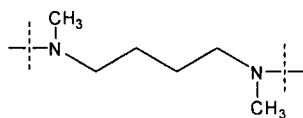
Alternativamente, R^1 se selecciona de $\begin{array}{c} CH_3 \quad CH_3 \\ | \quad | \\ -N-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-N- \\ | \quad | \end{array}$,



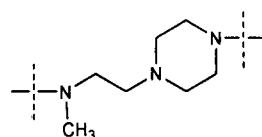
- 20 En una forma de realización preferida, R^1 es $\begin{array}{c} CH_3 \quad CH_3 \\ | \quad | \\ -N-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-N- \\ | \quad | \end{array}$.

En otra forma de realización, R^1 es $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-N- \\ | \quad | \end{array}$.

En otra forma de realización, R^1 es



En otra forma de realización preferida, R^1 es



5

Cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-5} . En una forma de realización particular, R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo. En una forma de realización más particular, cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; o R^3 es metilo.

10

El macrociclo **A** tiene entre 14 y 18 átomos miembro. En una forma de realización particular, el macrociclo **A** tiene 16, 17 ó 18 átomos miembro. En una forma de realización más particular, **A** tiene 17 átomos miembro.

15

R^2 se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, halo o alcoxi C_{1-4} . En una forma de realización particular, R^2 se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, cloro, fluoro o metoxi. En una forma de realización más particular, R^2 es hidrógeno o metoxi o cloro; o, alternativamente, R^2 es fluoro o metoxi; o, en una forma de realización preferida, R^2 es metoxi.

20

En otra forma de realización, R^2 se ubica en el anillo benceno en posición *meta* o *para* con respecto al enlace que une el benceno con el grupo indol. En una forma

de realización preferida, R^2 se ubica en el anillo benceno en posición *para* con respecto al enlace que une este benceno con el grupo indol.

R^4 y R^5 son hidrógeno, o R^4 y R^5 juntos forman un enlace doble o un grupo metileno para formar un ciclopropilo fusionado. En una forma de realización particular, R^4 y R^5 son hidrógeno, o R^4 y R^5 juntos forman un grupo metileno para formar un ciclopropilo fusionado.

En otra forma de realización particular, R^4 y R^5 juntos forman un enlace doble.

10

En otra forma de realización, R^6 se selecciona de hidrógeno y metilo. En una forma de realización particular, R^6 es hidrógeno cuando el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (III) o (IV). En otra forma de realización particular, R^6 es metilo cuando el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II).

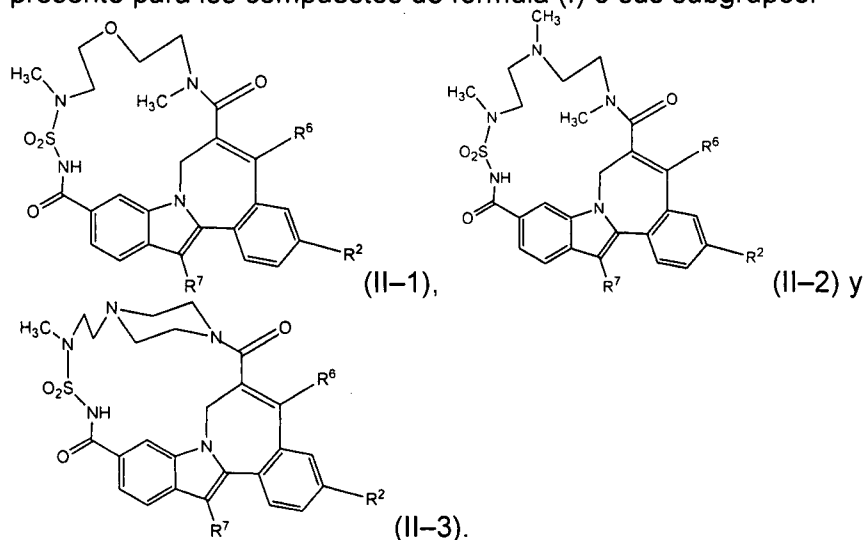
15

R^7 es un cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con halo. En una forma de realización particular, R^7 se selecciona de ciclopentilo, ciclohexilo y fluorociclohexilo (en particular, 2-fluorociclohexilo). En una forma de realización preferida, R^7 es ciclohexilo.

20

Un subgrupo particular de compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (I), en donde R^4 y R^5 juntos forman un enlace doble y en donde se aplica una o varias de las definiciones de R^1 , R^2 , R^6 y R^7 especificadas en las formas de realización de la presente. Un subgrupo más particular de compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (II), en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y A tienen el mismo significado que se define en la presente. Más particulares son aquellos compuestos representados por las siguientes fórmulas estructurales (II-1), (II-2) y

(II-3), en donde R^2 , R^6 y R^7 tienen el mismo significado que se define en la presente para los compuestos de fórmula (I) o sus subgrupos.



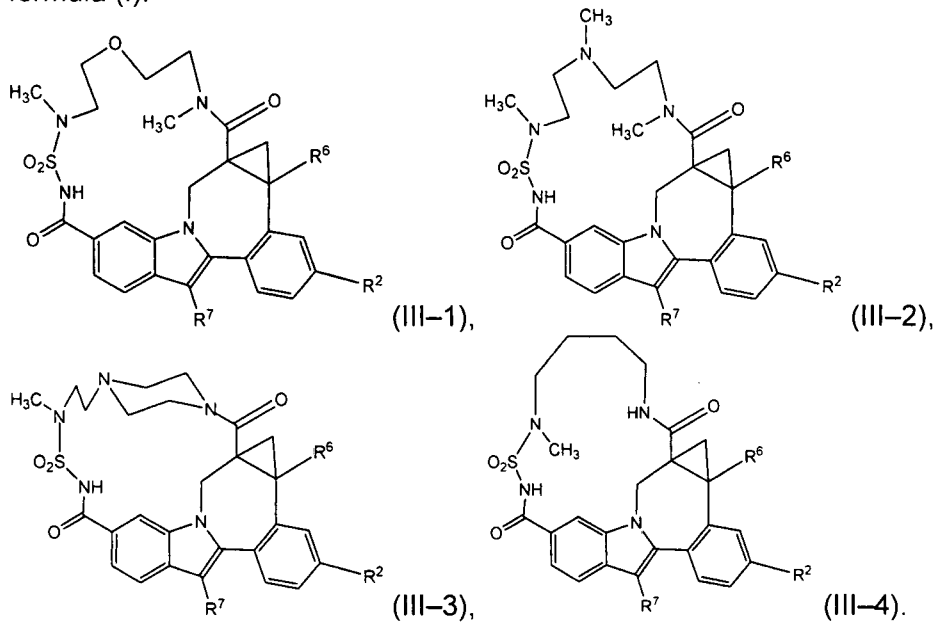
- 5 En una forma de realización particular, la invención proporciona compuestos de, independientemente, fórmula (II), (II-1), (II-2) y (II-3), en donde R^6 es hidrógeno o metilo, más particularmente, en donde R^6 es un metilo.

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

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

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

R^7 tienen el mismo significado que se define en la presente para compuestos de fórmula (I).



5

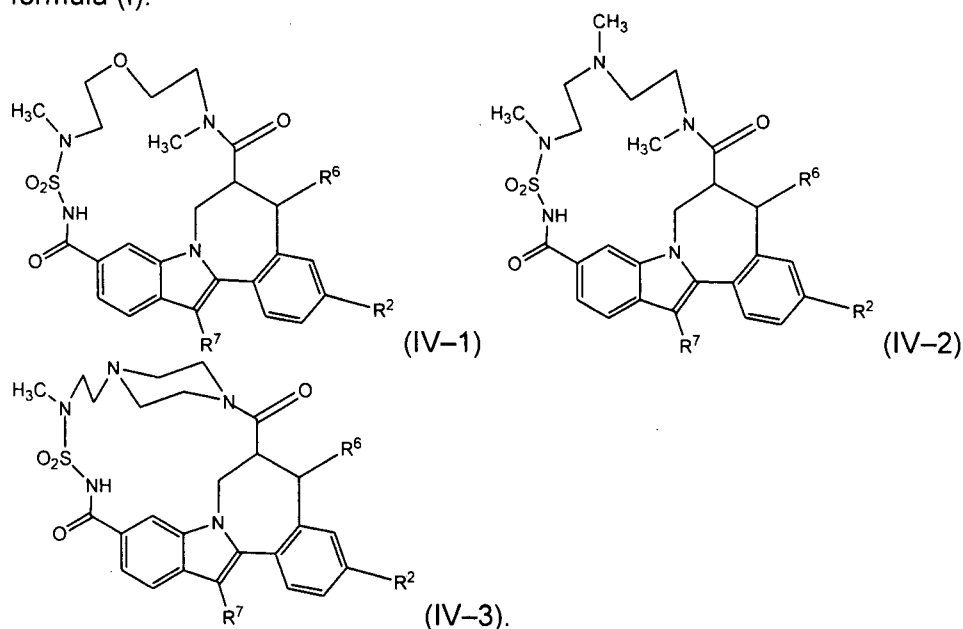
En particular, la invención proporciona compuestos de, independientemente, fórmula (III), (III-1), (III-2), (III-3) y (III-4), en donde R^6 es hidrógeno.

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

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

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

tienen el mismo significado que se define en la presente para compuestos de fórmula (I).



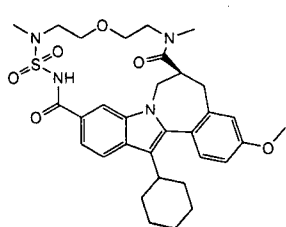
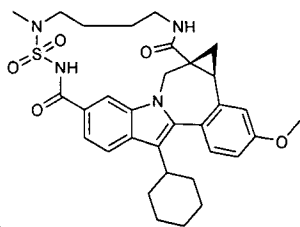
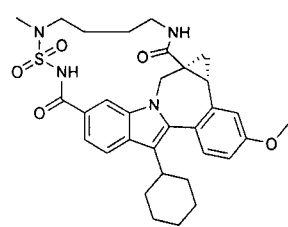
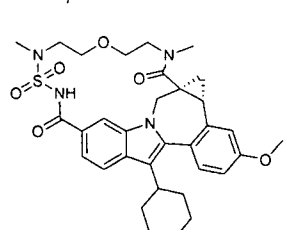
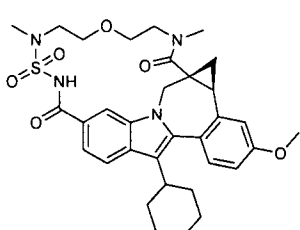
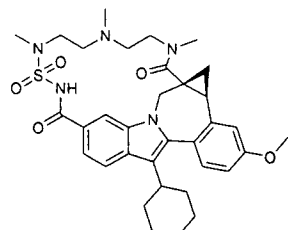
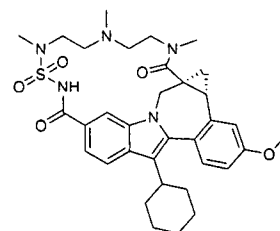
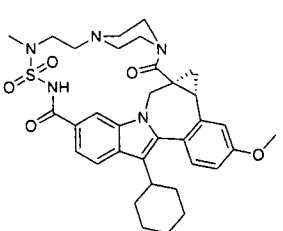
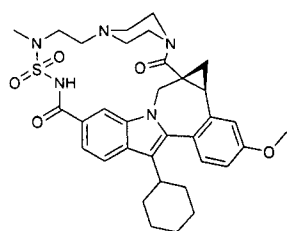
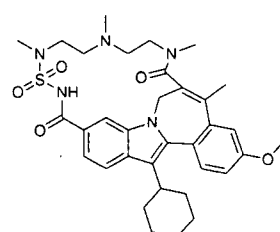
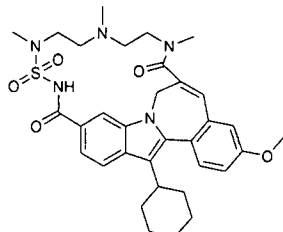
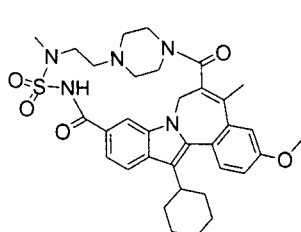
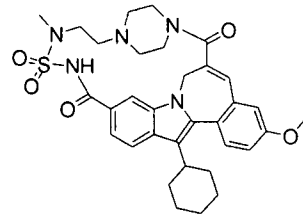
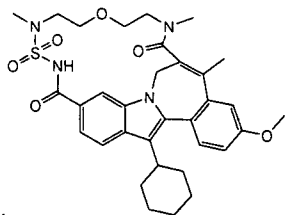
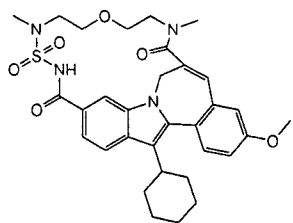
5

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

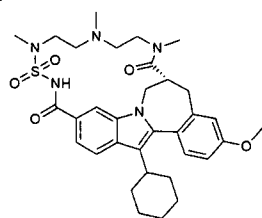
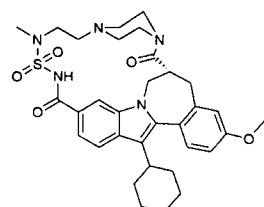
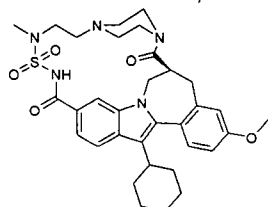
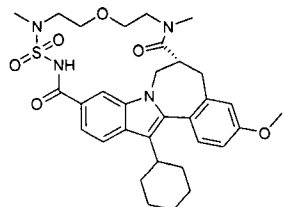
En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (IV) o subgrupos de ellos, en donde R^2 es hidrógeno, metoxi o cloro.

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

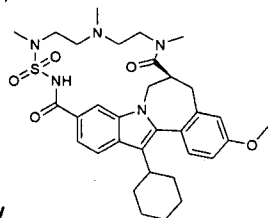
En una forma de realización particular, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que comprende:



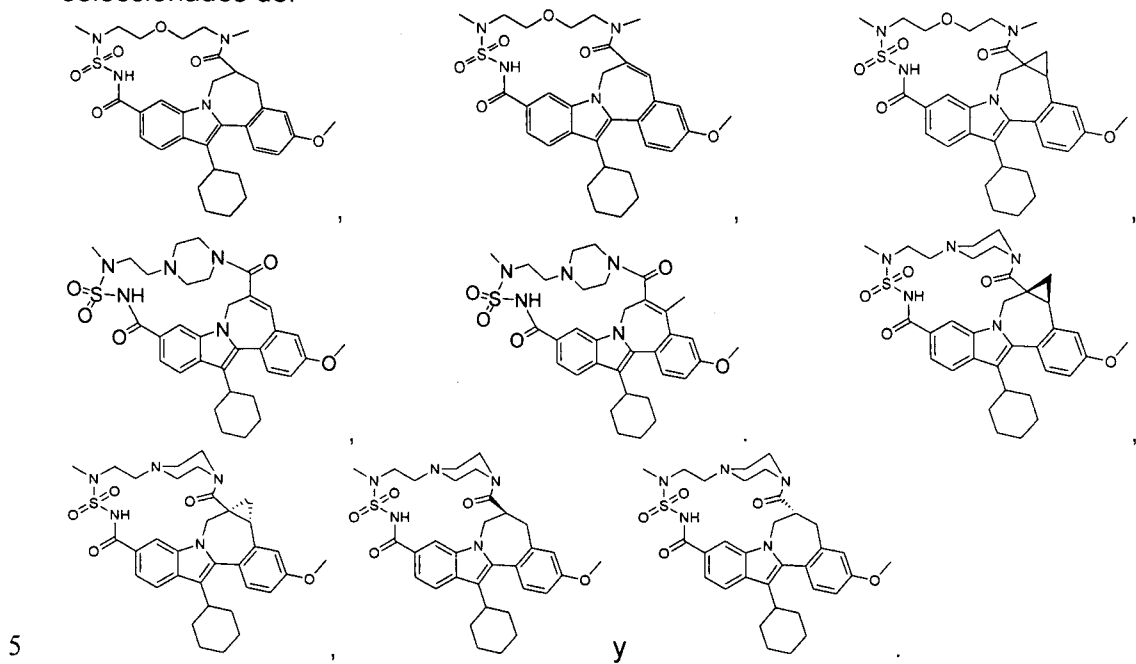
5



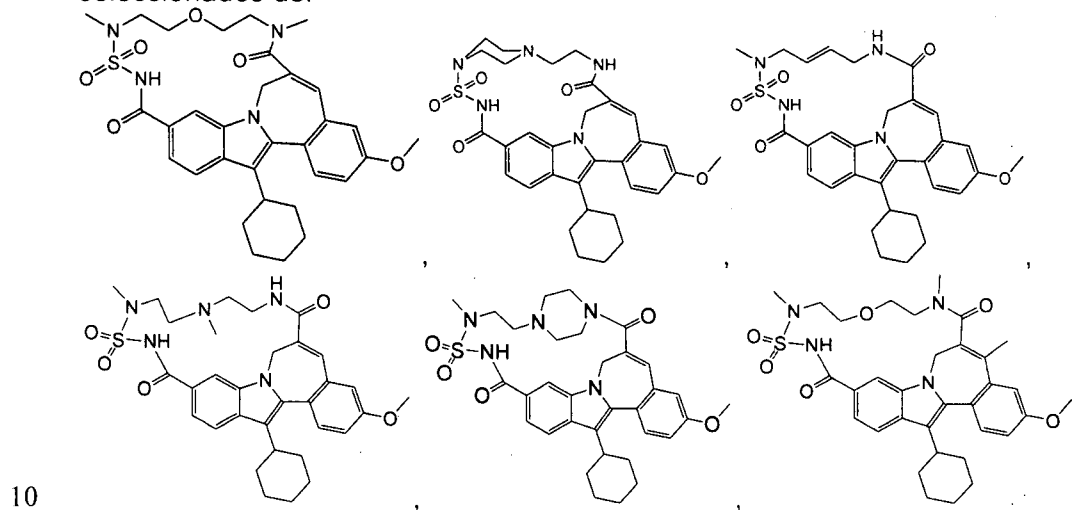
y

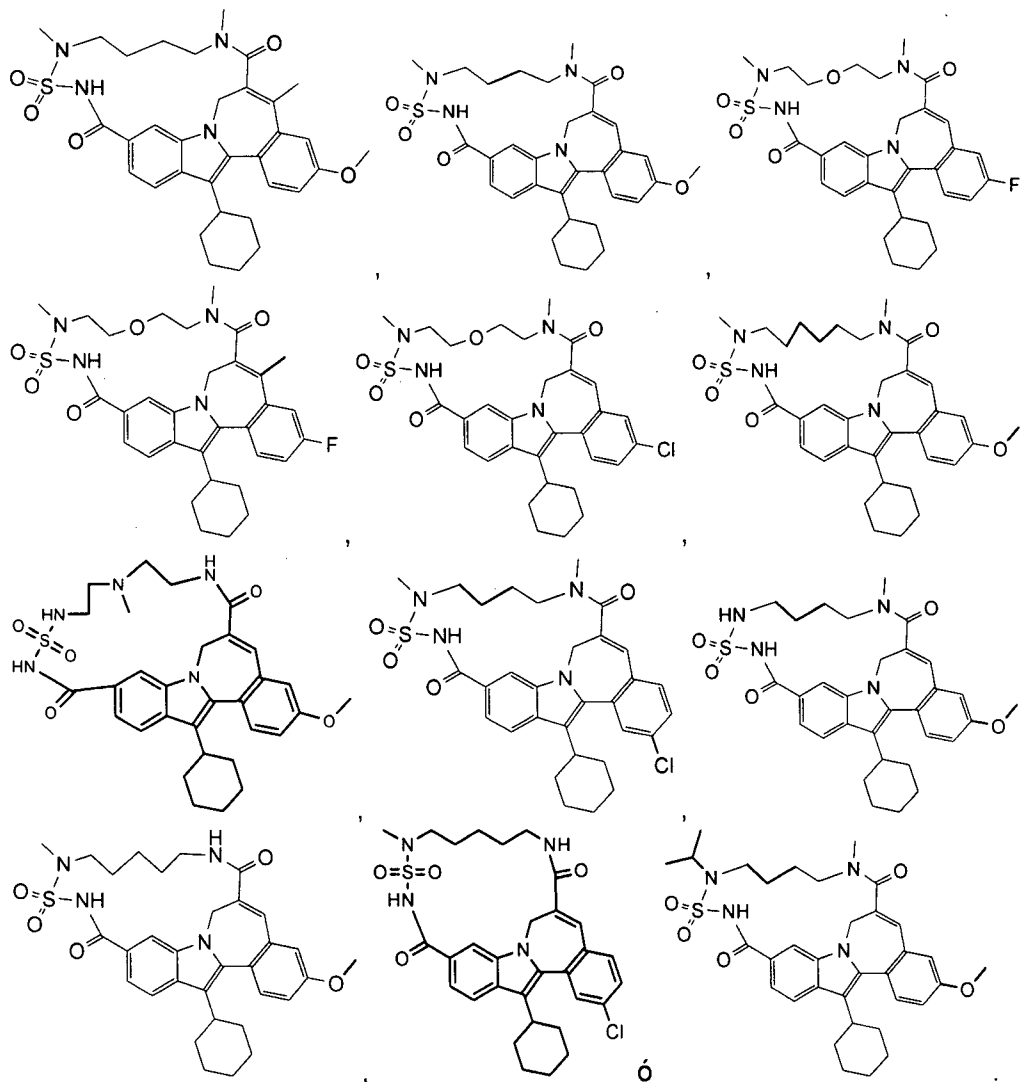


Más en particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) seleccionados de:



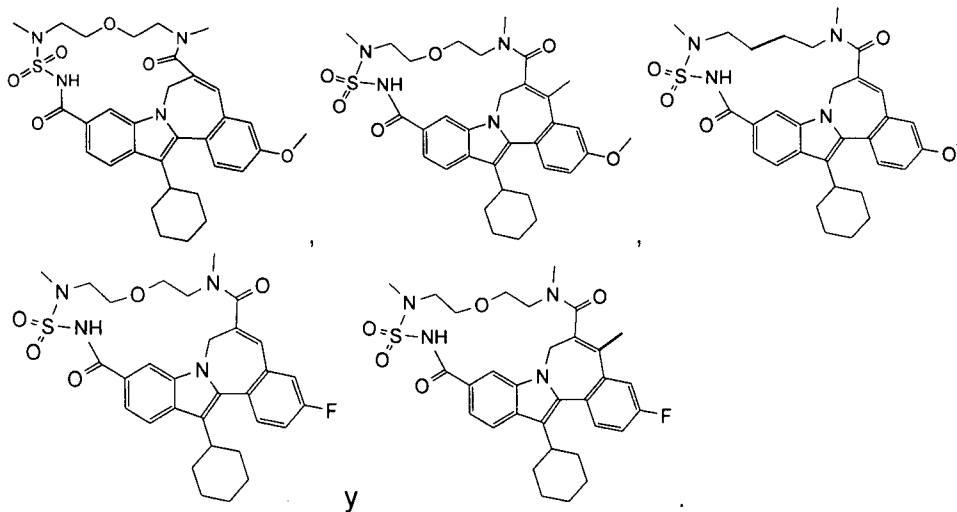
Alternativamente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) seleccionados de:





5

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



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

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermediarios
mencionados en la presente se definen como isómeros sustancialmente libres de
15 otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular
básica de dichos compuestos o intermediarios. En particular, el término
“estereoisoméricamente puro” se refiere a compuestos o intermediarios que
tienen un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir, un mínimo de 90%
de un isómero y un máximo de 10% de los otros isómeros posibles) hasta un
20 exceso estereoisomérico del 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del
otro), más en particular, compuestos o intermediarios que tienen un exceso

estereoisomérico del 90% hasta el 100%, incluso más en particular que tienen un exceso estereoisomérico del 94% hasta el 100%, y aún más en particular que tienen un exceso estereoisomérico del 97% hasta el 100%. Los términos "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deben entenderse de
5 manera similar, pero con respecto al exceso enantiomérico y al exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

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

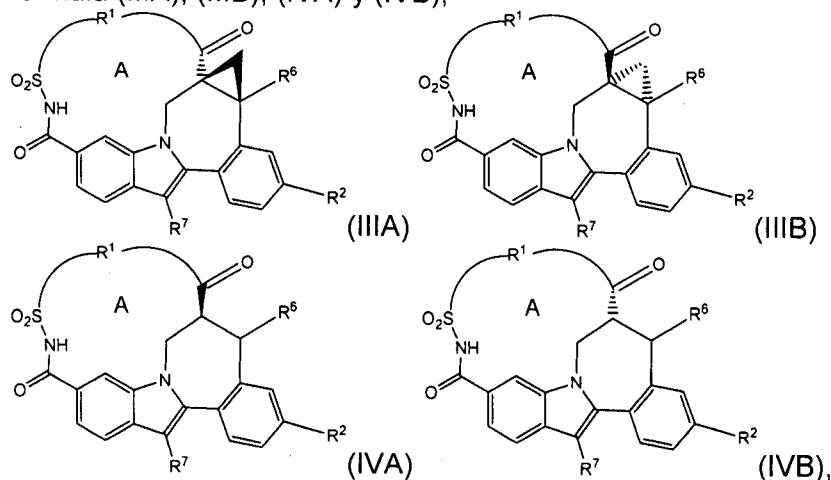
Los racematos diastereoméricos de los compuestos de fórmula (I) o cualquier
25 subgrupo de ellos se pueden obtener por separado mediante métodos convencionales. Los métodos de separación física apropiados que se pueden

emplear ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, por ejemplo, cromatografía en columna.

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

10

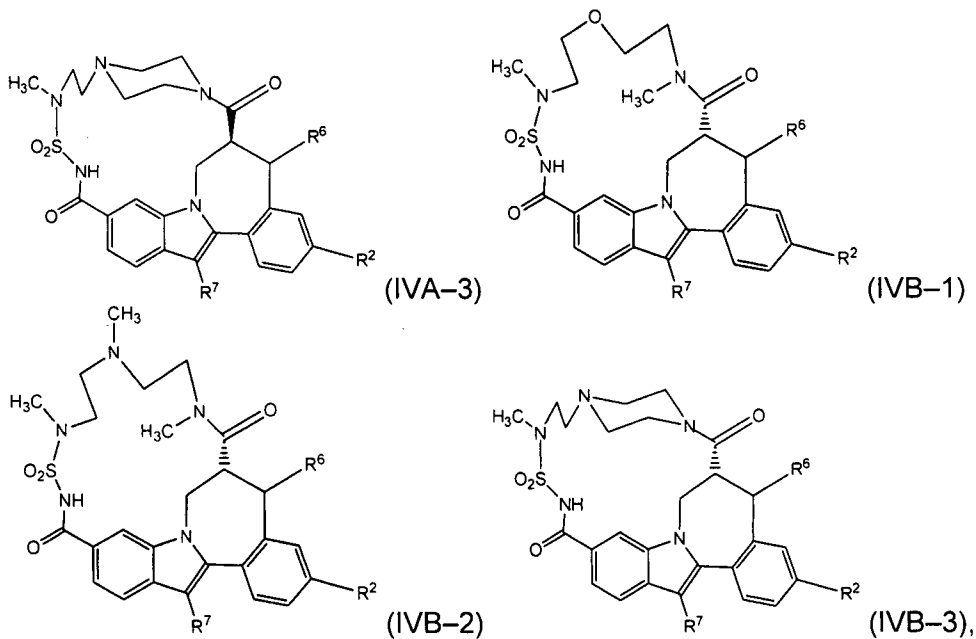
En una forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IIIA), (IIIB), (IVA) y (IVB),



15 en donde R^1 , R^2 , R^6 , R^7 y A tienen el mismo significado que se definió en la presente.

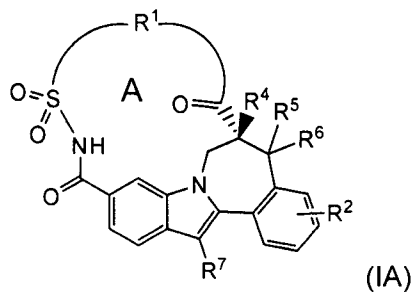
En una forma de realización más particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IIIA-1), (IIIA-2), (IIIA-3), (IIIA-4), (IIIB-1), (IIIB-2), (IIIB-3), (IIIB-4), (IVA-1), (IVA-2), (IVA-3), (IVB-1), (IVB-2) y (IVB-3)

20



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

- 5 En otra forma de realización, donde corresponda, los compuestos de fórmula (I) o subgrupos de ellos tienen la configuración estereoquímica ilustrada por la fórmula (IA):



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

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

Las sales farmacéuticamente aceptables de ácidos y bases como se mencionó anteriormente comprenden las formas de sales de adición de ácidos y bases terapéuticamente activas no tóxicas que los compuestos de fórmula (I) pueden formar. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con dichos ácidos apropiados. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálicos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etandioico), malónico, succínico (es decir, ácido butandioico), maleico, fumárico, málico (es decir, ácido hidroxibutandioico), tartárico, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, *p*-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-amino-salicílico, pamoico y similares.

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

Los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos que contenga un protón ácido también se puede convertir en su forma de sal de adición no tóxica de metal o amina por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas.

Las formas de sal de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo las sales de benzatina, *N*-metil-*D*-glucamina, hidrabamina, y sales con
5 aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

El término "amina cuaternaria", según se usa anteriormente en la presente, define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos puede formar por reacción entre un nitrógeno básico de un
10 compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos y un agente cuaternizante apropiado, tal como, por ejemplo, un alquilhaluro, arilhaluro o arilalquilhaluro opcionalmente sustituido, por ejemplo metilioduro o bencilioduro. También se pueden usar otros reactantes con buenos grupos salientes, tales como trifluorometansulfonatos de alquilo, metansulfonatos de alquilo y *p*-
15 toluensulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tienen un nitrógeno con carga positiva. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, iodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección se puede introducir usando resinas de intercambio iónico.

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

Podrá apreciarse que los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos
25 pueden tener propiedades de unión a metales, quelantes o de formación de complejos, y por lo tanto pueden existir como complejos de metales o quelatos de metales. Dichos derivados metalados de los compuestos de fórmula (I) o

cualquier subgrupo de ellos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

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

10

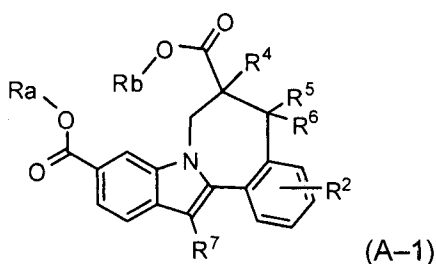
En la invención, se hace referencia particular a compuestos de fórmula I, o cualquier subgrupo de ellos, que en los ensayos de inhibición descritos a continuación tienen un valor de inhibición de menos de 100 μM , preferentemente menos de 50 μM , más preferentemente menos de 10 μM , preferentemente menos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

Se entenderá que los subgrupos de compuestos de fórmula (I) antes definidos,
20 así como cualquier otro subgrupo definido en la presente, incluyen las formas estereoquímicamente isoméricas, y cualquier *N*-óxido, sal, amina cuaternaria, hidrato, solvato y complejo de metales de dichos compuestos.

Preparación de los compuestos de fórmula (I)

Esquemas de síntesis generales

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



5 en donde R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se define para los compuestos de fórmula (I) o subgrupos de ellos, y Ra se selecciona de metilo y *ter*-butilo, y Rb se selecciona de metilo. Los compuestos de fórmula (A-1) son conocidos en el arte o se pueden obtener como se describe en US20070270406A1, WO2007/054741 y
10 WO2007/092000.

Método A

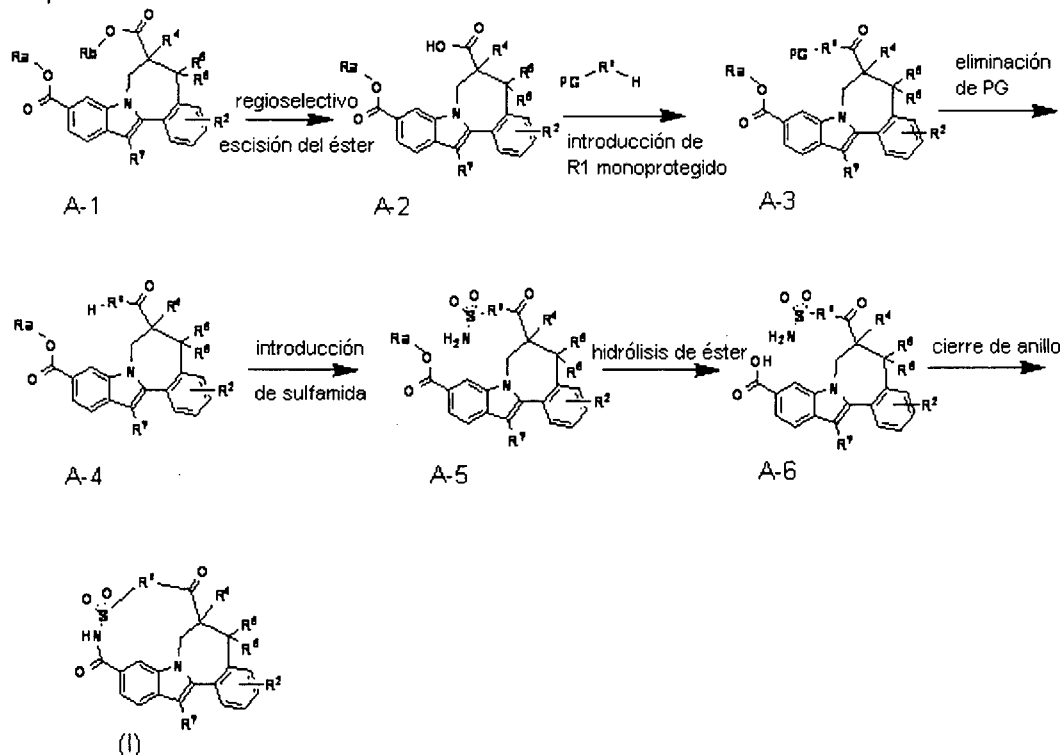
En el esquema 1 se proporciona una panorámica esquemática para la síntesis de los compuestos de fórmula (I). El método comienza a partir de un compuesto de
15 fórmula A-1.

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

Un reactivo derivado R^1 bifuncional monoprotegido de fórmula $PG-R^1-H$, en donde R^1 es como se define para la fórmula (I), o sus subgrupos, luego se puede acoplar con el ácido carboxílico de los compuestos **A-2** para formar un enlace amida, lo cual conduce a los compuestos **A-3**. "PG", según se usa en la presente,
5 es un grupo protector de amina adecuado, seleccionado entre aquellos conocidos en el arte. Preferentemente, PG es un grupo protector de *ter*-butiloxicarbonilo (Boc) o un grupo 4-nitrobencensulfonilo (nosilo).

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

Esquema 1



Los ejemplos de reacciones de acoplamiento con formación de enlace amida incluyen el método de azida, el método de anhídrido de ácido carbónico-carboxílico mixto (cloroformiato de isobutilo), el método de carbodiimida 5 (diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) o carbodiimida hidrosoluble tal como *N*-etil-*N'*-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC)), el método de éster activo (por ejemplo, *p*-nitrofenilo, *p*-clorofenilo, triclorofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, imido *N*-hidroxisuccínico y ésteres similares), el método K de reactivo Woodward, el método de 1,1-carbonildiimidazol (CDI o 10 *N,N'*-carbonildiimidazol), y los métodos de reactivos de fósforo u oxidación-reducción métodos. Algunos de estos métodos se pueden mejorar mediante el agregado de catalizadores adecuados, por ejemplo en el método de carbodiimida agregando 1-hidroxibenzotriazol o 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP). Otros 15 agentes de acoplamiento son hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)fosfonio, ya sea solo o en presencia de 1-hidroxibenzotriazol o 4-

DMAP; o tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio. Estas reacciones de acoplamiento se pueden llevar a cabo en solución (fase líquida) o en fase sólida.

5

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

10

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

15

La eliminación del grupo protector mediante métodos conocidos en el arte puede conducir a los compuestos **A-4**. Estos métodos incluyen la reacción de los compuestos **A-3** con ácido trifluoroacético (TFA) en un solvente adecuado, tal como DCM, cuando PG es un grupo Boc-protector, o la reacción de los compuestos **A-3** con un tiol como ácido mercaptoacético o tiofenol, en solución o en fase sólida, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio o LiOH, en un solvente adecuado, tal como DMF, THF cuando PG es nulo. Cuando Ra es un grupo *ter*-butilico y PG es un grupo Boc-protector, la eliminación de PG, como se describió antes, puede conducir a un compuesto **A-4**, donde Ra es OH.

20

25

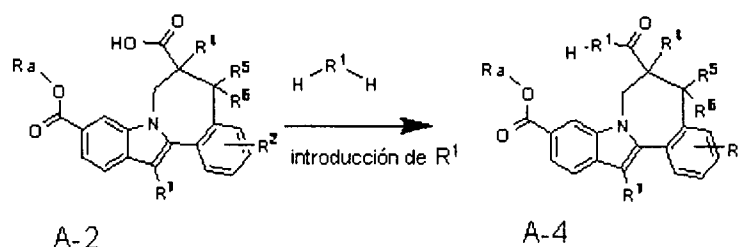
Los compuestos **A-4** luego se hacen reaccionar con sulfamida, en un solvente adecuado, por ejemplo dioxano, en condiciones de calentamiento, es decir a 100°C. Esta reacción se puede llevar a cabo bajo irradiación de microondas y conducir a los compuestos **A-5**. Otro método para introducir el resto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

La función éster de los compuestos **A-5**, es decir, $-\text{CO}-\text{O}-\text{Ra}$, luego se puede
10 hidrolizar usando condiciones conocidas en el arte e incluyendo la saponificación en medios básicos como se describió anteriormente, lo cual conduce a los compuestos **A-6**. Se puede requerir calentamiento para completar esta reacción. También se pueden emplear condiciones ácidas para hidrolizar la función éster de los compuestos **A-5**, por ejemplo TFA en un solvente adecuado como DCM,
15 cuando Ra es un grupo *ter*-butilico.

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

Método B

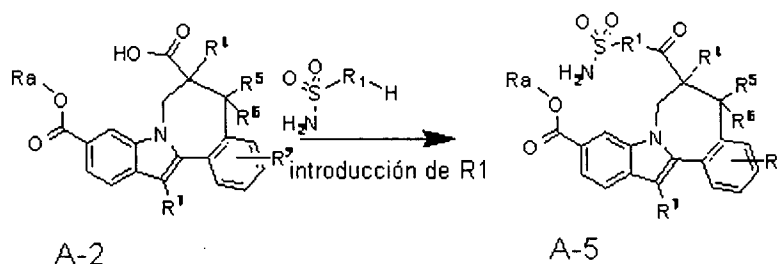
Esquema 2



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

Método C

Esquema 3



Los compuestos se pueden preparar directamente a partir de los compuestos **A-2**
 de manera similar a la descrita antes para la síntesis de los compuestos **A-3**,
 20 pero usando una cadena bivalente R^1 que tiene un resto sulfamida en lugar de un
 grupo protector. Dicha cadena de sulfamida R^1 se puede introducir en $H-R^1-H$ por

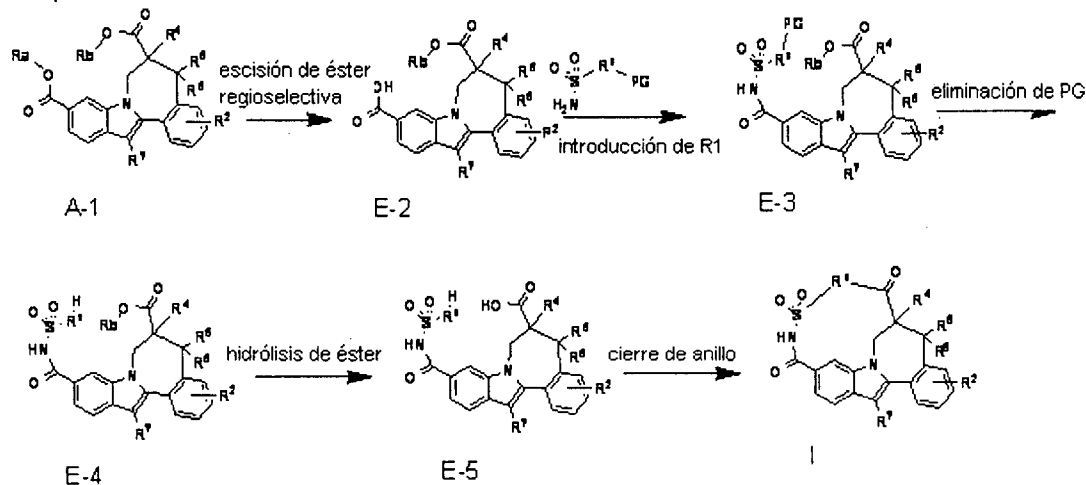
- calentamiento de un reactivo de fórmula $H-R^1-H$, el cual puede estar mono-
protegido por un grupo protector adecuado (es decir, $PG-R^1-H$) o de lo contrario,
si es simétrico, con sulfamida en un solvente adecuado, tal como dioxano, bajo
irradiación de microondas. El grupo protector luego se puede eliminar mediante
5 métodos conocidos en el arte, por ejemplo por reacción con TFA en
diclorometano cuando el grupo protector es un grupo Boc-protector, lo cual
conduce a la cadena R^1 derivada de monosulfamida.

Método D

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

15 Método E

Esquema 4



El éster que tiene el grupo R_a de los compuestos **A-1** (R_a es, por ejemplo, un grupo *ter*-butilico y R_b es un grupo metilo) se puede hidrolizar como se describió

antes, en condiciones ácidas, usando por ejemplo TFA en un solvente adecuado, como DCM, para proporcionar el derivado de ácido carboxílico **E-2**.

La reacción de los compuestos **E-2** con el resto sulfamida introducido en una
5 cadena R1 bivalente mono-protegida puede conducir a los compuestos de
acilsulfamida **E-3**, usando las condiciones descritas para el último paso del
método A. Preferentemente, el agente de acoplamiento usado para activar el
grupo de ácido carboxílico puede ser CDI, en un solvente adecuado, como
acetonitrilo o THF, en condiciones de calentamiento. El agregado de la cadena de
10 sulfamida en presencia de una base, tal como DBU, puede llevar luego a los
compuestos **E-3**. PG es un grupo protector de amina adecuado, seleccionado
entre aquellos conocidos en el arte. Preferentemente, en el método E, PG es un
grupo Boc-protector.

15 La eliminación del grupo protector PG de los compuestos **E-3** siguiendo métodos
conocidos en el arte puede conducir a los compuestos **E-4**. Estos métodos
incluyen la reacción de los compuestos **E-3** con TFA en un solvente adecuado, tal
como DCM, cuando PG es un grupo Boc-protector.

20 La función éster de los compuestos **E-4** (Rb es un grupo metilo) puede
hidrolizarse luego usando condiciones conocidas en el arte e incluyendo la
saponificación en medios básicos como se describió antes, lo cual conduce a los
compuestos **E-5**.

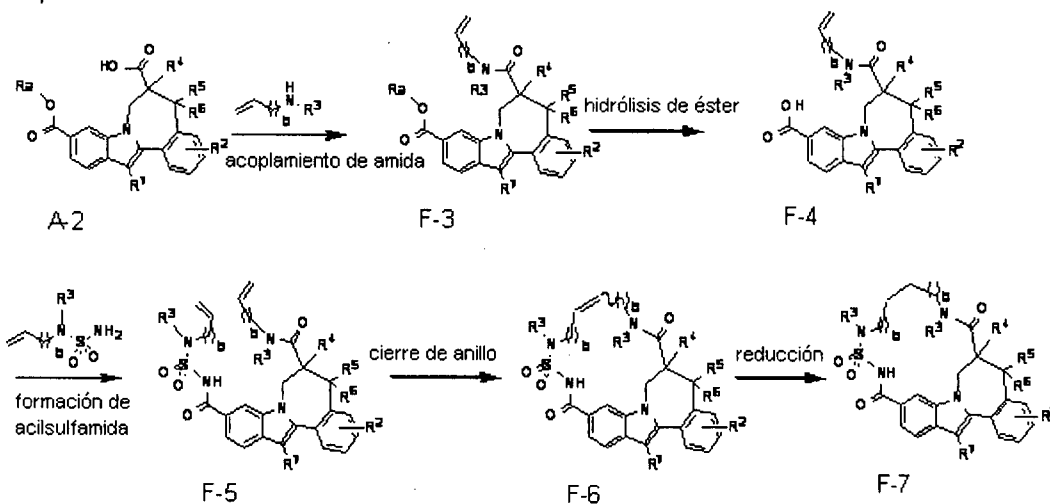
25 Alternativamente, los compuestos **E-3** pueden someterse a la reacción de
saponificación en medios básicos para hidrolizar el éster que porta Rb, antes de la

eliminación del grupo protector de amina, usando las condiciones descritas antes, lo cual lleva a los compuestos **E-5**.

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

Método F

Esquema 5

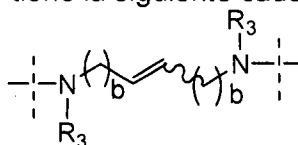


Los compuestos **F-3** se pueden obtener mediante una reacción de formación de amida, partiendo de los compuestos **A-2** y una alquenilamina, como se describe para el segundo paso del método A. La posterior hidrólisis del éster en condiciones básicas o ácidas como se describió anteriormente puede conducir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

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

5

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



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

Se pueden utilizar catalizadores de rutenio estables al aire, tales como cloruro de bis(triciclohexilfosfino)-3-fenil-1H-inden-1-iliden-rutenio (Neolyst M1[®]) o dicloruro de bis(triciclohexilfosfino)-[(feniltio)metilen]rutenio (IV). Otros catalizadores que se pueden emplear son los catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación, es decir, benciliden-bis(triciclohexilfosfino)diclororutenio y (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetilen)(triciclohexilfosfino)rutenio, respectivamente. Son de particular interés los catalizadores de Hoveyda-Grubbs de primera y segunda generación, los cuales son dicloro(o-isopropoxifenilmetilen)(triciclohexilfosfino)-rutenio (II) y 1,3-bis-(2,4,6-

25

trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)diclora-(o-isopropoxifenilmetileno)rutenio, respectivamente. Asimismo, se pueden usar para esta reacción otros catalizadores que contienen otros metales de transición, tales como Mo.

- 5 Las reacciones de metatesis se pueden llevar a cabo en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, éteres, por ejemplo THF, dioxano; hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, CHCl_3 , 1,2-dicloroetano y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno. Estas reacciones se llevan a cabo a mayor temperatura bajo atmósfera de nitrógeno.

10

Los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, se pueden convertir en cualquiera de las siguientes reacciones de transformación de grupos funcionales conocidas en el arte. Por ejemplo, los grupos amino se pueden N-alquilar, los grupos nitro se pueden reducir a grupos amino, un átomo de halo se puede cambiar por otro halo.

15

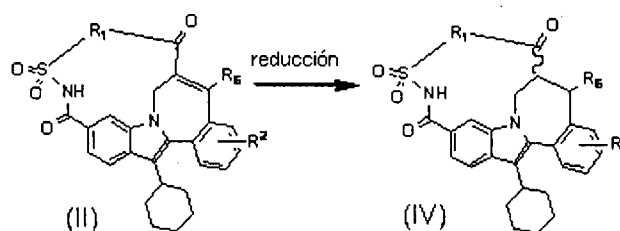
Los compuestos de fórmula F-6 se pueden someter a hidrogenación catalítica usando, por ejemplo, Pd/C como catalizador, en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol, THF, ácido acético o una mezcla de ellos, para proporcionar compuestos de fórmula F-7, donde el alqueno de la cadena bivalente R1 se reduce al correspondiente alcano. Los compuestos de fórmula F-6 que pertenecen al grupo de compuestos de fórmula (II) pueden conducir a compuestos F-7 que tienen la estructura de los compuestos de fórmula (IV) luego de este paso de hidrogenación.

20

25

En forma más general, un compuesto de fórmula (II) se puede transformar en un compuesto de fórmula (IV) por hidrogenación catalítica como se muestra a continuación.

5 Esquema 6



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

Las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en el

arte. Los diastereómeros se pueden separar mediante métodos físicos, tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución de contra-corriente, cromatografía líquida y similares.

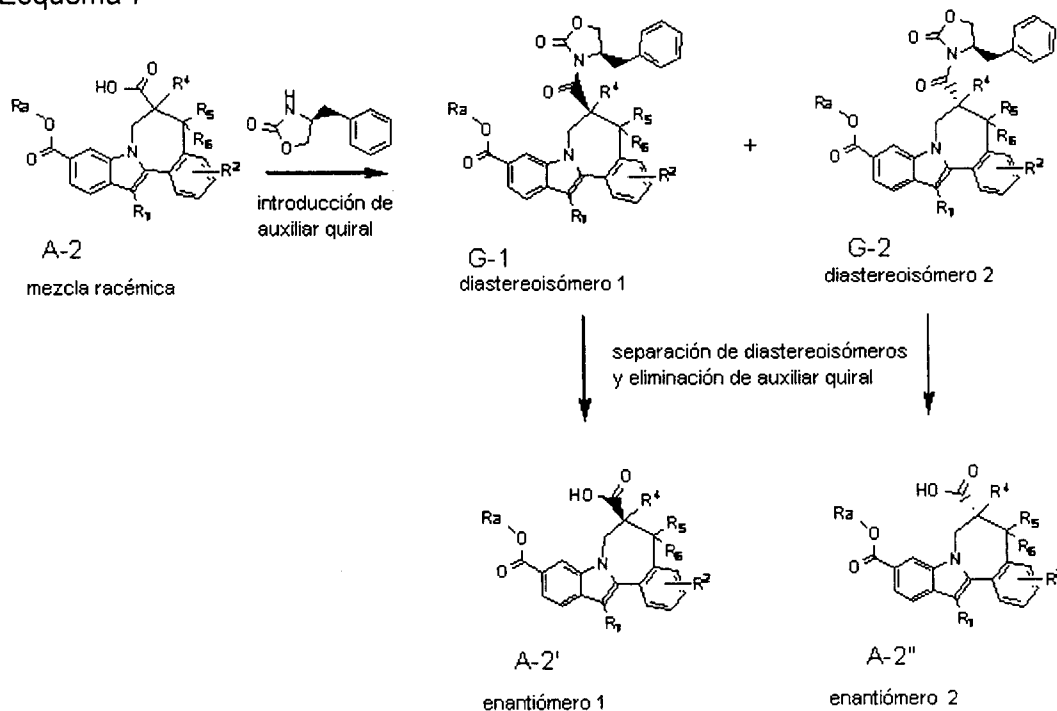
- 5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener como mezclas racémicas de enantiómeros, los cuales se pueden separar unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en el arte. Los compuestos racémicos de fórmula (I) que son lo suficientemente básicos o ácidos se pueden convertir en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

El Método G describe la síntesis de materiales de partida enantioméricamente

25 puros A-2, que pertenecen a los grupos de compuestos (III) y (IV).

Método G

Esquema 7



- Una mezcla racémica **A-2** se puede hacer reaccionar con un auxiliar quiral, tal como (S)-4-bencil-2-oxazolidinona, luego de haber sido transformado en su acilcloruro usando métodos conocidos en el arte, tales como la reacción de **A-2** con cloruro de oxalilo en un solvente adecuado, tal como THF, en presencia de una cantidad catalítica de DMF. El cloruro de ácido luego se puede hacer reaccionar con el anión de (S)-4-bencil-2-oxazolidinona formado por reacción con una base fuerte, tal como butil-litio, en un solvente adecuado, tal como THF, a baja temperatura, generalmente -78°C , y bajo una atmósfera inerte, lo cual conduce a los diastereoisómeros **G1** y **G2**, los cuales se pueden aislar mediante métodos conocidos en el arte, tales como cromatografía sobre gel de sílice.
- La eliminación del auxiliar quiral de cada uno de los diastereoisómeros **G1** y **G2** se puede llevar a cabo con una base, tal como NaOH, en un solvente adecuado, tal como metanol, agua o THF, lo cual conduce a los compuestos

enantioméricamente puros **A-2'** y **A-2''**. Usando estos materiales de partida enantioméricamente puros se pueden obtener compuestos enantioméricamente puros de fórmula **(I)** que tienen un estereocentro, tales como los compuestos de fórmula **(IIIA)**, **(IIIB)**.

5

Las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los compuestos de fórmula **(I)** o cualquier subgrupo de ellos se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en el arte. Los diastereómeros se pueden separar mediante métodos físicos, tales como cristalización selectiva y técnicas
10 cromatográficas, por ejemplo, distribución de contra-corriente, cromatografía líquida y similares.

Los compuestos de fórmula **(I)** o cualquier subgrupo de ellos se pueden obtener como mezclas racémicas de enantiómeros, los cuales se pueden separar entre sí
15 siguiendo procedimientos de resolución conocidos en el arte. Los compuestos racémicos de fórmula **(I)** o cualquier subgrupo de ellos que sea lo suficientemente básico o ácido se puede convertir en las correspondientes formas de sales diastereoméricas por reacción con un ácido quiral adecuado, o con una base quiral, respectivamente. Dichas formas diastereoméricas luego se separan, por
20 ejemplo, por cristalización selectiva o fraccional, y los enantiómeros se liberan de allí mediante álcali o ácido. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula **(I)**, o cualquier subgrupo de ellos, implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también
25 se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un

estereoisómero específico, dicho compuesto se puede sintetizar mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos pueden emplear ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

- 5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, según se especifica en la presente, y un portador farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente efectiva en este contexto es una cantidad suficiente para actuar de manera profiláctica
- 10 contra una infección viral, para estabilizarla o para reducirla, y en particular una infección viral por el HCV, en sujetos infectados o sujetos en riesgo de contraer la infección. En incluso otro aspecto, esta invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica según se especifica en la presente, la cual comprende mezclar bien un portador farmacéuticamente aceptable con una
- 15 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, según se especifica en la presente.

- Por lo tanto, de acuerdo con una forma de realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, se pueden formular
- 20 en diversas formas farmacéuticas a los fines de la administración. Se entiende que todas las composiciones usualmente empleadas para administrar drogas sistémicamente están incluidas como composiciones apropiadas. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad efectiva del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal o de complejo de metales,
- 25 como ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, donde el portador puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la

- administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuadas, en particular, para administración oral, rectal, percutánea, o para inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los
- 5 medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos, tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos.
- 10 Debido a la facilidad de su administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación orales unitarias más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador generalmente comprende agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo,
- 15 para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares adecuados. También se incluyen
- 20 preparaciones en forma sólida que se convierten, poco antes de usar, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador opcionalmente comprende un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones
- 25 menores, donde los aditivos no causan un efecto nocivo significativo sobre la piel.

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

10 Por lo tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica adaptada para administración por inhalación o insuflación a través de la boca, que comprende un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos y un portador farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, los compuestos de la presente invención se administran por inhalación de una solución en dosis nebulizadas o aerosolizadas.

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

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

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

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

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

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

La presente invención asimismo se refiere a un método para tratar a un animal de sangre caliente infectado con un virus, o en riesgo de infección con un virus, en particular con el HCV, donde dicho método comprende la administración de una cantidad antiviralmente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, según se especifica en la presente.

La presente invención también se refiere a combinaciones de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, según se especifica en la presente, con otros agentes anti-HCV. En una forma de realización, la invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, con al menos un agente anti-HCV. En una forma de realización particular, la invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, con al menos dos agentes anti-HCV. En una forma de realización particular, la invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, con al menos tres agentes anti-HCV. En una

forma de realización particular, la invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, con al menos cuatro agentes anti-HCV.

- 5 La combinación de compuestos anti-HCV previamente conocidos, tales como interferón α (IFN- α), interferón α pegilado, ribavirina o una combinación de ellos, y un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, se puede usar como medicina en una terapia de combinación. En una forma de realización, el término "terapia de combinación" se refiere a un producto que contiene obligatoriamente
- 10 (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) al menos otro compuesto anti-HCV, como preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de las infecciones por HCV, en particular, en el tratamiento de infecciones por HCV.
- 15 Los compuestos anti-HCV abarcan agentes seleccionados de inhibidores de la polimerasa del HCV, R-7128, MK-0608, VCH759, PF-868554, GS9190, NM283, valopicitabina, PSI-6130, XTL-2125, NM-107, R7128 (R4048), GSK625433, R803, R-1626, BILB-1941, HCV-796, JTK-109 y JTK-003, ANA-598, IDX-184, MK-3281, MK-1220, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-
- 20 tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831 y A-689; inhibidores de la proteasa del HCV (NS2-NS3 y NS3-NS4A), los compuestos de WO02/18369 (véase, por ejemplo, la página 273, líneas 9-22, y página 274, línea 4 a página 276, línea 11), BI-1335, TMC435350, MK7009, ITMN-191, BILN-2061, VX-950, BILN-2065, BMS-605339, VX-500, SCH 503034; inhibidores de otros blancos en el ciclo vital
- 25 del HCV, incluyendo helicasa, e inhibidores de metaloproteasa, ISIS-14803; agentes inmunomoduladores tales como interferones α , β y γ tales como rIFN- α 2b, rIFN- α 2ba, IFN- α de consenso (infergen), ferón, reaferón, intermax α , rIFN-

β, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferón, locterón, Rebif, IFN-α oral, IFN-α 2b XL, AVI-005, infergen pegilado, compuestos de interferón α pegilado derivado tales como rIFN-α 2b pegilado, rIFN-α 2^a pegilado, IFN β pegilado, compuestos que estimulan la síntesis de interferón en las células, 5 interleucinas, agonistas del receptor tipo Toll (TLR), compuestos que mejoran el desarrollo de la respuesta de células T ayudantes tipo 1, y timosina; otros agentes antivirales tales como ribavirina, análogos de ribavirina tales como rebetol, copegus y viramidina (taribavirina), amantadina, y telbivudina, inhibidores de la entrada de ribosomas internos, inhibidores de alfa-glucosidasa 1 tales como MX- 10 3253 (celgosivir) y UT-231B, hepatoprotectores tales como IDN-6556, ME-3738, LB-84451 y MitoQ, inhibidores virales de amplio espectro, tales como inhibidores de IMPDH (por ejemplo, los compuestos de US5.807.876, US6.498.178, US6.344.465, US6.054.472, WO97/40028, WO98/40381, WO00/56331, ácido micofenólico y sus derivados, incluyendo, aunque no a modo de limitación, VX- 15 497, VX-148 y/o VX-944); y otras drogas para tratar el HCV tales como zadaxina, nitazoxanida, BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA-971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab y Oglufanida; o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

20

Por ende, para combatir o tratar infecciones por el HCV, los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, se puede coadministrar en combinación con, por ejemplo, interferón α (IFN-α), interferón α pegilado, ribavirina o una combinación de ellos, así como con agentes terapéuticos basados en anticuerpos 25 que apuntan a los epítopes del HCV, ARN pequeño de interferencia (ARNsi), ribozimas, ADNzimas, ARN antisentido, antagonistas de molécula pequeña de, por ejemplo, proteasa NS3, helicasa NS3 y polimerasa NS5B.

Las combinaciones de la presente invención se pueden usar como medicamentos. Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, como se definió antes, para la elaboración de un medicamento útil para inhibir la actividad del HCV en un mamífero infectado con el HCV, en donde dicho medicamento se usa en una terapia de combinación, donde dicha terapia de combinación preferentemente comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos otro compuesto inhibidor del HCV, por ejemplo IFN α , IFN α pegilado, ribavirina o una combinación de ellos.

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

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

El término "terapia de combinación" también abarca un producto que comprende (a) un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos, y (b) al menos un

compuesto anti-VIH, y (c) opcionalmente al menos otro compuesto anti-HCV, en forma de preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de las infecciones por HCV y VIH, en particular, en el tratamiento de las infecciones por HCV y VIH, o para prevenir o tratar afecciones asociadas con el HCV y el VIH.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) al menos un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de ellos, y (b) uno o varios compuestos anti-VIH adicionales, en forma de preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento anti-HCV y anti-VIH. Las diferentes drogas se pueden combinar en una sola preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dichos compuestos anti-VIH pueden ser cualquier compuesto antirretroviral conocido, tal como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet sódico (fosfono formiato trisódico); inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI), por ejemplo zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), emtricitabina (FTC), abacavir (ABC), amdoxovir (DAPD), elvicitabina (ACH-126,443), AVX 754 ((-)-dOTC), fozivudina tidoxilo (FZT), fosfazida, HDP-990003, KP-1461, MIV-210, racivir (PSI-5004), UC-781 y similares; inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI) tales como delavirdina (DLV), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), dapivirina (TMC120), etravirina (TMC125), rilpivirina (TMC278), DPC-082, (+)-Calanolida A, BILR-355 y similares; inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa (NtRTI), por ejemplo tenofovir ((R)-PMPA) y tenofovir disoproxil fumarato (TDF), y similares; inhibidores de la transcriptasa inversa que compiten con nucleótidos (NcRTI), por ejemplo NcRTI-1 y similares; inhibidores de proteínas trans-activantes, tales como inhibidores de TAT, por ejemplo RO-5-3335, BI-201

y similares; inhibidores de REV; inhibidores de proteasa, por ejemplo ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), lopinavir (ABT-378 o LPV), indinavir (IDV), amprenavir (VX-478), TMC126, nelfinavir (AG-1343), atazanavir (BMS 232,632), darunavir (TMC114), fosamprenavir (GW433908 o VX-175), brecanavir (GW-640385, VX-385), P-1946, PL-337, PL-100, tipranavir (PNU-140690), AG-1859, AG-1776, Ro-0334649 y similares; inhibidores de entrada, que comprenden inhibidores de fusión (por ejemplo, enfuvirtida (T-20)), inhibidores de unión e inhibidores de co-receptores, donde los últimos comprenden los antagonistas de CCR5 (por ejemplo, ancriviroc, CCR5mAb004, maraviroc (UK-427,857), PRO-140, TAK-220, TAK-652, vicriviroc (SCH-D, SCH-417,690)) y antagonistas de CXR4 (por ejemplo, AMD-070, KRH-27315); los ejemplos de inhibidores de entrada son PRO-542, TNX-355, BMS-488043, BlockAide/CR™, FP 21399, hNM01, nonaquina, VGV-1; un inhibidor de la maduración, por ejemplo, es PA-457; los inhibidores de la integrasa viral, por ejemplo, raltegravir (MK-0518), elvitegravir (JTK-303, GS-9137), BMS-538158; ribozimas; inmunomoduladores; anticuerpos monoclonales; terapia génica; vacunas; ARNsi; ARN antisentido; microbiocidas; inhibidores de los dedos de zinc.

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

25

Las composiciones se pueden formular en formas de dosificación farmacéutica adecuadas, tales como las formas de dosificación descritas antes. Cada uno de

los ingredientes activos se puede formular por separado, y las formulaciones se pueden coadministrar, o se puede proporcionar una formulación que contenga ambos y, si así se desea, otros ingredientes activos.

- 5 Según se usa en la presente, el término "composición" abarca un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados.
- 10 El término "cantidad terapéuticamente efectiva", según se usa en la presente, significa aquella cantidad de compuesto activo o componente o agente farmacéutico que genera la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o humano que es buscada, a la luz de la presente invención, por el investigador, veterinario, médico u otro especialista, la cual incluye el alivio de los
- 15 síntomas de la enfermedad que se está tratando. Dado que la presente invención se refiere también a combinaciones que comprenden dos o más agentes, la "cantidad terapéuticamente efectiva" en el contexto de las combinaciones también es aquella cantidad de los agentes tomados juntos de modo que el efecto combinado genere la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la
- 20 cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende (a) el compuesto de fórmula (I) y (b) otro agente anti-HCV, sería aquella cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad del otro agente anti-HCV que, cuando se toman juntas, tienen un efecto combinado que resulta terapéuticamente efectivo.
- 25 En general, se contempla que la cantidad diaria antiviral efectiva estaría entre 0,01 mg/kg y 500 mg/kg de peso corporal, más preferentemente entre 0,1 mg/kg y 50 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida en

forma de dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados durante todo el día. Dichas sub-dosis se pueden formular como formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contiene entre 1 y 1000 mg, y en particular entre 5 y 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

5

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

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

25 Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un kit o envase que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier subgrupo de ellos, en una cantidad efectiva para usar como estándar o reactivo en un ensayo o una prueba

con el fin de determinar la capacidad de los potenciales agentes farmacéuticos para inhibir la polimerasa NS5B del HCV, el desarrollo del HCV o ambos. Este aspecto de la invención puede resultar útil en los programas de investigación farmacéutica.

5

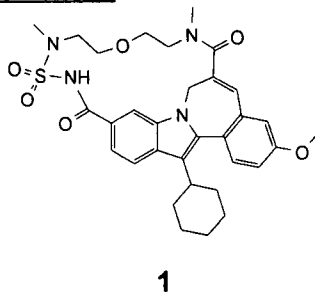
Los compuestos y las combinaciones de la presente invención se pueden usar en ensayos de analitos blanco con alto rendimiento, tales como aquellos empleados para medir la eficacia de dicha combinación en el tratamiento del HCV.

10 Ejemplos

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

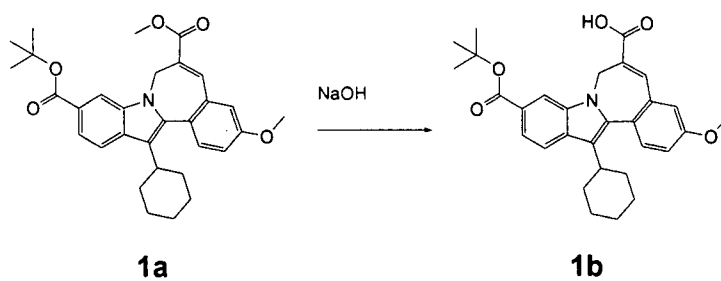
15

Ejemplo 1 – Síntesis del compuesto 1



1

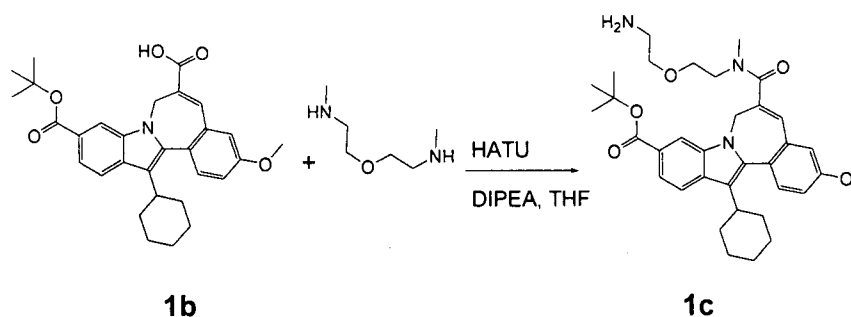
Paso 1



20

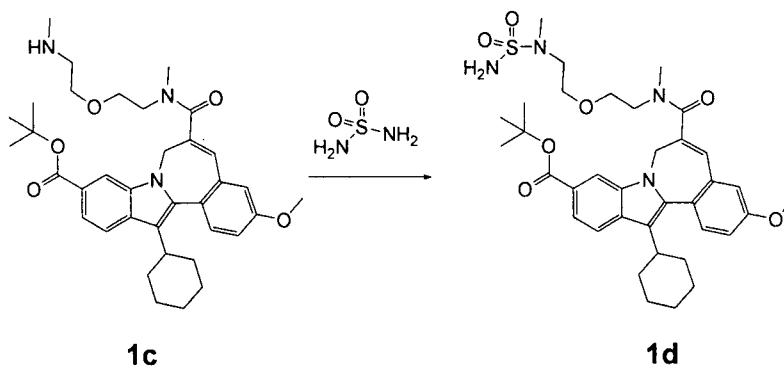
Una solución de NaOH (6,38 g) en 25 ml de agua se agregó a una solución agitada de **1a** (13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6,10-dicarboxilato de 10-*ter*-butil-6-metilo, sintetizado como se describe en US 2007270406 A1) en THF (100 ml) y MeOH (150 ml). Al cabo de 1 hora, la
5 reacción se concentró bajo presión reducida y luego se diluyó con agua helada (150 ml). El pH de la solución resultante se ajustó a 6 con ácido acético (AcOH). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 1,90 g (98%) de **1b** en forma de polvo amarillento: $m/z = 488$ (M+H)⁺

10 Paso 2



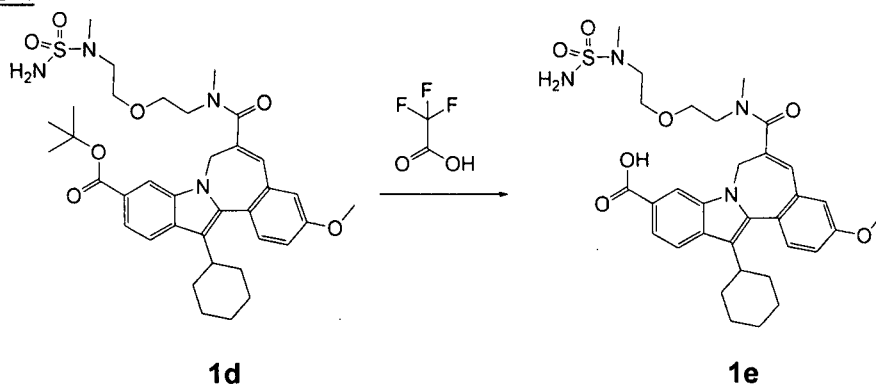
Se agregó HATU (1,17 g, 3,08 mmol) bajo nitrógeno a una solución agitada de **1b** (1,00 g, 2,05 mmol), DIPEA (1,07 ml, 6,15 mmol) y 2,2'-oxibis(*N*-metiletanamina) (1,08 g, 8,20 mmol) en 30 ml de THF seco. Luego de 1 hora, la mezcla de
15 reacción se extinguió con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc). La capa orgánica sucesivamente se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se trituroó en agua, se filtró y se secó para proporcionar 1,15 g (93%) del compuesto blanco **1c** en forma de polvo amarillento: $m/z = 602$ (M+H)⁺

Paso 3



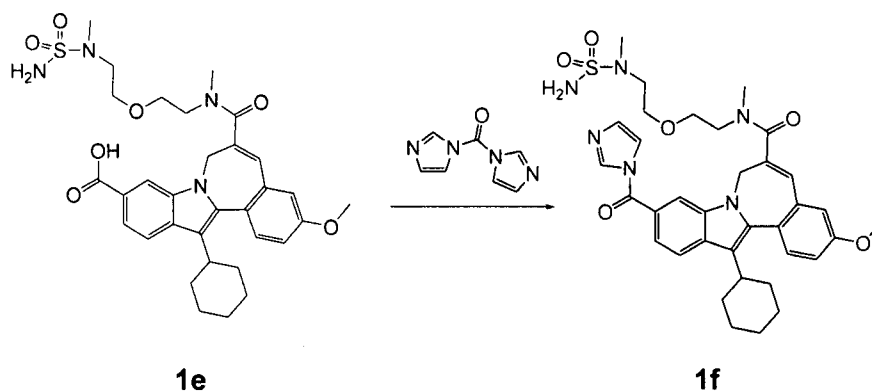
Una solución de **1c** (1,15 g, 1,91 mmol) y sulfamida (1,84 g, 19,1 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 100°C en un horno de microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se evaporó al vacío. El residuo se trituroó en agua, se filtró y se lavó con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

Paso 4



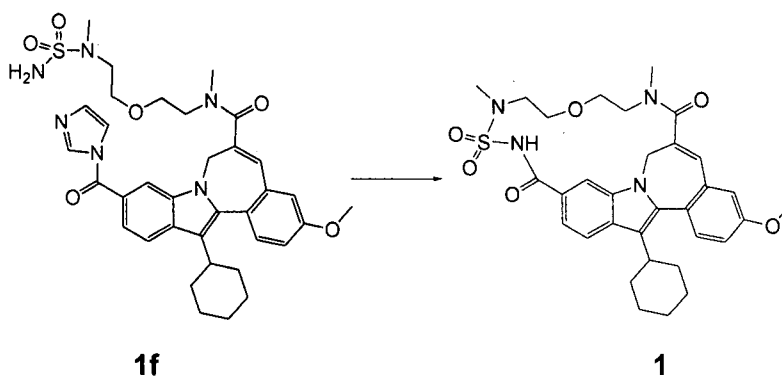
Se agregó TFA (3,0 g, 26,3 mmol) a una solución de **1d** (1,15 g, 1,70 mmol) en diclorometano (3 ml). Al cabo de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trituroó en éter, se filtró, se lavó con éter y luego se purificó por cromatografía (gradiente EtOAc a EtOAc/EtOH, 9:1) para proporcionar 802 mg (76%) del producto deseado **1e**: $m/z = 625$ (M + H)⁺

Paso 5



- 5 Se agregó carbonildiimidazol (389 mg, 2,40 mmol) a una solución agitada de **1e** (500 mg, 0,80 mmol) en THF seco (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora; se observó la conversión completa al intermediario **1f**. La solución resultante se evaporó, luego el residuo se purificó por cromatografía flash (gradiente EtOAc a CH₃CN 1:0 a 0:1) para proporcionar
- 10 550 mg del producto blanco **1f**, el cual se usó como tal en el siguiente paso: $m/z = 675 (M + H)^+$

Paso 6

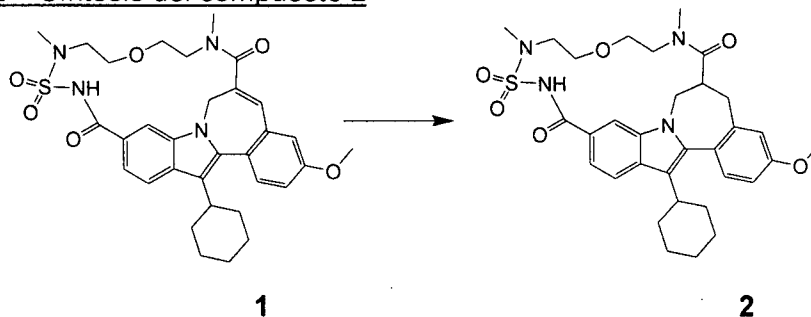


- 15 Se agregó DBU (244 mg, 0,32 mmol) a una solución de **1f** (550 mg) en acetonitrilo (25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (30 ml), y el pH de la solución resultante se ajustó a 5. El precipitado se

recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. La recristalización a partir de etanol, seguida por una purificación por cromatografía en columna (gradiente EtOAc a EtOAc/EtOH 9:1), proporcionó 380 mg (78%) del producto del título **1** en forma de polvo blanco: $m/z = 607$ ($M + H$)⁺, ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.15 (m, 1H), 1.40 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 2.56 (m, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.50–3.71 (m, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.44 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 11.40 (s, 1H).

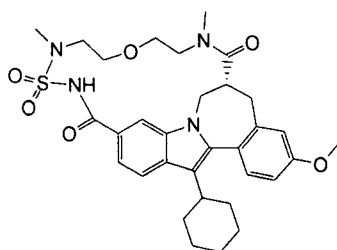
10

Ejemplo 2 – Síntesis del compuesto 2

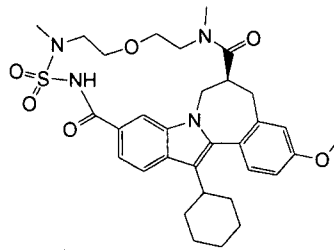


Una solución de **1** (56 mg, 0,092 mmol) en MeOH (15 ml) y THF (5 ml) se hidrogenó en un aparato H-cube usando un cartucho de Pd sobre carbono al 10%. Luego, el solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/CH₃CN, 9:1) para proporcionar 23 mg (41%) del producto deseado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

20 Ejemplos 3 y 4 – Síntesis de los compuestos 3 y 4



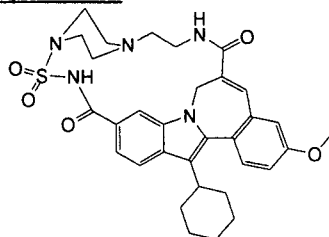
3



4

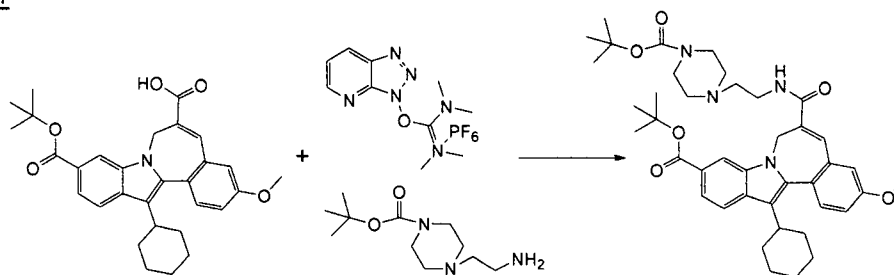
La mezcla racémica **2** se purificó por SFC con una corrida de 6,5 minutos en una columna quiral CHIRALCEL OD-H (250 x 10 mm, recubierta con 5 µm de gel de sílice) y 55% de metanol/45% de CO₂ como fase móvil, a una velocidad de flujo de 10 ml/min, lo cual condujo a los dos enantiómeros puros **3** y **4**. Los tiempos de retención en estas condiciones se observaron a los 4,25 minutos y a los 5,54 minutos.

Ejemplo 5 – Síntesis del compuesto 5



5

Paso 1

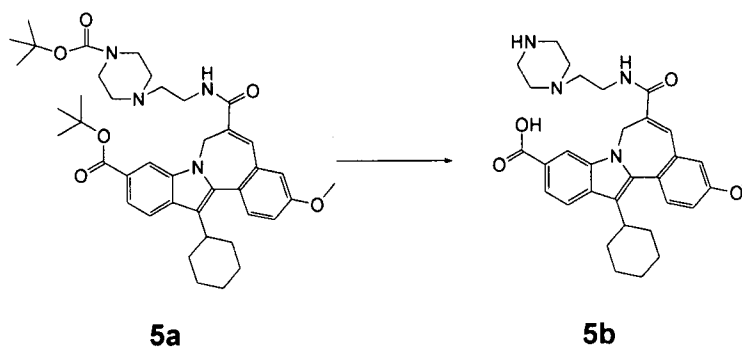


1b

5a

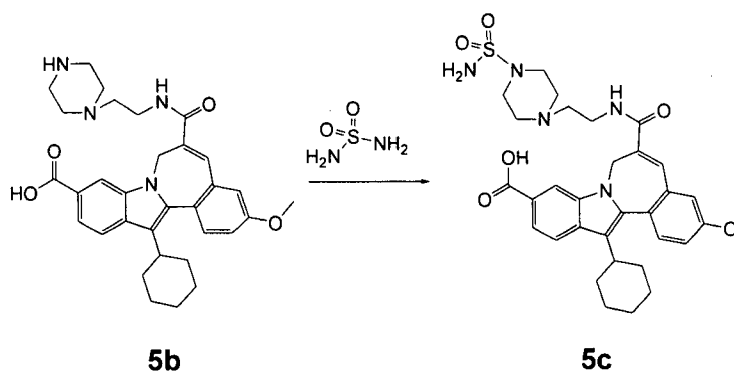
El compuesto **5a** se sintetizó con un rendimiento del 96% a partir del intermediario **1b** y 2-[4-(*ter*-butiloxicarbonil)piperazin-1-il]etilamina siguiendo el procedimiento informado para la síntesis del intermediario **1c**: $m/z = 699$ ($M+H$)⁺.

5 Paso 2



Se añadió ácido trifluoroacético (5,00 g, 43,9 mmol) a 740 mg del intermediario **5a**. Luego de 1 hora a temperatura ambiente, el solvente se evaporó. El residuo se trituró en EtOH/Et₂O, se filtró y se secó con alto vacío para proporcionar 380 mg (64%) del producto deseado **5b** en forma de polvo amarillento: $m/z = 543$ ($M+H$)⁺.

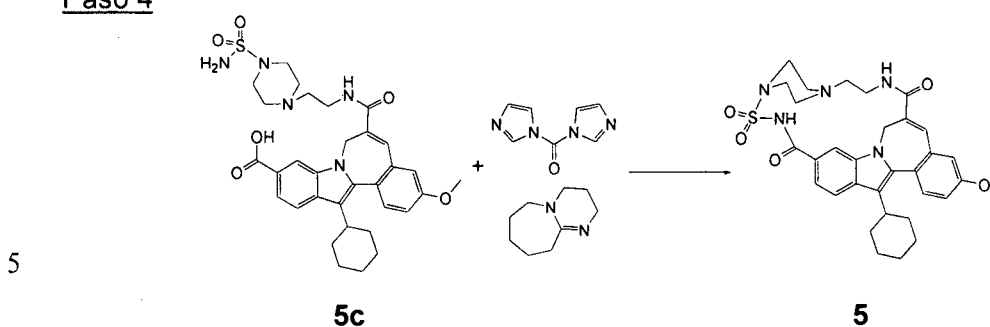
15 Paso 3



Una solución de **5b** (380 mg, 0,700 mmol) y sulfamida (673 mg, 7,00 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 100°C en un horno de microondas durante 15 minutos. Luego, la mezcla de reacción sucesivamente se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se trituró en agua y se filtró. La purificación por

cromatografía en columna (gradiente EtOAc/CH₂Cl₂ 1:1 a 1:0) proporcionó 210 mg (46%) del producto deseado **5c**: $m/z = 622$ (M+H)⁺.

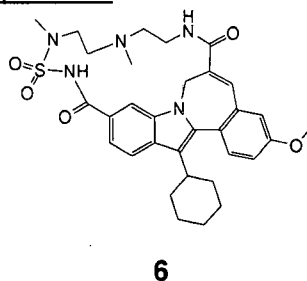
Paso 4



El producto del título **5d** se sintetizó con un rendimiento del 11% luego del procedimiento informado para la síntesis del compuesto **1** (pasos 5 y 6), seguido por una recristalización a partir de etanol, lo cual proporcionó el producto deseado en forma de polvo blanco, $m/z = 604$ (M+H)⁺.

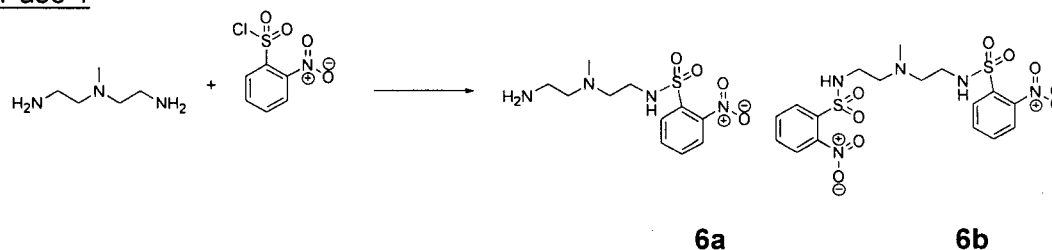
10

Ejemplo 6 – Síntesis del compuesto 6



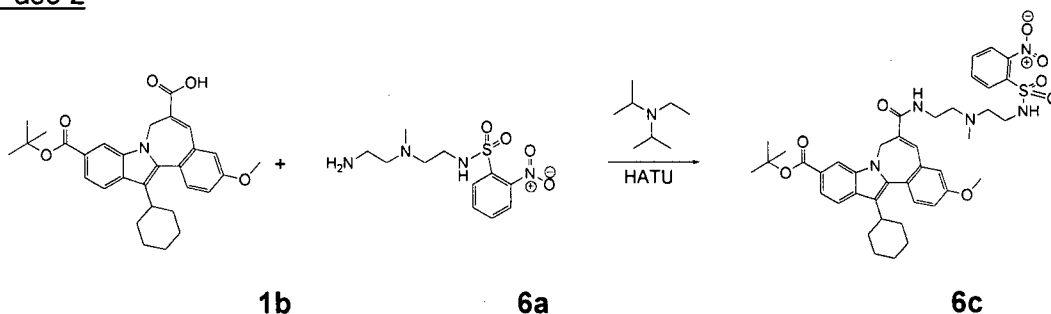
15

Paso 1



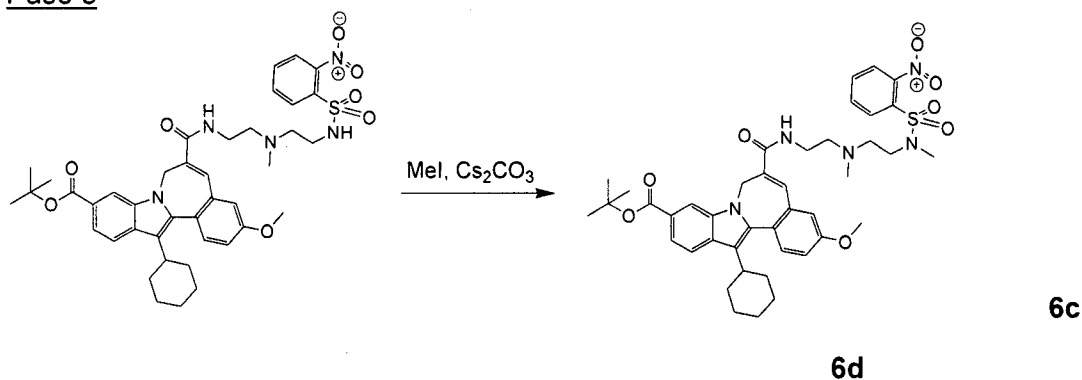
A una solución de *N*₁-(2-aminoetil)-*N*₁-metiletan-1,2-diamina (10,58 g, 90 mmoles) en DCM (350 ml) se le agregó lentamente una solución de cloruro de 2-nitrobenzen-1-sulfonilo disuelto en DCM (50 ml). Al cabo de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice con un gradiente de metanol en DCM (0 a 10%), lo cual proporcionó 6,9 g de *N*-(2-((2-aminoetil)(metil)amino)etil)-2-nitrobenzensulfonamida **6a** y 3,9 g de *N,N'*-(2,2'-(metilazanediil)bis(etan-2,1-diil))bis(2-nitrobenzensulfonamida) **6b**; *m/z* (**6a**) = 303 (M+H)⁺, *m/z* (**6b**) = 488 (M+H)⁺.

Paso 2



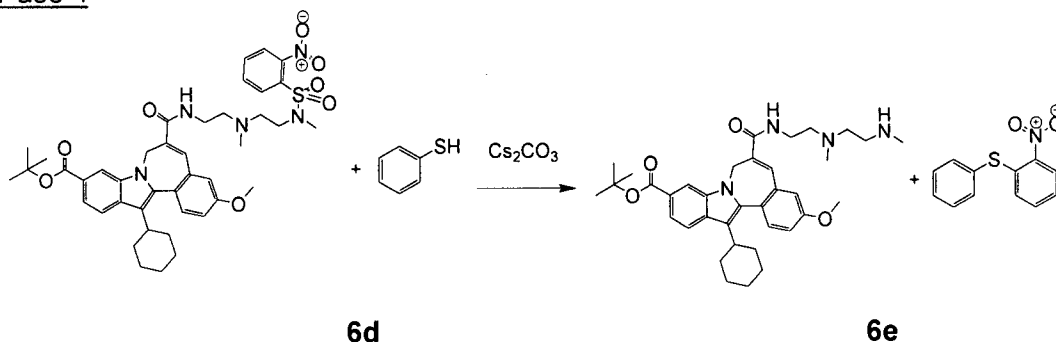
A una solución de ácido carboxílico **1b** (500 mg, 1,025 mmol), HATU (585 mg, 1,5 eq.) y diisopropiletilamina (212 mg, 1,6 eq.) en DMF seca (10 ml) se le agregó *N*-(2-((2-aminoetil)(metil)amino)etil)-2-nitrobenzensulfonamida **6a** (341 mg, 1,1 eq.). Luego de 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua. El precipitado amarillo se filtró y se lavó con agua. Luego se reconstituyó en EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se secó al vacío para proporcionar 800 mg del producto deseado, éster *ter*-butilico del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(2-{metil-[2-(2-nitro-bencensulfonilamino)-etil]-amino}-etilcarbamoil)-7H-benzo[3,4]azepino[1,2-a]indol-10-carboxílico **6c** en forma de polvo amarillo; *m/z* = 772 (M+H)⁺.

Paso 3



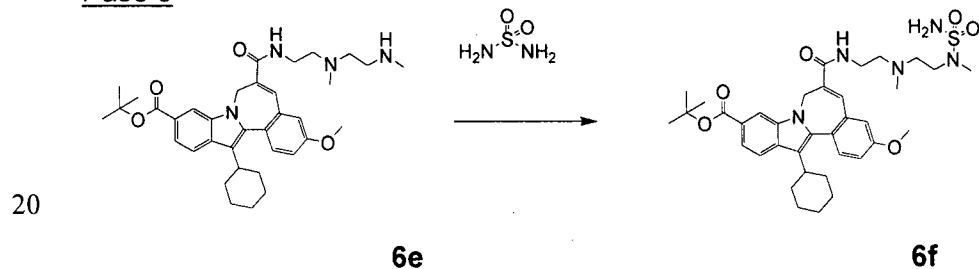
A una solución de éster *ter*-butílico del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(2-
5 {metil-[2-(2-nitro-bencensulfonilamino)-etil]-amino}-etilcarbamoil)-7H-
benzo[3,4]azepino[1,2-a]indol-10-carboxílico **6c** (650 mg, 0,842 mmol) y
carbonato de cesio (1,646 g, 6 eq.) en DMF seca (10 ml) se le agregó lentamente
una solución de yoduro de metilo (122 mg, 1,02 mmol) en DMF seca (2 ml). Luego
de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó
10 con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó luego con agua, se
secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por
cromatografía flash sobre gel de sílice, usando un gradiente de EtOAc en DCM (0
a 100%), lo cual proporcionó 550 mg (83% de rendimiento) del producto deseado,
éster *ter*-butílico del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(metil-[2-[metil-(2-
15 nitro-bencensulfonil)-amino]-etil]-amino)-etilcarbamoil]-7H-
benzo[3,4]azepino[1,2-a]indol-10-carboxílico **6d** en forma de sólido amarillo; m/z
= 786 (M+H)⁺.

Paso 4



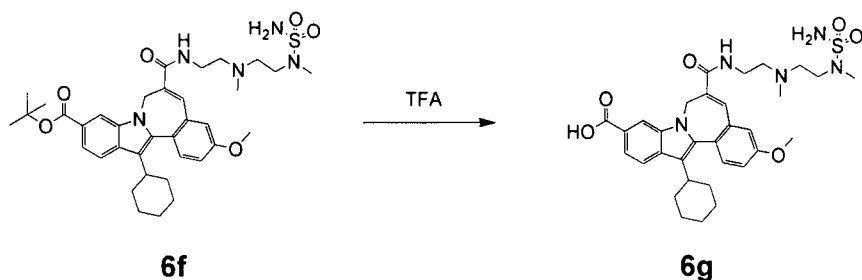
Una mezcla de éster *ter*-butilico del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-[2-(metil-
 5 {2-[metil-(2-nitro-bencensulfonil)amino]-etil}-amino)-etilcarbamoil]-7H-
 benzo[3,4]azepino[1,2-a]indol-10-carboxílico **6d** (380 mg, 0,483 mmol),
 carbonato de cesio (315 mg, 2 eq.) y tiofenol (107 mg, 2 eq.) en DMF (5 ml) se
 agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego se agregó carbonato
 de cesio (315 mg, 2 eq.) y tiofenol (107 mg, 2 eq.) a la mezcla de reacción, y ésta
 10 se agitó durante 1 hora. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se
 filtró y se cargó en un cartucho que contenía una resina SCX prelavada con DCM.
 Luego de enjuagar el cartucho con DCM (varias veces, hasta obtener una fracción
 incolora), el producto se eluyó con NH₃ en MeOH, lo cual proporcionó 240 mg del
 producto deseado, éster *ter*-butilico del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-{2-
 15 [metil-(2-metilamino-etil)-amino]-etilcarbamoil}-7H-benzo[3,4]azepino[1,2-
 a]indol-10-carboxílico **6e**, el cual se purificó adicionalmente por HPLC
 preparativa; $m/z = 601 (M+H)^+$.

Paso 5



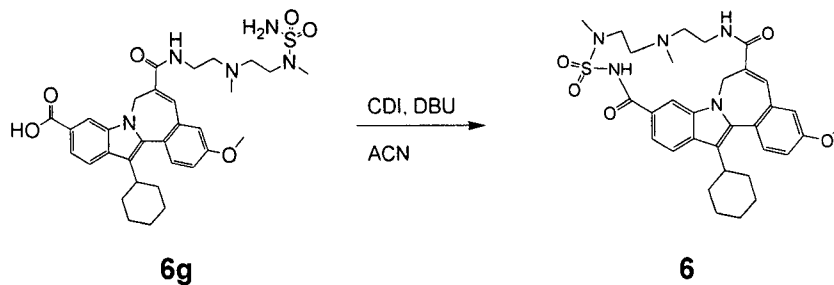
La síntesis del producto **6f** se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **1d**, usando el intermediario **6e** en lugar del intermediario **1c**, lo cual proporcionó 200 mg (50%) del producto blanco; $m/z = 680$ ($M+H$)⁺.

5 **Paso 6**



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

10 **Paso 7**

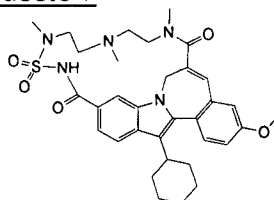


15 La síntesis del producto **6** se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **1**, usando el intermediario **6g** en lugar del intermediario **1e**, lo cual proporcionó 43 mg (22% de rendimiento) del producto blanco; $m/z = 606$ ($M+H$)⁺.

20

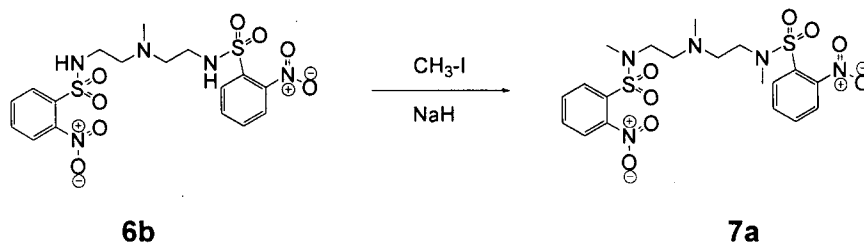
84

Ejemplo 7 – Síntesis del compuesto 7



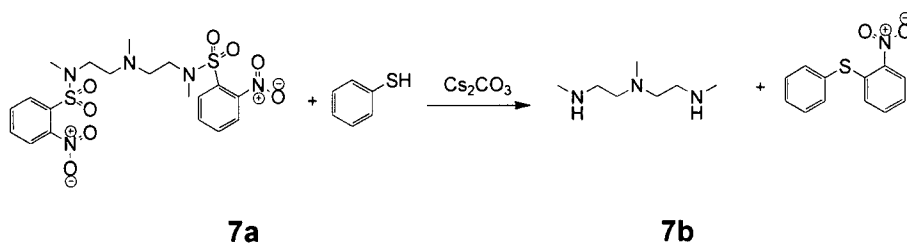
7

5 Paso 1



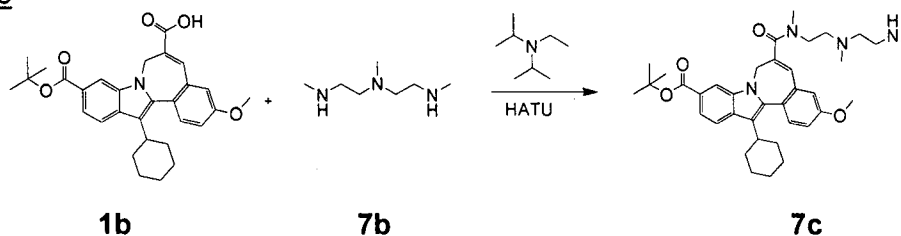
A una solución de *N,N'*-(2,2'-(metilazanediiil)bis(etan-2,1-diil))bis(2-nitrobenzen-sulfonamida) **6b** (3 g, 6,15 mmoles) en DMF seca (50 ml) se le agregó en porciones hidruro de sodio (738 mg, 3 eq., 60% en aceite mineral) a 0°C. Luego de 20 minutos, se añadió lentamente a la mezcla de reacción una solución de yoduro de metilo disuelto en DMF seca (5 ml). Luego de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía flash con un gradiente de EtOAc en DCM (20 a 80%) proporcionó 1,94 g (61%) del producto deseado *N,N'*-(2,2'-(metilazanediiil)bis(etan-2,1-diil))bis(*N*-metil-2-nitrobenzensulfonamida) **7a**; *m/z* = 516 (M+H)⁺.

20 Paso 2



Una mezcla de *N,N'*-(2,2'-(metilazanedil)bis(etan-2,1-diil))bis(*N*-metil-2-nitro-bencensulfonamida) **7a** (1,24 g, 2,405 mmoles), carbonato de cesio (2,35 g, 3 eq.) y tiofenol (795 mg, 3 eq.) en DMF (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se cargó en un cartucho de MP-TsOH prelavado con DCM. Luego de enjuagar el cartucho con DCM (varias veces, hasta obtener una fracción incolora), el producto se eluyó con NH₃ en MeOH, lo cual proporcionó 220 mg (63%) de *N*₁,*N*₂-dimetil-*N*₁-(2-(metilamino)etil)etan-1,2-diamina **7b**, la cual se usó directamente en el siguiente paso; *m/z* = 146 (*M*+H)⁺.

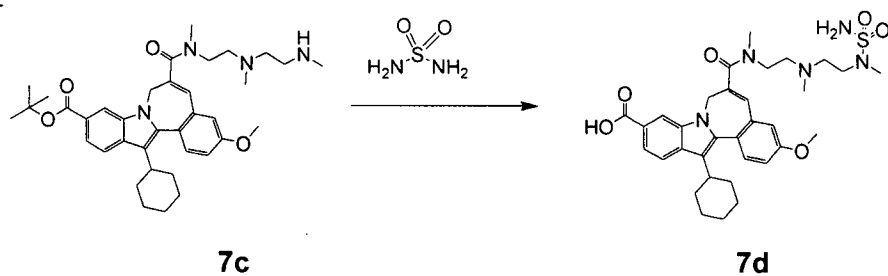
Paso 3



La síntesis de éster *ter*-butílico del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-(metil-{2-[metil-(2-metilamino-etil)-amino]-etil}-carbamoil)-7H-benzo[3,4]azepino[1,2-a]indol-10-carboxílico **7c** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento informado para la síntesis del compuesto **1c**, usando *N*₁,*N*₂-dimetil-*N*₁-(2-(metilamino)etil)etan-1,2-diamina **7b** en lugar de metil-[2-(2-metilamino-etoxi)-etil]-amina. Luego de la purificación por cromatografía flash con un gradiente de amoníaco en metanol 7M en EtOAc (5 a 15%), se obtuvo 100 mg del producto deseado **7c** en forma de aceite amarillo; *m/z* = 615 (*M*+H)⁺.

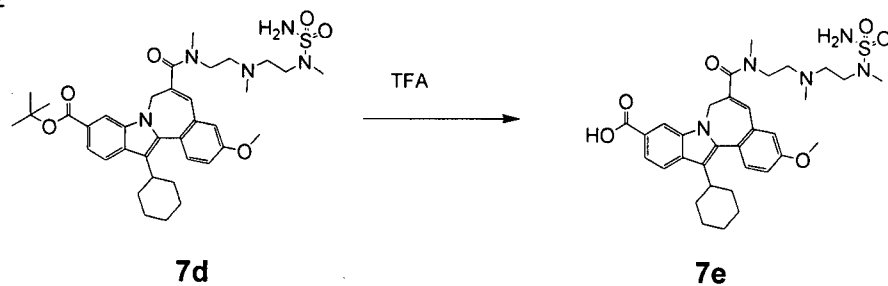
88

Paso 4



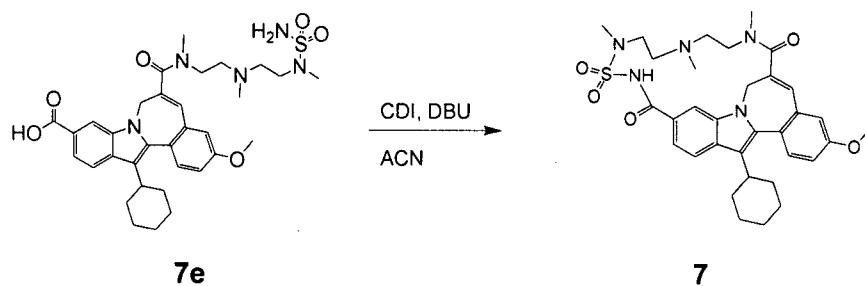
La síntesis de **7d** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento informado para la
5 síntesis del compuesto **1d**, usando éster *ter*-butilico del ácido 13-ciclohexil-3-
metoxi-6-(metil-{2-[metil-(2-metilamino-etil)-amino]-etil}-carbamoil)-7H-
benzo[3,4]azepino[1,2-a]indol-10-carboxílico **7c** en lugar de éster *ter*-butilico del
ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-6-{metil-[2-(2-metilamino-etoxi)-etil]-carbamoil}-
7H-benzo[3,4]azepino[1,2-a]indol-10-carboxílico **1c**. Luego de la purificación por
10 cromatografía flash con un gradiente de metanol en EtOAc (0 a 10%), se obtuvo
50 mg del producto deseado **7d**; $m/z = 694$ (M+H)⁺.

Paso 5



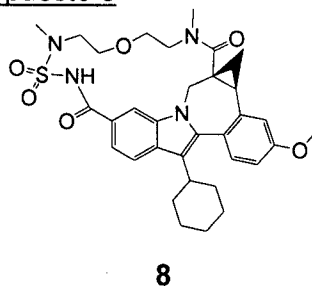
15 La síntesis de **7e** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento informado para la
síntesis del compuesto **1e**, usando el intermediario **7d** en lugar del intermediario
1d; $m/z = 638$ (M+H)⁺.

Paso 6

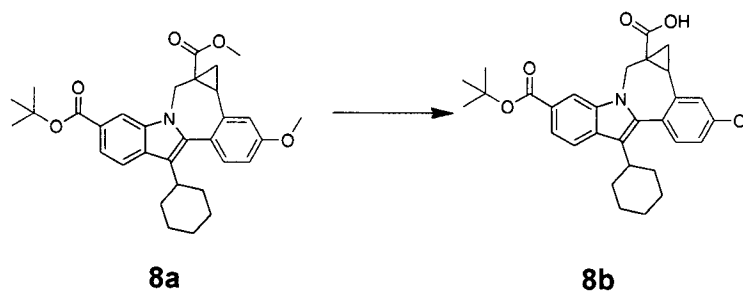


La síntesis del producto **7** se llevó a cabo usando el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **1**, usando el intermediario **7e** en lugar del intermediario **1e**.

Ejemplo 8 – Síntesis del compuesto 8

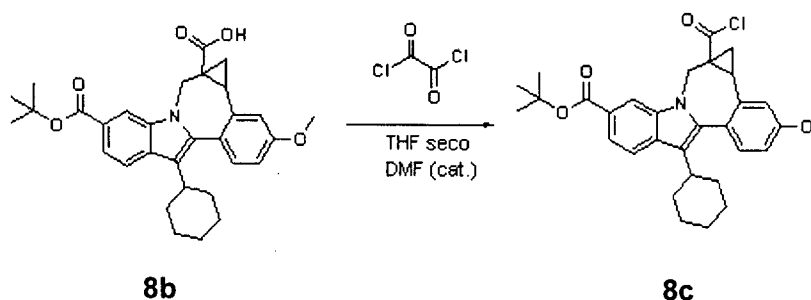


Paso 1



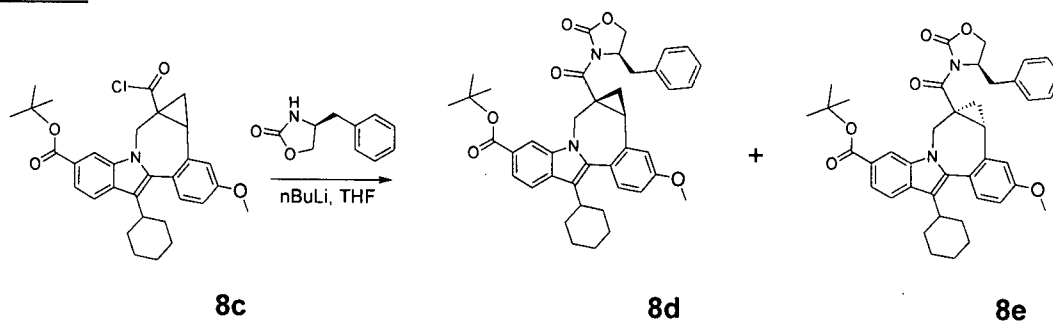
La síntesis de **8b** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento informado para la síntesis del compuesto **1b**, usando éster metílico **8a** en lugar de **1a**. El producto deseado **8b** se obtuvo con un 95% de rendimiento en forma de sólido amarillo claro; $m/z = 502 (M+H)^+$.

Paso 2



A 0°C y bajo atmósfera protectora, se agregó cloruro de oxalilo (4,07 ml, 47,4 mmol) a una solución de ácido carboxílico **8b** (19,83 g, 39,5 mmol) y DMF (5 gotas) en tetrahidrofurano (seco) (100 ml). Tras la adición de cloruro de oxalilo, se observó la inmediata formación de gas. La reacción se agitó a 0°C durante 1,5 horas. Luego se añadió una cantidad adicional de 0,5 eq. de cloruro de oxalilo, y la reacción se agitó durante 1 hora más (se repitió una vez hasta obtener la conversión completa). La reacción se evaporó luego hasta la sequedad al vacío para obtener 20,5 g (97%) del cloruro ácido **8c** en forma de sólido color blanco; m/z (éster metílico formado por adición de metanol antes del análisis) = 516 ($M+H$)⁺.

Paso 3

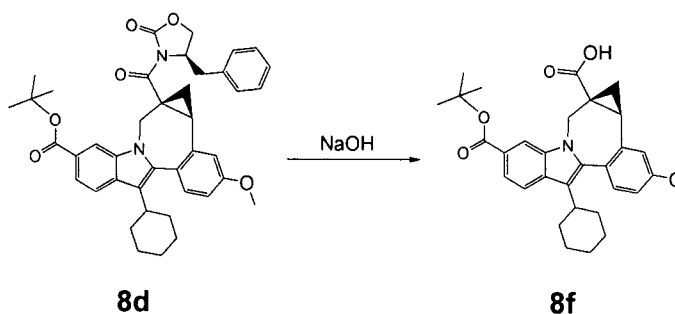


A una solución de (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (7,50 g, 42,3 mmol) en tetrahidrofurano (seco) (60 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó *n*-butil-litio (26,4 ml, 42,3 mmol) lentamente a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a -78°C. Luego de 40 minutos, la solución aniónica se agregó a través

de una cánula a una solución del cloruro ácido **8c** (20 g, 38,5 mmol) en 60 ml de THF a -78°C . La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a -78°C . Cuando se terminó la reacción, se extinguió con una solución de cloruro de amoníaco a -70°C . La mezcla de reacción se calentó luego hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La capa orgánica se filtró y se concentró para proporcionar 26,34 g de un sólido amarillo. Los dos enantiómeros **8d** y **8e** se separaron por cromatografía flash en columna usando 5:1 heptano/EtOAc y se obtuvieron en forma de sólidos de color amarillo claro; $m/z = 661$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

10

Paso 4

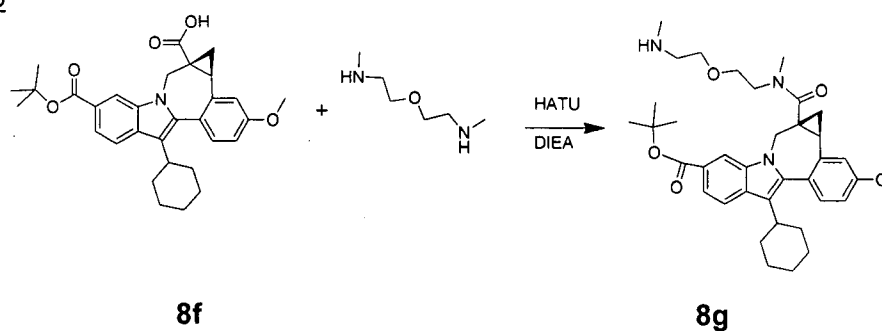


15 El diastereoisómero **8d** (11,17 g, 16,90 mmol) se disolvió primero en THF (130 ml) y luego se agregó metanol (130 ml). Se añadió lentamente una solución de NaOH 1N (101 ml, 101 mmol) de modo que la temperatura se mantuviera por debajo de 30°C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Cuando se terminó la reacción, se agregó una solución de HCl 1N hasta que el pH llegó a 2. Luego se añadió 500 ml de H_2O , y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró. La purificación por cromatografía flash en columna usando 1:1 heptano/EtOAc proporcionó 5,24 g (60%) del enantiómero deseado, ácido (4b*R*,5a*S*)-9-(*ter*-butoxicarbonil)-12-

20

ciclohexil-3-metoxi-4b,5,5a,6-tetrahidrobenzo[3,4]ciclopropa[5,6]azepino[1,2-a]indol-5a-carboxílico **8f**, con un ee del 97%; $m/z = 502$ (M+H)⁺.

Paso 5



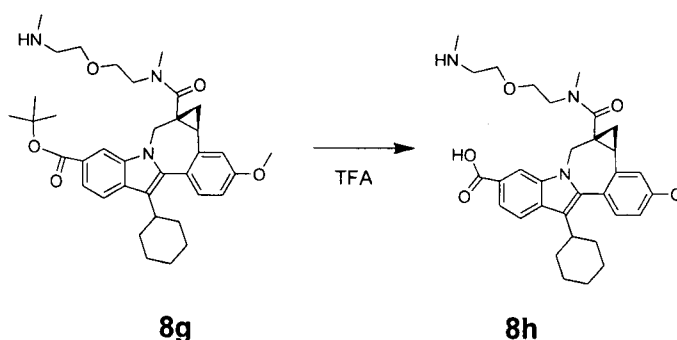
A una solución agitada del intermediario **8f** (2 g, 3,99 mmol) en DMF seca (50 ml) a 0°C, se le agregó di-isopropiletilamina (DIEA, 1,54 g, 11,9 mmol), HATU (2,27 g, 5,98 mmol) y 2,2'-oxibis(*N*-metiletanamina) (2,1 g, 15,95 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se mantuvo a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego la mezcla de reacción sucesivamente se vertió en una solución de agua helada, se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de metanol en diclorometano (0 a 10%) para obtener 0,94 g (38% de rendimiento) del producto deseado, *ter*-butil(1a*R*,12b*S*)-8-ciclohexil-11-metoxi-1a-(metil{2-[2-(metilamino)etoxi]etil}carbamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-5-carboxilato **8g** en forma de sólido de color blanco; m/z 616 (M+H)⁺.

10

15

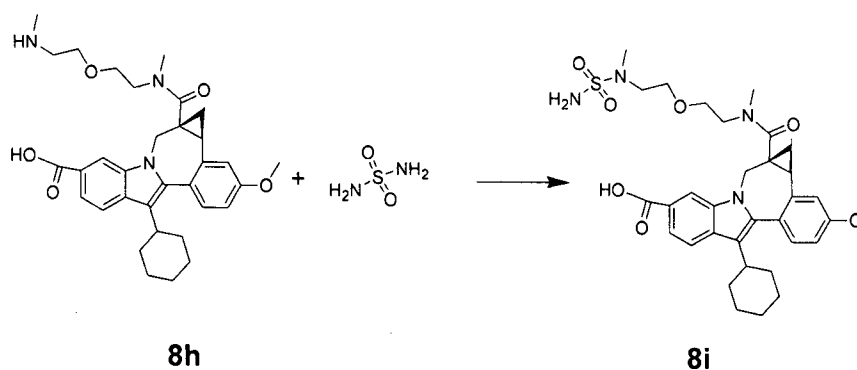
20

Paso 6



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

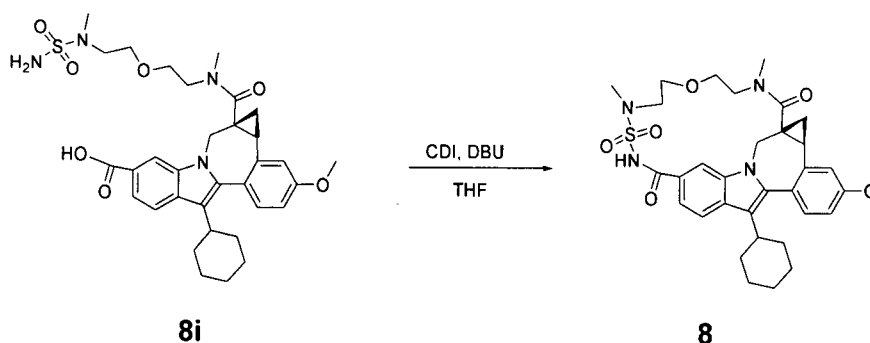
Paso 7



A una solución del intermediario **8h** (0,474 g, 0,847 mmol) en dioxano (10 ml) se
le agregó sulfamida (0,814 g, 8,47 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C
en un horno de microondas durante 4 horas. La mezcla de reacción luego se
20 enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por

cromatografía en columna usando un gradiente de metanol en diclorometano (0 a 10%) para proporcionar 143 mg (26%) del producto del título, ácido (1a*R*,12b*S*)–1a–[(2–{2–[(aminosulfonil)(metil)amino]etoxi}etil)(metil)carbamoil]–8–ciclohexil–11–metoxi–1,1a,2,12b–tetrahidrociclopropa[*d*]indolo[2,1–*a*][2]benzacepin–5–carboxílico **8i**; $m/z = 639$ ($M+H$)⁺.

Paso 8

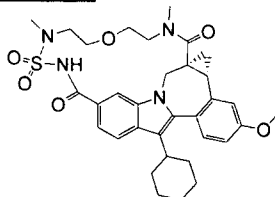


10

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

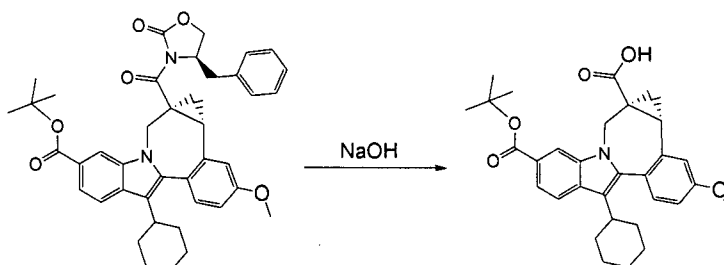
15
20

Ejemplo 9 – Síntesis del compuesto 9



9

Paso 1

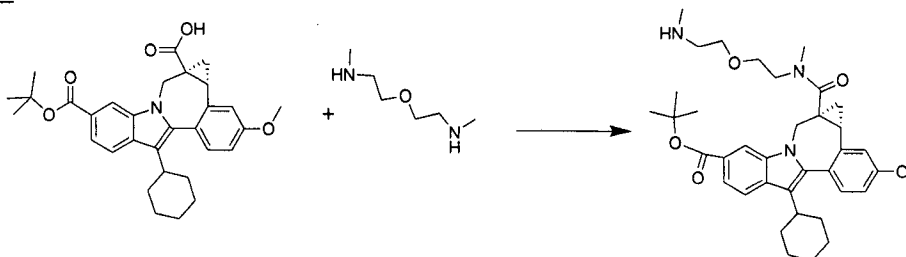


8e

9a

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

Paso 2



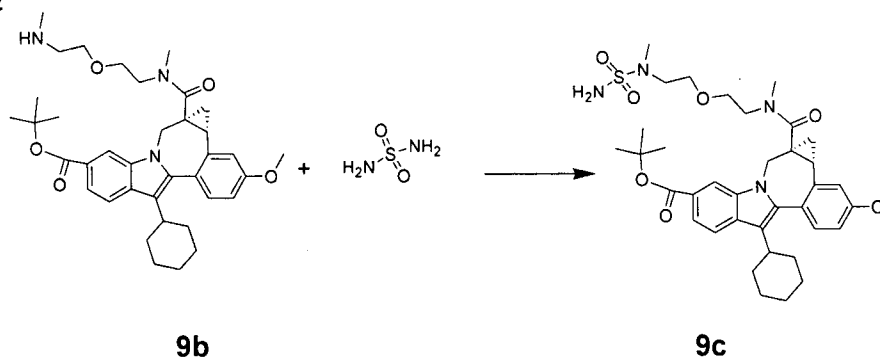
9a

9b

Se preparó (1aS,12bR)-8-ciclohexil-11-metoxi-1a-(metil{2-[2-(metilamino)etoxi]etil}carbamoil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-5-carboxilato de *ter*-butilo **9b** con un 60% de rendimiento a

partir de **9a** y 2,2'-oxibis(*N*-metiletanamina) siguiendo el procedimiento usado para la preparación del compuesto **1c**; $m/z = 616 (M+H)^+$.

Paso 3

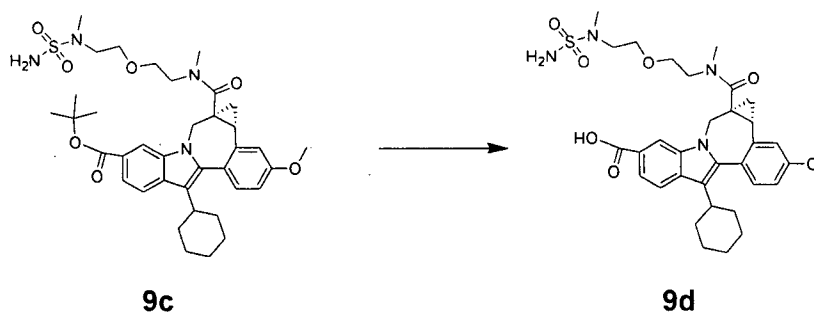


A una solución del intermediario **9b** (0,73 g, 1,185 mmol) en dioxano (10 ml) se le agregó sulfamida (1,14 g, 11,85 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C en un horno de microondas durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de metanol en diclorometano (0 a 10%) para proporcionar 743 mg (80%) del producto del título, (1*a*S,12*b*R)-1*a*-[(2-{2-[(aminosulfonil)(metil)amino]etoxi}etil)(metil)carbamoil]-8-ciclohexil-11-metoxi-1,1*a*,2,12*b*-tetrahidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-5-carboxilato de *ter*-butilo **9c**.

10

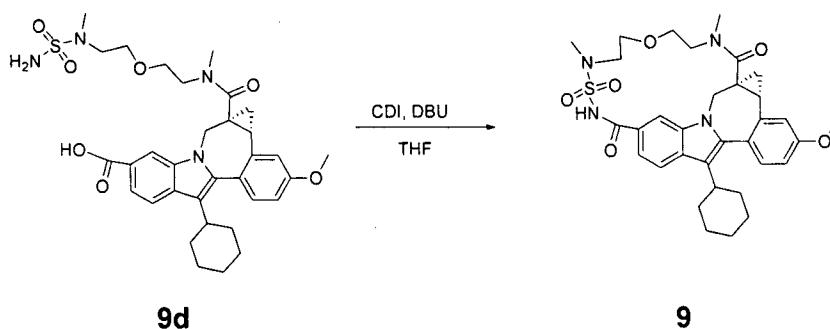
15

Paso 4



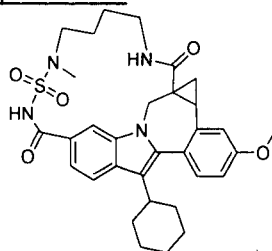
La síntesis del ácido (1a*S*,12b*R*)-1a-[(2-{2-[(aminosulfonil)(metil)amino]etoxi}etil)(metil)carbamoil]-8-ciclohexil-11-metoxi-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-5-carboxílico **9d** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento informado para la preparación del compuesto **1e**, usando el intermediario **9c** en lugar de **1d**, lo cual proporcionó 517 mg (79% de rendimiento) de una espuma amarronada; $m/z = 639$ (M+H)⁺.

Paso 5



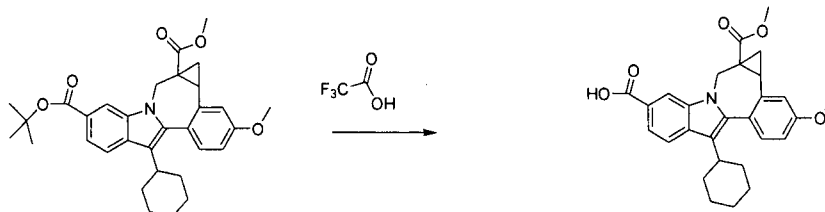
La síntesis de 15,15-dióxido de (1a*S*,12b*R*)-8-ciclohexil-11-metoxi-16,22-dimetil-1,12b-dihidro-5,1a-(metanoiminotioiminoetanooxietanoiminometano)ciclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-13,23(2*H*)-diona **9** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento de 2 pasos informado para la síntesis del compuesto **1**, usando el intermediario **9d** en lugar de **1e**, lo cual proporcionó 80 mg (16% de rendimiento) de un sólido de color blanco; $m/z = 621$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,3 – 1,5 (m, 3 H) 1,75 – 1,8 (m, 5 H) 1,85 – 2,05 (m, 6 H) 2,5–3 (m, 3 H) 3,2 (s, 3 H) 3,22 (s, 3H) 3,4–3,7 (m, 6 H) 3,87 (s, 3 H) 3,75–3,9 (m, 1 H) 4,9–5,1 (m, 1 H) 6,95–7,16 (d, *J*=8,39 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,44–7,55 (m, 2 H) 7,80 (d, *J*=8,39 Hz, 1 H) 9,4 (br. s., 1 H).

Ejemplo 10 – Síntesis del compuesto 10



10

Paso 1

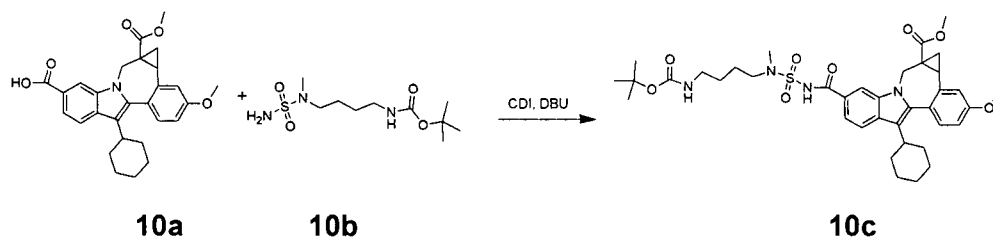


8a

10a

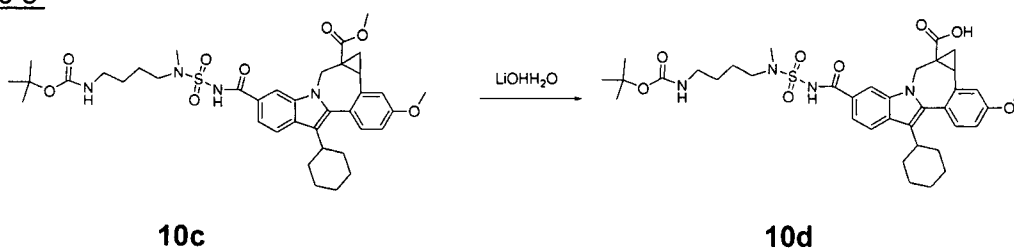
A una solución de 8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-1a,5(2H)-dicarboxilato de 5-*ter*-butil-1a-metilo **8a** (2 g, 3,88 mmol) en diclorometano (25 ml) se le agregó TFA (22,34 g, 194 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y luego se concentró hasta la sequedad. El residuo sucesivamente se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo luego se purificó por cromatografía en columna usando diclorometano y acetato de etilo como eluyente para proporcionar 1,7 g (95%) del producto del título, ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-(metoxycarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-5-carboxílico **10a** en forma de polvo blanco; m/z 460 (M+H)⁺.

Paso 2



Se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (0,847 g, 5,22 mmol) a una solución agitada de ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-(metoxycarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-5-carboxílico **10a** (0,8 g, 1,74 mmol) en THF (15 ml) a 25°C. La evolución de CO₂ fue instantánea, y cuando se detuvo, la solución se calentó a 50°C durante 2 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó {4-[(aminosulfonil)(metil)amino]butil}carbamato de *ter*-butilo **10b** (0,735 g, 2,61 mmol), seguido de la adición de DBU (0,53 g, 3,48 mmol). Se siguió agitando durante 12 horas a 50°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se dividió en diclorometano y agua. El agua se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y luego se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando diclorometano y acetato de etilo para proporcionar 0,66 g (53%) del producto del título, 5-({[4-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]butil}(metil)amino]sulfonil}carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-1a(2*H*)-carboxilato de metilo **10c**, en forma de espuma de color blanco; m/z 723 (M+H)⁺

20 Paso 3

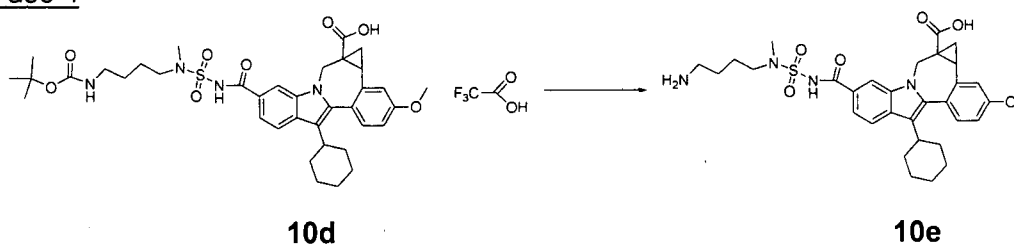


A una solución del intermediario **10c** (0,65 g, 0,899 mmol) en THF (20 ml) se le agregó hidróxido de litio (0,75 g, 1,8 mmol) disuelto en agua (5 ml). La mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con agua y se neutralizó con una solución acuosa de HCl 2M. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un
5 gradiente de metanol en CH₂Cl₂ para proporcionar 0,55 g (86%) del producto del título, ácido 5-({[4-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]butil](metil)amino]sulfonil}-carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-
a][2]benzacepin-1a(2*H*)-carboxílico **10d**, en forma de sólido de color blanco; m/z 709 (M+H)⁺

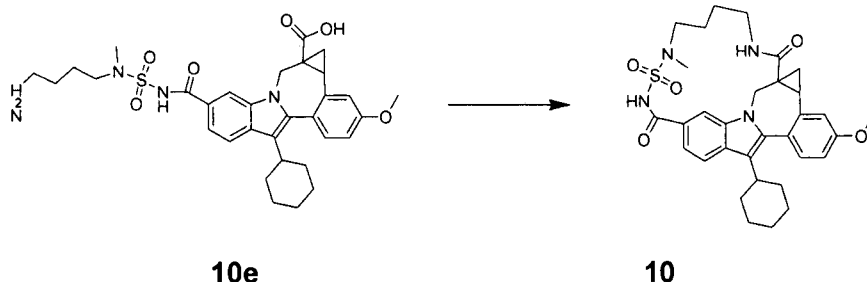
10

Paso 4



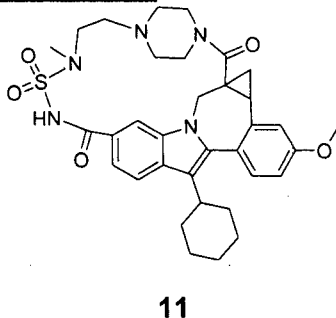
Se agregó TFA (2,5 g, 22 mmol) a una solución del intermediario **10d** (0,52 g, 0,734 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura
15 ambiente durante aproximadamente 10 horas. La reacción luego se evaporó hasta la sequedad, y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de metanol en DCM para proporcionar 0,3 g (68%) del compuesto del título, ácido 5-({[4-aminobutil](metil)amino]sulfonil}carbamoil)-8-ciclohexil-
20 11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-1a(2*H*)-carboxílico **10e**, en forma de sal de TFA; m/z 609 (M+H)⁺

Paso 5

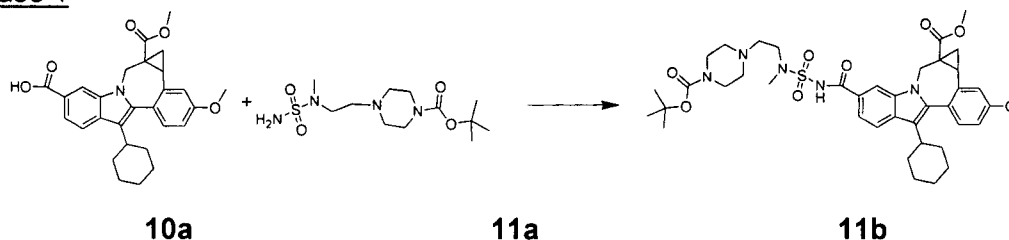


A una solución agitada del intermediario **10e** (0,22 g, 0,36 mmol) en DMF seca
 5 (100 ml) a 0°C se le agregó DIPEA (0,14 g, 1,08 mmol) y HATU (0,206 g, 0,542 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se mantuvo a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción después se vertió sucesivamente en una solución de agua helada, se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía
 10 en columna para proporcionar 0,188 g (88%) del producto del título, 15,15-dióxido de 8-ciclohexil-11-metoxi-16-metil-1,12b-dihidro-5,1a-(metanoiminotioiminobutanoimino)ciclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-13,22(2*H*)-diona **10**, en forma de sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆): 11,5 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,8 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,3 (d, J=8,2 Hz, 1H),
 15 7,25 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,6 (d, J=16Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,55 (d, J=16 Hz, 1H), 3-3,2 (m, 2 H), 3 (s, 3H), 2,7-2,9 (m, 4H), 1,8-2,1 (m, 5H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,3-1,6 (m, 6H), 1-0,7 (m, 3H); m/z 609 (M+H)⁺.

Ejemplo 11 – Síntesis del compuesto 11



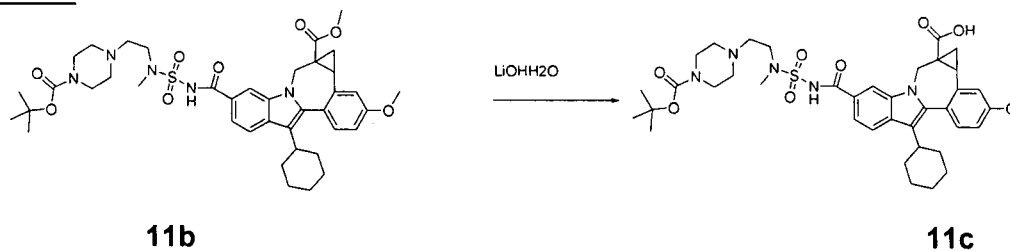
Paso 1



Se agregó 1,1'–carbonildiimidazol (0,522 g, 3,22 mmol) a una solución agitada de
 5 ácido 8–ciclohexil–11–metoxi–1a–(metoxicarbonil)–1,1a,2,12b–
 tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1–a][2]benzacepin–5–carboxílico **10a** (0,74 g, 1,61
 mmol) en THF (15 ml) a 25°C. La evolución de CO₂ fue instantánea y cuando se
 detuvo, la solución se calentó a 50°C durante 2 horas y luego se enfrió hasta
 temperatura ambiente. Se agregó 4–{2–[(aminosulfonil)(metil)amino]etil}piperacín–
 10 1–carboxilato de *ter*–butilo **11a** (1,038 g, 3,22 mmol), seguido de la adición de
 DBU (0,49 g, 3,22 mmol). Se siguió agitando durante 12 horas a 50°C. La mezcla
 se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se dividió entre diclorometano y
 agua. El agua se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se secaron
 sobre MgSO₄ y luego se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó
 15 por cromatografía en columna usando diclorometano y acetato de etilo para
 proporcionar 0,83 g (68%) del compuesto del título, 5–({[2–[4–(*ter*–
 butoxicarbonil)piperazín–1–il]etil}(metil)amino)sulfonil)carbamoil)–8–ciclohexil–11–
 metoxi–1,12b–dihidrociclopropa[d]indolo[2,1–a][2]benzacepin–1a(2*H*)–carboxilato
 de metilo **11b**, en forma de espuma de color blanco; m/z 764 (M+H)⁺.

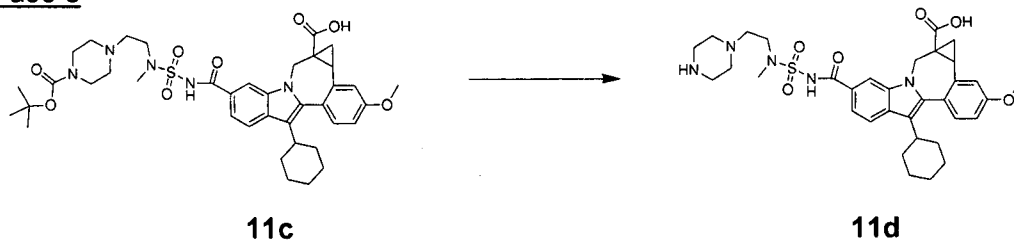
20

Paso 2



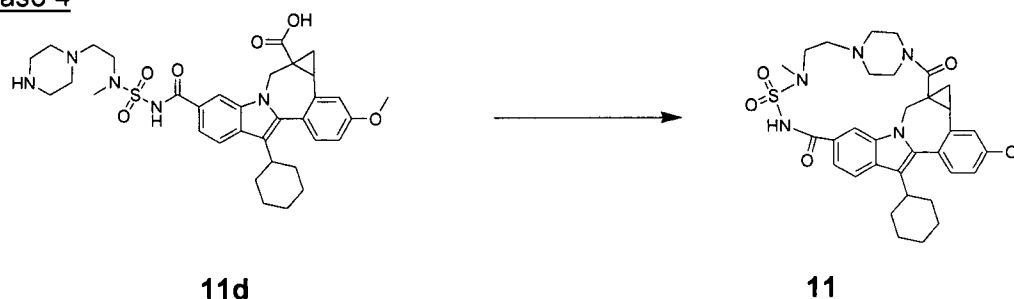
A una solución del intermediario **11b** (0,6 g, 0,785 mmol) en THF (20 ml) se le agregó LiOH (0,82 g, 1,96 mmol) en agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con agua y se neutralizó con una solución acuosa de HCl 2M. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y luego se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando CH₂Cl₂ y metanol para proporcionar 0,4 g (68%) del compuesto del título, ácido 5-([2-[4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]etil](metil)amino)sulfonil]carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-1a(2*H*)-carboxílico **11c**, en forma de sólido de color blanco; m/z 750 (M+H)⁺.

Paso 3



Se agregó TFA (1,44 g, 12,7 mmol) a una solución del intermediario **11c** (0,38 g, 0,507 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 horas. La reacción luego se evaporó hasta la sequedad, y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando diclorometano y metanol para proporcionar el compuesto del título, ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-5-([metil(2-piperazin-1-ilet)amino)sulfonil]carbamoil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-1a(2*H*)-carboxílico **11d** (0,24 g, 73 %); m/z 650 (M+H)⁺.

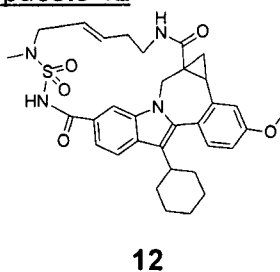
Paso 4



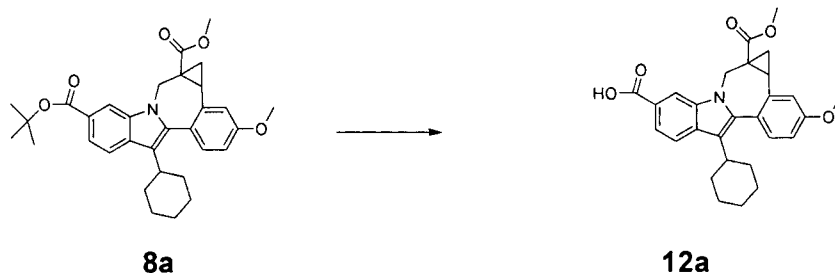
A una solución agitada del intermediario **11d** (0,24 g, 0,37 mmol) en DMF seca
 5 (100 ml) a 0°C se le agregó di-isopropiletilamina (0,143 g, 1,1 mmol) y HATU
 (0,211 g, 0,554 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y luego
 se mantuvo a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se
 vertió sucesivamente en una solución de agua helada, se extrajo con
 diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por
 10 cromatografía en columna usando diclorometano/metanol para proporcionar 0,018
 g (18%) del compuesto del título, 21,21-dióxido de 31-ciclohexil-8-metoxi-22-
 metil-21-tia-1,13,20,22,25-pentaazaheptaciclo-
 [23.2.2.1^{3,13}.1^{12,15}.1^{14,18}.0^{3,5}.0^{6,11}]dotriaconta-6,8,10,12(31),14(30),15,17-heptaen-
 2,19-diona **11**, en forma de sólido de color blanco; m/z 632 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 12 – Síntesis del compuesto 12



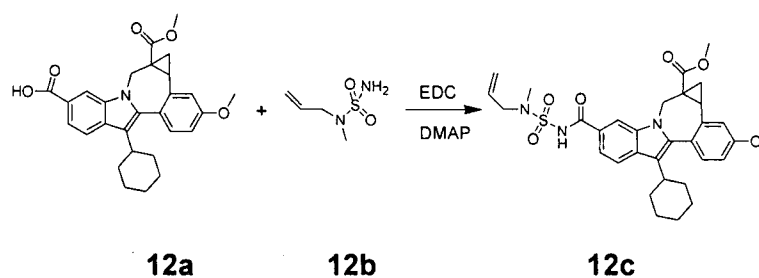
Paso 1



A una solución de 5-*ter*-butil-1a-metil-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-1a,5(2*H*)-dicarboxilato **8a** (2 g, 3,88 mmol) en diclorometano (25 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (22,34 g, 194 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y luego se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió sucesivamente en diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró.

El residuo se purificó por cromatografía en columna usando diclorometano y acetato de etilo como eluyente para proporcionar 1,7 g (95%) del producto del título, ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-1a-(metoxycarbonil)-1,1a,2,12b-tetrahidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-5-carboxílico **12a**, en forma de polvo blanco; m/z 460 (M+H)⁺.

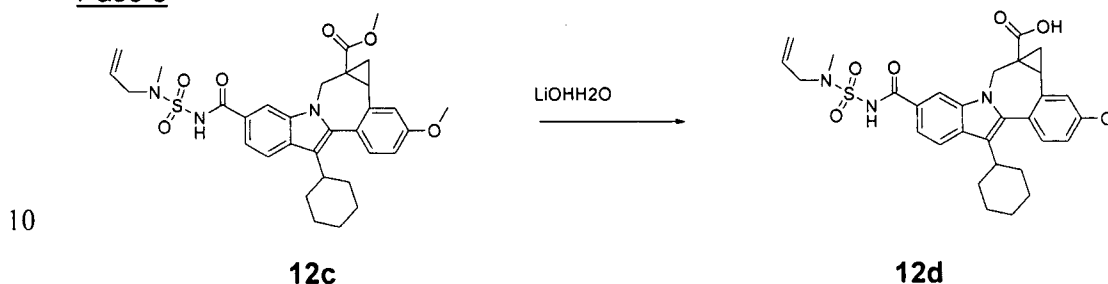
Paso 2



A una solución del intermediario **12a** (1,73 g, 3,76 mmol) en THF (25 ml) a 0°C se le agregó sucesivamente 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (1,38 g, 3,76 mmol), N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina clorhidrato (EDC) (2,16 g, 11,29 mmol) y alil(metil)aminosulfonamida **12b** (1,3 g, 8,66 mmol). La mezcla

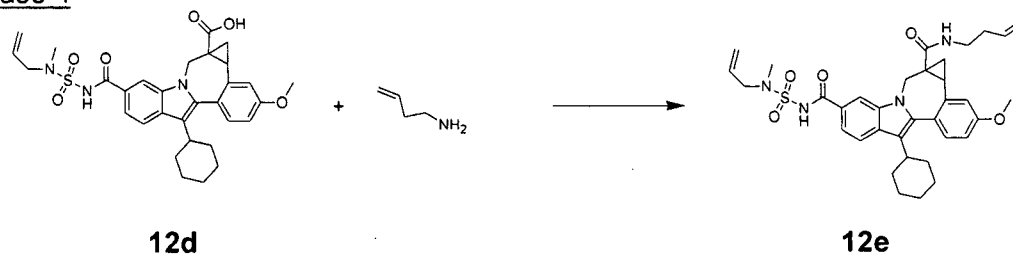
resultante se agitó a 0°C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 8 horas. Después se añadió agua, y la mezcla de reacción se filtró. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna usando diclorometano y acetato de etilo para proporcionar 500 mg (23%) del producto del título, 5-
5 (([alil(metil)amino]sulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-1a(2H)-carboxilato de metilo **12c**; m/z 592 (M+H)⁺.

Paso 3



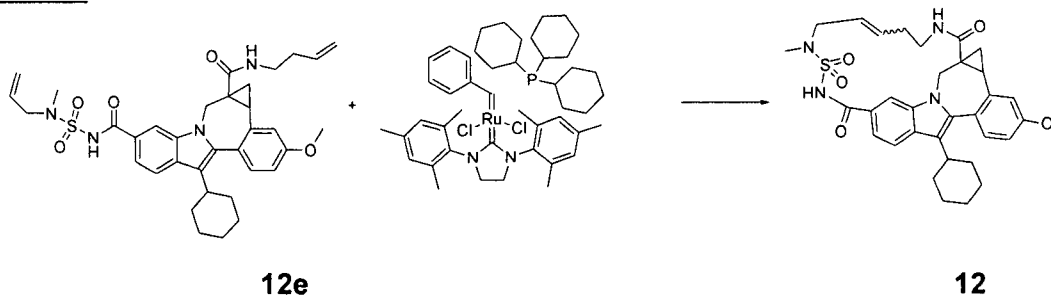
A una solución del intermediario **12c** (0,5 g, 0,845 mmol) en THF (20 ml) se le agregó hidróxido de litio (0,73 g, 1,69 mmol) en agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se diluyó con agua
15 y se neutralizó con una solución acuosa de HCl 2M. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y luego se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando CH₂Cl₂ y metanol para proporcionar 0,4 g (75%) del producto del título, ácido 5-
20 (([alil(metil)amino]sulfonil)carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-1a(2H)-carboxílico **12d**, en forma de sólido de color blanco; m/z 578 (M+H)⁺.

Paso 4



A una solución del intermediario **12d** (0,2 g, 0,346 mmol) en THF (15 ml) a 0°C se le agregó sucesivamente 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,127 g, 1,04 mmol), *N*1-((etilimino)metilen)-*N*3,*N*3-dimetilpropan-1,3-diamina clorhidrato (EDC) (0,199 g, 1,04 mmol) y but-3-en-1-amina (0,062 g, 0,866 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 8 horas. Después se añadió agua, y la mezcla resultante se filtró. El sólido se lavó con diclorometano, y luego el filtrado se extrajo sucesivamente con diclorometano, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna con diclorometano y acetato de etilo para proporcionar 70 mg (32%) del producto del título, *N*⁵-[alil(metil)amino]sulfonil]-*N*^{1a}-but-3-en-1-il-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-1a,5(2*H*)-dicarboxamida **12e**; m/z 631 (M+H)⁺.

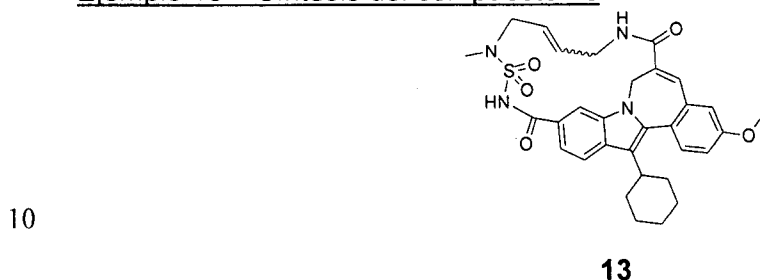
Paso 5



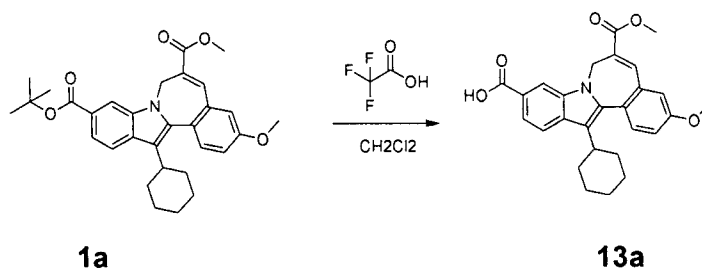
Una solución del intermediario **12e** (0,1 g, 0,16 mmol) en dicloroetano (50 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos y luego se le agregó catalizador de 1^o generación Hoveyda-Grubbs (0,03 mg, 0,032 mmol). La mezcla resultante se

calentó hasta 70°C y se mantuvo bajo argón durante toda la noche. La mezcla se enfrió luego hasta temperatura ambiente, y el solvente se eliminó al vacío. El residuo oscuro resultante se purificó por cromatografía en columna usando DCM y acetato de etilo para proporcionar 15 mg (16%) del producto del título, 15,15-
5 dióxido de 8-ciclohexil-11-metoxi-16-metil-1,12b-dihidro-5,1a-(metaniminotio-
iminopent[2]enoiminometano)ciclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-13,23(2H)-
diona **12**, en forma de sólido de color blanco; m/z 603 (M+H)⁺.

Ejemplo 13 – Síntesis del compuesto 13



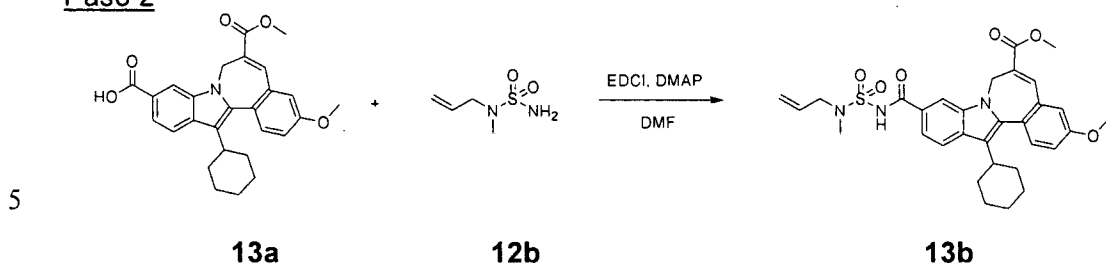
Paso 1



15 Se disolvió éster 10-*ter*-butílico éster 6-metilico del ácido 13-ciclohexil-3-
metoxi-7*H*-benzo[3,4]azepino[1,2-*a*]indol-6,10-dicarboxílico **1a** (1 g, 1 eq.) en
diclorometano seco bajo N₂, seguido de la adición de ácido trifluoroacético (TFA)
(8,88 ml, 60 eq.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas.
20 El solvente luego se eliminó bajo presión reducida. El producto en bruto se trituró
con éter dietílico. Los cristales se filtraron y se secaron al vacío durante toda la
noche para proporcionar el producto del título, éster 6-metilico del ácido 13-

ciclohexil-3-metoxi-7H-benzo[3,4]azepino[1,2-a]indol-6,10-dicarboxílico **13a**
(89%, 0,86 g); LC-MS: tiempo de retención: 3,19 min., m/z 446 $[M+H]^+$.

Paso 2



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

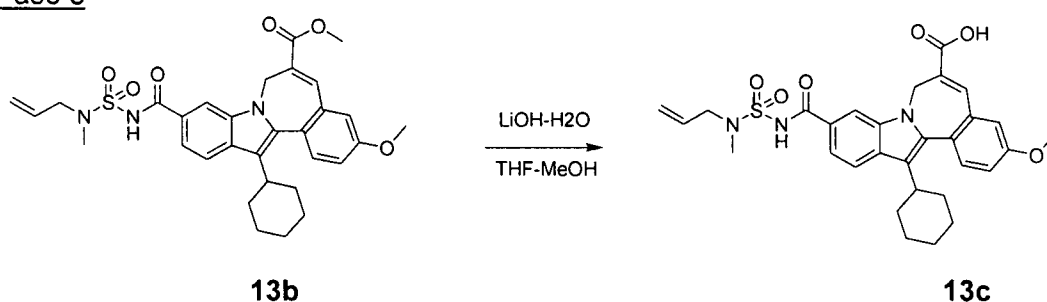
10

15

20

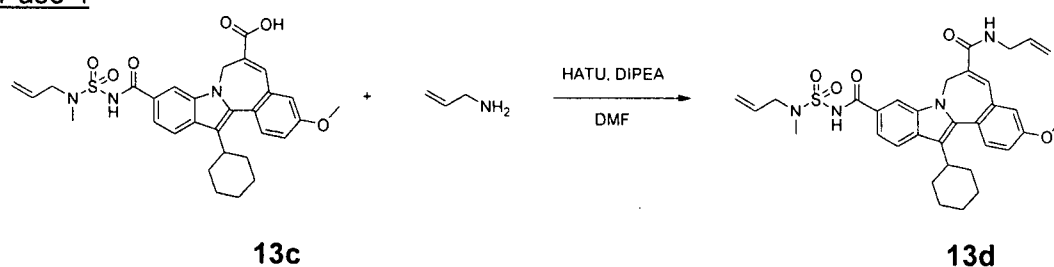
7,61 (d, 1H, $J = 8,45$ Hz, CH_{arom}), 7,88 (d, 1H, $J = 9,01$ Hz, CH_{arom}), 7,91 (s, 1H, CH), 8,31–8,34 (brs, 1H, NHSO_2).

Paso 3



El compuesto **13b** (0,60 g, 1 eq.) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano:metanol (1:1) (20 ml), seguido por la adición de una solución de LiOH en agua (0,09 g, 2 eq.). La solución se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente durante varios días. Los solventes luego se evaporaron bajo presión reducida, y la capa acuosa se acidificó con una solución de HCl 3N hasta que el pH alcanzó 2. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con agua y éter isopropílico, y se secaron al vacío durante toda la noche para proporcionar 0,44 g (74%) del producto del título **13c**; LC–MS: tiempo de retención: 5,84 min., m/z 562 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Paso 4

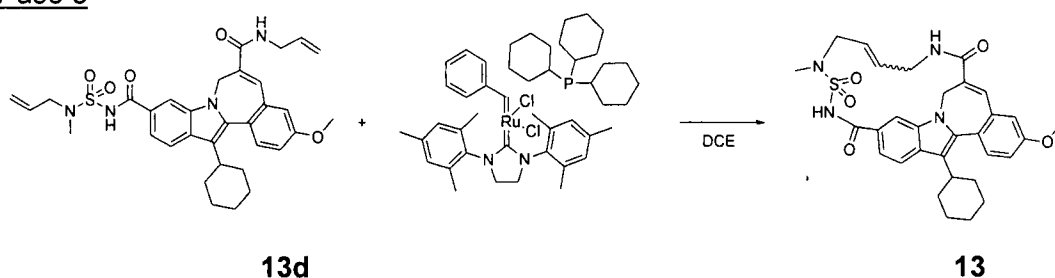


El compuesto **13c** (0,44 g, 1 eq.) y HATU (0,47 g, 1,6 eq.) se disolvieron en dimetilformamida bajo N_2 , seguido por la adición de DIPEA (0,15 g, 0,20 ml, 1,5 eq.) y alilamina (0,07 ml, 1,2 eq.). La solución se agitó a temperatura ambiente

durante 3 días. La solución de dimetilformamida luego se vertió lentamente en agua helada. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío durante toda la noche para proporcionar 0,47 g (100%) del producto del título **13d**; LC-MS: tiempo de retención: 3,01 min., m/z 603 $[M+H]^+$.

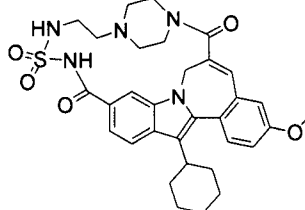
5

Paso 5



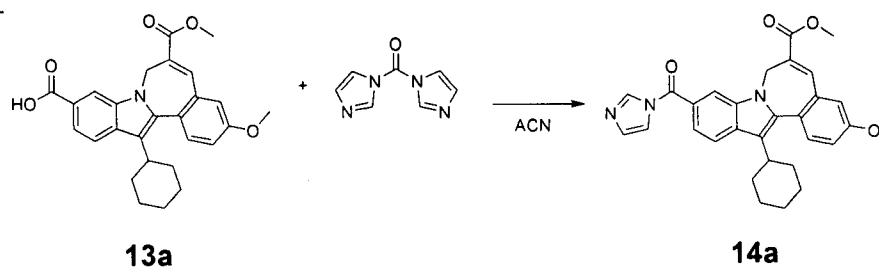
Se burbujó N_2 a través de una solución del compuesto **13d** (0,47 g, 1 eq.) en 50
10 ml de dicloroetano durante 1 hora. Luego se añadió catalizador de 2° generación
Grubbs (0,13 g, 0,2 eq.), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante toda
la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una
cantidad adicional de catalizador (65 mg). La solución se calentó a 80°C bajo N_2
durante varias horas. La solución luego se evaporó bajo presión reducida. El
15 producto se purificó por cromatografía flash con elución de diclorometano:metanol
(100 a 95:5) y posteriormente se recrystalizó a partir de metanol. Por último, el
producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 30 mg (5,86%) del
producto del título **13**; LC-MS: tiempo de retención: 5,33 min., m/z 575 $[M+H]^+$.
 ^1H -RMN (DMSO) δ (ppm) 1,05–1,21 (m, 1H, CH_2), 1,30–1,48 (m, 3H, CH_2 (2x)),
20 1,62–1,78 (m, 2H, CH_2), 1,82–1,93 (m, 1H, CH_2), 1,93–2,12 (m, 3H, CH_2 (2x)),
2,65–2,90 (m, 4H, CH y CH_3N), 3,56 (d, 2H, $J=18,10$ Hz, CH_2), 3,80–3,97 (brs,
5H, CH_2 y CH_3O), 4,21 (d, 1H, $J=15,12$ Hz, CH_2), 4,28–4,46 (m, 1H, CH), 5,72 (d,
1H, $J=14,15$ Hz, CH_2), 5,78–5,88 (m, 1H, CH), 6,53 (s, 1H, CH_{arom}), 7,18–7,28 (m,
2H, CH_{arom} (2x)), 7,39–7,49 (m, 1H, CH_{arom}), 7,55 (d, 1H, $J=8,38$ Hz, CH_{arom}), 7,62
25 (s, 1H, CH_{arom}), 7,72–7,84 (m, 1H, NH), 8,29 (s, 1H, CH), 8,51–8,62 (brs, 1H, NH).

Ejemplo 14 – Síntesis del compuesto 14



14

5 Paso 1

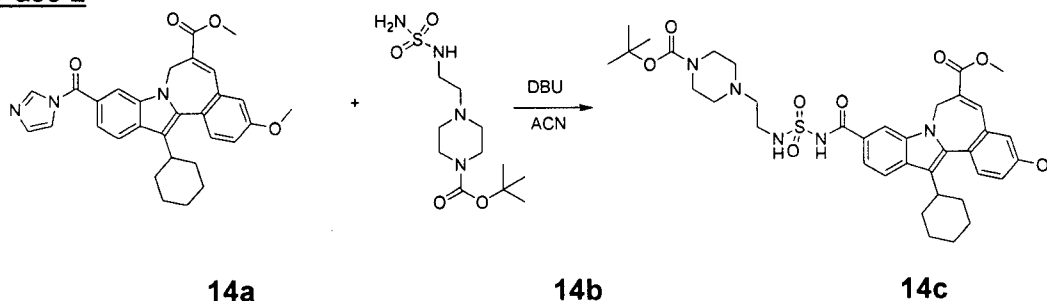


13a

14a

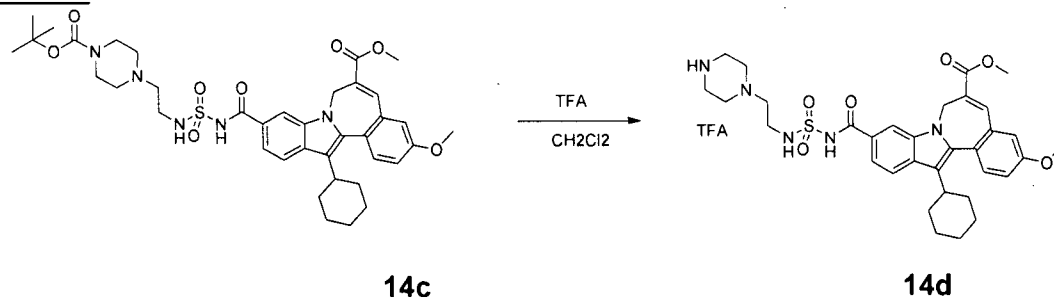
Se disolvió éster 6-metílico del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-7H-
10 benzo[3,4]azepino[1,2-a]indol-6,10-dicarboxílico **13a** (0,60 g, 1 eq.) en
acetónitrilo seco (50 ml) bajo N₂, seguido por la adición de di-imidazol-1-il-
metanona (CDI) (0,66 g, 3 eq.). La solución se agitó durante toda la noche a 50°C.
El solvente luego se evaporó bajo presión reducida, y el producto en bruto se
purificó por cromatografía flash con elución con heptano:acetónitrilo y finalmente
15 acetato de etilo. El producto se recrystalizó a partir de acetato de etilo para
proporcionar 0,50 g (75%) del producto del título **14a**.

Paso 2



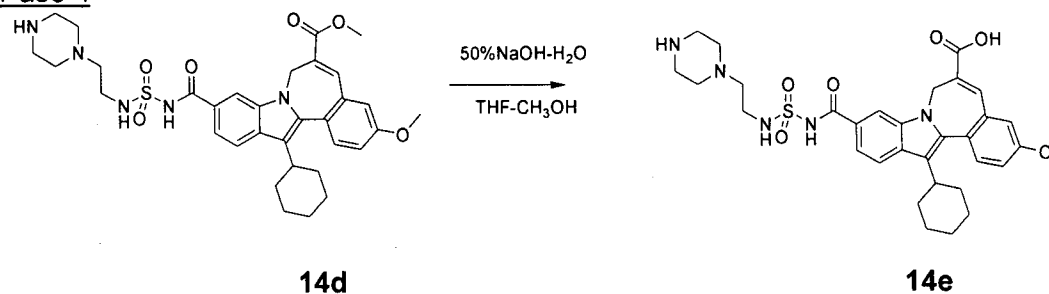
- 5 El compuesto **14a** (0,50 g, 1 eq.) se disolvió en acetonitrilo seco (50 ml), seguido por la adición de 4-(2-(sulfamoilamino)etil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo **14b** (0,47 g, 1,50 eq.) y 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-pirimido[1,2-*a*]azepina (DBU) (0,31 g, 2 eq.). La solución se calentó a 50°C durante toda la noche y luego se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se agitó en una solución
- 10 acuosa de ácido cítrico 0,1N. Los cristales se filtraron y se secaron al vacío durante toda la noche. El producto se purificó por cromatografía en columna con elución con diclorometano para eliminar la primera impureza. Las demás fracciones obtenidas se agregaron juntas. Este producto se purificó
- 15 adicionalmente por cromatografía flash con elución con diclorometano:metanol (100 a 99:1) para proporcionar 0,41 g (55%) del producto del título **14c**; LC-MS: tiempo de retención: 5,59 min., m/z 736 $[M+H]^+$, ^1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,18–1,34 (m, 1H, CH_2), 1,35–1,50 (brs, 10H, CH_2 y $C(CH_3)_3$), 1,70–1,85 (m, 3H, CH_2 (2x)), 1,90–2,12 (m, 5H, CH_2 (3x)), 2,30–2,41 (m, 4H, CH_2 (2x)), 2,52–2,62 (m, 2H, CH_2), 2,77–2,90 (m, 1H, CH), 3,13–3,22 (m, 2H, CH_2), 3,43–3,57 (m, 4H, CH_2 (2x)), 3,83 (s, 3H, CH_3O), 3,92 (s, 3H, CH_3O), 4,16–4,23 (m, 1H, CH_2), 5,58–5,69 (m, 1H, CH_2), 7,00 (d, 1H, J = 2,54 Hz, CH_{arom}), 7,11 (dd, 1H, J = 2,67 y J = 8,59 Hz, CH_{arom}), 7,48 (d, 1H, J = 8,44 Hz, CH_{arom}), 7,53 (d, 1H, J = 8,61 Hz, CH_{arom}), 7,83 (s, 1H, CH_{arom}), 7,90 (d, 1H, J = 8,48 Hz, CH_{arom}), 8,09 (s, 1H, CH).
- 20

Paso 3



- 5 El compuesto **14c** (0,41 g, 1 eq.) se disolvió en diclorometano seco (10 ml) bajo N_2 , seguido por la adición de ácido trifluoroacético (1,30 ml, 30 eq.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente luego se eliminó bajo presión reducida, y el producto en bruto se agitó en éter dietílico. Los cristales resultantes se filtraron y se secaron bajo presión reducida para
- 10 proporcionar 0,31 g (87%) del producto del título **14d**; LC-MS: tiempo de retención: 3,81 min., m/z 634 $[M-H]^-$.

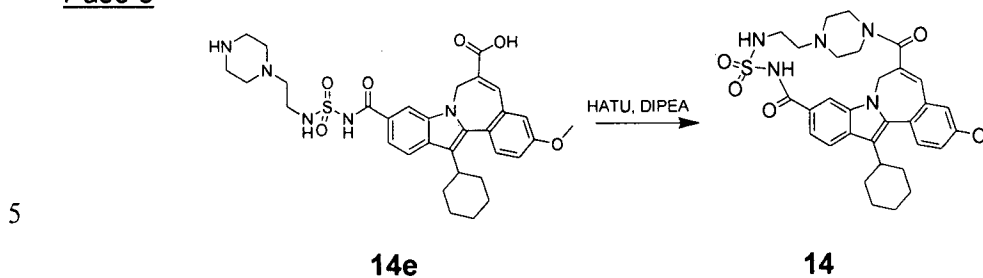
Paso 4



- 15 El compuesto **14d** (0,31 g, 1 eq.) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano:metanol (1:1), seguido por la adición de una solución de 50% NaOH-agua (1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se evaporó bajo presión reducida. La capa acuosa se acidificó con
- 20 ácido acético hasta pH 4 y se extrajo con acetato de etilo (7 x 50 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para obtener el compuesto deseado **14e** en

forma de polvo amarillo (0,30 g, 100%); LC–MS: tiempo de retención: 3,64 min., m/z 622 $[M+H]^+$.

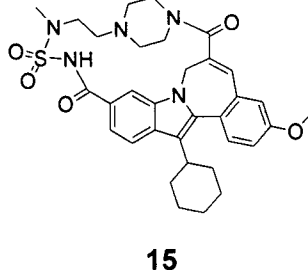
Paso 5



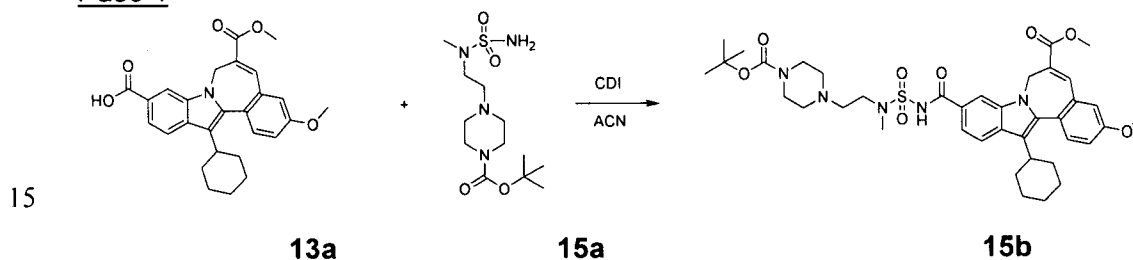
La síntesis del compuesto del título **14** se lleva a cabo siguiendo el procedimiento informado para la síntesis del compuesto **11**, usando el intermediario **14e** en lugar de **11d**.

10

Ejemplo 15 – Síntesis del compuesto 15



Paso 1

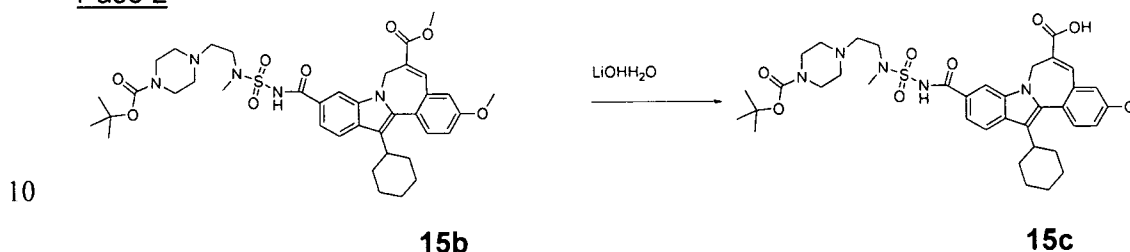


El compuesto **13a** (0,20 g, 1 eq.) se disolvió en acetonitrilo seco bajo N_2 , seguido por la adición de CDI (0,1 g, 1,3 eq.). La solución se agitó a 60°C durante 1 hora. Según la TLC, la reacción se completó. Luego se añadió DBU (0,10 ml, 1,52 eq.) y diamida diaminosulfúrica **15a** (0,29 g, 2 eq.). La solución se agitó a 60°C durante

20

3 horas y después se evaporó bajo presión reducida. Se agregó una solución acuosa de ácido cítrico (0,1N) enfriada en hielo al producto en bruto. La solución residual se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 0,21 g (62%) del producto del título **15b**; LC-MS: tiempo de retención: 5,63 min., m/z 750 $[M+H]^+$.

Paso 2



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

20

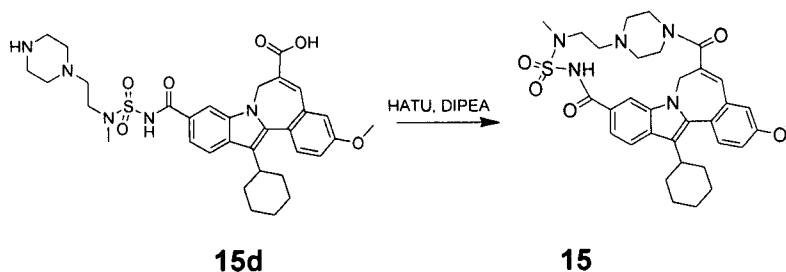
Paso 3



La síntesis del compuesto del título **15d** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento informado para la síntesis del compuesto ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-5-({[metil(2-piperazin-1-iletil)amino]sulfonil}carbamoil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-1a(2H)-carboxílico (**11d**), usando el intermediario **15c** en lugar de ácido 5-({[2-[4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il]etil}(metil)amino]sulfonil}carbamoil)-8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-1a(2H)-carboxílico (**11c**), lo cual proporcionó 448 mg (rendimiento cuantitativo) del producto deseado; m/z 636 $[M+H]^+$.

10

Paso 4

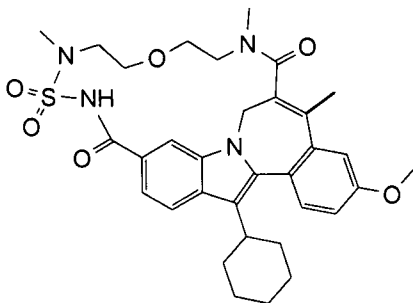


La síntesis del compuesto del título **15** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento informado para la síntesis del compuesto 21,21-dióxido de 31-ciclohexil-8-metoxi-22-metil-21-tia-1,13,20,22,25-pentaazaheptaciclo[23.2.2.1^{3,13}.1^{12,15}.1^{14,18}.0^{3,5}.0^{6,11}]dotriaconta-6,8,10,12(31),14(30),15,17-heptaen-2,19-diona **11**, usando el intermediario **15d** en lugar de ácido 8-ciclohexil-11-metoxi-5-({[metil(2-piperazin-1-iletil)amino]sulfonil}carbamoil)-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-1a(2H)-carboxílico **11d**, lo cual proporcionó 150 mg (34% de rendimiento) de un sólido color crema; m/z 618 $[M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 – 1,18 (m, 1 H) 1,19 – 1,31 (m, 2 H) 1,31 – 1,50 (m, 2 H) 1,62 – 1,78 (m, 2 H) 1,81 – 1,93 (m, 1 H) 1,93 – 2,10 (m, 2 H) 2,53 – 3,21 (m, 12 H) 3,31 – 3,67 (m, 4H) 3,86 (s, 3

H) 4,33 – 4,51 (m, 1 H) 4,99 – 5,16 (m, 1 H) 7,06 – 7,14 (m, 2 H) 7,17 (d, $J=8,02$ Hz, 1 H) 7,52 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,55 – 7,68 (m, 1 H) 7,77 (m, 1 H) 8,39 (m, 1 H).

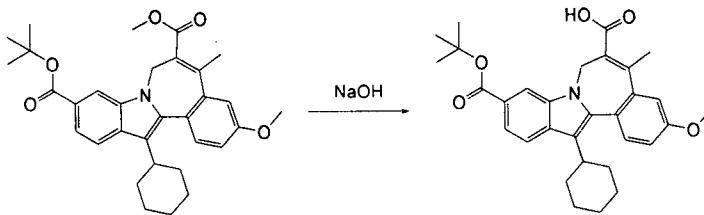
Ejemplo 16 – Síntesis del compuesto 16

5



16

Paso 1



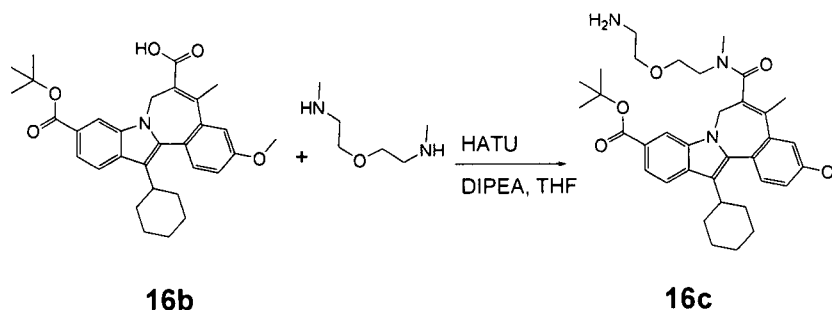
16a

16b

10

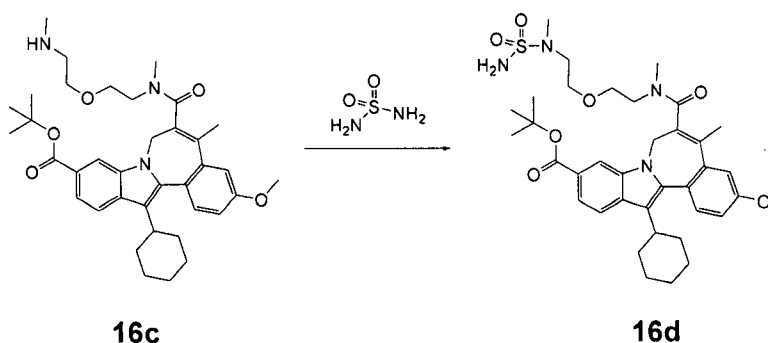
Una solución de NaOH 50% p/p en agua (9,31 g) se agregó a una solución agitada de **16a** (3,0 g, 5,82 mmoles) en THF (100 ml) y MeOH (150 ml). Luego de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y posteriormente se diluyó con agua helada (150 ml). El pH de la solución resultante se ajustó a 6 con HCl diluido. Se formó un precipitado, el cual se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 3,17g (89%) de **16b** en forma de polvo amarillento. El producto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso; $m/z = 502 (M+H)^+$.

Paso 2



Se agregó HATU (3,6 g, 9,48 mmol) bajo nitrógeno a una solución agitada de **16b** (3,17 g, 6,32 mmol), DIPEA (3,3 ml, 3 eq.) y 2,2'-oxabis(*N*-metiletanamina) (3,34 g, 4 eq.) en 60 ml de THF seco. Al cabo de 1 hora, la mezcla de reacción se extinguió con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc). La capa orgánica sucesivamente se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró en agua, se filtró y se secó para proporcionar 4,05 g (rendimiento 10 cuantitativo) del compuesto blanco **16c**, usado directamente en el siguiente paso: $m/z = 616 (M+H)^+$.

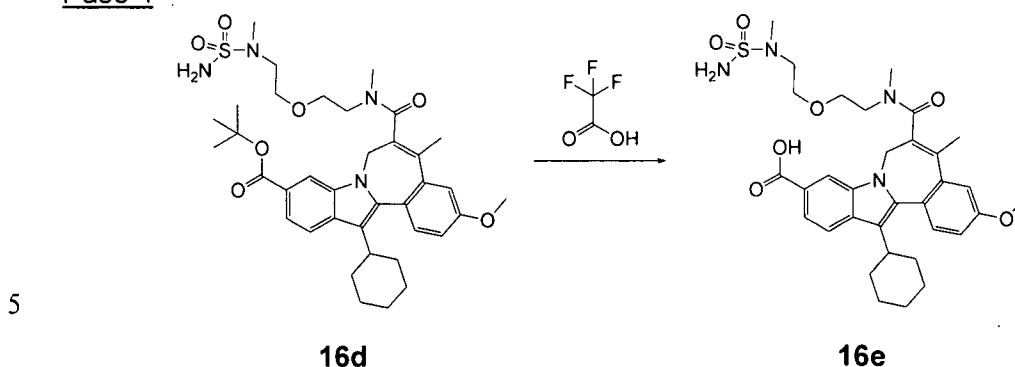
Paso 3



Una solución de **16c** (3,90 g, 6,33 mmol) y sulfamida (3,04 g, 6 eq.) en dioxano (100 ml) se sometió a reflujo a 100°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se evaporó al vacío. El residuo se redisolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 4,48 g (rendimiento 20

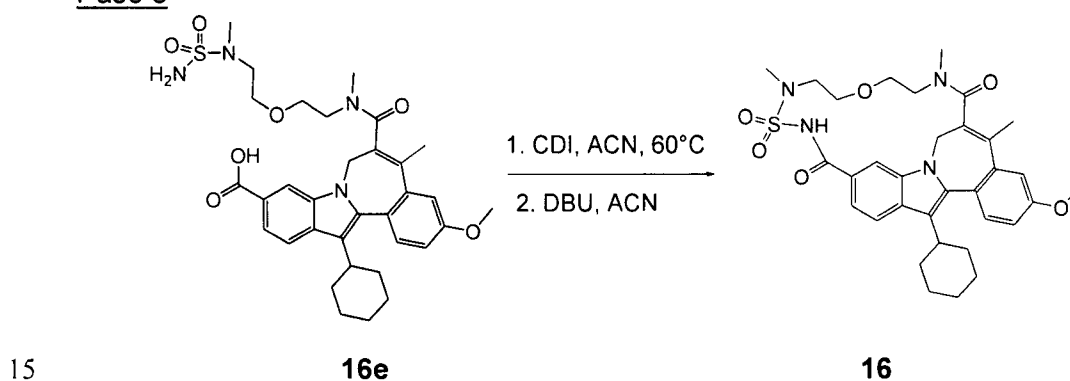
cuantitativo) del producto deseado **16d**, usado directamente en el siguiente paso:
 $m/z = 695 (M+H)^+$.

Paso 4



Se agregó TFA (14,7 g, 129 mmol) a una solución de **16d** (4,48 g, 6,45 mmol) en diclorometano (50 ml). Al cabo de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trituró en éter, se filtró, se lavó con éter y luego se purificó por
10 cromatografía (gradiente EtOAc a EtOAc/EtOH, 9:1) para proporcionar 3,05 g (68%) del producto deseado **16e**: $m/z = 639 (M + H)^+$.

Paso 5

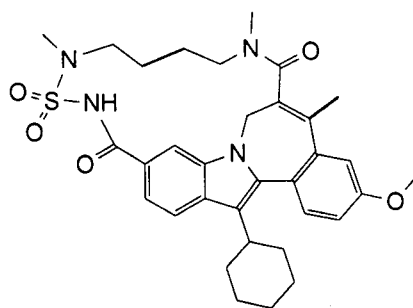


Se agregó carbonildiimidazol (1,07 g, 6,59 mmol) a una solución agitada de **16e** (3,05 mg, 4,39 mmol) en ACN seco (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora; se observó la conversión completa al intermediario acil imidazol. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó

119

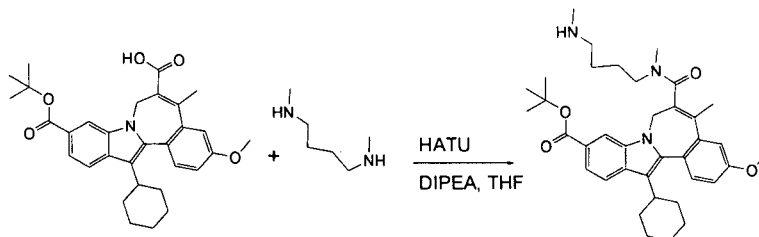
con ACN seco (300 ml) y DBU (1,34 g, 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en DCM, se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (gradiente DCM a DCM/MeOH 9:1) proporcionó 930 mg (33%) del producto del título **16** en forma de polvo blanco: $m/z = 621$ ($M + H$)⁺, ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,15 – 1,31 (m, 1 H) 1,31 – 1,52 (m, 3 H) 1,69 – 1,81 (m, 2 H) 1,84 (s, 3 H) 1,88 – 2,13 (m, 7 H) 2,45 (d, $J=14,87$ Hz, 1 H) 2,76 – 2,92 (m, 1 H) 3,14 (s, 3 H) 3,40 (d, $J=15,65$ Hz, 1 H) 3,54 – 3,70 (m, 3 H) 3,81 – 3,90 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 4,03 – 4,18 (m, 1 H) 4,37 (d, $J=14,67$ Hz, 1 H) 4,64 – 4,80 (m, 2 H) 7,06 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,48 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,70 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,89 (d, $J=8,41$ Hz, 1 H) 10,01 (br. s., 1 H)

Ejemplo 17 – Síntesis del compuesto 17



17

Paso 1

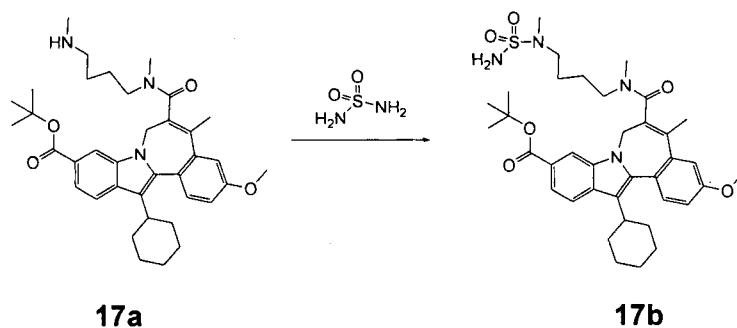


16b

17a

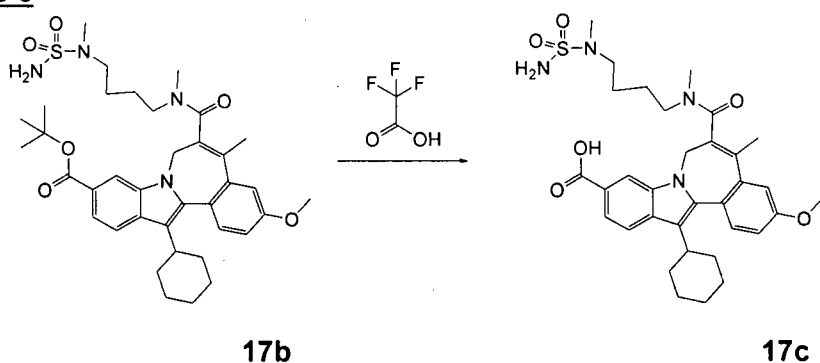
La síntesis del compuesto del título **17a** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento informado para la síntesis del compuesto **16c**, usando *N*¹,*N*⁴-dimetilbutan-1,4-diamina en lugar de 2,2'-oxibis(*N*-metiletanamina), lo cual proporcionó 1,25 g (rendimiento cuantitativo) de un sólido de color blanco; *m/z* 600 [M+H]⁺.

Paso 2



La síntesis del compuesto del título **17b** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento informado para la síntesis del compuesto **16d**, usando el compuesto **17a** en lugar del compuesto **16c**, lo cual proporcionó 1 g (54% de rendimiento) de un sólido levemente amarillo; *m/z* 679 [M+H]⁺.

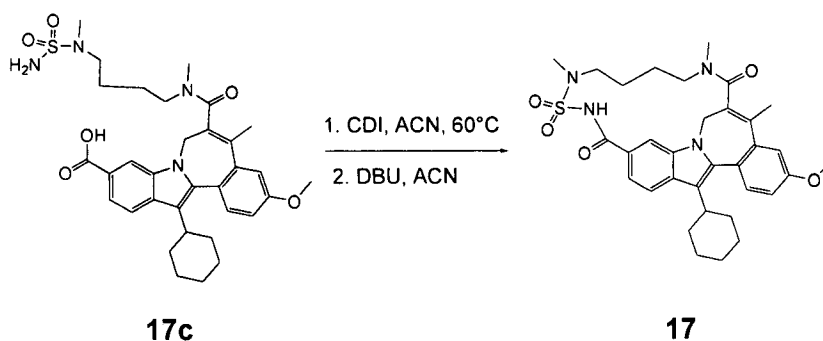
Paso 3



La síntesis del compuesto del título **17c** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento informado para la síntesis del compuesto **16e**, usando el

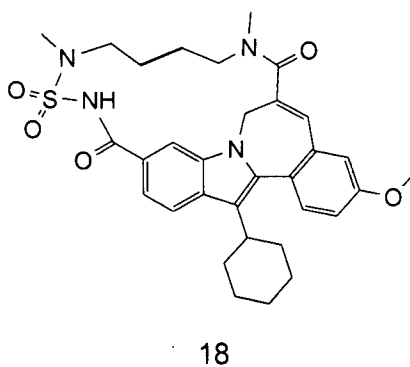
compuesto **17b** en lugar del compuesto **16d**, lo cual proporcionó 538 mg (62% de rendimiento) de un sólido levemente marrón; m/z 623 $[M+H]^+$.

Paso 4



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

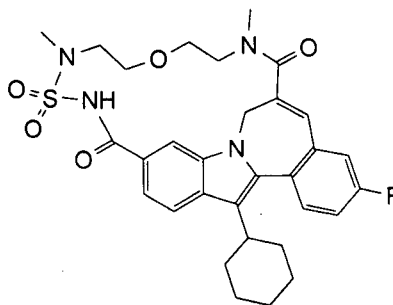
Ejemplo 18 – Síntesis del compuesto 18



La síntesis del compuesto del título **18** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento de 4 pasos informado para la síntesis del compuesto **17**, partiendo del intermediario **1b** en lugar de **16b**, lo cual proporcionó 0,5 g de un sólido de color blando; m/z 591 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,01 – 1,19 (m, 1 H) 1,18 – 1,52 (m, 5 H) 1,54 – 1,79 (m, 4 H) 1,80 – 2,08 (m, 4 H) 2,42 – 2,48 (m, 1 H) 2,63 – 2,80 (m, 1 H) 2,93 (s, 3 H) 2,98 – 3,14 (m, 1 H) 3,43 – 3,75 (m, 5 H) 3,85 (s, 3 H) 4,43 (d, $J=14,87$ Hz, 1 H) 5,04 (d, $J=14,48$ Hz, 1 H) 6,84 (br. s., 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,18 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,45 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=8,41$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=8,41$ Hz, 1 H) 8,35 (br. s., 1 H) 11,33 (br. s., 1 H).

10

Ejemplo 19 – Síntesis del compuesto 19



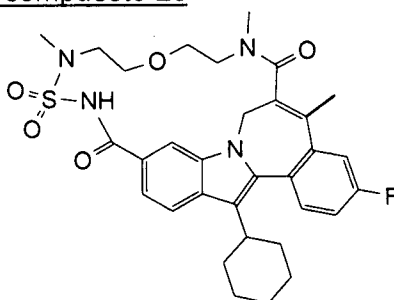
19

15 La síntesis del compuesto del título **19** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento de 5 pasos informado para la síntesis del compuesto **1**, partiendo del intermediario 13-ciclohexil-3-fluoro-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6,10-dicarboxilato de 10-*ter*-butil 6-metilo **19a** en lugar de 13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6,10-dicarboxilato de 10-*ter*-butil 6-metilo **1a**, lo
20 cual proporciona 180 mg de un sólido de color blanco; m/z 595 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,11 – 1,29 (m, 1 H) 1,29 – 1,53 (m, 3 H) 1,67 – 1,83 (m, 3 H) 1,87 – 2,11 (m, 4 H) 2,30 (br. s., 3 H) 2,69 – 2,82 (m, 1 H) 2,81 – 2,98 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,46 – 3,58 (m, 1H) 3,59 – 3,79 (m, 3 H) 3,90 –

4,08 (m, 1 H) 4,24 – 4,38 (m, 1 H) 4,43 (dd, $J=14,73$, 1,27 Hz, 1 H) 4,97 (d, $J=14,63$ Hz, 1 H) 6,73 (s, 1 H) 7,11 (dd, $J=9,27$, 2,63 Hz, 1 H) 7,17 – 7,30 (m, 1 H) 7,57 (dd, $J=8,68$, 5,76 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,67 (dd, $J=8,78$, 1,56 Hz, 1 H) 7,90 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 9,84 (br. s., 1 H).

5

Ejemplo 20 – Síntesis del compuesto 20

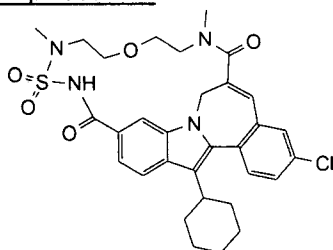


20

La síntesis del compuesto del título **20** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento de 5 pasos informado para la síntesis del compuesto **1**, partiendo del intermediario 13-ciclohexil-3-fluoro-5-metil-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6,10-dicarboxilato de 10-*ter*-butil 6-metilo **20a** en lugar de 13-ciclohexil-3-metoxi-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6,10-dicarboxilato de 10-*ter*-butil 6-metilo **1a**, lo cual proporcionó 130 mg de un sólido de color blanco; m/z 609 $[M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,14 – 1,31 (m, 1 H) 1,32 – 1,46 (m, 3 H) 1,64 – 1,81 (m, 3 H) 1,84 (s, 3 H) 1,87 – 1,99 (m, 3 H) 2,01 (s, 3 H) 2,47 (d, $J=14,63$ Hz, 1 H) 2,73 – 2,87 (m, 1 H) 3,14 (s, 3 H) 3,43 (d, $J=15,02$ Hz, 1 H) 3,56 – 3,64 (m, 2 H) 3,65 (d, $J=3,12$ Hz, 1 H) 3,74 – 3,88 (m, 1 H) 4,00 – 4,12 (m, 1H) 4,35 (d, $J=14,83$ Hz, 1 H) 4,64 – 4,75 (m, 1 H) 4,81 (d, $J=14,63$ Hz, 1 H) 7,16 – 7,32 (m, 2 H) 7,53 (dd, $J=8,39$, 6,05 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,70 (d, $J=8,39$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J=8,39$ Hz, 1 H) 10,09 (br. s., 1 H).

124

Ejemplo 21 – Síntesis del compuesto 21

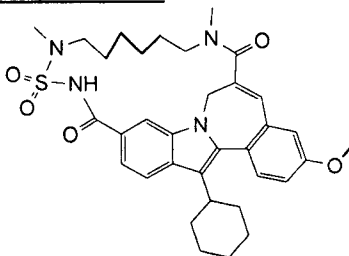


21

La síntesis del compuesto del título **21** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento de 5 pasos informado para la síntesis del compuesto **1**, partiendo del intermediario. 3-cloro-13-ciclohexil-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6,10-dicarboxilato de 10-*ter*-butil 6-metilo **21a** en lugar de 13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6,10-dicarboxilato de 10-*ter*-butil 6-metilo **1a**, lo cual proporcionó 270 mg de un sólido de color blando; m/z 611 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 – 1,22 (m, 1 H) 1,31 – 1,52 (m, 3 H) 1,63 – 1,78 (m, 2 H) 1,81 – 2,09 (m, 4 H) 2,50 (s, 3H) 2,69 – 2,80 (m, 1 H) 3,00 (s, 3 H) 3,08 – 3,19 (m, 1 H) 3,19 – 3,28 (m, 1 H) 3,46 – 3,88 (m, 6 H) 4,52 (d, $J=14,87$ Hz, 1 H) 5,12 (d, $J=13,11$ Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,49 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,58 – 7,70 (m, 3 H) 7,94 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 11,39 (br. s., 1 H).

15

Ejemplo 22 – Síntesis del compuesto 22

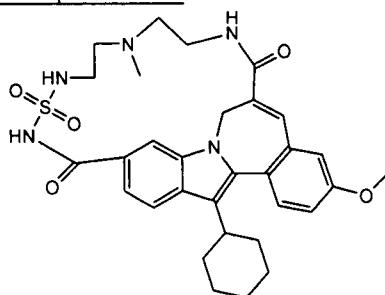


22

La síntesis del compuesto del título **22** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento de 5 pasos informado para la síntesis del compuesto **1**, usando N^1, N^6 -dimetilhexan-1,6-diamina en lugar de 2,2'-oxibis(*N*-metiletanamina) en el paso 2,

lo cual proporcionó 50 mg de un sólido de color blanco; m/z 619 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,00 – 1,64 (m, 11 H) 1,66 – 1,87 (m, 3 H) 1,87 – 2,15 (m, 4H) 2,47 (s, 3 H) 2,66 – 2,91 (m, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 3,25 – 3,33 (m, 1 H) 3,33 – 3,45 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,09 – 4,25 (m, 1 H) 4,39 (d, $J=14,28$ Hz, 1 H) 5,14 (d, $J=14,48$ Hz, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,06 (dd, $J=8,61, 2,15$ Hz, 1 H) 7,45 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,50 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,81 – 7,96 (m, 2 H) 8,94 (br. s., 1 H).

Ejemplo 23 – Síntesis del compuesto 23



23

La síntesis del compuesto del título **23** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento de 5 pasos informado para la síntesis del compuesto **1**, usando N^1, N^2 -dimetil- N^1 -(2-(metilamino)etil)etan-1,2-diamina en lugar de 2,2'-oxibis(N -metiletanamina) en el paso 2, lo cual proporcionó 20 mg de un sólido de color blanco; m/z 592 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,04 (d, $J=5,87$ Hz, 1 H) 1,06 – 1,22 (m, 1 H) 1,27 – 1,51 (m, 3 H) 1,60 – 1,78 (m, 2 H) 1,80 – 1,92 (m, 1 H) 1,92 – 2,07 (m, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,27 – 2,41 (m, 1 H) 2,69 – 2,83 (m, 2 H) 2,83 – 2,97 (m, 2 H) 3,01 – 3,15 (m, 2 H) 3,17 – 3,28 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,21 (d, $J=15,65$ Hz, 1 H) 5,54 (d, $J=15,65$ Hz, 1 H) 7,11 – 7,25 (m, 2H) 7,35 (s, 1 H) 7,47 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J=9,00$ Hz, 1 H) 7,70 – 7,83 (m, 1 H) 8,32 (br. s., 1 H) 8,37 – 8,50 (m, 1 H).

Ejemplo 24 – Síntesis del compuesto 24



15

Ejemplo 25 – Síntesis del compuesto 25



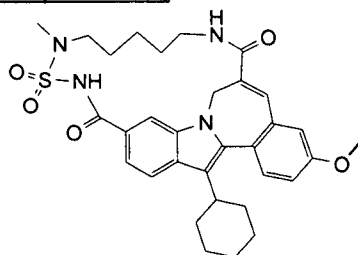
20

intermediario 13-ciclohexil-3-metoxi-7H-indolo[2,1-a][2]benzacepin-6,10-dicarboxilato de 10-ter-butil 6-metilo **1a** en lugar de 8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-1a,5(2H)-dicarboxilato de 5-ter-butil 1a-metilo **8a**, lo cual proporcionó 45 mg de un sólido de color blanco;

5 m/z 577[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 – 1,19 (m, 1 H) 1,25 – 1,49 (m, 4 H) 1,49 – 2,29 (m, 10 H) 2,67 – 2,82 (m, 1 H) 2,84 – 3,04 (m, 1 H) 3,05 – 3,24 (m, 1 H) 3,48 – 3,72 (m, 5 H) 3,86 (s, 3 H) 4,42 (d, *J*=14,67 Hz, 1 H) 5,00 (d, *J*=14,28 Hz, 1 H) 6,84 (br. s., 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,18 (d, *J*=8,41 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J*=7,83 Hz, 1H) 7,55 (d, *J*=8,41 Hz, 1 H) 7,75 – 7,92 (m, 1 H) 8,19 – 8,41 (m, 1 H)

10 11,27 (br. s., 1 H).

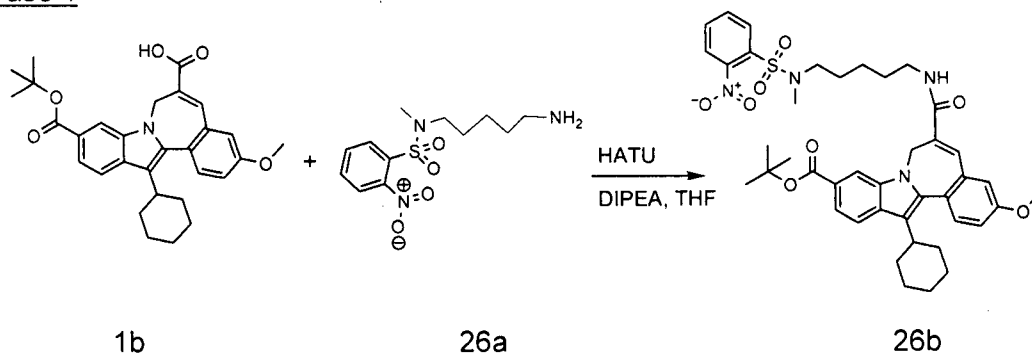
Ejemplo 26 – Síntesis del compuesto 26



26

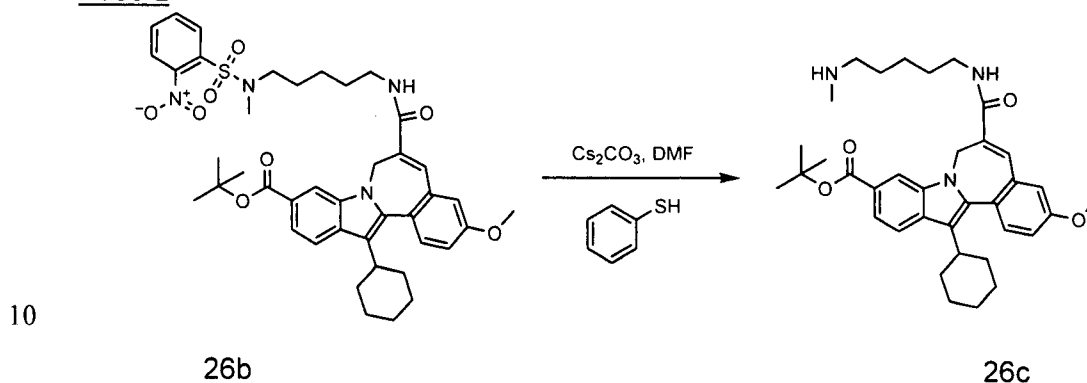
15

Paso 1



Una solución de 606 mg (1,24 mmol) de **1b**, 410 mg (1,1 eq.) de **26a**, 710 mg (1,5 eq.) de HATU y 0,65 ml (3 eq.) de diisopropiletilamina en DMF seca (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua, y el precipitado amarillo resultante se filtró, se lavó con agua y se purificó por cromatografía flash (eluyente DCM a DCM/MeOH 0,5%) para proporcionar un rendimiento cuantitativo del producto deseado **26b** en forma de polvo amarillo; m/z 771 $[M+H]^+$.

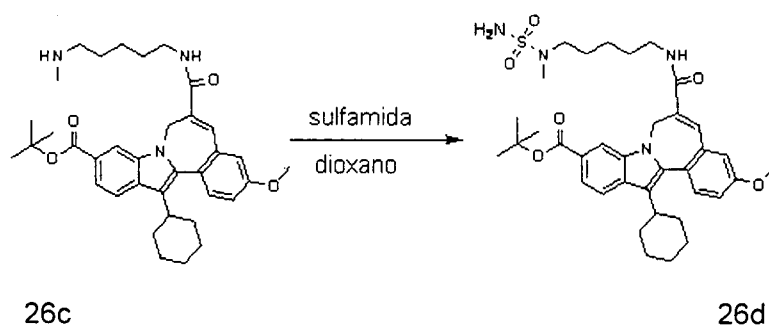
Paso 2



A una solución de 1,1g (1,44 mmol) de **26b** y tiofenol (0,32 g, 2 eq.) en DMF seca (15 ml) se agregó carbonato de cesio (0,94 g, 2 eq.) a temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó adicionalmente por cromatografía flash (eluyente: DCM a DCM/NH3 en MeOH 85/15) para proporcionar 0,77 g (90% de rendimiento) de **26c** en forma de polvo amarillo; m/z 586 $[M+H]^+$.

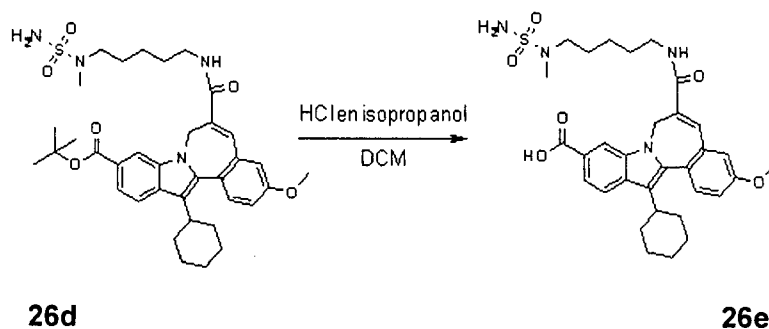
20

Paso 3



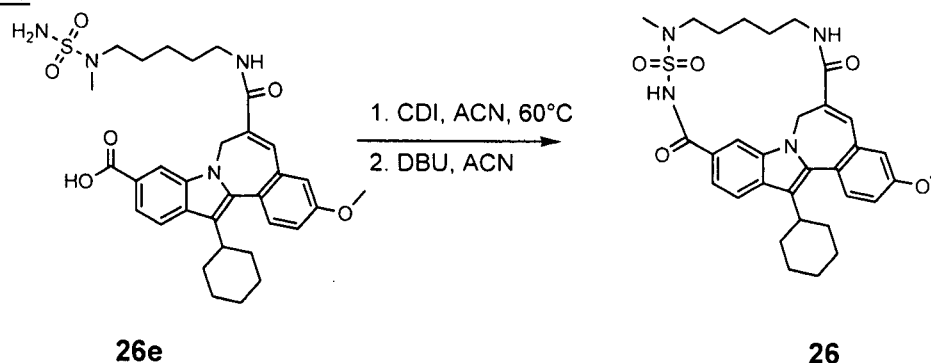
Una mezcla de **26c** (0,72g, 1,23 mmol) y sulfamida (0,35 g, 3 eq.) en dioxano (15 ml) se sometió a reflujo hasta que se completó la reacción (~7 horas). La mezcla de reacción se concentró luego al vacío, y el residuo se trituro en DCM. El precipitado resultante de exceso de sulfamida se filtró. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía flash (eluyente: DCM a DCM/MeOH 1%) para proporcionar 776 mg (95% de rendimiento) del producto deseado **26d** en forma de polvo de color amarillo claro; m/z 665 $[M+H]^+$.

Paso 4



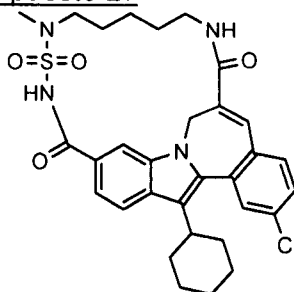
Una solución de **26d** (0,72 g, 1,086 mmol) en 10 ml de HCl en isopropanol y 5 ml de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío, y el residuo se trituro en éter dietílico. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío durante toda la noche para proporcionar 661 mg (97% de rendimiento) del producto deseado **26e** en forma de polvo amarillo claro; m/z 609 $[M+H]^+$.

Paso 5



- 5 Una solución de **26e** (0,6 g, 0,971 mmol) y CDI (0,205 g, 1,3 eq.) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 60°C hasta la formación completa del intermediario acil imidazol (~1 hora). La mezcla de reacción se diluyó luego con 20 ml de acetonitrilo y se agregó DBU (0,296 g, 2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó y luego se
- 10 concentró. El residuo se redisolvió en agua y luego se añadió ácido acético hasta pH 2. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se purificó por cromatografía flash (eluyente: DCM a DCM/MeOH 5%) para proporcionar 0,315 g (55% de rendimiento) del producto deseado **26** en forma de polvo de color levemente amarillo; m/z 591 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07 –
- 15 2,09 (m, 16 H) 2,71 – 2,84 (m, 1 H) 2,94 (s, 3 H) 3,01 – 3,18 (m, 2 H) 3,19 – 3,31 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,25 (d, $J=15,06$ Hz, 1 H) 5,52 (d, $J=15,26$ Hz, 1 H) 7,16 – 7,26 (m, 2H) 7,32 – 7,44 (m, 2 H) 7,54 (d, $J=9,19$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,40 – 8,51 (m, 1 H) 11,61 (br. s., 1 H).

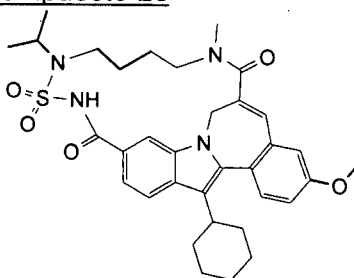
Ejemplo 27 – Síntesis del compuesto 27



27

La síntesis del compuesto del título **27** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento de 5 pasos informado para la síntesis del compuesto **26**, partiendo del intermediario ácido 10-(*ter*-butoxicarbonil)-2-cloro-13-ciclohexil-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6-carboxílico **24b** en lugar del ácido 10-(*ter*-butoxicarbonil)-13-ciclohexil-3-metoxi-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6-carboxílico **1b**, lo cual proporcionó 85 mg de un sólido de color amarillo; m/z 596 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,21 – 1,5 (m, 10 H) 1,75 – 1,8 (m, 2 H) 1,9 – 2,1 (m, 4 H) 2,75 (br. s., 1 H) 3,01 (s, 3 H) 3,1 – 3,2 (m, 2 H) 3,5 – 3,6 (m, 2 H) 4,23 (dd, $J=15,28$, 1,27 Hz, 1 H) 5,6 (d, $J=15,28$ Hz, 1 H) 7,4 (s, 1 H) 7,5–7,6 (m, 3 H) 7,65 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 7,9 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 8,64 (br. s., 1 H).

Ejemplo 28 – Síntesis del compuesto 28

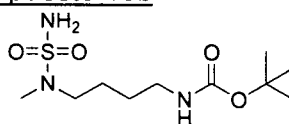


28

La síntesis del compuesto del título **28** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento de 5 pasos informado para la síntesis del compuesto **10**, partiendo del intermediario 13-ciclohexil-3-metoxi-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6,10-

dicarboxilato de 10-*ter*-butil 6-metilo **1a** en lugar de 8-ciclohexil-11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-1a,5(2*H*)-dicarboxilato de 5-*ter*-butil 1a-metilo **8a**, y usando *N*-[4-(metilamino)butil]-*N*-(1-metiletil)sulfamida **28a** en lugar de *N*-(4-aminobutil)-*N*-metilsulfamida **10b**, lo
5 cual proporcionó 50 mg del producto deseado **28**; *m/z* 619 [M+H]⁺. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,05 – 1,15 (m, 1 H) 1,18 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 1,25 (d, *J*=6,46 Hz, 3 H) 1,28 – 1,51 (m, 4 H) 1,53 – 2,31 (m, 13 H) 2,67 – 2,85 (m, 1 H) 3,01 – 3,19 (m, 1 H) 3,51 – 3,73 (m, 1H) 3,89 (s, 3 H) 3,95 – 4,15 (m, 1 H) 4,42 (d, *J*=14,48 Hz, 1 H) 4,52 – 4,72 (m, 1 H) 5,01 (d, *J*=14,48 Hz, 1 H) 6,68 (s, 1
10 H) 6,87 (s, 1 H) 7,05 (d, *J*=8,41 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J*=8,41 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,77 – 7,99 (m, 2 H) 9,42 (br. s., 1 H).

Ejemplo 29 – Síntesis del compuesto 10b



15

10b

Una mezcla de 4-(metilamino)butilcarbamato de *ter*-butilo (4 g, 19,77 mmoles) y diamida sulfúrica (7,6 g, 4 eq.) en dioxano (10 ml) se calentó a 100°C en un horno de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío y se agregó DCM. El precipitado blando resultante de exceso de diamida
20 sulfúrica se filtró, y el filtrado se lavó sucesivamente con HCl diluido, luego con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La trituración en éter diisopropílico proporcionó 3,55 g (64% de rendimiento) de 4-(metil(sulfamoil)amino)butilcarbamato de *ter*-butilo **10b** en forma de sólido de color blanco; *m/z* 282 [M+H]⁺.

25

3



6.

6.



6

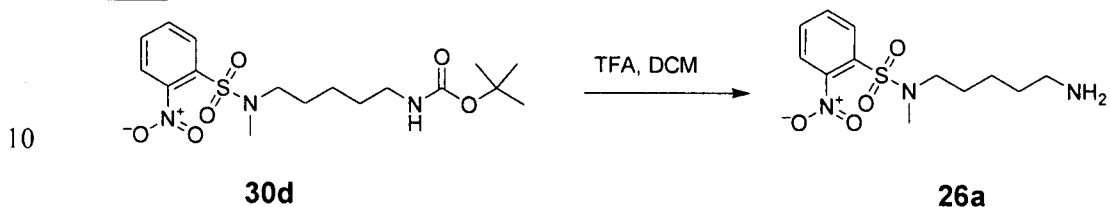
c



134

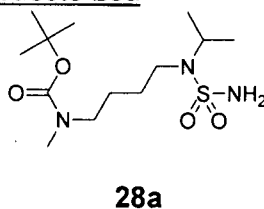
carbonato de potasio (0,6 eq.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La trituración en éter diisopropílico proporcionó 31,59 g (93% de rendimiento) de 5-(*N*-metil-2-nitrofenilsulfonamido)pentilcarbamato de *ter*-butilo **30d** en forma de sólido de color blanco; m/z 402 $[M+H]^+$.

Paso 3

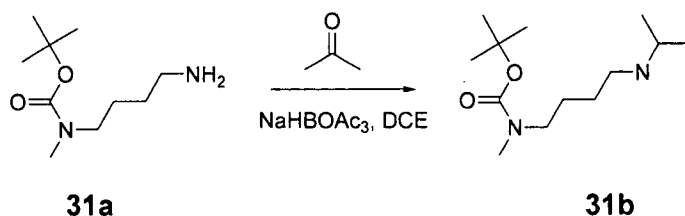


Una solución de 5-(*N*-metil-2-nitrofenilsulfonamido)pentilcarbamato de *ter*-butilo **30d** (31,5 g, 79 mmoles) y ácido trifluoroacético (29,2 ml, 5 eq.) en DCM (300 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (~ 16 horas).
15 La mezcla de reacción se concentró luego al vacío, se redisolvió en DCM, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 veces), luego con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La trituración en éter diisopropílico proporcionó 23,7 g (rendimiento cuantitativo) de *N*-(5-aminopentil)-*N*-metil-2-nitrobencenosulfonamida **26a** en forma de sólido
20 levemente amarillo; m/z 302 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31 – Síntesis del compuesto 28a

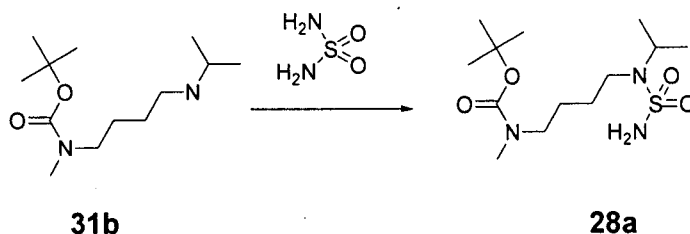


Paso 1



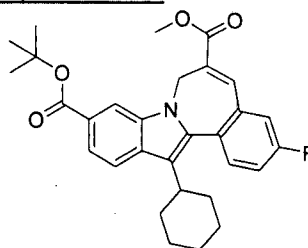
Una mezcla de 4-aminobutil(metil)carbamato de *ter*-butilo **31a** (287 mg, 1,42 mmol), acetona (75 mg, 1,29 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (383 mg, 1,8 mmol) se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se concentró luego, se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con éter (2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 200 mg (63% de rendimiento) del producto deseado, 4-(isopropilamino)butil(metil)carbamato de *ter*-butilo **31b**, usado sin purificación adicional en el siguiente paso; m/z 245 $[M+H]^+$.

Paso 2



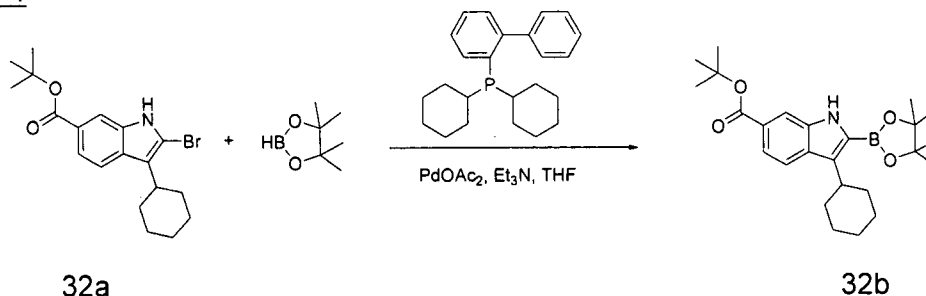
Una mezcla de 4-(isopropilamino)butil(metil)carbamato de *ter*-butilo **31b** (3,38 g, 13,8 mmoles) y diamida sulfúrica (3,99 g, 3 eq.) en dioxano (10 ml) se calentó a 110°C en un horno de microondas durante 60 minutos. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío y se agregó DCM. El precipitado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

Ejemplo 32 – Síntesis del compuesto 19a



19a

Paso 1

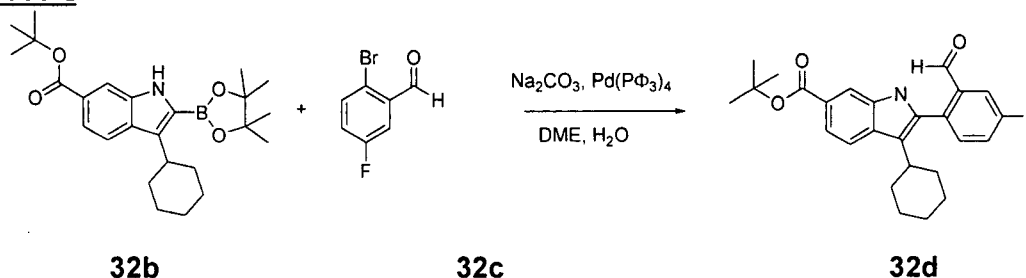


32a

32b

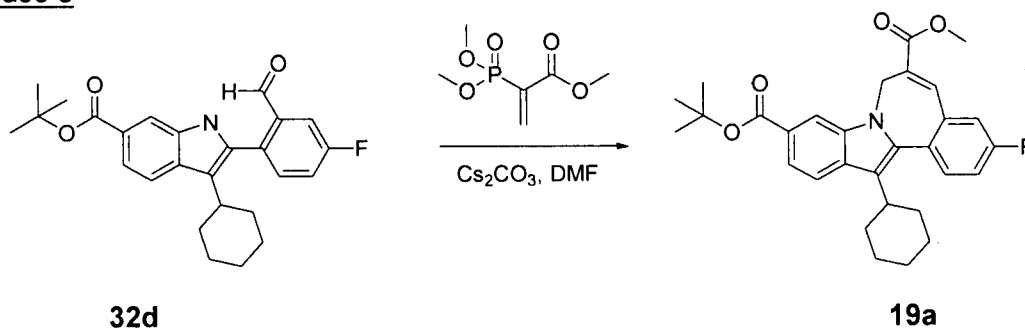
Una mezcla de 2-bromo-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de *ter*-butilo **32a** (5 g, 13,22 mmoles, sintetizado como se describe en US 2007270406 A1), pinacolborano (5,75 ml, 3 eq.) y trietilamina (7,35 ml, 4 eq.) en THF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se agregó acetato de paladio (90 mg, 0,03 eq.) y bifenil-2-ildiciclohexilfosfina (556 mg, 0,12 eq.), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa de NH₄Cl y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de acetato de etilo en heptano para proporcionar 3,5 g (70% de rendimiento) del producto deseado, 3-ciclohexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-carboxilato de *ter*-butilo **32b**; *m/z* 426 [M+H]⁺.

Paso 2



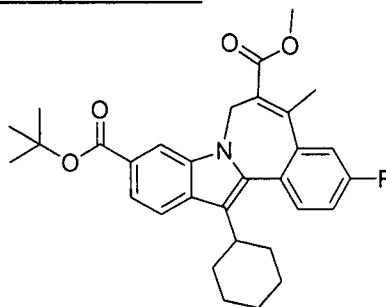
A una mezcla de 3-ciclohexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-carboxilato de *ter*-butilo **32b** (2,77 g, 6,5 mmoles) y 2-bromo-5-fluorobenzaldehído **32c** (1,58 g, 1,2 eq.) en DME (40 ml) se le agregó una solución de carbonato de sodio (2,07 g, 3 eq.) en agua (15 ml). La mezcla resultante luego se roció con nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego de la adición de tetrakis trifenilfosfina de paladio (376 mg, 0,05 eq.), la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua, y luego se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se recrystalizó a partir de éter diisopropílico/heptano para proporcionar 2 g (73% de rendimiento) del producto deseado, 3-ciclohexil-2-(4-fluoro-2-formilfenil)-1H-indol-6-carboxilato de *ter*-butilo **32d** en forma de sólido de color blanco; *m/z* 422 [M+H]⁺.

Paso 3



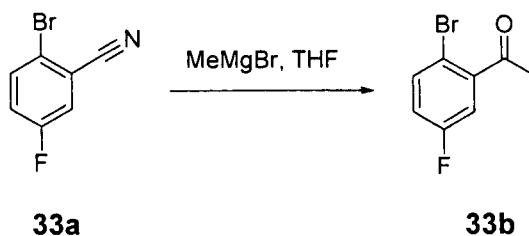
Una mezcla de 3-ciclohexil-2-(4-fluoro-2-formilfenil)-1H-indol-6-carboxilato de *ter*-butilo **32d** (2 g, 4,75 mmoles), carbonato de cesio (1,85 g, 1,2 eq.) y 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (16,475 ml, solución 0,36 M en tolueno, 1,25 eq.) en DMF (80 ml) se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla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

Ejemplo 33 – Síntesis del compuesto 20a



20a

15 Paso 1

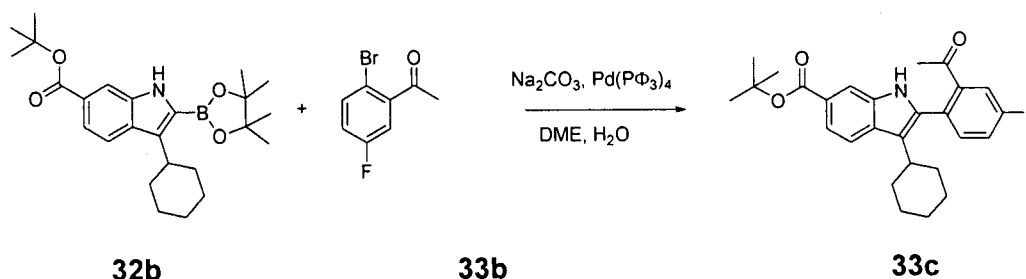


A una solución de 2-bromo-5-fluorobenzonitrilo **33a** (10 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml) bajo nitrógeno se le agregó bromuro de metilmagnesio (3,2 M en éter, 19 ml, 60,0 mmol), y la mezcla resultante se calentó

hasta el reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente, se vertió en una solución de HCl 2N (100 ml) y luego se diluyó con metanol (100 ml). La solución verde resultante se concentró en un baño de vapor durante 1 hora, tras lo cual los solventes orgánicos se eliminaron y el producto en bruto se precipitó. La mezcla de reacción luego se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando heptano y diclorometano para proporcionar 4,88 g (45% de rendimiento) del producto deseado, 1-(2-bromo-5-fluorofenil)etanona **33b**, en forma de aceite de color rosa; m/z 218 [M+H]⁺.

10

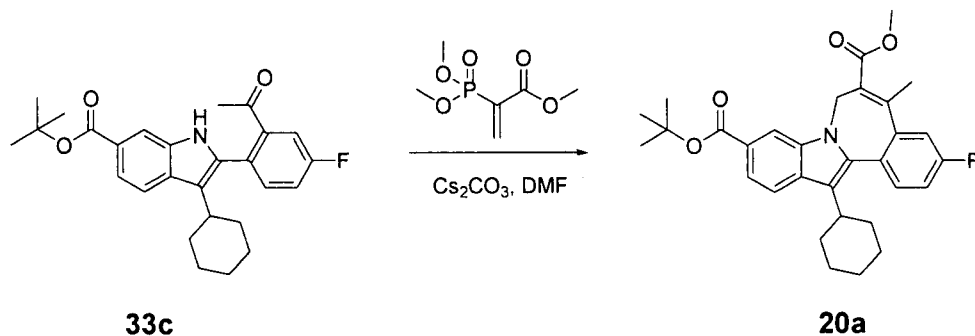
Paso 2



15 El producto del título, 2-(2-acetil-4-fluorofenil)-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de *ter*-butilo **33c**, se sintetizó siguiendo el procedimiento informado para la síntesis de 3-ciclohexil-2-(4-fluoro-2-formilfenil)-1H-indol-6-carboxilato de *ter*-butilo **32d**, usando 1-(2-bromo-5-fluorofenil)etanona **33b** en lugar de 2-bromo-5-fluorobenzaldehído **32c**, con lo cual se obtuvo un 65% de rendimiento

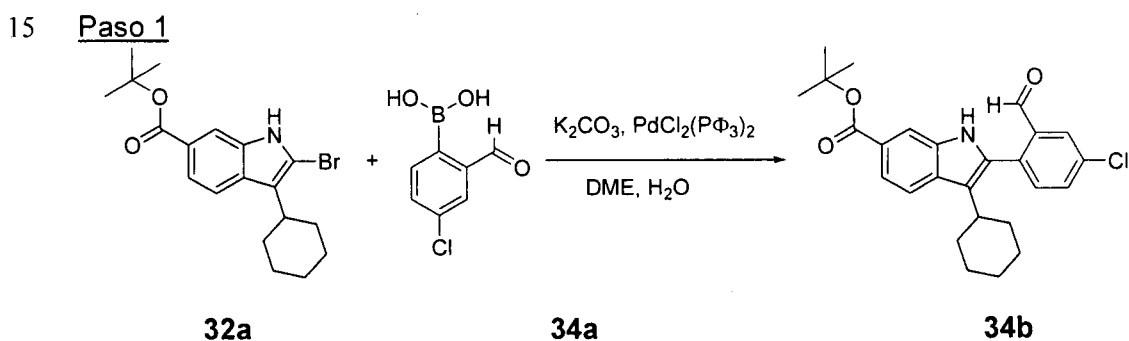
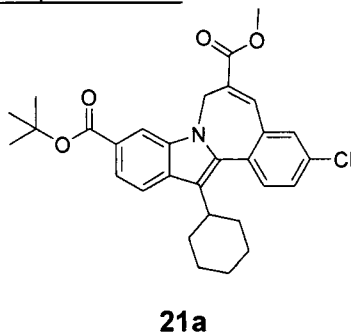
20 en forma de sólido de color blanco; m/z 436 [M+H]⁺.

Paso 3



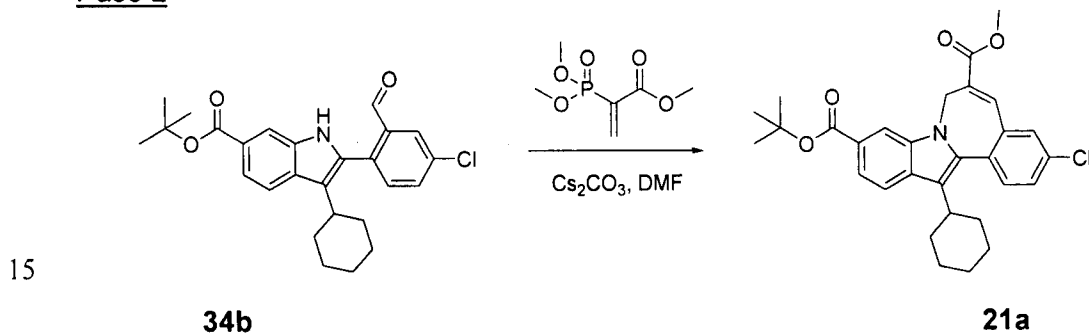
El producto del título, 13-ciclohexil-3-fluoro-5-metil-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6,10-dicarboxilato de 10-*ter*-butil 6-metilo **20a**, se sintetizó siguiendo el procedimiento informado para la síntesis de 13-ciclohexil-3-fluoro-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6,10-dicarboxilato de 10-*ter*-butil 6-metilo **19a**, usando 2-(2-acetil-4-fluorofenil)-3-ciclohexil-1*H*-indol-6-carboxilato de *ter*-butilo **33c** en lugar de 3-ciclohexil-2-(4-fluoro-2-formilfenil)-1*H*-indol-6-carboxilato de *ter*-butilo **32d**, con lo cual se obtuvo un 11% de rendimiento en forma de sólido de color blanco; m/z 504 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34 – Síntesis del compuesto 21a



Se disolvió el derivado bromo indol **32a** (5 g, 13,22 mmol), ácido 4-cloro-2-formilfenilborónico **34a** (3,17 g, 17,18 mmol) y carbonato de potasio (4,20 g, 30,4 mmol) en 100 ml de 1,2-dimetoxietano (80 ml)/agua (20 ml) 4/1, y la solución obtenida se roció a fondo con argón. Luego se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,464 g, 0,661 mmol), y la reacción se calentó hasta 63°C bajo argón durante 3 horas. La reacción luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (salmuera, sulfato) y se evaporó. El residuo se eliminó con DIPE, se agitó y se sonicó en heptano con el agregado de unos mililitros de DIPE. El sólido se filtró y se secó para proporcionar 4,97 g (86% de rendimiento) del producto deseado, 2-(4-cloro-2-formilfenil)-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de *ter*-butilo **34b**; *m/z* 437 [M+H]⁺.

Paso 2

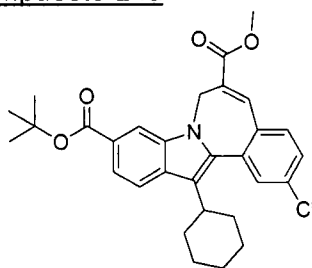


El derivado indol **34b** (4,95 g, 11,30 mmol) y carbonato de cesio (4,42 g, 13,56 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (seca) (50 ml) y se añadió 2-(dimetoxifosforil)acrilato de metilo (3,23 g, 14,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 2 horas. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 300 ml de agua agitada vigorosamente. El sólido amarillento resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 5,40 g (94% de rendimiento) del producto deseado, 3-cloro-13-ciclohexil-7H-indolo[2,1-

20

a)[2]benzacepin-6,10-dicarboxilato de 10-*ter*-butil 6-metilo **21a**, usado sin purificación adicional en el siguiente paso; m/z 507 $[M+H]^+$.

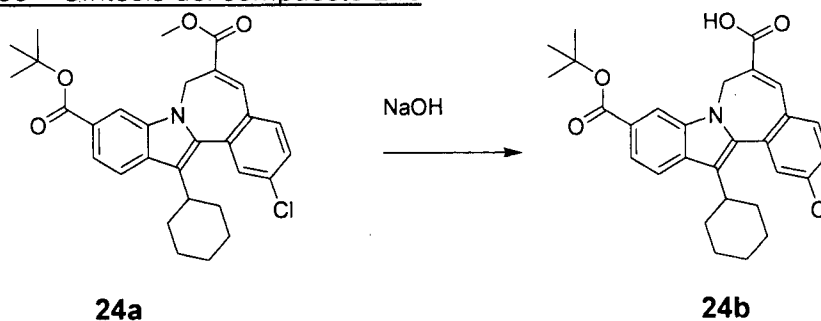
Ejemplo 35 – Síntesis del compuesto 24a



24a

El compuesto del título **24a** se sintetizó siguiendo el procedimiento de 2 pasos informado para la síntesis de 3-cloro-13-ciclohexil-7*H*-indolo[2,1-*a*][2]benzacepin-6,10-dicarboxilato de 10-*ter*-butil 6-metilo **21a**, usando ácido 5-cloro-2-formilfenilborónico en el primer paso, en lugar de ácido 4-cloro-2-formilfenilborónico **34a**, y se obtuvo con un rendimiento general del 70% en forma de sólido amarillento; m/z 507 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36 – Síntesis del compuesto 24b



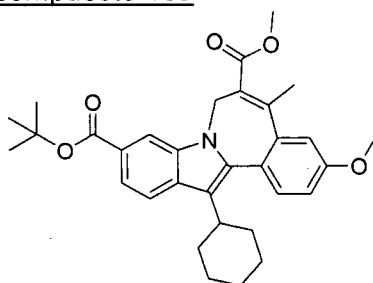
24a

24b

Una solución de NaOH (6,38 g) en 25 ml de agua se agregó a una solución agitada del derivado indol **24a** en THF (100 ml) y MeOH (150 ml). Al cabo de 1 hora, la reacción se concentró bajo presión reducida y luego se diluyó con agua helada (150 ml). El pH de la solución resultante se ajustó a 6 con HCl, luego se extrajo con diclorometano y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se eliminó,

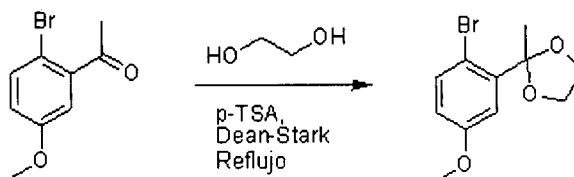
después el residuo se purificó por cromatografía en columna usando DCM/MeOH como eluyente para proporcionar 1,7 g (87% de rendimiento) de un sólido amarillento; m/z 492 $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 37 – Síntesis del compuesto 16a



16a

Paso 1



37a

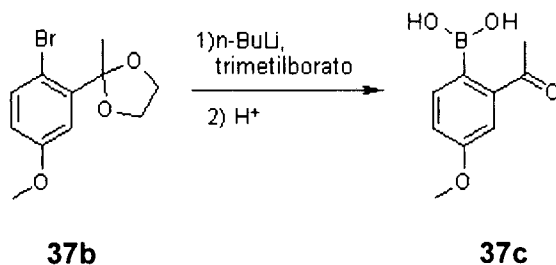
37b

10

Se agregó etan-1,2-diol (4,06 g) y Tos-OH (0,41 g) a una solución de 1-(2-bromo-5-metoxifenil)etanona **37a** (5 g) en tolueno (950 ml). La solución se calentó a reflujo con agitación en un matraz de fondo redondo y 3 bocas equipado con recipiente de Dean-Stark durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió
15 luego hasta temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a un embudo separador y se añadió una solución de carbonato de sodio (1 M, 50 ml). La mezcla se agitó y se formaron dos fases. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para proporcionar
20 6,5 g (rendimiento cuantitativo) del producto deseado, 2-(2-bromo-5-metoxifenil)-2-metil-1,3-dioxolano **37b**, en forma de sólido de color blanco.

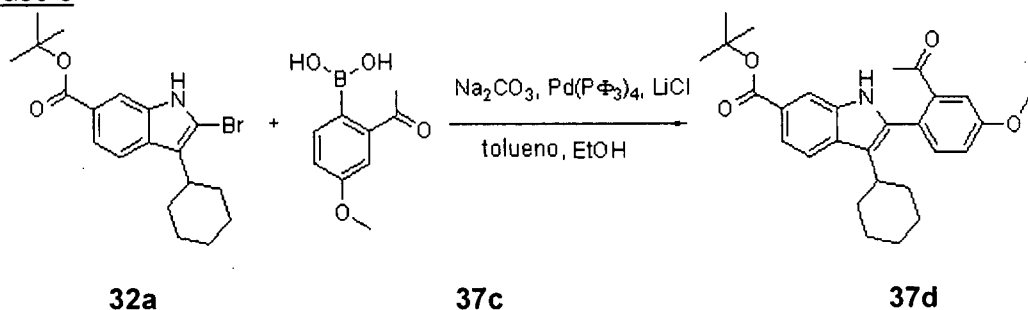
Paso 2

114



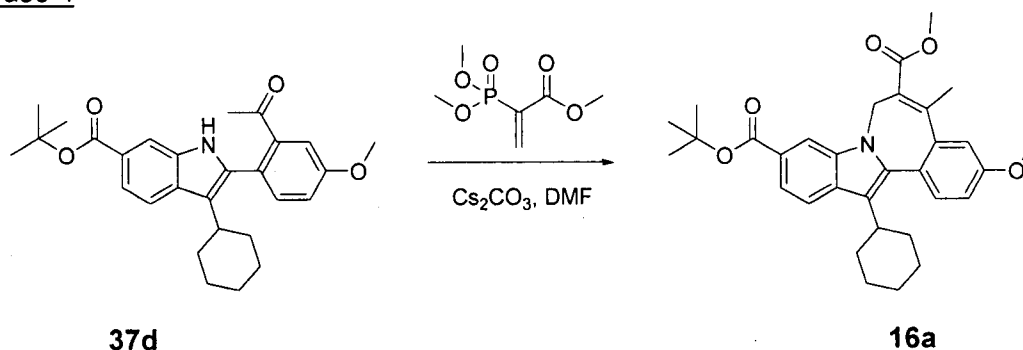
El derivado bromo **37b** (6 g) se disolvió en THF seco (60 ml), y la solución se enfrió hasta -78°C . Luego, se agregó $n\text{-BuLi}$ (16,5 ml) cuidadosamente a una
 5 velocidad tal que la temperatura no excedió -60°C . Al cabo de 1 hora, se añadió $\text{B}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ (6,2 g) cuidadosamente por goteo a -78°C . Luego de la adición, se eliminó el baño de enfriamiento. La mezcla se agitó a 0°C durante 2,5 horas, luego se agregó HCl 2N (60 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente orgánico se eliminó entonces al vacío, y la
 10 capa acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío para proporcionar 3 g del producto deseado, ácido 2-acetil-4-metoxifenilborónico **37c**.

Paso 3



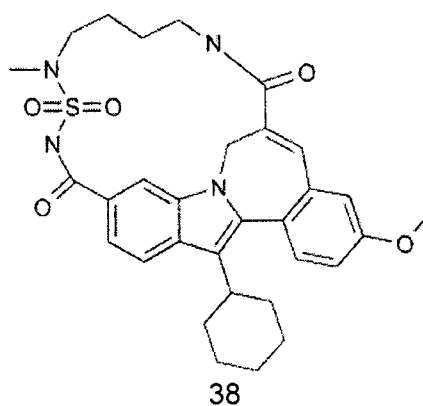
El producto del título, 2-(2-acetil-4-metoxifenil)-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de *ter*-butilo **37d**, se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al usado para la síntesis de 2-(4-cloro-2-formilfenil)-3-ciclohexil-1H-indol-6-carboxilato de *ter*-butilo **34b**, usando ácido 2-acetil-4-metoxifenilborónico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

Paso 4



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

Ejemplo 38 – Síntesis del compuesto 38



15

La síntesis del compuesto del título **38** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento
de 5 pasos reportado para la síntesis del compuesto **10**, partiendo del
intermediario 10-*ter*-butil éster 6-metil éster del ácido 13-ciclohexil-3-metoxi-
20 7*H*-benzo[3,4]azepino[1,2-*a*]indol-6,10-dicarboxílico **1a** en lugar de 8-ciclohexil-

1146

11-metoxi-1,12b-dihidrociclopropa[d]indolo[2,1-a][2]benzacepin-1a,5(2H)-dicarboxilato de 5-*ter*-butil 1a-metilo **8a**, y proporcionó 60 mg de un sólido de color beige; m/z 577 $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 39 – Actividad de los compuestos de fórmula (I)

Ensayo de replicón

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

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

niveles, y que codifica, entre otros, a la luciferasa, se usan para detectar los compuestos antivirales.

Las células de replicón se colocaron en placas de 384 cavidades en presencia de los compuestos de ensayo y de control, los cuales se agregaron en distintas concentraciones. Luego de una incubación de tres días, la replicación del HCV se midió evaluando la actividad de luciferasa (usando sustratos y reactivos de ensayo estándar de luciferasa y un instrumento de imágenes de microplacas Perkin Elmer ViewLuxTM ultraHTS). Las células de replicón en los cultivos de control tuvieron una alta expresión de luciferasa en ausencia de cualquier inhibidor. La actividad inhibitoria del compuesto se monitoreó en las células Huh-Luc, lo cual permitió general una curva de respuesta a la dosis para cada compuesto de ensayo. Luego se calcularon los valores EC50, los cuales representan la cantidad de compuesto requerida para disminuir en un 50% el nivel de actividad de luciferasa detectada o, más específicamente, la capacidad del ARN de replicón del HCV genéticamente unido para replicarse.

Ensayo enzimático

1. NS5B 1bJ4 del HVC

20 1.a) Purificación de proteínas

El ADNc que codifica NS5B aminoácido 1-570 (HC-J4, genotipo 1b, pCV-J4L6S, número de acceso a Genbank AF054247) se subclonó en los sitios de restricción Nhe I y Xho I de pET-21b. La expresión del posterior NS5B con señalador His C-terminal con el aminoácido 21 omitido se llevó a cabo de la siguiente manera:

25

La construcción de expresión de NS5B se transformó en BL21(DE3) de *E. coli* (Novagen, Madison, WI). Se inoculó con una colonia cinco mililitros de medio LB

suplementado con ampicilina (50 µg/ml). Cuando el pre-cultivo alcanzó una densidad óptica de 0,6 medida a 600 nm, se transfirió a medio LB fresco suplementado con ampicilina, a razón de 1:200. Las células se cultivaron hasta una densidad óptica a 600 nm de 0,6, tras lo cual los cultivos de expresión
5 pasaron a una temperatura de crecimiento de 20°C luego de la inducción con isopropil-1-tio-β-D-galactopiranosida y MgCl₂ en una concentración final de 0,4 mM y 10 µM, respectivamente. Luego de 10 horas de inducción, las células se cosecharon por centrifugación y se resuspendieron en 20 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 300 mM de NaCl, glicerol al 10%, NP40 al 0,1%, 4 mM de MgCl₂, 5 mM de
10 DTT suplementado con inhibidor de proteasa completo libre de EDTA (Roche, Basilea, Suiza). Las suspensiones celulares se interrumpieron por sonicación y se incubaron con 10–15 mg/l de DNasa I (Roche, Basilea, Suiza) durante 30 minutos. Los residuos celulares se eliminaron por ultracentrifugación a 30.000x g durante 1 hora y el lisado celular clarificado se congeló instantáneamente y se almacenó a –
15 80°C antes de la purificación.

El lisado celular clarificado se descongeló y luego se cargó en una columna de 5 ml pre-empacada HisTrap FF equilibrada con 25 mM de HEPES, pH 7,5, 500 mM de NaCl, glicerol al 10% y 5 mM de DTT. Las proteínas se eluyeron con 500 mM
20 de imidazol a una velocidad de flujo de 1 ml/min. Las fracciones que contenían la proteína de interés se aplicaron sobre una columna pre-empaquetada 26/10 HiPrep Desalting equilibrada con 25 mM de HEPES, pH 7,5, 150 mM de NaCl, glicerol al 10% y 5 mM de DTT. El pico de NS5B con intercambio de búfer se aplicó luego sobre una columna de 20 ml de poli-U sefarosa. La proteína se eluyó
25 con un gradiente creciente de sal y se recogieron las fracciones. La pureza de la proteína se evaluó en geles de premoldeo Nu-PAGE (Invitrogen, Carlsbad, CA). Las muestras de NS5B purificadas se concentraron usando concentradores

Centri-Prep (Millipore, Billerica, MA, EE.UU.) y las concentraciones de proteína se determinaron mediante el ensayo de Bradford (Pierce, Rockford, IL, EE.UU.).

1.b) Secuencia de proteínas

5 PDB: 1nb4, forma Apo

La secuencia de proteínas es como se describe en WO 2007/026024. Calc. Mol. Propiedades: 64941,4 g/mol.

1.c) Ensayo de inhibición con NS5b 1bJ4

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

50% la cantidad de ARN producida que se mide por la detección de GTP radiomarcado incorporado.

2. NS5B con1b de HCV

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

La secuencia de codificación para NS5B (cepa de consenso genotipo 1b Con1) que carecía de 21 residuos C-terminales se amplificó a partir de pFKI₃₈₉/ns3-3'_N de plásmido (número de acceso a Genbank AJ242654) y se subclonó en el plásmido pET21b como se describió antes (Pauwels *et al*, 2007, J Virol **81**:6909-10 19). La construcción de expresión NS5BΔC21 se transformó en Rosetta 2 de *E. coli* (DE3) (Novagen, Madison, WI). Cien mililitros de medio LB suplementado con carbenicilina (50 µg/ml) y cloranfenicol (34 µg/ml) se inocularon con una colonia, se cultivó durante toda la noche y se transfirió a medio LB fresco suplementado con etanol 3%, carbenicilina y cloranfenicol, a razón de 1:200. El resto del 15 procedimiento fue como se describió previamente (Pauwels *et al*, 2007, J Virol **81**:6909-19), excepto que la columna usada para la cromatografía de intercambio iónico fue una columna Resource S de 6 ml (GE Healthcare) y que las concentraciones de proteína se determinaron con el Nanodrop (Nanodrop Technologies, Wilmington, DE, EE.UU.).

20

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

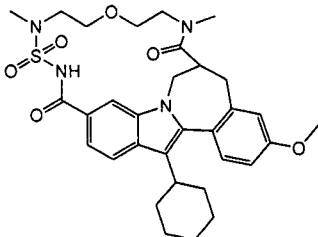
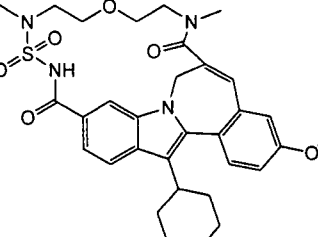
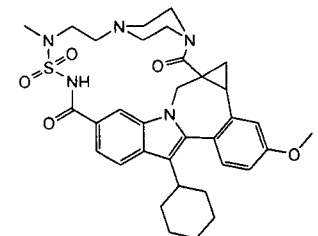
Las concentraciones inhibitorias del 50% (Tabla 1: IC₅₀ con1b) se determinaron de acuerdo con el método descrito antes (Pauwels *et al*, 2007, J Virol **81**:6909-19) usando un ensayo de transcripción dependiente de cebador. Luego de 10 minutos 25 de preincubación con el inhibidor, se incubó 20 nM de Con1b de enzima NS5B purificada durante 10 minutos con 150 nM de cebador oligo (rG₁₃) 5'-biotinilado, 15 nM de plantilla poli (rC), 19 mM de Tris-HCl, 5 mM de MgCl₂, 17 mM de NaCl,

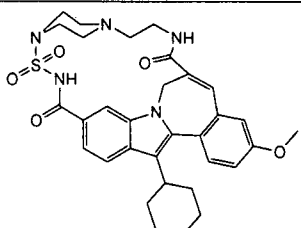
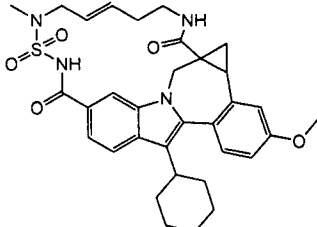
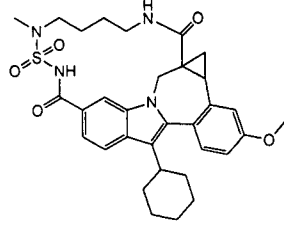
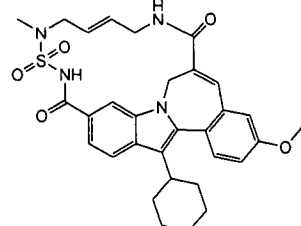
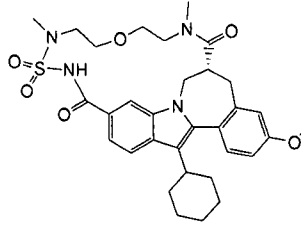
21 mM de KCl y 2,5 mM de DTT. Luego se agregó 600 nM de GTP y 0,13 µCi de [³H]GTP para iniciar la mezcla de reacción de 40 µl, la cual se incubó luego a temperatura ambiente durante 2 horas, antes de detener la reacción mediante el agregado de 40 µl de perlas de SPA recubiertas con estreptavidina.

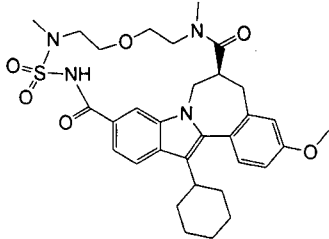
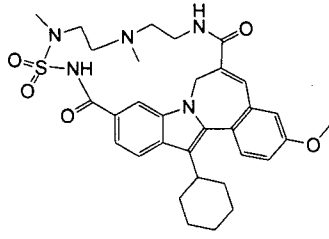
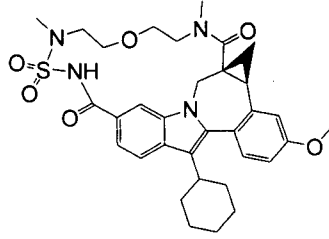
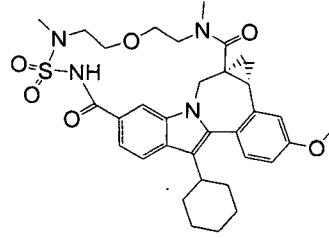
5

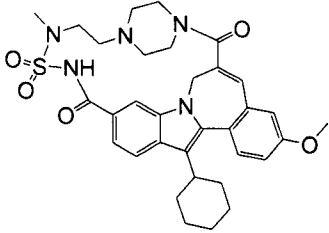
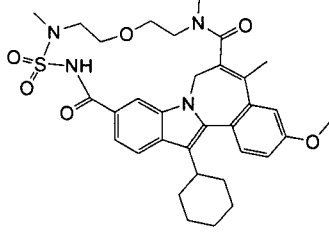
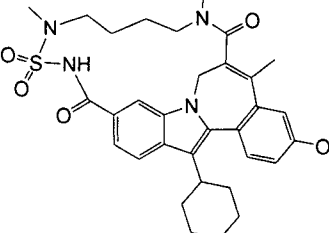
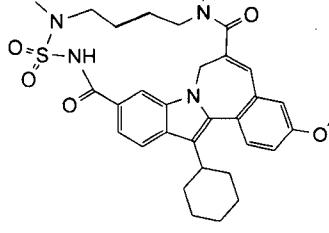
La siguiente Tabla 1 enumera compuestos de acuerdo con cualquiera de los ejemplos anteriores. En la Tabla 1 también se muestran las actividades de los compuestos evaluados.

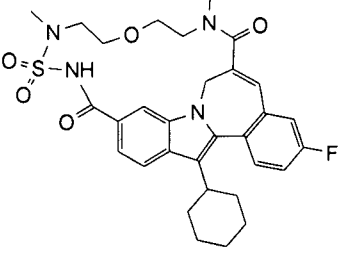
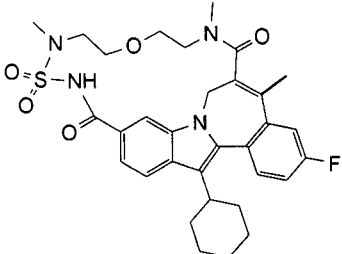
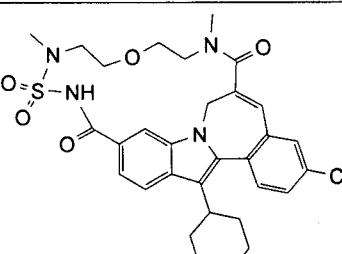
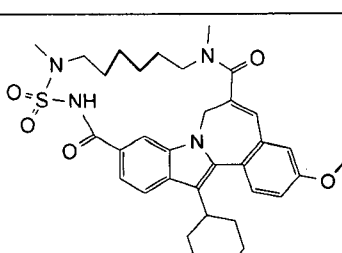
10 Tabla 1

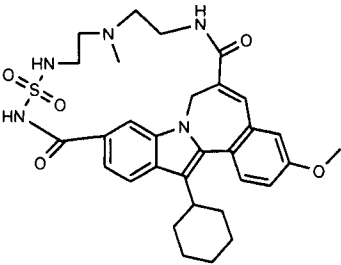
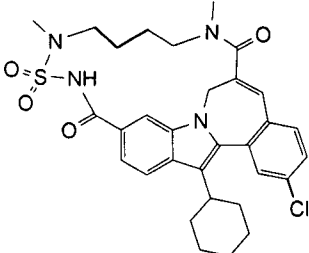
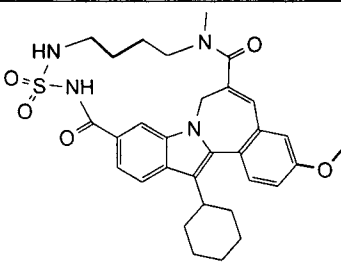
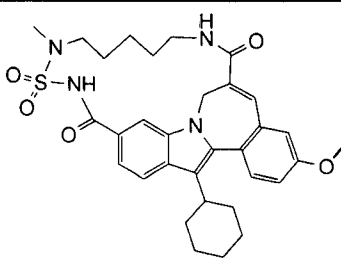
Nº	Estructura		EC ₅₀ (µM)		IC ₅₀ 1bJ4 (µM)		IC ₅₀ con1b (µM)
2		=	0,09	=	0,41		
1		=	0,07	=	0,24	=	0,038
11		=	0,055	=	0,22		

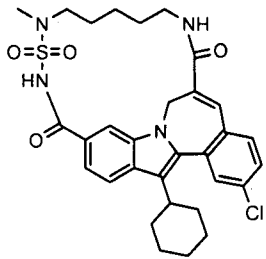
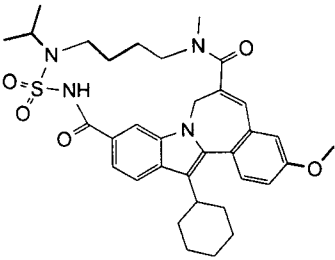
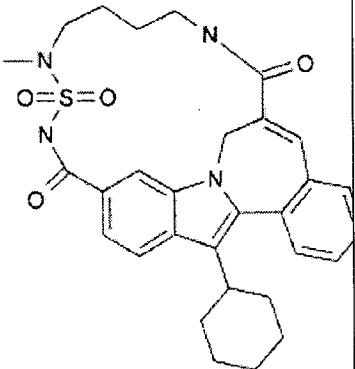
Nº	Estructura		EC ₅₀ (µM)		IC ₅₀ 1bJ4 (µM)		IC ₅₀ con1b (µM)
5		=	0,92	=	0,29		
12		=	0,29	=	0,93		
10		=	0,06	=	0,28		
13		=	0,39	=	0,19		
3		=	0,079			=	0,53

Nº	Estructura		EC ₅₀ (µM)		IC ₅₀ 1bJ4 (µM)		IC ₅₀ con1b (µM)
4		=	3,83			=	2,42
6		=	0,550				
8		=	0,040				
9		=	0,800				

Nº	Estructura		EC ₅₀ (µM)		IC ₅₀ 1bJ4 (µM)		IC ₅₀ con1b (µM)
15		=	0,180				
16		=	0,078			=	0,040
17		=	0,170				
18		=	0,079			=	0,026

Nº	Estructura		EC ₅₀ (µM)		IC ₅₀ 1bJ4 (µM)		IC ₅₀ con1b (µM)
19		=	0,072			=	0,031
20		=	0,081			=	0,038
21		=	0,280				
22		=	0,160				

Nº	Estructura		EC ₅₀ (µM)		IC ₅₀ 1bJ4 (µM)		IC ₅₀ con1b (µM)
23		=	0,470				
24		=	14,48				
25		=	0,550				
26		=	0,130				

Nº	Estructura		EC ₅₀ (µM)	IC ₅₀ 1bJ4 (µM)	IC ₅₀ con1b (µM)
27		=	10,20		
28		=	0,330		
38		=	0,912		

Afinidad de unión enzimática

Los compuestos de fórmula (I) se examinaron para determinar su cinética de unión enzimática usando un método basado en Resonancia de Plasmón en Superficie (SPR), es decir, Biacore. Se cree que una disociación lenta del compuesto inhibidor desde su blanco viral (baja k_{off} , baja K_d) reduce potencialmente el desarrollo de resistencia farmacológica contra las drogas

antivirales (Dierynck *et al.* 2007. Journal of Virology, vol. 81, Nº 24, 13845–13851).

Todas las mediciones se realizaron en un instrumento Biacore T100 (GE Healthcare). Las polimerasas NS5BΔC21 marcadas con HIS₆ y purificadas fueron inmovilizadas por captura no covalente a un chip sensor de NTA (GE Healthcare)
5 en búfer de inmovilización (20 mM de MOPS, pH 7,4, 500 mM de NaCl, 0,005% Tween–P20, 1 mM de DTT, 50 μM de EDTA).

Todos los estudios de interacción se llevaron a cabo a 25°C. Los inhibidores se diluyeron en forma serial en búfer de separación (20 mM de Tris–HCl, pH 7,4, 150 mM de NaCl, 50 μM de EDTA, 1 mM de DTT, 0,005% Tween–P20) que contenía
10 5% de sulfóxido de dimetilo (DMSO). Se usó cinética de ciclo único, en la cual se inyectaron 5 concentraciones crecientes del compuesto durante un período de 300 s cada uno en 1 ciclo único, y la disociación se monitoreó durante un período de 1200 s. La superficie del sensor se regeneró completamente entre ciclos.

Los datos se analizaron mediante un análisis simultáneo de regresión no lineal
15 (ajuste global) adaptado para cinética de ciclo único con software de evaluación Biacore T100 BiaEval 2.0 (GE Healthcare). Las constantes de velocidad individuales k_{on} y k_{off} y una constante de afinidad derivada $K_d = k_{off}/k_{on}$, se determinaron por evaluación cinética de los sensorgramas. Los modelos cinéticos representaron los efectos del transporte de masa a granel y limitado. Cada
20 análisis se realizó al menos en dos experimentos independientes. La velocidad de disociación de una interacción cinética se puede traducir en un tiempo de residencia del compuesto (vida media disociativa $t_{1/2} = \ln(2)/k_{off}$) representativo del tiempo de interacción entre la polimerasa y su inhibidor.

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

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

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

Tabla 2

Nº	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_d (M)	$t_{1/2}$ (min.)
16	2,2E+04	3,6E-05	1,6E-09	321,5
18	2,2E+04	4,8E-05	2,4E-09	241,0
1	2,2E+04	9,0E-05	4,4E-09	128,4
28	7,3E+03	6,6E-05	9,0E-09	175,5
25	2,9E+04	3,1E-04	1,1E-08	37,8
17	8,7E+03	1,6E-04	1,8E-08	72,0
27	9,5E+03	3,8E-03	4,0E-07	3,1

24	4,8E+03	3,7E-03	7,6E-07	3,1
38	5,3E+04	4,1E-05	7,7E-09	283,8

Tabla 3

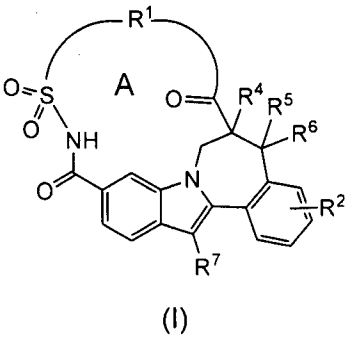
Blanco NS5B	k _{on} (1/Ms)	k _{off} (1/s)	K _d (M)	t _{1/2} (min.)
Aislado 1a 1	7,4E+04	4,8E-04	6,5E-09	24,2
Aislado 1a 2	3,9E+04	3,7E-04	9,4E-09	31,3
Aislado 1a 3	8,1E+04	6,0E-04	7,4E-09	19,2
Aislado 1a 4	7,4E+04	7,7E-04	1,1E-08	14,9
Aislado 1a 5	1,1E+05	3,1E-04	2,8E-09	37,2
Aislado 1b 1	2,6E+04	1,0E-04	4,0E-09	110,2
Aislado 1b 2	2,9E+04	6,7E-05	2,3E-09	172,1
Aislado 1b 3	3,7E+04	1,2E-04	3,3E-09	96,4
Aislado 1b 4	3,5E+04	1,7E-04	4,9E-09	67,5
Aislado 2b 1	1,8E+04	1,4E-02	8,2E-07	0,8
Aislado 2b 2	4,3E+04	1,2E-02	2,7E-07	1,0
Aislado 2b 3	4,4E+03	1,7E-02	3,8E-06	0,7
Aislado 3a 1	9,5E+04	3,7E-04	3,9E-09	31,1
Aislado 3a 2	2,5E+04	4,7E-04	1,9E-08	24,6
Aislado 3a 3	6,0E+04	3,6E-04	6,1E-09	31,7
Aislado 4a 1	2,0E+05	4,3E-04	2,1E-09	26,7
Aislado 4a 2	2,8E+05	3,8E-04	1,4E-09	30,1
Aislado 4a 3	1,8E+05	6,0E-04	3,4E-09	19,1
Aislado 5a 4	4,3E+05	9,7E-04	2,2E-08	12,0
Aislado 6a 5	5,0E+04	1,6E-03	3,2E-08	7,3
1bJ4	2,0E+04	1,0E-04	5,2E-09	110,2
Con1b	2,0E+04	9,0E-05	4,4E-09	128,4
P495L (1bJ4)	5,9E+03	2,2E-02	3,8E-06	0,5
L392I (Con1b)	1,8E+04	9,7E-04	5,5E-08	11,9
P495L (Con1b)	3,4E+03	2,2E-02	6,4E-06	0,5
V494A (Con1b)	5,5E+04	8,4E-04	1,5E-08	13,8
M414T (1bJ4)	2,6E+04	1,5E-04	5,9E-09	75,4
M423T (1bJ4)	2,5E+04	1,5E-04	6,3E-09	75,0
S282T (1bJ4)	3,4E+04	1,3E-04	3,9E-09	88,9
C316Y (Con1b)	3,5E+04	7,6E-05	2,2E-09	151,7

16A

Reivindicaciones

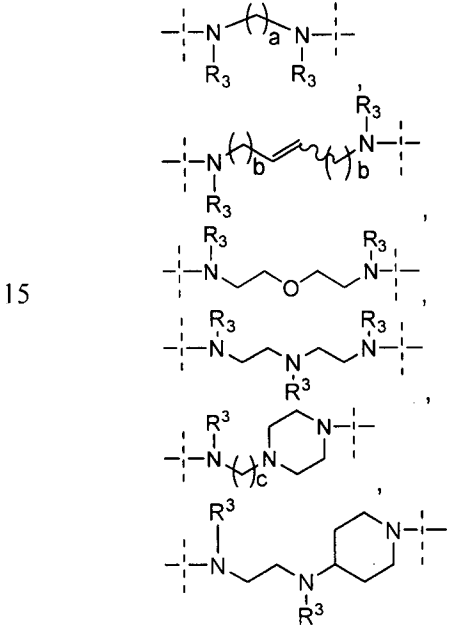
Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara
5 reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

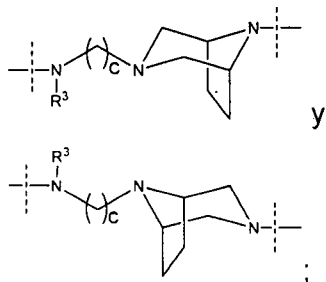
1. Un compuesto de fórmula (I):



10 incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas, y los N-óxidos, sales, hidratos y solvatos de dicho compuesto, en donde:

– R¹ es una cadena bivalente seleccionada de:



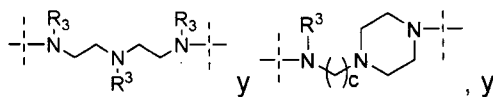


- cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-5} ;
- 5 - a es 3, 4, 5 ó 6;
- cada b es independientemente 1 ó 2;
- c es 1 ó 2;
- el macrociclo A tiene entre 14 y 18 átomos miembro, en particular el macrociclo A tiene 17 ó 18 átomos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

15

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde,

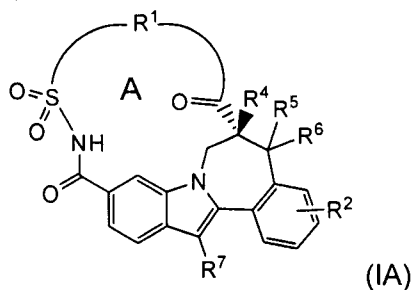
- R^1 se selecciona de $-N(R^3)-(CH_2)_4-N(R^3)-$,



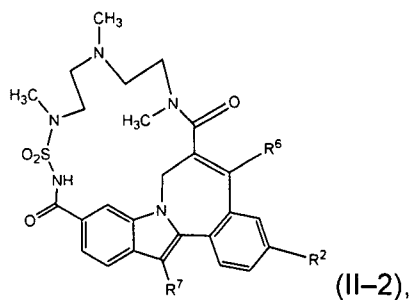
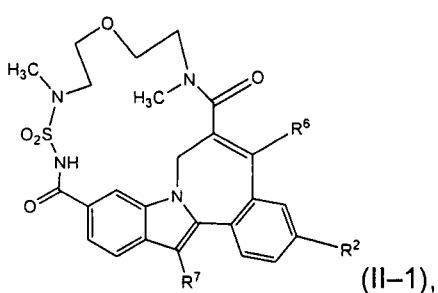
- 20 - cada R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo.

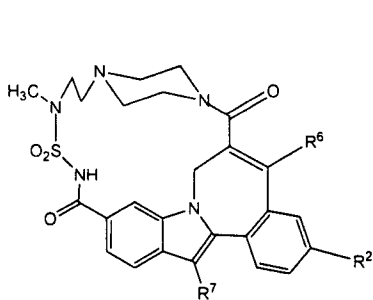
3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R^2 está localizado en el grupo benceno en posición *para* con respecto al enlace que une este benceno con el grupo indol.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 se selecciona de fluoro y metoxi.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^7 se selecciona de ciclohexilo y 2-fluorociclohexilo.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^4 y R^5 juntos forman un enlace doble.
- 10 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde los compuestos de fórmula (I) tienen la configuración estereoquímica ilustrada por la fórmula (IA):

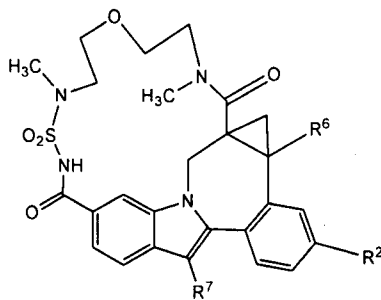


- 15 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene una de las fórmulas estructurales II-1, II-2, II-3, III-1, III-2, III-3, III-4, IV-1, IV-2 o IV-3:

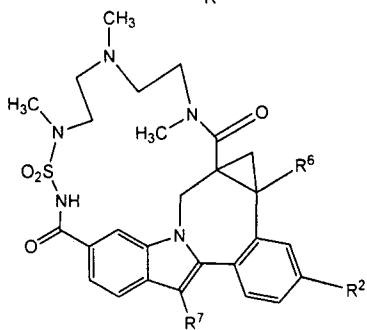




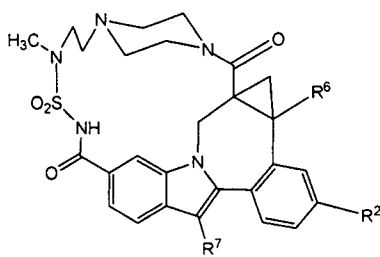
(II-3),



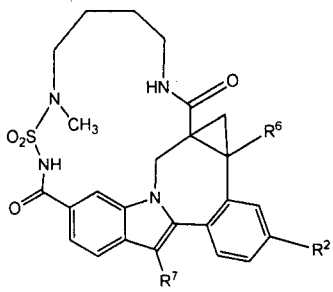
(III-1),



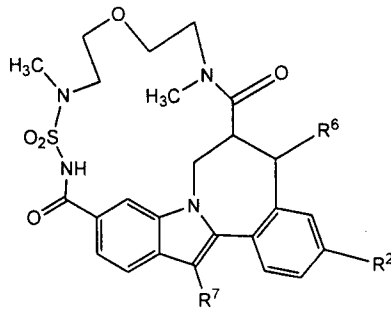
(III-2),



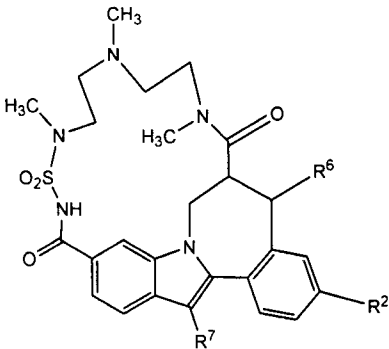
(III-3),



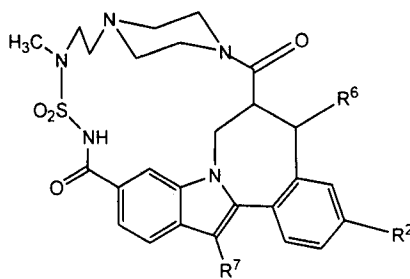
(III-4),



(IV-1),



(IV-2),



(IV-3).

5

9. Una composición farmacéutica que comprende un portador y, como ingrediente activo, una cantidad antiviralmente efectiva de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que además comprende al menos otro compuesto anti-HCV.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, que
5 además comprende al menos un compuesto anti-VIH.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, para usar como medicamento.
- 10 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, para inhibir la replicación del HCV.
- 15 14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la elaboración de un medicamento para inhibir la replicación del HCV.

p.p.de: TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.

166

Casilla No. VIII (ii) DECLARACION: DERECHO A SOLICITAR Y QUE SE OTORGUE UNA PATENTE

La declaración debe ajustarse a la redacción estandarizada suministrada en la Sección 212; ver las Notas a las Casillas Nos. VIII, VIII (i) a (v) (en general) y las Notas específicas a la Casilla No. VIII (ii). Si no se usa esta Casilla, esta hoja no debe incluirse en la solicitud.

Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, a solicitar y que se le otorgue una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii), en un caso en que la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no es apropiada:

en relación a esta solicitud internacional: PCT/EP2009/004942

Tibotec Pharmaceuticals está facultada para solicitar y que se le otorgue una patente en virtud de lo siguiente:

un traspaso de VENDEVILLE, Sandrine Marie Helene a Tibotec BVBA, fechado 30 de Julio de 2009 (30.07.2009)

un traspaso de RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard a Tibotec BVBA, fechado 30 de Julio de 2009 (30.07.2009)

un traspaso de LIN, Tse-I a Tibotec BVBA, fechado 31 de Julio de 2009 (31.07.2009)

un traspaso de Tibotec BVBA a Tibotec Pharmaceuticals, fechado 10 de Agosto de 2009 (10.08.2009)

☐ Esta declaración continua en la hoja siguiente, "Continuación de la Casilla No. VIII (ii)".

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51 bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to this international application : PCT/EP2009/004942

Tibotec Pharmaceuticals is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following :

an assignment from VENDEVILLE, Sandrine Marie Helene to Tibotec BVBA, dated 30 July 2009 (30.07.2009)

an assignment from RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard to Tibotec BVBA, dated 30 July 2009 (30.07.2009)

an assignment from LIN, Tse-I to Tibotec BVBA, dated 31 July 2009 (31.07.2009)

an assignment from Tibotec BVBA to Tibotec Pharmaceuticals, dated 10 August 2009 (10.08.2009)

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

163

164

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160463- -00000-0000

Fecha: 2010-12-21 16:52:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 168



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

1 ☒

Indicación que se solicita una PCT

16 ☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

2 ☒

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 ☐