SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-155949- -00000-0000
Fecha: 2014-07-18 14:23:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 251

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 2012-69442

54. **TÍTULO** _____

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** Les laboratoires Servier

DOMICILIO rue carnot 92284 Suresnes cedex - Paris

74. **APODERADO** Castro Garcia Juan David

22. **BOGOTÁ, D. C.,** cll 112 # 5A-12

(FORMA P-10)

126543-Imprenta Nacional de Colombia-2013

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-155949- -00000-0000
Fecha: 2014-07-18 14:23:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 251

...esivo de radicación

C

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/FR2013/050136	Fecha	23/01/2013
Publicación Internacional No.	WO 2013/110890	Fecha	01/08/2013

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1. LES LABORATOIRES SERVIER			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN: 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex
CIUDAD: Paris
DEPARTAMENTO/ESTADO
PAÍS DE RESIDENCIA: Francia
No. TELÉFONO
CORREO ELECTRÓNICO
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Francia

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. LE DIGUARHER	Thierry	Francesa
2. CASARA	Patrick	Francesa
3. STARCK	Jérôme-Benoît	Francesa
4. HENLIN	Jean-Michel	Francesa
5. DAVIDSON James Edward Paul	James Edward Paul	Inglesa

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.Francia		Saint Denis de l'Hôtel	22, rue de Faux Juif 45550
2.Francia		Strasbourg	28 rue de Rimbach 67100
3.Francia		Rueil Malmaison	35, rue des Chailles 92500
4.Francia		Suresnes	50, rue des Carrières 92150
5.Inglaterra		Cambridge	2 Granta Terrace, Great Shelford, Cambridge. CB22 5DJ

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CASTRO GARCIA	JUAN DAVID	C.C . 79.403.331 T.P . 76.330

DIRECCIÓN: Calle 112 No. 5 A - 12
CIUDAD: Bogotá D.C.
No. TELÉFONO: 4838562
CORREO ELECTRÓNICO: jdcastro@estrategiajuridica.net

PAÍS	Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	2012-69442

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☒ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.				
2.				
3.				

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

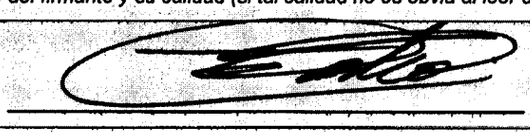
Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 13 de anexos

14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha

15 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)



16 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios:
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 24
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso. Exp. No. 2012-69442
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

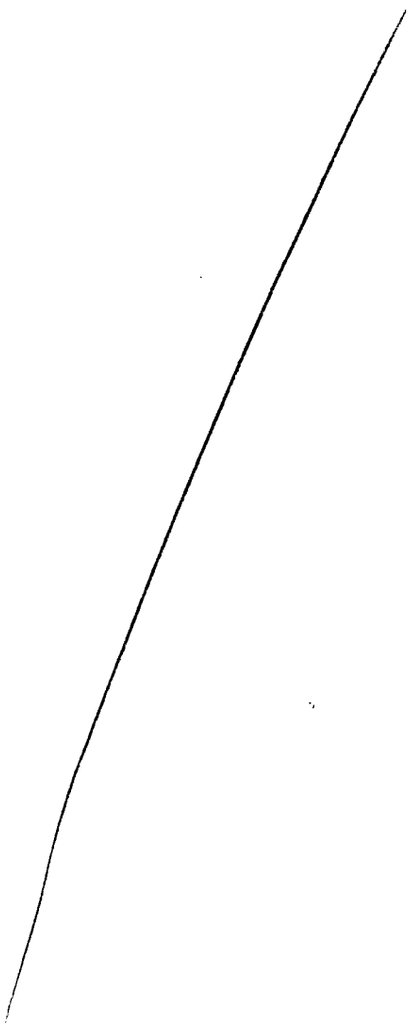
Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.



1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4 (71) SOLICITANTE (S)

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				

5 DATOS DEL SOLICITANTE

	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				

	TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				

6 (72) INVENTOR (ES)

	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
6.	MURRAY	James Brooke	Nuevazelandés
7.	GRAHAM	Christopher John	Inglesa
8.	CHEN	I-Jen	Inglesa
9.	GENESTE	Olivier	Francesa
10.	HICKMAN	John	Inglesa
11.	DEPIL	Stéphane	Francesa
12.	LE TIRAN	Arnaud	Francesa
13.	NYERGES	Miklos	Húngara
14.	DE NANTEUIL Guillaume	Guillaume	Francesa

7 DATOS INVENTOR (ES)

	DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6.	21 Parsonage Way, Linton, Cambridgeshire, CB21 4YL	Cambridge		Inglaterra
7.	30 Falmouth Street, Newmarket, Suffolk CB8 0LE	Suffolk		Inglaterra
8.	50 Natal road, Cambridge, CB1 3NY	Cambridge		Inglaterra
9.	Bât. A, 17, rue Crevel Duval 92500	Rueil Malmaison		Francia
10.	126 bd Pereire 75017	Paris		Francia
11.	14 rue Maurice Berteaux 92130	Issy les Moulineaux		Francia
12.	14, rue Van Gogh 78290	Croissy sur Seine		Francia
13.	14 Pincehegyi ut 2016	Leanyfalu		Hungría
14.	12, rue du Chemin Vert 92150	Suresnes		Francia

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

ANEXO No. 1

TRADUCCION SIMPLE DE LA PRIMERA SOLICITUD – DESCRIPCION DE LA INVENCION

NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

S

NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER
35, rue de Verdun
92284 SURESNES Cedex
Francia

VERNALIS (R&D) Ltd
Oakdene Court
613 Reading Road
Winnersh, RG41 5UA
Reino Unido

INVENTORES : **LE DIGUARHER Thierry**
CASARA Patrick
STARCK Jérôme-Benoît
HENLIN Jean-Michel
DAVIDSON James Edward Paul
MURRAY James Brooke
GRAHAM Christopher John
CHEN I-Jen
GENESTE Olivier
HICKMAN John
DEPIL Stéphane
LE TIRAN Arnaud
NYERGES Miklós
DE NANTEUIL Guillaume

La presente invención se refiere a nuevos derivados de indolizina, a su procedimiento de preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

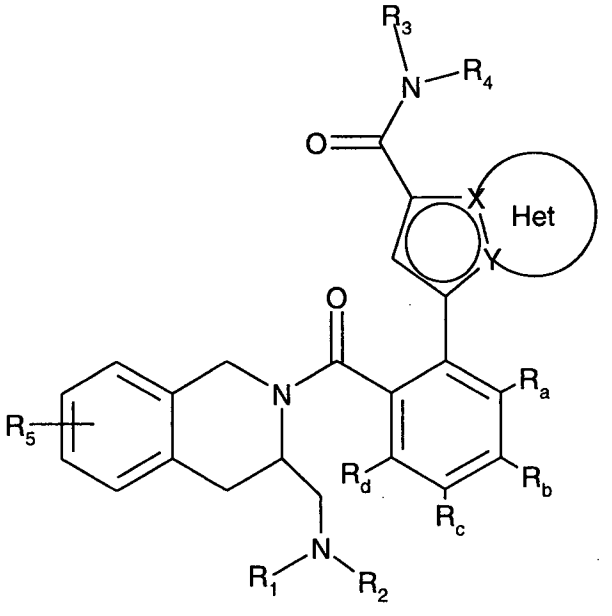
Los compuestos de la presente invención son nuevos y presentan características farmacológicas muy interesantes en el campo de la apoptosis y de la cancerología.

La apoptosis, o muerte celular programada, es un proceso fisiológico crucial para el desarrollo embrionario y el mantenimiento de la homeostasis tisular.
La muerte celular de tipo apoptótico hace intervenir cambios morfológicos, tales como la condensación del núcleo, la fragmentación del ADN, así como fenómenos bioquímicos, tales como la activación de las caspasas que degradarán componentes estructurales clave de la célula para inducir su desensamblaje y su muerte. La regulación del proceso de la apoptosis es compleja e implica la activación o la represión de varias vías de señalización intracelular (Cory S. et al., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).
Las desrregulaciones de la apoptosis están implicadas en determinadas patologías. Una apoptosis aumentada está asociada a las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la isquemia. A la inversa, las deficiencias en la ejecución de la apoptosis juegan un papel importante en el desarrollo de los cánceres y su quimiorresistencia, de las enfermedades auto-inmunes, de las enfermedades inflamatorias y de las infecciones virales. Así, el escape de la apoptosis forma parte de los signos fenotípicos del cáncer (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70).

Las proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2 están asociadas a numerosas patologías. La implicación de las proteínas de la familia Bcl-2 está descrita en numerosos tipos de cáncer, tal como cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, cáncer de la próstata, leucemia linfoide crónica, linfoma folicular, mieloma, cáncer de la próstata... La sobreexpresión de las proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2 está implicada en la tumorogenésis, en la resistencia a la quimioterapia y en el pronóstico clínico de los pacientes que padecen cáncer. Existe por lo tanto una necesidad terapéutica de compuestos que inhiban la actividad anti-apoptótica de las proteínas de la familia Bcl-2.

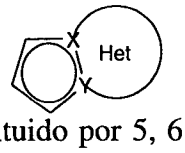
Los compuestos de la presente invención además de su novedad, presentan propiedades pro-apoptóticas que permiten utilizarlos en las patologías que implican un defecto de la apoptosis, como por ejemplo el tratamiento del cáncer, de las enfermedades inmunitarias y auto-inmunes.

La presente invención se refiere más particularmente a los compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que:

- X e Y representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, entendiéndose que no pueden representar simultáneamente dos átomos de carbono o dos átomos de nitrógeno,
- la parte Het del grupo 

representa un ciclo sustituido opcionalmente, aromático o no, constituido por 5, 6 ó 7 eslabones, y que puede contener, además del nitrógeno representado por X o por Y, uno a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
- R_1 y R_2 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo constituido por 4 a 7 eslabones y que puede contener, además del átomo de nitrógeno, otro heteroátomo elegido entre oxígeno, azufre, SO_2 y NR en el que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquil(C_1-C_6)sulfonilo, un grupo polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

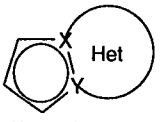
- R_3 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo, cicloalquil(C_4-C_{10})alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, arilo o heteroarilo,
- R_4 representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
- R_5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno,
- R_a, R_b, R_c y R_d representan independientemente los unos de los otros un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo hidroxi, un grupo polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo trifluorometoxi, o bien los sustituyentes de una de las parejas (R_a,R_b), (R_b,R_c) o (R_c,R_d) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo constituido por 5 a 7 eslabones, que puede contener de uno a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo –C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, entendiéndose también que uno o varios átomos de carbono del ciclo definido anteriormente puede(n) estar deuterado(s),

entendiéndose que:

- por "arilo", se entiende un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- por "heteroarilo", se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 eslabones, que posee al menos una parte aromática y que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno,

- por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene 4 a 10 eslabones

los grupos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos pueden estar sustituidos con 1 a 3 grupos elegidos entre alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, espiro (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquil(C_1-C_6)-S-, hidroxi, oxo (o *N*-óxido llegado el caso), nitro, ciano, -COOR', NR'R'', polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquil(C_1-C_6)sulfonilo o halógeno, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

pudiendo estar la parte Het del grupo 

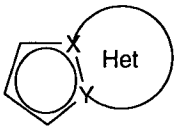
definido anteriormente sustituida con un grupo elegido entre alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, hidroxi, $NR_1'R_1''$, o halógeno, entendiéndose que R_1' y R_1'' han las mismas definiciónes que los grupos R' y R'' mencionados anteriormente,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden citar a título no limitativo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfónico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metano sulfónico, canfórico, etc...

Entre las bases farmacéuticamente aceptables, se pueden citar a título no limitativo el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, tercbutilamina, etc...

De manera ventajosa, el grupo:



representa uno de los grupos siguientes: 5,6,7,8-tetrahidroindolizina sustituida opcionalmente con un hidroxi, indolizina, 1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina, 3,4-

dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo, 3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina sustituida opcionalmente con un hidroxi, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepina o pirrolo[1,2-*a*]pirazina.

En los compuestos preferidos de la invención, R_1 y R_2 representan cada uno un grupo alquilo sustituido opcionalmente con un metoxi, o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo elegido entre los grupos siguientes: morfolino sustituido opcionalmente con uno o varios alquilo(s) (C_1-C_6) lineal(es) o ramificado(s), óxidomorfolino, tiomorfolino 1,1-dióxido, 1,4-oxazepán, 3-metoxipirrolidina, 3,3-difluoropirrolidina, 3-metoxiazetidina, 3-fluoroazetidina, oxopiperazina o piperazina, estando sustituidos los dos últimos grupos con un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o metilsulfonilo.

De manera preferente, R_a y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y (R_b,R_c) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo 1,3-dioxolano en el que uno de los atomos de carbono está deuterado opcionalmente, un grupo 1,4-dioxano, un grupo 1,4-dioxepano, o bien R_a, R_c y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y R_b representa un halógeno, un metilo, un metoxi, un etoxi, un trifluorometilo o un trifluorometoxi.

El grupo R_4 preferido es un 4-hidroxifenilo, 3-fluoro-4-hidroxifenilo ó 5-hidroxipirimidina.

En los compuestos preferidos, R_3 representa un grupo elegido entre fenilo, indol, indolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina, indano, 1*H*-indazol, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, pirimidina, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, 1*H*-pirazol, piridina, piridazina, conteniendo estos grupos opcionalmente uno o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, ciano o alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado.

Los compuestos preferidos de la invención se listan a continuación:

- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-

isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,

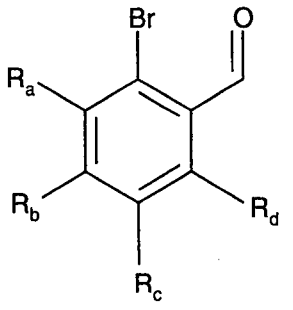
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida,
- *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida,
- 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida,
- 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,
- *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-

dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,

- *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida,
- 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida,
- *N*-(3-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

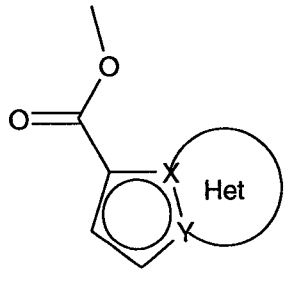
La invención engloba igualmente el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II):



(II)

en la que R_a, R_b, R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I),

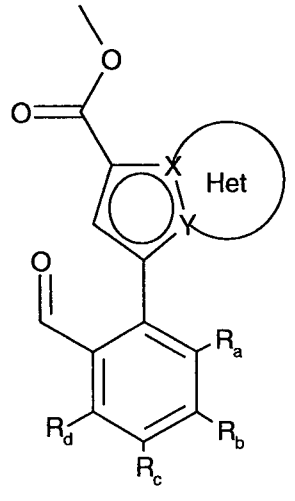
compuesto de fórmula (II) que se somete a una reacción de Heck, en medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio, de una base, de una fosfina y del compuesto de fórmula (III):



(III)

en la que los grupos X, Y y Het son tales como se han definido en la fórmula (I),

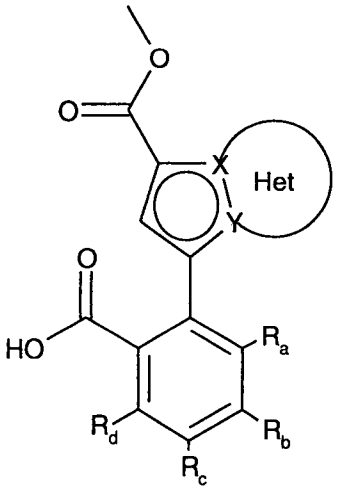
para obtener el compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en la que R_a, R_b, R_c, R_d, X, Y y Het son tales como se han definido en la fórmula (I),

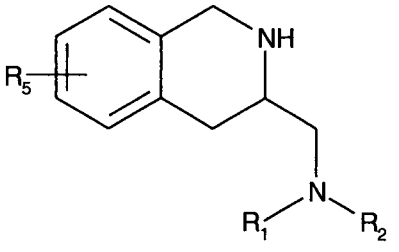
compuesto de fórmula (IV) cuya función aldehído se oxida en ácido carboxílico para formar el compuesto de fórmula (V):



(V)

en la que R_a, R_b, R_c, R_d, X, Y y Het son tales como se han definido en la fórmula (I),

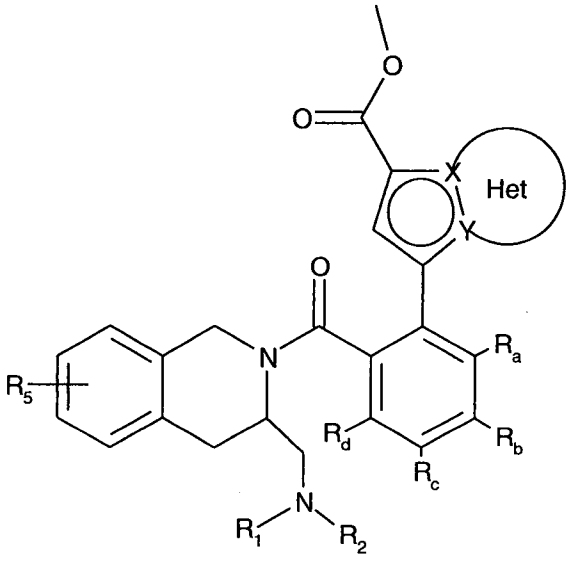
compuesto de fórmula (V) que experimenta un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en la que R_1, R_2, y R_5 son tales como se han definido en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en la que R_a, R_b, R_c, R_d, R_1, R_2, R_5, X, Y y Het son tales como se han definido en la fórmula (I),

compuesto de fórmula (VII) cuya función éster se hidroliza para dar lugar al ácido carboxílico o al carboxilato correspondiente, el cual puede convertirse en un derivado de ácido tal como el cloruro de acilo o el anhídrido correspondiente, antes de acoplarse con una amina NHR_3R_4, en la que R_3 y R_4 tienen el mismo significado que en la fórmula (I), para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable y del que se separan opcionalmente los isómeros según una técnica clásica de separación,

y se entiende que en cualquier momentoque se considere oportuno, durante el procedimiento precedentemente descrito, determinados grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos o de los intermedios de síntesis pueden ser protegidos y desprotegidos conforme a las necesidades de la síntesis.

Más particularmente, cuando uno de los grupos R_3 o R_4 de la amina NHR_3R_4 está sustituido con una función hidroxi, ésta última puede someterse previamente a una reacción de protección antes de cualquier acoplamiento con el ácido carboxílico del compuesto de fórmula (VII), o con uno de los derivados de ácido correspondiente, el compuesto de fórmula (I) protegido resultante experimenta una reacción de desprotección y se convierte opcionalmente en una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmulas (II), (III), (VI), así como la amina NHR_3R_4, son bien comerciales, bien accesibles para el experto en la técnica por reacciones químicas clásicas y descritas en la bibliografía.

El estudio farmacológico de los derivados de la invención ha mostrado que poseían propiedades pro-apoptóticas. La capacidad de reactivar el proceso apoptótico en las células cancerosas representa un interés terapéutico principal en el tratamiento de los cánceres, de

las enfermedades inmunitarias y auto-inmunes.

Más particularmente, los compuestos según la invención serán útiles en el tratamiento de los cánceres quimio o radiorresistentes, así como en las hemopatías malignas y el cáncer de pulmón de células pequeñas.

Entre los tratamiento de los cánceres considerados se pueden citar, sin estar limitados a, los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, leucemias linfoides crónicas, cáncer colorrectal, cánceres del esófago, del hígado, leucemias linfoblásticas, linfomas foliculares, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de la próstata y cáncer de pulmón de células pequeñas.

La presente invención tiene igualmente por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se podrán citar, más particularmente las que convienen para la administración oral, parenteral, nasal, per o transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria y principalmente los comprimidos simples o grageados, comprimidos sublinguales, sobres, paquetes, cápsulas, comprimidos perlinguales, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, y ampollas bebibles o inyectables.

La posología varía según el sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la indicación terapéutica o los tratamientos opcionalmente asociados y se escalona entre 0,01 mg y 1 g cada 24 horas en una o varias tomas.

Por otra parte, la presente invención se refiere igualmente a la asociación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticanceroso elegido entre los agentes genotóxicos, los venenos mitóticos, los anti-metabolitos, los inhibidores del proteasoma, los inhibidores de quinasa, o los anticuerpos, así como a las composiciones farmacéuticas que contienen este tipo de asociación y a su utilización para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse igualmente en asociación con una radioterapia en el tratamiento del cáncer.

Las Preparaciones y Ejemplos siguientes ilustran la invención y no la limitan de ninguna forma.

Preparación 1 : Ácido 6-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Etapa A : Ácido 1-formil-2-piperidina carboxílico

A una disolución de 40 g de una mezcla racémica de ácido 2-piperidina carboxílico (0,310 mmoles) en 300 mL de ácido fórmico puesta a 0°C, se añaden gota a gota 200 mL (2,15 mmoles) de anhídrido acético. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después, el medio de reacción se enfría a 0°C, se hidroliza por la adición de 250 mL de agua y se agita durante media hora a 0°C antes de concentrarlo a sequedad. El aceite así obtenido se recoge en 200 mL de metanol y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite con un rendimiento de 98%. Se utiliza directamente, sin más purificación, para la etapa siguiente.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 13,0 (m, 1H OH) ; 8,0-8,05 (2s, 1H aldehído) ; 4,9-4,5 (2d, 1H α de N y COOH) ; 4,1-2,6 (m, 2H en α de N); 2,2-1,2 (m, 6H piperidina).

IR : ν : -OH : 2.000-3.000 cm^{-1} ácido; ν : >C=O 1.703 cm^{-1} banda ancha.

Etapa B : 5,6,7,8-Tetrahidro-1-indolizina carboxilato de metilo

A una disolución de 10 g de ácido carboxílico obtenido en la Etapa A (63,6 mmoles) en 65 mL de dicloroetano se añaden sucesivamente 13,4 g de cloruro de tosilo (70,4 mmoles), 11,5 mL de 2-cloroacrilato de metilo (113,5 mmoles), y, gota a gota, 17,8 mL de *N,N,N*-trietilamina (127,2 mmoles). El medio de reacción se lleva a reflujo durante 1h30. Se pone a temperatura ambiente, se añaden 5 mL de 2-cloroacrilato de metilo (48,9 mmoles) y, gota a gota, 9 mL de *N,N,N*-trietilamina (64 mmoles). El conjunto se calienta a reflujo durante

una noche.

El medio de reacción se diluye con cloruro de metileno, se lava sucesivamente con una disolución HCl 1N, una disolución saturada de $NaHCO_3$, y una disolución saturada de NaCl hasta obtener un pH neutro. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente heptano/ AcOEt). Se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

RMN ^{1}H :δ (400 MHz ; $CDCl_3$; 300°K) : 6,55-6,40 (d, 2H, tetrahidroindolizina) ; 3,91 (t, 3H metil éster); 3,78 (s, 3H tetrahidroindolizina); 3,08 (t, 2H, tetrahidroindolizina); 1,95-1,85 (m, 4H, tetrahidroindolizina)

IR : ν :>C=O 1.692 cm^{-1} éster

<u>Etapa C</u> : 3-(6-Formil-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxilato de metilo

A una disolución de 6,4 g del éster obtenido en la Etapa B (35,7 mmoles) en 12 mL de *N,N*-dimetilacetamida, se añaden sucesivamente 12,3g de 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído (53,6 mmoles), 7 g de acetato de potasio (71,4 mmoles) y el conjunto se agita bajo argón durante 20 minutos. Se añaden 1,3 g de catalizador de paladio $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1,8 mmoles). El medio de reacción se calienta a 130°C durante una hora antes de añadirle 139 µL de H_2O. El calentamiento se mantiene a esta misma temperatura durante la noche. Se deja que el medio vuelva a temperatura ambiente y se diluye con AcOEt. Se añade negro animal (2 g por g de producto) y el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtra. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica en gel de sílice (gradiente heptano/ ACOEt). El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN^{1}H : δ :(400 MHz ; dmso-d6 ; 353°K) : 9,65 (s, 1H, H aldehído) ; 7,3-7,15 (2s, 2H, H aromáticos) ; 6,45 (s, 1H tetrahidroindolizina); 6,20 (s, 2H metilendioxi); 3,70 (s, 3H metil éster) ; 3,5-4,0 (m, 2H, tetrahidroindolizina);3,05 (m, 2H, tetrahidroindolizina);1,85 (m, 4H, tetrahidroindolizina)

IR : ν : >C=O 1.695 cm^{-1} éster; ν : >C=O 1.674 cm^{-1}

Etapa D *: Ácido 6-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico*

Se prepara una disolución que contiene 3,37 g del compuesto obtenido en la Etapa C (10,3 mmoles) en 9,3 mL de acetona y 8,8 mL (80,24 mmoles) de 2-metil-2-buteno, la cual se pone a 0°C. Se añaden, gota a gota, 9,3 mL de una disolución acuosa que contiene una mezcla de 3,3 g de $NaClO_2$ (36,05 mmoles) y 3,6 g de Na_2PO_4 (25,75 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 7 horas. Después, el medio de reacción se concentra para eliminar la acetona. El sólido obtenido se filtra, se lava con agua y se seca en vacío a 40°C durante una noche. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido, que se utiliza para lo siguiente sin más purificación.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 12,10 (m, 1H, H ácido carboxílico) ; 7,40-6,88 (2s, 2H, H aromáticos) ; 6,20 (s, 1H, H tetrahidroindolizina); 6,18 (s, 2H, H metilendioxi); 3,70 (s, 3H, metil éster) ; 3,55 (t, 2H, tetrahidroindolizina); 3,00 (t, 2H, tetrahidroindolizina); 1,80 (m, 4H, H tetrahidroindolizina)

IR : ν : -OH : 3.000-2.000 cm^{-1} ácido; ν : >C=O 1.686-1.676 cm^{-1} éster+ácido; ν : >C=C< 1.608 cm^{-1}

Preparación 2 : Ácido 4-bromo-2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2,4-dibromobenzaldehído. Se obtiene una mezcla de dos regioisómeros que se separan por cromatografía.

Preparación 3 : Ácido 4-cloro-2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-clorobenzaldehído.

Preparación 4 : Ácido 4-fluoro-2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-

benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-fluorobenzaldehído.

Preparación 5 : Ácido 8-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]-3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzodioxepina-7-carboxílico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 8-bromo-3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzodioxepina-7-carbaldehído.

Preparación 6 : Ácido 4-metoxi-2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-metoxibenzaldehído.

Preparación 7 : Ácido 7-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbaldehído.

Preparación 8 : Ácido 4-etoxi-2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-etoxibenzaldehído.

Preparación 9 : Ácido 2,2-dideuterio-6-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Etapa A : 2,2-Dideuterio-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído

A una disolución de 30 g de 3,4-dihidroxibenzaldehído (217 mmoles) en 110 mL de DMF anhidro, se añaden sucesivamente 114 g de carbonato de cesio (347 mmoles) y 22 mL de cloruro de metileno dideuterado (347 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después de filtrar sobre celite el insoluble, el filtrado residual

se hidroliza por adición de 200 mL de agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de LiCl y se secan sobre $MgSO_4$. Después de concentrar a sequedad, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo/AcOEt). El producto del título se obtiene en la forma de un sólido.

RMN^{1}H : δ :(400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 9,8 (s, 1H, H aldehído) ; 7,4-6,95 (m, 3H, H aromáticos)

IR : ν : C=O aldehído:1.670 cm^{-1}

***Etapa B* : 6-Bromo-2,2-dideuterio-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído**

A una disolución de 10 g del compuesto obtenido en la Etapa A (65,7 mmoles) en 100 mL de metanol enfriada a 0°C, se añaden gota a gota 3,7 mL de una disolución de bromo (1,1 equivalentes molares) en 10 mL de metanol. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche. El medio de reacción se concentra a sequedad y se recoge con agua. Después de agitar, el sólido resultante se filtra y se seca.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 10,2 (s, 1H, H aldehído) ;7,4 (s, 1H, H aromático); 7,05 (s, 1H, H aromático)

IR: ν : C=O aldehído: 1.670 cm^{-1} ; C=C aromáticos:1.611 cm^{-1}

***Etapa C* : Ácido 2,2-dideuterio-6-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico**

Se procede según el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 6-bromo-2,2-dideuterio-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído.

Preparación 10 : Ácido 2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]-4-(trifluorometil)benzoico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-(trifluorometil)benzaldehído.

Preparación 11 : Ácido 2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]-4-(trifluorometoxi)benzoico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-(trifluorometoxi)benzaldehído.

Preparación 12 : Ácido 2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]benzoico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromobenzaldehído.

Preparación 13 : Ácido 6-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizinil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Etapa A : Bromuro de 1-(carboximetil)-1,2-dihidropiridinio

A una disolución de 16,2 mL de piridina (200 mmoles) en 120 mL de acetato de etilo, se añaden por partes 27,8 g (200 mmoles) de ácido bromoacético. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado así obtenido se filtra y se lava con acetato de etilo frío. Después de secar, se obtiene el producto del título en la forma de un polvo que se utiliza directamente para la etapa siguiente.

RMN ^{1}H: δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 9,15 (d, 2H, H aromáticos piridina)) ; 8,7 (t, 1H, H aromático) ; 8,25 (t, 2H, H aromático) ; 5,65 (s, 2H, H CH_2COOH)

IR: ν : C=O : 1.732 cm^{-1} ; -OH ácido: 2.800 cm^{-1}

Etapa B : 1-Indolizinacarboxilato de metilo

A una suspensión de 6,55 g de la sal de piridinio obtenida en la Etapa A (30 mmoles) en 240 mL de tolueno, se añaden sucesivamente 16,7 mL de acrilato de metilo (150 mmoles), 4,2 mL de trietilamina (30 mmoles) y por partes 20,9g de MnO_2 (240 mmoles). El conjunto se calienta a 90°C durante 3 h. Después de enfriar, el medio de reacción se filtra sobre una torta de celite y se concentra a sequedad. El producto del título se aísla por purificación en gel de sílice (gradiente heptano / AcOEt : 0-10%) en la forma de un aceite que cristaliza en

frío.

RMN ^{1}H: δ (300 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 8,5 (d, 1H, H indolizina) ; 8,05 (d, 1H, H indolizina) ; 7,6 (s, 1H, H indolizina); 7,15 (m, 2H, H indolizina); 6,85 (m, 1H, H indolizina); 4,25 (q, 2H, $-C(O)CH_2CH_3$); 1,35 (t, 3H, $-C(O)CH_2CH_3$)

IR: ν : C=O éster : 1.675 cm^{-1} ; C=C aromáticos: 1.634 cm^{-1}

Etapa C* : *Ácido 6-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizinil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1.

Preparación 14 : Ácido 4-cloro-2-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizinil]benzoico

Se forma el 1-indolizinacarboxilato de metilo según el procedimiento descrito en las Etapas A y B de la Preparación 13. El producto del título se obtiene según el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-clorobenzaldehído.

Preparación 15 : Ácido 7-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizinil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico

Se forma el 1-indolizinacarboxilato de metilo según el procedimiento descrito en las Etapas A y B de la Preparación 13. El producto del título se obtiene según el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbaldehído.

Preparación 16 : Ácido 4-metoxi-2-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizinil]benzoico

Se forma el 1-indolizinacarboxilato de metilo según el procedimiento descrito en las Etapas A y B de la Preparación 13. El producto del título se obtiene según el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-metoxibenzaldehído.

Preparación 17 : Ácido 6-[2-(*terc*-butoxicarbonil)-8-(metoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Etapa A : 4-Formil-1,3-piperazinadicarboxilato de 1-terc-butilo y de 3-metilo

A una disolución de pentafluorofenol en 520 mL de éter anhidro puesto a 0°C, se añaden sucesivamente 49 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (286 mmoles) por partes y 12 mL de ácido fórmico (312 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 2h. Se añade una mezcla de 32 g de 1,3-piperazinadicarboxilato de 1-*terc*-butilo y de 3-metilo (130 mmoles) y 18 mL de trietilamina (130 mmoles) en disolución en 520 mL de CH_2Cl_2. El conjunto se agita durante una noche a temperatura ambiente. El medio de reacción se hidroliza con una disolución acuosa de HCl, 1N y se extrae con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con una disolución acuosa de $NaHCO_3$ saturada y con una disolución acuosa de NaCl saturada hasta la neutralidad. Después de secar sobre $MgSO_4$, de filtrar y de concentrar a sequedad, se aísla el producto por cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo/AcOEt : 0-30%). Se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

IR: ν : C=O : 1.674-1.745 cm^{-1}

m/z ($C_{12}H_{20}N_2O_5$): 272,1(M+); 295,121 $(M+Na)^+$; 567,253 $(2M+Na)^+$

Etapa B : 4-(terc-Butoxicarbonil)-1-formil-2-piperazinacarboxilato de litio

A una disolución de 28 g del compuesto obtenido en la Etapa A (103 mmoles) en 515 mL de dioxano, se añaden 4,8 g de LiOH (113 mmoles) en disolución en 100 mL de H_2O. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 4 h. El medio de reacción se concentra a sequedad y se co-evapora varias veces con acetato de etilo. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido y se utiliza directamente para la etapa siguiente de ciclación.

RMN ^{13}C: δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 46 (s, C piperazina) ; 42-38 (m, C piperazina) ; 58-53 (s, C piperazina) ; 28,5 (s, C ^tBu).

IR: ν : C=O : 1.650 cm^{-1} ; 2.800 cm^{-1}

<u>Etapa C</u> : 3,4-Dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo y de 8-metilo

A una suspensión de 29 g del compuesto obtenido en la Etapa B (103 mmoles) en 800 mL de dicloroetano, se añaden sucesivamente 24 g de cloruro de tosilo (124 mmoles), 12,6 mL de 2-cloroacrilato de metilo (124 mmoles) y 35 mL de trietilamina (247 mmoles). El conjunto se agita a reflujo durante 2h. Después de enfriar, el medio de reacción se diluye con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con una disolución de NaCl saturada hasta la neutralidad. Después de secar sobre $MgSO_4$, de filtrar y de concentrar a sequedad, el producto del título se aísla por cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo/AcOEt : 0-20%) en la forma de un sólido.

RMN 1H: δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 6,8-6,43 (m, 2H, H pirrol); 4,75-3,75 (m, 6H, H piperazina)) ; 3,73 (s, 3H, H COOCH3) ; 1,48 (s, 9H, H ^tBu).

IR: ν : C=O (éster conjugado) : 1.712 cm^{-1} ; C=O (carbamato) : 1.677cm^{-1}

<u>Etapa D</u> : Ácido 6-[2-(terc-butoxicarbonil)-8-(metoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1.

<u>Preparación 18 :</u> Ácido 6-[7-(metoxicarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizin-5-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-piperidina carboxílico utilizado en la Etapa A por la prolina.

<u>Preparación 19 :</u> Ácido 4-cloro-2-[7-(metoxicarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizin-5-il]benzoico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-piperidina carboxílico utilizado en la Etapa A por la prolina, mientras que el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C se reemplaza por el 2-bromo-4-clorobenzaldehído.

Preparación 20 : Ácido 4-cloro-2-[8-(metoxicarbonil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il]benzoico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-piperidina carboxílico por el ácido 3-morfolinocarboxílico, mientras que el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C se reemplaza por el 2-bromo-4-clorobenzaldehído.

Preparación 21 : Ácido 6-[8-(metoxicarbonil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-piperidina carboxílico por el ácido 3-morfolinocarboxílico.

Preparación 22 : Ácido 4-cloro-2-[1-(metoxicarbonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-3-il]benzoico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-piperidina carboxílico por el ácido 2-azepancarboxílico, mientras que el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C se reemplaza por el 2-bromo-4-clorobenzaldehído.

Preparación 23 : Ácido 6-[1-(metoxicarbonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-3-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-piperidina carboxílico por el ácido 2-azepancarboxílico.

Preparación 24 : Ácido 4-cloro-2-[3-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizinil]benzoico

Etapa A : 1-(4-bromobutil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

A una suspensión de 6,7 g (241,7 mmoles) de NaH (60%) en 400 mL de THF anhidro puesto a 0°C, se añaden 20 g (161,13 mmoles) de 1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (véase *Tetrahedron* **2008**, 64, 7745). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añaden 95 mL de 1,4-dibromobutano. Después de la adición, la reacción se

calienta a reflujo durante 12 h. El precipitado obtenido se filtra y se lava con THF. El filtrado se concentra a sequedad. El compuesto se aísla por cromatografía en gel de sílice (gradiente ciclohexano / acetato de etilo: 0 a 20%) en la forma de un aceite.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Br*
Calculado	*46,17*	*5,42*	*5,38*	*30,72*
Encontrado	*46,76*	*5,56*	*5,29*	*30,77*

IR : ν : -C=O: 1.700 cm^{-1} ; ν : C-O-C : 1.238 cm^{-1}

<u>Etapa B</u> : 5,6,7,8-Tetrahidro-3-indolizinacarboxilato de metilo

Una disolución de 8 g (30,8 mmoles) del derivado bromado obtenido en la Etapa A en 700 mL de acetonitrilo se lleva a reflujo. Se le añade una disolución de una mezcla de 25 g de azobisisobutironitrilo (151 mmoles) y de 30 g de Bu_3SnH (100 mmoles) en 500 mL de tolueno. El conjunto se lleva a reflujo durante 120 h. El medio de reacción se concentra a sequedad. El compuesto se aísla por cromatografía en gel de sílice (gradiente de ciclohexano / acetato de etilo 5 a 10%) en la forma de un aceite.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; $CDCl_3$; 300°K) : 6,90 (d, 1H, H pirrol); 5,85 (d, 1H, H pirrol); 4,30 (t, 2H, CH_2 indolizina); 3,80 (s 3H, Me); 2,80 (t, 2H, CH_2 indolizina); 1,95 (m, 2H, CH_2 indolizina); 1,80 (m, 2H, CH_2 indolizina)

IR: ν : -C=O: 1.695 cm^{-1}

<u>Etapa C</u> : Ácido 4-cloro-2-[3-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizinil]benzoico

Se procede según el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1.

<u>Preparación 25</u> : Ácido 2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il]-4-metilbenzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-metilbenzaldehído.

Preparación 26 : Ácido 4-fluoro-2-[8-(metoxicarbonil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il]benzoico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-piperidina carboxílico por el ácido 3-morfolinocarboxílico, mientras que el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C se reemplaza por el 2-bromo-4-fluorobenzaldehído.

Preparación 27 : Ácido 4-fluoro-2-[1'-(metoxicarbonil)-5',6'-dihidro-8'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-indolizin]-3'-il]benzoico

Etapa A : 8-Formil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo

Se solubilizan 24 g de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-9-carboxilato de metilo (111 mmoles) en 80 mL de acetato de etilo y 80 mL de diclorometano. Se añaden 26 g de (4-nitrofenil)formato (155 mmoles) y el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 h. El medio de reacción se evapora a sequedad y se recoge en acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de NaOH 1 N, agua y con una disolución de NH_4Cl saturada hasta alcanzar un pH neutro. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El aceite así obtenido se purifica por cromatografía flash (gradiente heptano/acetato de etilo). Se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 8,15 (s, 1H, CHO) ; 5,0-4,75 (m, 1H, H terciario) ; 4,3-3,7 (m, 5H, 4H etilendioxi + 1H alifático piperidina) ; 3,70 (s, 3H, Me); 3,4-2,9 (2m, 1H, H alifático piperidina) ; 2,3-1,75 (m, 2H, H alifático piperidina) ; 1,7-1,5 (m, 2H, H alifático piperidina)

Etapa B : Ácido 8-formil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-7-carboxílico

Se ponen en disolución 15,25 g del compuesto obtenido en la Etapa A (62,7 mmoles) en 160 ml de dioxano. Se añade gota a gota una disolución de 125 mL de KOH 1M y el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se añaden 125 mL de HCl 1M y se extrae el compuesto con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a sequedad. Se obtiene el producto del título en la forma de un polvo.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) 13,5-12 (m, 1H, OH) ; 8,1 + 8,0 (2s, 1H, CHO) ; 4,9 + 4,6 (2m, 1H, H terciario) ; 4,0-3,8 (m, 4H, etilendioxi) ; 4,2 +3,7 (2ms, 1H, H alifático piperidina) ; 3,4 + 2,9 (2m, 1H, H alifático piperidina) ; 2,4-1,5 (m, 4H, H alifático piperidina)

IR : ν : OH: 3.500-2.000 cm^{-1}; -C=O (ácido + aldehído) :1.731 + 1.655 cm^{-1}

Etapa C : 5',6'-Dihidro-8'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-indolizina]-1'-carboxilato de metilo

A una disolución de 13,5 g (62,7 mmoles) del ácido obtenido en la Etapa B en 380 mL de dicloroetano, se añaden sucesivamente 39,5 mL (238,4 mmoles) de trietilamina, por partes 12,5 g (65,6 mmoles) de cloruro de *para*-tolueno sulfonilo y 23,7 mL (238,4 mmoles) de cloroacrilato de metilo. El conjunto se agita a 80°C durante 18h. El medio de reacción se filtra sobre celite. El filtrado se lava con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y con una disolución saturada de NH_4Cl. La fase orgánica se seca sobre MgSO4, se filtra y se concentra a sequedad. El aceite así obtenido se purifica por cromatografía flash (gradiente heptano/acetato de etilo). El producto se obtiene en la forma de un sólido.

RMN ^{1}H: δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) 6,70 (d, 1H, pirrol) ; 6,40 (d, 1H, pirrol) ; 4,05 (t, 2H, H alifático piperidina); 4,00 (m, 4H, etilendioxi) ; 3,70 (s, 3H, metilo); 3,15 (s, 2H, H alifático piperidina); 2,05 (t, 2H, H alifático piperidina)

IR : ν :-C=O (éster):1.689 cm^{-1}

Etapa D : 3'-(5-Fluoro-2-formilfenil)-5',6'-dihidro-8'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-indolizina]-1'-carboxilato de metilo

Se procede según el procedimiento de la Etapa C de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído por el 2-bromo-4-fluorobenzaldehído.

Etapa E : Ácido 4-fluoro-2-[1'-(metoxicarbonil)-5',6'-dihidro-8'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-indolizin]-3'-il]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Etapa D de la Preparación 1.

Preparación 28 : Ácido 4-fluoro-2-[(2*R*)-2-hidroxi-7-(metoxicarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizin-5-il]benzoico

Etapa A : (4R)-4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-L-prolinato de metilo

La protección de la función alcohol del (4*R*)-4-hidroxi-*L*-prolinato de metilo con un grupo *ter*-butildimetilsililo se realiza según el protocolo descrito en el documento WO 2012040242.

Etapa B : (4R)-4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-1-formil-L-prolinato de metilo

Se solubilizan 13,7 g (52,8 mmoles) de compuesto de la Etapa A en 100 mL de acetonitrilo. Se le añaden 13,2 g (79,3 mmoles) de (4-nitrofenil)formato y 39 mL (238 mmoles) de diisopropiletilamina. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 6 h. El medio de reacción se evapora a sequedad y se recoge en acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución 1 N de NaOH, con agua y con una disolución de NH_4Cl saturada hasta la neutralidad. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El aceite así obtenido se purifica por cromatografía flash (gradiente : diclorometano /metanol amoniacal). Se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

RMN ^{1}H: δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 8,15 y 8,12 (s, 1H, formilo); 4,62 y 4,25 (t, 1H, H alfa éster) ; 4,40 (m, 1H, SiOCH,) ; 3,65 y 3,6 (s, 3H, OMe) ; 3,5 y 3,3 (m, 2H, 2H prolina) ; 2,12 y 1,95 (m, 2H, 2H prolina) ; 0,8 (s, 9H, Si^{t}Bu) ; 0,05 (s, 6H, $SiMe_2$).

IR: ν : C=O éster : 1.749 cm^{-1} ; C=O formilo: 1.659 cm^{-1}

Etapa C : (2S,4R)-4-{[tercButil(dimetil)silil]oxi}-1-formilpirrolidina-2-carboxilato de litio

El compuesto de la Etapa B (26,2 g ; 91,1 mmoles) se solubiliza en 450 mL de dioxano. Se añade una disolución de litina (4,2 g ; 100 mmoles) en agua (90 mL). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 7 h. El medio de reacción se evapora a sequedad y se utiliza tal cual para la etapa siguiente.

Etapa D : ***(2R)-2-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-7-carboxilato de metilo***

A una disolución de 22,4 g (80,2 mmoles) del carboxilato de litio obtenido en la Etapa D en 640 mL de dicloroetano, se añaden sucesivamente 27 mL (192 mmoles) de trietilamina, y, por partes,18 g (96 mmoles) de cloruro de *para*-tolueno sulfónico y 9,7 mL (96,2 mmoles) de cloroacrilato de metilo. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 18 h, se enfría y se diluye en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y con disolución salina concentrada, antes de secarla sobre $MgSO_4$. Después de filtrar y de concentrar el medio, el aceite obtenido se purifica por cromatografía flash (gradiente : heptano/acetato de etilo). Se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

RMN ^{1}H :δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 6,7 (d, 1H, H pirrol); 6,4 (d, 1H, H pirrol); 5,0 (m, 1H, SiOCH,) ; 4,2-3,75 (ABx, 2H, 2H dihidropirrolizina) ; 3,3+2,8 (ABx, 2H, 2H dihidropirrolizina) ; 3,70 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 0,9 (s, 9H, ^{t}Bu) ; 0,10 (ABx, 6H, $SiMe_2$)

IR : ν : -C=O (éster) : 1.701 cm^{-1}; $SiCH_3$: 1.249 cm^{-1}; Si-O : 1.118-1.090 cm^{-1}; Si-C : 835-777 cm^{-1}

Etapa E : ***(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-5-(5-fluoro-2-formilfenil)-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-7-carboxilato de metilo***

Se procede según el procedimiento de la Etapa C de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído por el 2-bromo-4-fluorobenzaldehído.

Etapa F : ***Ácido 2-[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-7-(metoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-il]-4-fluorobenzoico***

Se procede según el procedimiento de la Etapa D de la Preparación 1.

Preparación 29 : Ácido 4-fluoro-2-[(2S)-2-hidroxi-7-(metoxicarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizin-5-il]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 28 reemplazando el (4*R*)-4-hidroxi-*L*-prolinato de metilo utilizado en la Etapa A por el (4*S*)-4-hidroxi-*L*-prolinato de metilo.

Preparación 30 : Ácido 4-fluoro-2-[7-hidroxi-1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 27 reemplazando el 2-bromo-4-fluorobenzaldehído utilizado en la Etapa D por el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído.

Preparación 31 : Ácido 6-[8-(metoxicarbonil)pirrolo[1,2-a]pirazin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Etapa A : Pirrolo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo

A una disolución de 10 g (65,7 mmoles) de pirazin-2-ilacetato de metilo en 263 mL de acetona anhidra (4 mL/mmol), se añaden sucesivamente 5,7 g de bromuro de litio (65,7 mmoles), 22,1 g de bicarbonato de sodio (263 mmoles) y 9,4 mL de cloroacetaldehído (disolución al 50% en agua) (72,6 mmoles). El conjunto se calienta a reflujo toda una noche. El medio de reacción se concentra a sequedad y se recoge en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. Se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente CH_2Cl_2/ acetato de etilo). Después de concentrar, se obtiene el producto del título en la forma de un sólido.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 9,36 (m, 1H, H pirazina); 8,50 (dd, 1H, H pirazina)) ; 7,8 (m, 2H, 1H pirazina, 1H pirrol) ; 7,31 (m, 1H, H pirrol). 3,88 (s, 3H, OCH_3)
IR : ν : -C=O (éster conjugado) : 1.686 cm^{-1}

Etapa B : Ácido 6-[8-(metoxicarbonil)pirrolo[1,2-a]pirazin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según los procedimientos de las Etapas C y D de la Preparación 1.

Preparación 32 : Ácido 4-fluoro-2-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizinil]benzoico

Se forma el 1-indolizinacarboxilato de metilo según el procedimiento descrito en las Etapas A y B de la Preparación 13. El producto del título se obtiene según el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-

benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-fluorobenzaldehído.

Preparación 1' : (3*S*)-3-(4-Morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Etapa A : (3S)-3-(4-Morfolinilcarbonil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolina carboxilato de bencilo

A una disolución de 5 g de ácido (3*S*)-2-[(benciloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinacarboxílico (16 mmoles) en 160 mL de diclorometano se añaden 1,5 mL de morfolina (17,6 mmoles), 9 mL de *N,N,N*-trietilamina (64 mmoles), 3,3 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) (19,2 mmoles) y 2,6 g de hidroxibenzotriazol (HOBT) (19,2 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche, se vierte sobre una disolución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/ metanol). El producto se obtiene en la forma de una espuma.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 353°K) : 7,30 (m, 5H bencilo); 7,15 (m, 4H aromáticos) ; 5,2-5,0 (m, 3H, 2H bencilo, 1H dihidroisoquinolina); 4,75-4,5 (2d, 2H dihidroisoquinolina); 3,55-3,3 (m, 8H morfolina); 3.15-2.9 (2dd, 2H dihidroisoquinolina)

IR : ν : >C=O : 1.694 ;1.650 cm^{-1}

Etapa B : (3S)-3-(4-Morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolina carboxilato de bencilo

A una disolución de 5,3 g del producto obtenido en la Etapa A (13,9 mmoles) en 278 mL de tetrahidrofurano se añaden 14 mL de BH_3Me_2S (27,8 mmoles) a temperatura ambiente. El conjunto se calienta durante 4 horas a 80°C. Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se añaden 7 mL (14 mmoles) de BH_3Me_2S. El medio de reacción se calienta de nuevo a 80°C durante 2 horas. Se evapora el tetrahidrofurano y se añade lentamente metanol y 5,6 mL de ácido clorhídrico 5N (27,8 mmoles). La mezcla se agita así a temperatura ambiente durante una noche y a 80°C durante 1h. Se añade una disolución de $NaHCO_3$ saturada sobre el medio de reacción puesto a 0°C hasta alcanzar un pH=8 y se extrae con

acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 353°K) : 7,43-7,30 (masivo, 5H bencilo) ; 7,19 (m, 4H aromáticos) ; 5,16 (m, 2H, 2H bencilo) ; 4,79-4,29 (d, 2H dihidroisoquinolina) ; 4,58 (m, 1H dihidroisoquinolina) ; 3,50 (m, 4H morfolina) ; 3,02-2,80 (dd, 2H dihidroisoquinolina) ; 2,42-2,28 (masivo, 5H, 4H morfolina, 1H morfolina) ; 2,15 (dd, 1H morfolina)

IR : ν : >CH : 2.810 cm^{-1} ; ν : >C=O : 1.694 cm^{-1} ; ν : >C-O-C< : 1.114 cm^{-1} ; ν : >CH-Ar : 751, 697 cm^{-1}

Etapa C* : *(3S)-3-(4-Morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

A una disolución de 4,9 g del compuesto de la Etapa B (13,4 mmoles) en 67 mL de etanol se añaden 0,980 g de dihidróxido de paladio (20% másico) a temperatura ambiente. El medio de reacción se pone bajo 1,2 bares de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se pasa sobre un filtro Whatman y el paladio se lava varias veces con etanol. El filtrado se evapora a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7,12-7,0 (masivo, 4H aromáticos) ; 3,92 (s, 2H tetrahidroisoquinolina) ; 3,60 (t, 4H morfolina) ; 2,98 (m, 1H tetrahidroisoquinolina) ; 2,68 (dd, 1H tetrahidroisoquinolina) ; 2,5-2,3 (masivo, 8H, 1H tetrahidroisoquinolina, 6H morfolina, 1H NH)

IR : ν : >NH : 3.322 cm^{-1} ; ν : >C-O-C< : 1.115 cm^{-1} ; ν : >CH-Ar : 742 cm^{-1}

Preparación 2' : (3*R*)-3-(4-Morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando el ácido (3*S*)-2-[(benciloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinacarboxílico utilizado en la Etapa A por el ácido (3*R*)-2-[(benciloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinacarboxílico.

Preparación 3' : (3*S*)-3-[(4-Metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina

utilizada en la Etapa A por la 1-metil-piperazina.

Preparación 4' : (3*S*)-3-(1,4-Oxazepán-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por el 1,4-oxazepán.

Preparación 5' : (3*S*)-3-{[(3*R*)-3-Metilmorfolinil]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la (3*R*)-3-metilmorfolina.

Preparación 6' : (3*S*)-3-{[(3*S*)-3-Metilmorfolinil]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la (3*S*)-3-metilmorfolina.

Preparación 7' : (3*S*)-3-{[(3*S*,5*S*)-3,5-Dimetilmorfolinil]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la (3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolina.

Preparación 8' : *N*,*N*-Dimetil[(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinil]metanamina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la *N*,*N*-dimetilamina.

Preparación 9' : (3*S*)-3-{[4-(2-Metoxietil)piperazin-1-il]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 1-(2-metoxietil)piperazina.

Preparación 10' : 1-Metil-4-[(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]piperazin-2-ona

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 1-metilpiperazin-2-ona.

Preparación 11' : 2-Metoxi-*N*-metil-*N*-[(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]etanamina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 2-metoxi-*N*-metiletanamina.

Preparación 12' : *N*-Etil-2-metoxi-*N*-[(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]etanamina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la *N*-etil-2-metoxietanamina.

Preparación 13' : (3*S*)-3-{[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 1-(metilsulfonil)piperazina.

Preparación 14' : (3*S*)-3-{[4-(2,2,2-Trifluoroetil)piperazin-1-il]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina.

Preparación 15' : (3*S*)-3-[(1,1-Dióxidotiomorfolin-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la tiomorfolina 1,1-dióxido.

Preparación 16' : (3*S*)-3-[(3-Metoxipirrolidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 3-metoxipirrolidina.

Preparación 17' : (3*S*)-3-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 3,3-difluoropirrolidina.

Preparación 18' : (3*S*)-3-[(3-Metoxiazetidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 3-metoxiazetidina.

Preparación 19' : (3*S*)-3-[(3-fluoroazetidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 3-fluoroazetidina.

Preparación 1'' : 4-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-fenilanilina

A una disolución de 12 g de 4-anilinofenol (64,7 mmoles) en 200 mL de acetonitrilo se añaden a temperatura ambiente 6,7 g de imidazol (97,05 mmoles) y 11,7 g de terc-butil(cloro)dimetilsilano (77,64 mmoles). El conjunto se pone con agitación a 70°C durante 4 horas. Después, el medio de reacción se vierte sobre agua y se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo / diclorometano). El producto del título se obtiene en la forma de un polvo.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7.,4 (s, 1H NH) ; 7,17 (t, 2H anilina) ; 6,98 (d, 2H fenoxi) ; 6,94 (d, 2H anilina) ; 6,76 (d, 2H fenoxi) ; 6,72(t, 1H anilina) ; 0,95 (s, 9H *terc*-butilo) ; 0,15 (s, 6H dimetilo)

IR : ν : >NH : 3.403 cm^{-1} ;>Ar : 1.597 cm^{-1}

Las aminas NHR_3R_4 en las que R_3 y R_4 representan independientemente el uno del otro un grupo arilo o heteroarilo se obtienen según los procedimientos descritos en la literatura (Surry D.S *et al.*, Chemical Science, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. *et al.*, Organic Letters, 2005, 7, 3965-3968). La reacción de protección de la función hidroxi del 4-anilinofenol descrita en la Preparación 1'' puede aplicarse a diversas aminas secundarias NHR_3R_4 (tales

como se han definido anteriormente), que contienen una o varias funciones hidroxi, cuando éstas están disponibles comercialmente. Alternativamente, las aminas secundarias que contienen al menos un sustituyente hidroxi pueden sintetizarse directamente en una forma protegida, es decir, a partir de reactivos cuya función hidroxi se ha protegido previamente. Entre los grupos protectores, el *terc*-butilsililoxi y el benciloxi se prefieren particularmente.

Entre las aminas NHR_3R_4 que contienen un sustituyente hidroxi que se utilizan para sintetizar los compuestos de la invención, se pueden citar: 4-(4-toluidino)fenol, 4-(4-cloroanilino)fenol, 4-(3-fluoro-4-metilanilino)fenol, 4-[4-(trifluorometoxi)anilino]fenol, 4-[4-hidroxianilino]fenol, {4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]fenil}metanol, 4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-6-ilamino)fenol, 4-[(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]ciclohexanol, 4-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)amino]fenol, 4-[(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)amino]fenol, 4-[4-(dietilamino)anilino]fenol, 4-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilamino)fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indazol-5-il)amino]fenol, 4-[(1'-metil-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)amino]fenol, 4-[(1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il) amino] fenol, 4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)anilino]fenol, 4-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)anilino] fenol, 2-fluoro-4-[(1-metil-1H-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-isopropil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-(butilamino)fenol, 3-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-1-propanol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-1-butanol, 4-[(3-fluoro-4-metilfenil)amino]fenol, 4-[(3-cloro-4-metilfenil)amino]fenol, 4-[(4-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)amino]fenol, 4-[(4-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(2-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(3-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(2,4-difluorofenil) amino]fenol, 4-[(3,4-difluorofenil)amino]fenol, 3-[(4-hidroxifenil)amino] benzonitrilo, 4-[(3-metoxifenil)amino]fenol, 4-[(3,5-difluorofenil)amino]fenol, 4-[(3-metilfenil)amino]fenol, 4-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitrilo, 4-[(3-clorofenil)amino]fenol, 4-(pirimidin-2-ilamino)fenol, 4-[(ciclobutilmetil) amino]fenol, 2-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitrilo, 4-{[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}fenol, 4-[(ciclopropilmetil)amino]fenol, 4-{[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]amino}fenol, 4-(but-2-in-1-ilamino)fenol, 4-(pirazin-2-ilamino) fenol, 4-(piridin-2-ilamino)fenol, 4-(piridazin-3-ilamino)fenol, 4-(pirimidin-5-

ilamino)fenol, 4-(piridin-3-ilamino)fenol, 4-[(3,5-difluoro-4-metoxifenil) amino]fenol, 4-(piridin-4-ilamino)fenol, 4-[(3-fluoro-4-metoxifenil)amino] fenol, 2-(fenilamino)pirimidin-5-ol, 5-[(4-hidroxifenil)amino]-2-metoxibenzonitrilo, 4-{[3-(trifluorometil) fenil]amino}fenol.

La o las funciones hidroxi de las aminas secundarias listadas anteriormente se protegen previamente con un grupo protector adaptado antes de cualquier acoplamiento a un derivado de ácido del compuesto de fórmula (VII) tal como se ha definido en el procedimiento general anterior.

Ejemplo 1 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Etapa A* : *3-{6-[((3S)-3-(4-Morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxilato de metilo

A una disolución de 2 g del compuesto de la Preparación 1 en 20 mL de diclorometano, se añaden a temperatura ambiente 5,5 mL de *N,N,N*-trietilamina (6,96 mmoles), 2,12 g del compuesto de la Preparación 1' (6,96 mmoles), 0,94 g de hidroxibenzotriazol (HOBT) y 1,34 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) (6,96 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 noche, se vierte sobre una disolución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente heptano / AcOEt). El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7,2-6,9 (m, 4H, H aromáticos) ; 7,04-7,03-7,00 (m, 1H, H aromático) ; 6,85 (m, 1H, H aromático) ; 6,35-6,26-6,06 (m, 1H, H tetrahidroindolizina) ; 6,15-6,12 (m, 2H, H metilendioxi) ; 5,06-4,84 (m, 1H, H dihidroisoquinolina) ; 4,86-4,17 (m, 2H, H dihidroisoquinolina) ; 3,65-3,6-3,55 (m, 3H, H metil éster) ; 3,43-4,26 (m, 2H, H tetrahidroindolizina) ; 3,58-3,5 (m, 4H, H morfolina) ; 2,37-3,05 (m, 4H, 2H dihidroisoquinolina, 2H tetrahidroindolizina) ; 1,68-2,56 (m, 4H, H morfolina) ; 1,4-2,0 (m, 4H, H tetrahidroindolizina)

IR : ν : >C=O 1.695 cm^{-1} éster; ν : >C=O 1.625 cm^{-1} amida ; ν : >C-O-C< 1.214-1.176-1.115 cm^{-1} ; >CH-Ar 772-744 cm^{-1}

Etapa B : ***3-[6-[(3S)-3-(Morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxilato de litio***

A una disolución de 4,6 g del compuesto de la Etapa A (8,26 mmoles) en 24 mL de dioxano se añade una disolución de hidróxido de litio (675 mg, 16,1 mmoles). El conjunto se pone en un horno microondas a 140W, 100°C durante una duración de 2h30. El medio de reacción se filtra y se evapora. El sólido así obtenido se seca a 40°C en una estufa en presencia de P_2O_5.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 353°K) : 6,7-7,15 (masivo, 6H, H aromáticos); 6,21 (s, 1H, H aromático); 6,03 (s, 2H, H metilendioxi); 4,0-5,0 (masivo, 3H dihidroisoquinolina); 3,4-3,6 (masivo, 3H tetrahidroindolizina, 3H morfolina); 2,5-3,1 (masivo, 4H, 2H tetrahidroindolizina, 2H morfolina) ; 1,5-2,4 (masivo, 10H morfolina)

IR : ν :>C=O 1.567 ancho cm^{-1} acetato ; ν : 1.236 cm^{-1}

Etapa C : ***N-(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-{6-[((3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida***

A una disolución de 2,6 g del compuesto de la Etapa B (4,73 mmoles) en 47 mL de diclorometano se añaden, gota a gota, 1,2 mL de cloruro de oxalilo a 0°C. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 11 horas y se co-evapora varias veces con diclorometano. El producto así obtenido se pone en suspensión en 37 mL de diclorometano y se añade sobre una disolución de 2,1 g del compuesto obtenido en la Preparación 1'' (7,1 mmoles) en 10 mL de diclorometano en presencia de 0,6 mL de piridina (7,1 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche.

El medio de reacción se concentra, se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/ metanol). El producto del título se obtiene en forma de una espuma.

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 6,9-7,3 (9H aromáticos);6,88 (2H aromáticos) ; 6,72-6,87 (2H aromáticos) ; 6,64 (2H aromáticos) ; 6,13 (2H metilendioxi) ;

5,05-4,74(1H dihidroisoquinolina) ; 4,25-4,13 (2H dihidroisoquinolina) ; 3,44-3,7 (4H morfolina) ; 3,62-3,52 (2H tetrahidroindolizina) ; 3,0-2,6 (4H, 2H tetrahidroindolizina, 2H dihidroisoquinolina) ; 2,54-1,94 (6H morfolina) ; 1,91-1,53 (4H tetrahidroindolizina) ; 0,92 (9H *terc*-butilo) ; 0,17 (6H dimetilo)

IR : ν : >C=O : 1.632 cm^{-1} ; ν : >C-O-C< : 1.237 cm^{-1} ; ν : -Si-O-C- : 1.035 cm^{-1} ; -Si-C- : 910 cm^{-1} ; >CH-Ar : 806 cm^{-1}

<u>Etapa D :</u> Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

A una disolución de 1,9 g del compuesto obtenido en la Etapa C (2,3 mmoles) en 4 mL de metanol, se añaden 0,646 g (11,5 mmoles) de hidróxido de potasio solubilizado en 8 mL de metanol. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 30 min. El medio de reacción se diluye en diclorometano y se lava sucesivamente con una disolución HCl 1N, una disolución de $NaHCO_3$ saturada y una disolución de NaCl saturada hasta alcanzar un pH neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto bruto así obtenido se purifica en gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol). El sólido se solubiliza en diclorometano y se añaden 2 mL de éter clorhídrico 1N. El conjunto se agita durante 1 hora y se evapora a sequedad. El hidrocloruro así obtenido se disuelve en una mezcla agua / acetonitrilo hasta la solubilización total y se liofiliza.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,11*	*5,8*	*7,5*	*4,74*
Encontrado	*68,95*	*5,46*	*7,51*	*4,48*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +\ 50{,}8°$ (c = 9 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 2 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(4-metilfenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(4-metilfenil)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,42*	*5,96*	*7,36*	*4,66*	*4,66*
Encontrado	*69,19*	*5,76*	*7,19*	*4,62*	*4,48*

Ejemplo 3 : Hidrocloruro de *N*-(4-clorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(4-clorofenil)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,07*	*5,42*	*7,17*	*9,07*	*4,54*
Encontrado	*65,74*	*5,14*	*7,08*	*9,02*	*4,48*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +80,9°$ (c = 2,5 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 4 : Hidrocloruro de *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(3-fluoro-4-metilfenil)anilina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{44}H_{43}FN_4O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 743,3245

$[M+H]^+$ medida : 743,3250

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +40,7°$ (c = 2.5 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 5 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(4-trifluorometoxifenil)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl-*
Calculado	*63,57*	*5,09*	*6,74*	*4,26*
Encontrado	*63,38*	*4,95*	*6,88*	*4,23*

Ejemplo 6 : Hidrocloruro de *N,N*-bis(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl-*
Calculado	*67,66*	*5,68*	*7,34*	*4,64*
Encontrado	*67,11*	*5,49*	*7,31*	*4,74*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +50,8°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 7 : Hidrocloruro de *N*-[4-(hidroximetil)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-[4-({[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)fenil]-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*69,32*	*5,94*	*8,6*	*4,35*
Encontrado	*69,63*	*5,75*	*8,59*	*4,13*

Ejemplo 8 : Bis(hidrocloruro) de *N*-(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-*N*-[4-(hidroxi)fenil]-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-indolinamina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*65,53*	*5,74*	*8,49*	*8,60*
Encontrado	*65,47*	*5,69*	*8,43*	*7,82*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +40,9°$ (c = 3,5 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 9 : Hidrocloruro de *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{46}H_{47}N_5O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 766,3605

$[M+H]^+$ medida : 766,3601

Ejemplo 10 : Hidrocloruro de *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,1 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,72*	*5,78*	*8,71*	*4,85*
Encontrado	*68,39*	*5,55*	*8,66*	*4,33*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +37,6°$ (c = 7 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 11 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*R*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 2'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,11*	*5,80*	*7,50*	*4,74*
Encontrado	*68,89*	*5,23*	*7,41*	*4,62*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = -45,1°$ (c = 9 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 12 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxiciclohexil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil (dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{46}H_{51}N_5O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 770,3918

$[M+H]^+$ medida : 770,3928

Ejemplo 13 : Bis(hidrocloruro) de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el

compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,43*	*5,93*	*9,89*	*8,34*	*8,34*
Encontrado	*66,36*	*5,79*	*9,83*	*8,11*	*7,67*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +60{,}1°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

<u>Ejemplo 14 :</u> Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(1,4-oxazepán-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%CL⁻*
Calculado	*69,32*	*5,94*	*8,60*	*4,35*	*4,35*
Encontrado	*69,24*	*5,56*	*8,52*	*4,47*	*4,44*

<u>Ejemplo 15 :</u> Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-{[(3*R*)-3-metilmorfolinil]metil}-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 5', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-

{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,32*	*5,94*	*8,60*	*4,35*
Encontrado	*69,10*	*5,68*	*8,52*	*4,29*

Ejemplo 16: Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-{[(3S)-3-metilmorfolinil]metil}-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 6', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,32*	*5,94*	*8,60*	*4,35*
Encontrado	*68,97*	*5,55*	*8,44*	*3,73*

Ejemplo 17 : Hidrocloruro de 3-{6-[((3*S*)-3-{[(3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolinil]metil}-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*69,59*	*6,08*	*8,45*	*4,28*
Encontrado	*69,29*	*5,52*	*8,46*	*4,09*

Ejemplo 18 : Hidrocloruro de 3-{5-bromo-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 2, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{45}H_{44}{}^{79}BrN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 798,2655

$[M+H]^+$ medida : 798,2626

Ejemplo 19 : Hidrocloruro de 3-{5-bromo-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 2, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{45}H_{46}{}^{79}BrN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 800,2811

$[M+H]^+$ medida : 800,2791

Ejemplo 20 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,38*	*5,74*	*7,59*	*4,81*
Encontrado	*67,89*	*5,71*	*7,72*	*4,68*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +53,7°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 21 : Bis(hidrocloruro) de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-indolinamina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{44}H_{44}{}^{35}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 742,3160

$[M+H]^+$ medida : 742,3120

Ejemplo 22 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,04*	*5,72*	*8,82*	*4,91*
Encontrado	*67,84*	*5,46*	*8,64*	*5,21*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +55,9°$ (c = 7 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 23 : Bis(hidrocloruro) de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*65,18*	*5,83*	*8,45*	*12,83*	*8,55*
Encontrado	*65,75*	*5,45*	*8,39*	*11,71*	*7,54*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +56,6°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

<u>Ejemplo 24 :</u> Hidrocloruro de 3-{5-fluoro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,80*	*5,86*	*9,04*	*4,58*
Encontrado	*69,57*	*5,62*	*8,76*	*4,47*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +55,0°$ (c = 5 mg/mL, MeOH)

<u>Ejemplo 25 :</u> Hidrocloruro de 3-{5-fluoro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,94*	*5,87*	*7,77*	*4,92*
Encontrado	*69,70*	*5,32*	*7,72*	*4,80*

Ejemplo 26 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinamina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,5 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,97*	*6,05*	*8,49*	*6,45*
Encontrado	*66,80*	*5,55*	*8,32*	*6,23*

Ejemplo 27 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-amina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,1 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,53*	*5,84*	*8,62*	*4,80*
Encontrado	*66,59*	*5,39*	*8,47*	*4,80*

Ejemplo 28 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-[4-(dietilamino)fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la N^1-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-N^4,N^4-dietil-1,4-bencenodiamina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,6 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,51*	*6,26*	*8,43*	*6,83*
Encontrado	*66,71*	*5,58*	*8,39*	*7,08*

Ejemplo 29 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-indanamina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,49*	*5,96*	*7,20*	*4,56*
Encontrado	*69,47*	*5,43*	*7,21*	*4,21*

Ejemplo 30 : Bis(hidrocloruro) de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 3 y 3', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{46}H_{47}{}^{35}ClN_6O_3$

$[M+H]^+$ calculada : 767,3476

$[M+H]^+$ medida : 767,3476

Ejemplo 31 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{8-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzodioxepin-7-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 5.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{45}H_{46}N_4O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 739,3496

$[M+H]^+$ medida : 739,3479

Ejemplo 32 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{8-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzodioxepin-7-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el

compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 5, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,59*	*6,08*	*8,45*	*4,78*
Encontrado	*69,23*	*5,46*	*8,41*	*4,16*

Ejemplo 33 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{5-metoxi-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 6, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*70,26*	*6,15*	*8,91*	*4,51*
Encontrado	*69,78*	*5,36*	*8,90*	*4,29*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +42,1°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 34 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,42*	*5,96*	*7,36*	*4,66*
Encontrado	*69,39*	*5,56*	*7,30*	*4,49*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +34,5°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 35 : *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina, entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*72,57*	*6,09*	*9,00*
Encontrado	*73,11*	*5,70*	*8,95*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +88,2°$ (c = 7 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 36 : Hidrocloruro de 3-{5-etoxi-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 8, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-

{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*70,53*	*6,30*	*8,75*	*4,43*
Encontrado	*70,77*	*5,59*	*8,66*	*4,22*

Ejemplo 37 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 9, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{46}H_{43}N_5O_6D_2$

$[M+H]^+$ calculada : 766,3573

$[M+H]^+$ medida : 766,3533

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +35,5°$ (c = 3,5 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 38 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Etapa A : ***N-(4-hidroxifenil)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida***

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 9, entendiéndose

que la etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico no se realiza más que en la Etapa B siguiente.

Etapa B : ***Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida***

El producto obtenido en la Etapa A se solubiliza en diclorometano y se añaden 2 mL de éter clorhídrico 1N. El conjunto se agita durante 1 hora y se evapora a sequedad. El hidrocloruro así obtenido se disuelve en una mezcla agua / acetonitrilo hasta la solubilización total y se liofiliza.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,93*	*5,80*	*7,48*	*4,73*	*4,73*
Encontrado	*68,45*	*5,49*	*7,57*	*4,63*	*4,54*

Ejemplo 39 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,76*	*5,81*	*10,31*	*4,35*
Encontrado	*67,82*	*5,25*	*9,87*	*4,18*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +42,6°$ (c = 5 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 40 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinamina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,51*	*6,16*	*8,08*	*8,18*	*8,18*
Encontrado	*66,85*	*5,88*	*8,04*	*6,47*	*6,25*

Ejemplo 41 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{47}H_{49}N_5O_7$

$[M+H]^+$ calculada : 796,3710

$[M+H]^+$ medida : 796,3687

Ejemplo 42 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,75*	*5,60*	*10,61*	*8,96*	*4,48*
Encontrado	*66,63*	*5,06*	*10,42*	*8,83*	*4,46*

Ejemplo 43 : Hidrocloruro de 1-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 24, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*68,35*	*5,74*	*8,86*	*8,97*
Encontrado	*68,29*	*5,21*	*8,76*	*9,04*

Ejemplo 44 : Hidrocloruro de 3-{5-fluoro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,16*	*5,72*	*10,84*	*4,57*
Encontrado	*67,93*	*5,01*	*10,89*	*4,24*

Ejemplo 45 : 3-{5-Cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1'-metil-1',2'-dihidroespiro [ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-(1'-metil-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*72,15*	*6,18*	*8,95*
Encontrado	*71,86*	*5,76*	*8,85*

Ejemplo 46 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(1,4-oxazepán-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 3 y 4', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*68,65*	*5,89*	*8,70*
Encontrado	*68,33*	*5,45*	*8,54*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +13,6°$ (c = 4 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 47 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-[2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-5-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 10, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,02*	*5,50*	*8,50*	*4,30*
Encontrado	*67,01*	*5,11*	*8,47*	*4,21*

Ejemplo 48 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-[2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-5-(trifluorometoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 11, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*65,75*	*5,40*	*8,33*	*4,22*	*4,22*
Encontrado	*65,78*	*5,00*	*8,35*	*4,33*	*4,50*

Ejemplo 49 : 3-{5-Cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1,3,3-trimetil-5-indolinamina, entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*71,97*	*6,42*	*8,93*
Encontrado	*71,87*	*6,22*	*8,94*

Ejemplo 50 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 9, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,28*	*5,66*	*10,46*	*4,41*
Encontrado	*66,77*	*5,07*	*10,25*	*3,92*

Ejemplo 51 : Hidrocloruro de *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 9, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluoro-4-metilanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,64*	*5,69*	*7,17*	*4,54*
Encontrado	*67,08*	*5,18*	*7,04*	*4,28*

Ejemplo 52 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 3 y 8', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{43}H_{42}{}^{35}ClN_5O_3$

$[M+H]^+$ calculada : 712,3054

$[M+H]^+$ medida : 712,3060

Poder rotatorio : $(\alpha)_D{}^{20} = +35,8°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 53 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-4-metoxi-3-(trifluorometil)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*63,23*	*5,19*	*6,70*	*4,24*
Encontrado	*63,08*	*4,68*	*6,79*	*3,92*

Ejemplo 54 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%S*	*%Cl⁻*
Calculado	*62,04*	*5,09*	*6,58*	*3,76*	*4,16*
Encontrado	*62,10*	*4,90*	*6,61*	*3,37*	*3,99*

Ejemplo 55 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-3-fluorofenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,83*	*5,48*	*8,66*	*4,38*
Encontrado	*66,84*	*4,92*	*8,68*	*3,63*

Ejemplo 56 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 12, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*71,84*	*5,63*	*9,31*	*4,71*
Encontrado	*71,74*	*5,25*	*9,24*	*4,38*

Ejemplo 57 : Bis(hidrocloruro) de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 13 y 3', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,74*	*5,48*	*9,94*	*8,38*
Encontrado	*66,69*	*5,25*	*9,80*	*8,03*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +113,2°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 58 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 13.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,49*	*5,29*	*7,54*	*4,77*
Encontrado	*69,41*	*5,00*	*7,61*	*4,45*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +\ 111{,}4°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 59 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 13, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,38*	*5,32*	*8,79*	*4,45*
Encontrado	*68,95*	*5,12*	*8,57*	*3,92*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +\ 116{,}8°$ (c = 5 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 60 : Hidrocloruro de *N*-(1-etil-1*H*-indol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 13, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-etil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,66*	*5,47*	*8,64*	*4,38*
Encontrado	*69,81*	*5,13*	*8,64*	*4,30*

Ejemplo 61 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 13, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{46}H_{43}N_5O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 762,3292

$[M+H]^+$ medida : 762,3284

Ejemplo 62 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-isopropil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 13, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-isopropil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,3 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,94*	*5,62*	*8,50*	*4,30*
Encontrado	*69,66*	*5,50*	*8,42*	*4,28*

Ejemplo 63 : Hidrocloruro de *N*-(1-etil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 13, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-etil-5-indolinamina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,3 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,57*	*5,67*	*8,51*	*5,60*
Encontrado	*68,11*	*5,23*	*8,36*	*5,65*

Ejemplo 64 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-isopropil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 13, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-isopropil-5-indolinamina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,3 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,85*	*5,81*	*8,36*	*5,50*
Encontrado	*68,58*	*5,68*	*8,49*	*5,10*

Ejemplo 65 : Bis(hidrocloruro) de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 14 y 3', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,9 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,36*	*5,44*	*10,09*	*8,09*
Encontrado	*66,35*	*5,38*	*9,86*	*7,70*

Ejemplo 66 : Bis(hidrocloruro) de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 14, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*65,50*	*5,37*	*8,49*	*12,89*
Encontrado	*66,02*	*4,91*	*8,50*	*12,11*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +\ 142{,}2°$ (c = 3,5 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 67 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 14, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*68,70*	*5,25*	*8,90*	*4,51*
Encontrado	*68,43*	*4,88*	*8,83*	*4,13*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +\ 133{,}3°$ (c = 3,5 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 68 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-fluorofenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 14, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina, entendiéndose que la Etapa D se limita a una etapa de formación del hidrocloruro.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,53*	*5,11*	*8,88*	*4,49*
Encontrado	*68,48*	*4,71*	*9,09*	*4,28*

Ejemplo 69 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 15, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinamina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{48}H_{47}N_5O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 790,3605

$[M+H]^+$ medida : 790,3591

Ejemplo 70 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 15, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,66*	*5,47*	*8,64*	*4,38*	*4,38*
Encontrado	*69,45*	*4,68*	*8,56*	*4,64*	*4,21*

Ejemplo 71 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{5-metoxi-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 16, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{46}H_{43}N_5O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 746,3342

$[M+H]^+$ medida : 746,3348

Ejemplo 72 : 8-{[4-Hidroxi(1-metil-1*H*-indol-5-il)anilino]carbonil}-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 17, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina, entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*69,43*	*6,06*	*9,72*
Encontrado	*69,41*	*5,84*	*9,68*

Ejemplo 73 : 8-{[4-Hidroxi(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)anilino]carbonil}-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 17, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina, entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*69,27*	*6,28*	*9,69*
Encontrado	*69,20*	*6,11*	*9,77*

Ejemplo 74 : Bis(hidrocloruro) de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 17, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina, entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico como esta descrito en la Etapa D del Ejemplo 1. El compuesto así obtenido se desprotege en presencia de 10 equivalentes de ácido trifluoroacético en diclorometano (10 mL/mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Después, el producto se aísla por concentración a sequedad del medio de reacción. Finalmente, se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,9 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*64,80*	*5,55*	*10,08*	*8,08*
Encontrado	*64,48*	*5,41*	*9,85*	*7,84*

Ejemplo 75 : Tris(hidrocloruro) de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 17, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina, entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico como esta descrito en la Etapa D del Ejemplo 1. El compuesto así obtenido se desprotege en presencia de 10 equivalentes de ácido trifluoroacético en diclorometano (10 mL/mmol) a

temperatura ambiente durante una noche. Después, el producto se aísla por concentración a sequedad del medio de reacción. Finalmente, se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*61,68*	*5,64*	*9,59*	*12,14*
Encontrado	*61,65*	*5,35*	*9,45*	*11,72*

Ejemplo 76 : Bis(hidrocloruro) de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-{6-[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina-7-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 18 y 3', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{46}H_{46}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 763,3608

$[M+H]^+$ medida : 763,3594

Ejemplo 77 : Bis(hidrocloruro) de 5-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina-7-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 19 y 3', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-

indol-5-amina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,9 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*65,70*	*5,75*	*10,22*	*8,19*
Encontrado	*65,46*	*5,55*	*10,68*	*7,65*

Ejemplo 78 : Hidrocloruro de 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 20.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,57*	*5,45*	*7,57*	*4,79*
Encontrado	*66,22*	*5,23*	*7,53*	*4,57*

Ejemplo 79 : Bis(hidrocloruro) de 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 20, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-indolinamina .

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*63,20*	*5,43*	*8,57*	*8,68*
Encontrado	*62,64*	*5,19*	*8,39*	*8,03*

Ejemplo 80 : ***N*-(4-Hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida**

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 21, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina, entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*70,57*	*5,66*	*9,14*
Encontrado	*69,99*	*5,53*	*9,04*

Ejemplo 81 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 21, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,20*	*5,76*	*8,71*	*4,41*
Encontrado	*66,67*	*5,60*	*8,66*	*5,10*

Ejemplo 82 : Hidrocloruro de 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 20, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluoro-4-metilanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*65,37*	*5,35*	*7,26*	*9,19*	*4,59*
Encontrado	*65,49*	*4,67*	*7,45*	*9,18*	*4,40*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +35,0°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 83 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-6-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 22, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{46}H_{46}{}^{35}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 768,3317

$[M+H]^+$ medida : 768,3254

Ejemplo 84 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-6-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 23, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,32*	*5,94*	*8,60*	*4,35*
Encontrado	*69,42*	*5,52*	*8,74*	*4,05*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +86{,}6°$ (c = 8 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 85 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(3-tienil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-tiofenamina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%S*	*%Cl⁻*
Calculado	*64,60*	*5,42*	*7,53*	*4,31*	*4,77*
Encontrado	*64,67*	*5,05*	*7,37*	*3,90*	*4,19*

Ejemplo 86 : Hidrocloruro de 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 20, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{44}H_{42}{}^{35}ClN_5O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 756,2953

$[M+H]^+$ medida : 756,2936

Ejemplo 87 : Hidrocloruro de *N*-butil-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-butil-4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*67,71*	*6,51*	*7,70*	*4,87*
Encontrado	*67,48*	*6,30*	*7,74*	*5,01*

Ejemplo 88 : Hidrocloruro de *N*-butil-*N*-[(3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizinil)metil]-1-butanamina

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la

Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N,N*-dibutilamina, entendiéndose que la Etapa D se limita a una etapa de formación del hidrocloruro.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{39}H_{50}N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 655,3859

$[M+H]^+$ medida : 655,3826

Ejemplo 89 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(3-hidroxipropil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(3-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}propil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,66*	*6,26*	*9,25*	*9,37*	*4,68*
Encontrado	*66,51*	*5,87*	*9,25*	*9,12*	*4,21*

Ejemplo 90 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxibutil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(3-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}butil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,01*	*6,41*	*9,09*	*4,60*
Encontrado	*66,93*	*5,88*	*9,23*	*4,30*

Ejemplo 91 : Hidrocloruro de *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluoro-4-metilanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,56*	*5,75*	*7,44*	*4,71*
Encontrado	*68,57*	*5,23*	*7,53*	*4,74*

Ejemplo 92 : Hidrocloruro de *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-6-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 21, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluoro-4-metilanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,11*	*5,42*	*7,17*	*4,54*
Encontrado	*66,02*	*4,92*	*7,13*	*4,26*

Ejemplo 93 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*R*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos de las Preparaciones 3 y 2', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,35*	*5,74*	*8,86*	*8,97*	*4,48*
Encontrado	*68,27*	*5,14*	*8,92*	*8,70*	*4,08*

Ejemplo 94 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,45*	*5,66*	*10,49*	*4,42*
Encontrado	*67,40*	*5,19*	*10,40*	*4,11*

Ejemplo 95 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-(5-metil-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 25, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*71,72*	*6,28*	*9,09*	*4,60*
Encontrado	*71,17*	*5,66*	*8,85*	*4,47*

Ejemplo 96 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina-7-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 18, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,74*	*5,64*	*8,91*	*4,51*
Encontrado	*68,41*	*4,96*	*8,84*	*4,31*

Ejemplo 97 : Hidrocloruro de *N*-(3-cloro-4-metilfenil)-3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el

compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-cloro-4-metilanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*65,69*	*5,51*	*7,13*	*4,51*
Encontrado	*65,58*	*5,03*	*7,05*	*4,25*

Ejemplo 98 : Hidrocloruro de *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-6-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 26, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluoro-4-metilanilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{42}H_{40}F_2N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 719,3045

$[M+H]^+$ medida : 719,3030

Ejemplo 99 : Hidrocloruro de 6-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 26, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(4-fluorofenil)anilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{41}H_{38}F_2N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 705,2889

$[M+H]^+$ medida : 705,2882

Ejemplo 100 : Hidrocloruro de 3-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-7-hidroxi-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Etapa A : 3'-(5-Fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-5',6'-dihidro-8'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-indolizina]-1'-carboxilato de metilo

Se procede según el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 27.

Etapa B : 3-(5-Fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-7-(prop-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxilato de metilo

Se procede según el procedimiento de las Etapas B, C y D del Ejemplo 113.

Etapa C : N-(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-fenil-7-(prop-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según los procedimientos de las Etapas B y C del Ejemplo 1.

Etapa D : N-(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-fenil-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se realiza una reacción de desprotección del grupo alilo en presencia de 1,3-dimetilpirimidina-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (también denominada dimetilbarbiturato) y de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en una mezcla de metanol y de diclorometano.

Etapa E : ***Hidrocloruro de 3-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-7-hidroxi-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida***

La desprotección del grupo *terc*-butilsililoxi se realiza según el procedimiento de la Etapa D del Ejemplo 1.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*71,98*	*5,90*	*7,99*
Encontrado	*71,18*	*5,98*	*7,18*

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{42}H_{42}FN_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada: 701,3139

$[M+H]^+$ medida: 701,3134

Ejemplo 101 : Hidrocloruro de 6-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 20, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*65,07*	*5,33*	*10,59*
Encontrado	*65,54*	*4,86*	*10,57*

Ejemplo 102 : Hidrocloruro de (2*R*)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-2-hidroxi-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina-7-carboxamida

Etapa A : ***(2R)-2-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-7-carboxilato de metilo***

Se procede según el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 28.

Etapa B : ***(2R)-5-(5-Fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-7-carboxilato de metilo***

A una disolución del compuesto de la Etapa A (1g ; 1,54 mmoles) en THF (8 mL) se añade una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (1,7 mL ; 1,7 mmoles). El medio de reacción se agita 3 h a temperatura ambiente, el THF se evapora y se reemplaza por acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y con disolución salina concentrada, antes de secarla sobre $MgSO_4$, filtrarla y concentrarla a sequedad. El producto bruto obtenido (830 mg) se aplica tal cual en la etapa siguiente.

RMN ^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) 7,55-6,9 (m, 7H, H aromáticos) ; 6,55-6,35 (m, 1H, H aromático dihidropirrolizina) ; 5,5-5,3 (m, 1H, alcohol) ; 5,25-4,6 (m, 1H, H terciario tetrahidroisoquinolina) ; 5,0-4,2 (m, 2H, H alifático tetrahidroisoquinolina) ; 4,95-4,62 (m, 1H, HCOH); 3,7-3,6 (sl, 3H, OMe) ; 3,6-3,2. (m, 2H, 2H, H alifático dihidropirrolizina) ; 3,7-3,5 (m, 4H, H morfolina) ; 3,0-2,4 (m, 2H, H alifático tetrahidroisoquinolina); 2,6-1,96 (m,4H,H morfolina); 2,6-1,96 (m, 2H, H alifático dihidropirrolizina)

Etapa C : ***(2R)-5-(5-Fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-(prop-2-en-1-iloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-7-carboxilato de metilo***

A una suspensión de 62 mg (1,54 mmoles) de hidruro de sodio en 8 mL de THF anhidro enfriada a 0°C, se añade una disolución del compuesto de la Etapa B (820 mg;

1,54mmoles) en THF (6 mL). Esta suspensión se agita 15 minutos a 0°C. Se añaden 0,15 mL (1,69 mmoles) de bromuro de alilo gota a gota. El medio de reacción se agita durante 5 h a temperatura ambiente, se hidroliza con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a sequedad. El aceite así obtenido se purifica por cromatografía flash (gradiente: diclorometano/metanol amoniacal) para dar lugar al producto del título en forma sólida.

RMN ^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7,5-6,8 (m, 7H, H aromáticos) ; 6,55-6,3 (m, 1H, H aromático dihidropirrolizina) ; 5,9 (s, 1H, H alilo) ;5,3-5,2 (m, 2H, H alilo) ; 5,2-5,0 (m, 1H, H terciario tetrahidroisoquinolina) ; 5,0-4,2 (m, 2H, H alifático tetrahidroindolizina) ; 4,7-4,42 (m, 1H, HCOalilo) ; 4,6-3,85 (m, 2H, H alifático dihidropirrolizina) ;4,6-3,85 (m, 2H, CH2 alílico) ; 3,7-3,5 (m, 3H, OMe) ; 3,65-3,5 (m, 4H , morfolina) ; 3,3-2,4 (m, 4H, morfolina y H alifático dihidropirrolidina) ; 2,4-1,7 (m, 6H, morfolina y CH_2N)

Etapa D : ***(2R)-N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-fenil-2-(prop-2-en-1-iloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-7-carboxamida***

Se procede según los procedimientos de las Etapas B y C del Ejemplo 1.

Etapa E : ***(2R)-N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-hidroxi-N-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-7-carboxamida***

Se realiza una reacción de desprotección del grupo alilo en presencia de 1,3-dimetilpirimidina-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (también denominada dimetilbarbiturato) y de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (*Sinlett*, **2007**, 21, p 3136).

Etapa F : ***Hidrocloruro de (2R)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-hidroxi-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-7-carboxamida***

La desprotección del grupo *terc*-butilsililoxi se realiza según el procedimiento de la Etapa D del Ejemplo 1.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,09*	*5,57*	*7,75*	*4,90*
Encontrado	*67,73*	*5,10*	*7,54*	*4,84*

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{41}FH_{39}N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada: 687,2983

$[M+H]^+$ medida: 687,2958

Ejemplo 103 : 3-(5-Cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{44}ClH_{44}N_6O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 755,3113

$[M+H]^+$ medida : 755,3088

Ejemplo 104 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(5-metoxi-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 6, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,65*	*6,02*	*10,67*	*4,50*
Encontrado	*67,91*	*5,52*	*10,53*	*4,08*

Ejemplo 105 : Bis(hidrocloruro) de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-{[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 9'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*65,71*	*6,11*	*8,33*
Encontrado	*66,57*	*6,16*	*8,44*

Ejemplo 106 : Hidrocloruro de (2*S*)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-2-hidroxi-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina-7-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 102 reemplazando el compuesto de la Preparación 28 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 29.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,09*	*5,57*	*7,75*	*4,90*
Encontrado	*68,16*	*5,13*	*7,74*	*4,97*

Ejemplo 107 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-[(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 3 y 10', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,56*	*5,67*	*10,28*	*8,67*	*4,34*
Encontrado	*67,31*	*5,14*	*10,18*	*8,27*	*3,76*

Ejemplo 108 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-{[(2-metoxietil)(metil)amino]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 3 y 11', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,18*	*5,98*	*8,83*	*4,47*
Encontrado	*68,30*	*5,61*	*8,78*	*4,46*

Ejemplo 109 : *N*-(4-Hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-[(4-óxidomorfolin-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

A una disolución del compuesto del Ejemplo 1, tomado en la forma de base libre, en 10 mL de CH_2Cl_2, se añade por partes el ácido *meta*-cloroperbenzoico (0,242 mg; 1,4 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche. El medio de reacción se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía flash en fase inversa (gradiente: acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético). Se obtiene, después de concentrar, el producto del título en la forma de un sólido.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*71,06*	*5,82*	*7,71*
Encontrado	*70,59*	*5,36*	*7,69*

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{43}H_{42}N_4O_7$

$[M+H]^+$ calculada : 727,3132

$[M+H]^+$ medida : 727,3110

Ejemplo 110 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-{[etil(2-metoxietil)amino]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos

respectivos de las Preparaciones 3 y 12', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,48*	*6,12*	*8,68*	*4,39*
Encontrado	*68,40*	*5,78*	*8,61*	*4,23*

Ejemplo 111 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(4-fluorofenil)anilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{42}H_{40}ClN_4O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 719,2722

$[M+H]^+$ medida : 719,2806

Ejemplo 112 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(5-metoxi-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 6.

Microanálisis elemental:

	%C	%H	%N	%Cl⁻
Calculado	*70,43*	*6,19*	*7,64*	*4,83*
Encontrado	*70,17*	*5,79*	*7,60*	*4,69*

Ejemplo 113 : Hidrocloruro de 7-hidroxi-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Etapa A : ***3'-(6-{[(3S)-3-(Morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5',6'-dihidro-8'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-indolizina]-1'-carboxilato de metilo***

Se procede según el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 30.

Etapa B : ***3-(6-{[(3S)-3-(Morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxilato de metilo***

Se agitan 2,75 g del compuesto de la Etapa A (4,47 mmoles) en disolución en 75 mL de THF en presencia de 37 mL de HCl 1 M a reflujo durante 15 h. Se añaden al medio de reacción 100 mL de agua y 100 mL de acetato de etilo. Se añaden 4 g de $NaHCO_3$ (4,7 mmoles) en polvo hasta alcanzar un pH básico. Se extrae el compuesto con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN ^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7,9-7,2 (m, 4H, H aromáticos) ; 7,02 (m, 1H, H aromáticos) ; 6,88 (m, 1H, H aromáticos) ; 6,44-5,87 (m, 1H, H aromáticos tetrahidroindolizina) ; 6,17 (d, 2H, CH_2 metilen dioxi) ; 5,07/4,85/3,79 (m, 1H, H terciario tetrahidroisoquinolina) ; 4,88/4,27/4,24 (m, 2H, H alifático tetrahidroisoquinolina) ; 4,22-3,43 (m, 4H, H alifático tetrahidroindolizina) ; 3,59-3,49 (m, 4H, H alifático morfolina) ; 3,75-3,52 (s, 3H, Me) ; 2,93-2,49 (m, 2H, H alifático tetrahidroindolizina) ; 2,75-2,28 (m, 2H, H alifático tetrahidroindolizina) ; 2,68-1,68 (m, 6H, H alifático morfolina + CH_2)

Etapa C : ***7-Hidroxi-3-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxilato de metilo***

A una disolución de 2,55 g del compuesto obtenido en la Etapa B (4,47 mmoles) en 30 mL de metanol se añaden por partes 558 mg (14,75 mmoles) de borohidruro de sodio. El medio de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Se añaden 50 mL de HCl 1M y el metanol se evapora. La fase acuosa se neutraliza con $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con H_2O, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a sequedad. El aceite así obtenido se purifica por cromatografía flash (gradiente diclorometano/etanol-amoniaco). El producto del título se obtiene en la forma de un sólido.

RMN ^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7,22-6,97 (m, 4H, H aromáticos tetrahidroisoquinolina) ; 7,05 (s, 1H, H aromático) ; 6,89 (s, 1H, H aromático) ; 6,37/6,3/6,07 (m, 1H, H aromáticos tetrahidroindolizina) ; 6,16 (d, 2H, CH_2 metilen dioxi) ; 5,09 (m, 1H, H terciario tetrahidroisoquinolina) ; 4,87-4,21 (m, 2H, H alifático tetrahidroindolizina) ; 4,20-3,67 (m, 2H, H alifático tetrahidroindolizina) ; 4,10-3,86 (m, 1H, H terciario tetrahidroindolizina) ; 3,69-3,58 (s, 3H, Me) ; 3,69-3,52 (m, 4H, H alifático morfolina) ; 2,96 + 2,43 (m, 2H, H alifático tetrahidroisoquinolina) ; 2,55-2,0 (m, 6H, H alifático morfolina + CH_2) ; 2,4-1,5 (m, 4H, H alifático tetrahidroindolizina)

IR : OH : 3.239 cm^{-1} ; -C=O (éster) : 1.696 cm^{-1} ; -C=O (amida) : 1.624 cm^{-1} ; C-C-OH (alcohol secundario) : 1.034 cm^{-1}

Etapa D : ***3-(6-{[(3S)-3-(Morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-7-(prop-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxilato de metilo***

A una suspensión de 331 mg (8,26 mmoles) de hidruro de sodio en 15 mL de THF anhidro enfriada a 0°C, se añaden 2,37g (4,13 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa C. Esta suspensión se agita durante 15 min a 0°C y se añade lentamente (durante 15 min) una disolución de 790 µL (9,1 mmoles) de bromuro de alilo en 10 mL de THF. El medio de reacción se agita durante 1h a 0°C y 15 h a temperatura ambiente. Esta disolución se

hidroliza con una disolución acuosa saturada con NH_4Cl. Se extrae el compuesto con acetato de etilo; la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a sequedad. El aceite así obtenido se purifica por cromatografía flash (gradiente ciclohexano/acetato de etilo). El producto del título se obtiene en la forma de un sólido.

RMN ^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7,2-6,9 (m, 4H, H aromáticos tetrahidroisoquinolina) ; 7,2-6,8 (m, 2H, H aromáticos) ; 6,4-6,0 (m, 1H, H aromáticos tetrahidroindolizina) ; 6,10 (d, 2H, CH_2 metilen dioxi) ; 5,9 (m, 1H, alilo) ; 5,35-5,10 (m, 2H, alilo) ; 5,1+4,75 (m, 1H, H terciario tetrahidroisoquinolina) ; 4,15-3,9 (m, 2H, CH_2 alilo) ; 3,9-3,6 (m, 1H, H terciario tetrahidroindolizina) ; 4,1-3,4 (m, 4H, H alifático morfolina) ; 4,9-3,4 (m, 4H, 2H alifáticos tetrahidroindolizina + 2H alifáticos tetrahidroisoquinolina) ; 3,8-3,6 (s, 3H, Me) ; 2,55-1,6 (m, 6H, H alifático morfolina + CH_2) ; 3,3-1,5 (m, 6H, 4H alifáticos tetrahidroindolizina + 2H alifáticos tetrahidroisoquinolina)

Etapa E : ***N-(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-7-(prop-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida***

Se procede según los procedimientos de las Etapas B y C del Ejemplo 1.

Etapa F : ***N-(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-7-hidroxi-3-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida***

Se realiza una reacción de desprotección del grupo alilo en presencia de 1,3-dimetilpirimidina-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (también denominada dimetilbarbiturato) y de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en una mezcla de metanol y de diclorometano.

Etapa G : ***Hidrocloruro de 7-hidroxi-N-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida***

La desprotección del grupo sililoxi se realiza según el procedimiento de la Etapa D del Ejemplo 1.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,66*	*5,68*	*7,34*	*4,64*
Encontrado	*67,02*	*5,27*	*7,36*	*4,61*

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{43}H_{43}N_4O_7$

$[M+H]^+$ calculada : 727,3132

$[M+H]^+$ medida : 727,3121

Ejemplo 114 : Hidrocloruro de *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(5-metoxi-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 6, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluoro-4-metilanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,05*	*6,06*	*7,32*	*4,63*
Encontrado	*68,90*	*5,56*	*7,33*	*4,41*

Ejemplo 115 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(2-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(2-fluorofenil)anilina.

Masa de alta resolución (ESI+ :

Fórmula bruta : $C_{42}H_{40}ClN_4O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 719,2722

$[M+H]^+$ medida : 719,2802

Ejemplo 116 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(3-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(3-fluorofenil)anilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{42}H_{40}ClN_4O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 719,2722

$[M+H]^+$ medida : 719,2819

Ejemplo 117 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil (dimetil)silil]oxi}fenil)-2,4-difluoroanilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{42}H_{39}ClF_2N_4O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 737,2628

$[M+H]^+$ medida : 737,2660

Ejemplo 118 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(3,4-difluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil (dimetil)silil]oxi}fenil)-3,4-difluoroanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*65,20*	*5,21*	*7,24*	*4,58*
Encontrado	*65,26*	*5,01*	*6,90*	*4,57*

Ejemplo 119 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(3-cianofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el 3-[(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]benzonitrilo.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,71*	*5,42*	*9,18*	*4,65*
Encontrado	*67,00*	*5,20*	*8,89*	*4,54*

SS

Ejemplo 120 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-6-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenilpirrolo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 31.

Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula bruta : $C_{42}H_{37}N_5O_6$
$[M+H]^+$ calculada : 708,2822
$[M+H]^+$ medida : 708,2788

Ejemplo 121 : Hidrocloruro de *N*-(3-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-6-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)pirrolo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 31, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(3-fluorofenil)anilina.

Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula bruta : $C_{42}H_{36}FN_5O_6$
$[M+H]^+$ calculada : 726,2728
$[M+H]^+$ medida : 726,2723

Ejemplo 122 : Hidrocloruro de *N*-(3-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la

Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(3-fluorofenil)anilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{43}H_{41}FN_4O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 729,3088

$[M+H]^+$ medida : 729,3068

<u>Ejemplo 123 :</u> Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 13'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%S*	*%Cl⁻*
Calculado	*64,11*	*5,62*	*8,50*	*3,89*	*4,30*
Encontrado	*64,19*	*5,07*	*8,52*	*3,87*	*4,02*

<u>Ejemplo 124 :</u> Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-metoxianilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*67,27*	*5,78*	*7,30*	*4,62*
Encontrado	*67,54*	*5,35*	*7,32*	*4,62*

Ejemplo 125 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(3,5-difluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil (dimetil)silil]oxi}fenil)-3,5-difluoroanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*65,20*	*5,21*	*7,24*	*4,58*
Encontrado	*65,85*	*4,93*	*7,04*	*4,76*

Ejemplo 126 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-metilanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*68,70*	*5,90*	*7,45*	*4,72*
Encontrado	*68,94*	*5,72*	*7,21*	*4,84*

Ejemplo 127 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-3-(6-{[(3*S*)-3-{[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 14'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*65,25*	*5,48*	*8,45*	*4,28*
Encontrado	*64,91*	*5,23*	*8,37*	*4,96*

Ejemplo 128 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-[(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 10'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*68,25*	*5,73*	*9,04*	*4,58*
Encontrado	*68,04*	*5,09*	*8,82*	*4,64*

Ejemplo 129 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-cianofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el 4-[(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]benzonitrilo.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*67,71*	*5,42*	*9,18*
Encontrado	*68,17*	*5,15*	*8,71*

Ejemplo 130 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*,*N*-difenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-fenilanilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{42}H_{40}Cl_2N_4O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 735,2427

$[M+H]^+$ medida : 735,2524

Ejemplo 131 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(3-clorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-cloroanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*65,33*	*5,35*	*7,26*	*4,59*
Encontrado	*64,08*	*5,29*	*6,92*	*4,59*

Ejemplo 132 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)pirimidin-2-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*64,95*	*5,45*	*11,36*
Encontrado	*64,62*	*5,07*	*10,92*

Ejemplo 133 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(ciclobutilmetil)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,16*	*6,39*	*7,76*	*3,93*
Encontrado	*68,69*	*5,93*	*7,45*	*3,81*

Ejemplo 134 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(2-cianofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el 2-[(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]benzonitrilo.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*67,71*	*5,42*	*9,18*
Encontrado	*67,34*	*4,95*	*8,73*

Ejemplo 135 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*64,77*	*5,71*	*11,33*	*4,78*
Encontrado	*64,62*	*5,33*	*10,71*	*4,10*

Ejemplo 136 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(ciclopropilmetil)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,13*	*6,20*	*7,83*	*4,95*
Encontrado	*67,58*	*5,79*	*7,36*	*4,16*

Ejemplo 137 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*64,77*	*5,71*	*11,33*	*4,78*
Encontrado	*64,20*	*5,47*	*10,78*	*5,27*

Ejemplo 138 : Hidrocloruro de *N*-(but-2-in-1-il)-3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(but-2-in-1-il)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*64,95*	*5,45*	*11,36*	*4,79*
Encontrado	*65,53*	*5,19*	*10,88*	*5,38*

Ejemplo 139 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)piridin-2-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*66,66*	*5,59*	*9,48*
Encontrado	*67,12*	*5,37*	*9,11*

Ejemplo 140 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(piridazin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)piridazin-3-amina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{42}H_{39}ClN_6O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 703,2721

$[M+H]^+$ medida : 703,2783

Ejemplo 141 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)pirimidin-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,32*	*5,59*	*11,95*	*5,04*
Encontrado	*68,05*	*5,52*	*11,83*	*5,50*

Ejemplo 142 : Bis(hidrocloruro) de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)piridin-3-amina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{41}H_{40}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 702,2769

$[M+H]^+$ medida : 702,2858

Ejemplo 143 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3,5-difluoro-4-metoxianilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{43}H_{41}ClF_2N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 767,2734

$[M+H]^+$ medida : 767,2804

Ejemplo 144 : Bis(hidrocloruro) de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)piridin-4-amina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{41}H_{40}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 702,2842

$[M+H]^+$ medida : 702,2842

Ejemplo 145 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(3-fluoro-4-metoxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluoro-4-metoxianilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{43}H_{42}ClFN_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 749,2828

$[M+H]^+$ medida : 749,2878

Ejemplo 146 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-{[(2-metoxietil)(metil)amino]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 11'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,93*	*6,05*	*7,48*	*4,73*
Encontrado	*68,84*	*5,85*	*7,56*	*4,60*

Ejemplo 147 : Hidrocloruro de 3-(6-{[(3*S*)-3-[(1,1-dióxidotiomorfolin-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 15'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%S*	*%Cl⁻*
Calculado	*64,94*	*5,45*	*7,04*	*4,03*	*4,46*
Encontrado	*65,27*	*5,13*	*7,14*	*3,90*	*4,30*

Ejemplo 148 : Trifluoroacetato de *N*-(5-hidroxipirimidin-2-il)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Etapa A : N-[5-(benciloxi)pirimidin-2-il]-3-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según las Etapas A, B y C del procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el

compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 5-(benciloxi)-*N*-fenilpirimidin-2-amina.

Etapa B *: Trifluoroacetato de N-(5-hidroxipirimidin-2-il)-3-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida*

El compuesto de la Etapa A (150 mg; 0,2 mmoles) se pone en disolución en 8 mL de metanol y se añaden 30 mg de Pd/C (10% másico de paladio). El medio de reacción se deja con agitación bajo atmósfera de hidrógeno (1,2 bares) durante 15 h, se filtra sobre Whatman, se concentra en vacío y se purifica por cromatografía en fase inversa (gradiente: acetonitrilo/agua en presencia de ácido trifluoroacético). Se obtiene el producto deseado en la forma de una sal de trifluoroacetato.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{41}H_{40}N_6O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 713,3082

$[M+H]^+$ medida : 713,3080

Ejemplo 149 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-[(3-metoxipirrolidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 16'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,42*	*5,96*	*7,36*	*4,66*
Encontrado	*70,19*	*5,48*	*7,22*	*4,53*

62

Ejemplo 150 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(3-ciano-4-metoxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el 5-[(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-2-metoxibenzonitrilo.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{44}H_{42}ClFN_5O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 756,2874

$[M+H]^+$ medida : 756,2917

Ejemplo 151 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(5-metoxi-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 6, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{41}H_{44}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 701,3446

$[M+H]^+$ medida : 701,3446

Ejemplo 152 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-[3-(trifluorometilo) fenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-(trifluorometilo)anilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{43}H_{40}ClF_3N_4O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 769.2690

$[M+H]^+$ medida : 769.2718

Ejemplo 153 : Hidrocloruro de 3-(6-{[(3*S*)-3-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 17'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*67,31*	*5,39*	*7,30*
Encontrado	*68,07*	*5,60*	*7,23*

Ejemplo 154 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(7-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación

7, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina.

Ejemplo 155 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(7-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-*N*-(pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)pirimidin-5-amina.

Ejemplo 156 : *N*-(4-Hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 18'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*72.66*	*5.96*	*7.88*
Encontrado	*72.32*	*5.51*	*7.96*

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{43}H_{42}N_4O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 711.3177

$[M+H]^+$ medida : 711.3178

Ejemplo 157 : Hidrocloruro de 3-(6-{[(3*S*)-3-[(3-fluoroazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 19'.

Ejemplo 158 : Hidrocloruro de 3-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina.

Ejemplo 159 : Hidrocloruro de 3-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-indolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 32, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina.

Ejemplo 160 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-indolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 14, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina.

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

EJEMPLO A : Inhibición de Bcl-2 por la técnica de polarización de fluorescencia

Los ensayos de polarización de fluorescencia se realizaron en microplacas (384 pocillos). La proteína Bcl-2, a la concentración final de $2{,}50.10^{-8}$M, se mezcla con un péptido fluorescente (Fluoresceína-REIGAQLRRMADDLNAQY), a la concentración final de $1{,}00.\ 10^{-8}$M en una disolución tampón (Hepes 10 mM, NaCl 150 mM, Tween20 0,05%, pH 7,4), en presencia o en ausencia de concentraciones crecientes de compuestos a ensayar. Después de una incubación de 2 horas, se mide la polarización de fluorescencia.
Los resultados se expresan en CI_{50} (concentración de compuesto que inhibe un 50 % la polarización de fluorescencia) y se presentan en la tabla 1 siguiente.

Los resultados muestran que los compuestos de la invención inhiben la interacción entre la proteína Bcl-2 y el péptido fluorescente descrito anteriormente.

EJEMPLO B : Citotoxicidad *in vitro*.

Los estudios de citotoxicidad se realizaron sobre la línea tumoral de leucemia RS4 ;11.
Las células se reparten en microplacas y se exponen a los compuestos a ensayar durante 48 horas. La viabilidad celular se cuantifica por un ensayo colorimétrico, el Ensayo de Microcultivo con Tetrazolio (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).
Los resultados se expresan en CI_{50} (concentración de compuesto que inhibe un 50 % la viabilidad celular) y se presentan en la tabla 1 siguiente.

Los resultados muestran que los compuestos de la invención son citotóxicos.

Tabla 1 : CI_{50} de inhibición de Bcl-2 (ensayo de polarización de fluorescencia) y de citotoxicidad para las células RS4 ;11

	CI_{50} (nM) Bcl-2 FP	CI_{50} (nM) MTT RS4;11		CI_{50} (nM) Bcl-2 FP	CI_{50} (nM) MTT RS4;11
Ejemplo 1	18	60,1	**Ejemplo 32**	34	71,3
Ejemplo 2	20	49,8	**Ejemplo 33**	23	12,2
Ejemplo 3	20	44,7	**Ejemplo 34**	27	65,8
Ejemplo 4	19	27,1	**Ejemplo 35**	15	11,7
Ejemplo 5	51	98	**Ejemplo 36**	43	135
Ejemplo 6	15	30	**Ejemplo 37**	19	11,6
Ejemplo 8	15	25,6	**Ejemplo 38**	21	61,8
Ejemplo 9	13	16,1	**Ejemplo 39**	16	14,1
Ejemplo 10	18	11	**Ejemplo 40**	15	32,2
Ejemplo 13	12	8,63	**Ejemplo 41**	26	44
Ejemplo 14	16	10,7	**Ejemplo 42**	13	53,6
Ejemplo 15	17	20,4	**Ejemplo 43**	110	142
Ejemplo 16	18	23,4	**Ejemplo 44**	14	45
Ejemplo 17	81	120	**Ejemplo 45**	47	76,8
Ejemplo 18	32	24,9	**Ejemplo 46**	21	56,8
Ejemplo 19	27	42,3	**Ejemplo 47**	58	194
Ejemplo 20	35	105	**Ejemplo 48**	130	229
Ejemplo 21	22	34,6	**Ejemplo 49**	45	169
Ejemplo 22	27	19,1	**Ejemplo 50**	13	4,01
Ejemplo 23	14	23	**Ejemplo 51**	32	26
Ejemplo 24	17	29,8	**Ejemplo 52**	16	19,8
Ejemplo 25	29	143	**Ejemplo 53**	180	138
Ejemplo 26	17	40	**Ejemplo 54**	180	106
Ejemplo 27	17	35,4	**Ejemplo 55**	34	19,4
Ejemplo 28	25	76,1	**Ejemplo 56**	20	25,9
Ejemplo 29	35	85,5	**Ejemplo 57**	12	8,62
Ejemplo 30	13	8,59	**Ejemplo 58**	22	40,1
Ejemplo 31	33	340	**Ejemplo 59**	13	8,13

	CI_{50} (nM) Bcl-2 FP	CI_{50} (nM) MTT RS4;11		CI_{50} (nM) Bcl-2 FP	CI_{50} (nM) MTT RS4;11
Ejemplo 60	19	11,7	**Ejemplo 98**	12	73,5
Ejemplo 61	22	14,5	**Ejemplo 99**	25	213
Ejemplo 62	22	19,3	**Ejemplo 100**	22	856
Ejemplo 63	21	18,8	**Ejemplo 101**	5	22,1
Ejemplo 64	31	23,3	**Ejemplo 103**	6	16,8
Ejemplo 65	14	9,19	**Ejemplo 104**	7	21,6
Ejemplo 66	16	21,7	**Ejemplo 105**	10	28,9
Ejemplo 67	24	17,7	**Ejemplo 107**	7	8,29
Ejemplo 69	26	16,7	**Ejemplo 108**	9	36,4
Ejemplo 70	19	14	**Ejemplo 109**	30	483
Ejemplo 71	21	24,4	**Ejemplo 110**	29	129
Ejemplo 72	220	270	**Ejemplo 111**	15	81,5
Ejemplo 74	24	241	**Ejemplo 112**	9	139
Ejemplo 76	17	49	**Ejemplo 113**	16	190
Ejemplo 77	23	70,4	**Ejemplo 114**	9	43,1
Ejemplo 78	31	101	**Ejemplo 115**	8	58,1
Ejemplo 79	31	67,5	**Ejemplo 116**	10	43,6
Ejemplo 80	18	18,8	**Ejemplo 117**	15	194
Ejemplo 81	28	39,3	**Ejemplo 118**	15	71
Ejemplo 82	33	21,9	**Ejemplo 119**	9	31,6
Ejemplo 83	18	41,2	**Ejemplo 121**	34	445
Ejemplo 84	18	20,6	**Ejemplo 122**	16	43,5
Ejemplo 85	41	246	**Ejemplo 123**	22	92,1
Ejemplo 86	22	29,5	**Ejemplo 124**	28	101
Ejemplo 87	27	121	**Ejemplo 125**	38	81,8
Ejemplo 91	8	65,5	**Ejemplo 126**	26	115
Ejemplo 92	5	40,2	**Ejemplo 127**	26	129
Ejemplo 94	3	8,16	**Ejemplo 128**	10	63,4
Ejemplo 95	6	13,5	**Ejemplo 129**	9	46,7
Ejemplo 96	11	58,8	**Ejemplo 131**	30	88,4
Ejemplo 97	20	45,4	**Ejemplo 134**	37	305

	CI_{50} (nM) Bcl-2 FP	CI_{50} (nM) MTT RS4;11		CI_{50} (nM) Bcl-2 FP	CI_{50} (nM) MTT RS4;11
Ejemplo 135	6	37,4	**Ejemplo 144**	n.d.	59,9
Ejemplo 141	n.d.	72,5	**Ejemplo 145**	n.d.	28,9
Ejemplo 142	n.d.	66,1	**Ejemplo 146**	n.d.	153
Ejemplo 143	n.d.	43,8	**Ejemplo 147**	n.d.	74,2

EJEMPLO C : Inducción de la actividad caspasa *in vivo*.

La capacidad de los compuestos de la invención para activar la caspasa 3 se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células leucémicas RS4 ;11.

Se injertan 1.10^7 células RS4 ;11 por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). 25 a 30 días después del injerto, los animales se tratan por vía oral con los diferentes compuestos. Dieciséis horas después del tratamiento, las masas tumorales se recuperan, se lisan y se mide la actividad caspasa 3 en los lisados tumorales.

Esta medida enzimática se realiza dosificando la aparición de un producto de escisión fluorogénico (actividad DEVDasa, Promega). Ésta se expresa en la forma de un factor de activación correspondiente a la relación entre las dos actividades caspasas: la de los ratones tratados dividida por la de los ratones controles.

Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 2 y muestran que los compuestos de la invención son capaces de inducir la apoptosis en las células tumorales RS4 ;11 *in vivo*.

Tabla 2: Factores de activación de las caspasas (actividad DEVDasa en los tumores de ratones tratados frente a ratones controles) *in vivo*, después de tratamiento por vía oral (dosis precisadas entre paréntesis)

Compuesto ensayado	Factor de activación (frente al control)
Ejemplo 1	29,3 (100 mg/kg)
Ejemplo 2	27,8 (100 mg/kg)
Ejemplo 3	5,7 (50 mg/kg)
Ejemplo 4	29,2 (50 mg/kg)
Ejemplo 8	9,8 (50 mg/kg)
Ejemplo 9	20,6 (50 mg/kg)
Ejemplo 10	13,8 (50 mg/kg)
Ejemplo 22	11,3 (50 mg/kg)
Ejemplo 23	22,7 (50 mg/kg)
Ejemplo 58	23,3 (50 mg/kg)
Ejemplo 59	23 (50 mg/kg)
Ejemplo 66	24,7 (50 mg/kg)
Ejemplo 67	18,9 (50 mg/kg)

EJEMPLO D : Cuantificación de la forma escindida de la caspasa 3 *in vivo*.

La capacidad de los compuestos de la invención para activar la caspasa 3 se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células leucémicas RS4 ;11.

Se injertan 1.10^7 células RS4 ;11 por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). 25 a 30 días después del injerto, los animales se tratan por vía oral con los diferentes compuestos. Después del tratamiento, las masas tumorales se recuperan, se lisan y se cuantifica la forma escindida (activada) de la caspasa 3 en los lisados tumorales.

Esta cuantificación se realiza utilizando el ensayo « Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform » que dosifica específicamente la forma escindida de la caspasa 3. Ésta se expresa en la forma de un factor de activación correspondiente a la relación entre la cantidad de

caspasa 3 escindida en los ratones tratados dividida por la cantidad de caspasa 3 escindida en los ratones controles.

Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 3 y muestran que los compuestos de la invención son capaces de inducir la apoptosis en las células tumorales RS4 ;11 *in vivo.*

Tabla 3 : Factores de activación de las caspasas (caspasa 3 escindida ensayo MSD en los tumores de ratones tratados frente a ratones controles) *in vivo*, después de tratamiento por vía oral (dosis precisadas entre paréntesis)

Compuesto ensayado	Factor de activación (frente al control)
Ejemplo 78	10,4 (25 mg/kg)
Ejemplo 87	18,3 (50 mg/kg)
Ejemplo 122	17,4 (25 mg/kg)
Ejemplo 135	60 (50 mg/kg)

EJEMPLO E : Actividad anti-tumoral *in vivo*.

La actividad anti-tumoral de los compuestos de la invención se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células leucémicas RS4 ;11.

Se injertan 1.10^7 células RS4 ;11 por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). 25 a 30 días después del injerto, cuando la masa tumoral ha alcanzado aproximadamente 150 mm^3, los ratones se tratan por vía oral con los diferentes compuestos en 2 esquemas diferentes (tratamiento diario durante cinco días por semana durante dos semanas, o dos tratamientos por semana durante dos semanas). La masa tumoral se mide 2 veces por semana desde el inicio del tratamiento.

Los compuestos de la invención presentan actividades antitumorales, por vía oral, en el modelo de leucemia RS4 ;11 (leucemia aguda linfoblástica) con ΔT/C (parámetro de cualificación de la actividad de un producto que se define como la relación volumen tumoral del grupo tratado / volumen tumoral del grupo control no tratado) que van de -15 a -56% en relación con una regresión tumoral. Los resultados obtenidos muestran por lo

tanto que los compuestos de la invención son capaces de inducir una regresión tumoral significativa durante el periodo de tratamiento.

EJEMPLO F : Composición farmacéutica : Comprimidos

1.000 comprimidos con dosis de 5 mg de un compuesto elegido entre los ejemplos 1 a 160	5 g
Almidón de trigo	20 g
Almidón de maíz	20 g
Lactosa	30 g
Estearato de magnesio	2 g
Sílice	1 g
Hidroxipropilcelulosa	2 g

ANEXO No. 2

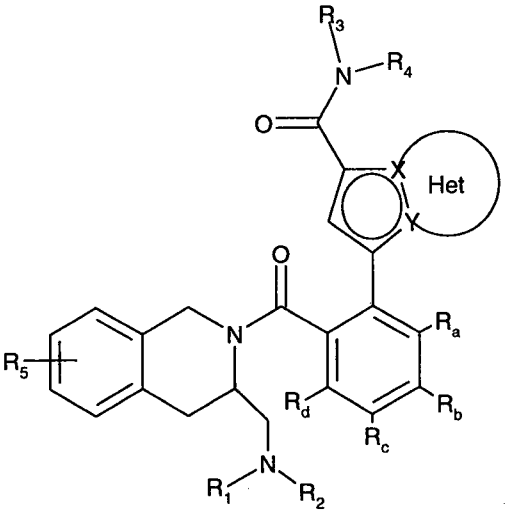
REIVINDICACIONES

NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

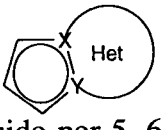
REIVINDICACIONES

1- Compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

- X e Y representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, entendiéndose que no pueden representar simultáneamente dos átomos de carbono o dos átomos de nitrógeno,
- la parte Het del grupo  representa un ciclo sustituido opcionalmente, aromático o no, constituido por 5, 6 ó 7 eslabones, y que puede contener, además del nitrógeno representado por X o por Y, uno a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
- R_1 y R_2 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

  o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo constituido por 4 a 7 eslabones y que puede contener, además del átomo de nitrógeno, otro heteroátomo elegido entre oxígeno, azufre, SO_2 y NR en

el que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquil(C_1-C_6)sulfonilo, un grupo polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

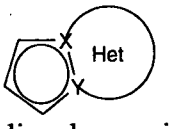
- R_3 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo, cicloalquil(C_4-C_{10})alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, arilo o heteroarilo,
- R_4 representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
- R_5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno,
- R_a, R_b, R_c y R_d representan independientemente los unos de los otros un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo hidroxi, un grupo polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo trifluorometoxi, o bien los sustituyentes de una de las parejas (R_a,R_b), (R_b,R_c) o (R_c,R_d) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo constituido por 5 a 7 eslabones, que puede contener de uno a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo –C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, entendiéndose también que uno o varios átomos de carbono del ciclo definido anteriormente puede(n) estar deuterado(s),

entendiéndose que:

- por "arilo", se entiende un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- por "heteroarilo", se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 eslabones, que posee al menos una parte aromática y que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno,
- por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene 4 a 10 eslabones

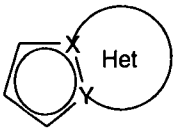
los grupos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos pueden

estar sustituidos con 1 a 3 grupos elegidos entre alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, espiro (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquil(C_1-C_6)-S-, hidroxi, oxo (o *N*-óxido llegado el caso), nitro, ciano, -COOR', NR'R'', polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquil(C_1-C_6)sulfonilo o halógeno, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

pudiendo estar la parte Het del grupo 

definido anteriormente sustituida con un grupo elegido entre alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, hidroxi, $NR_1'R_1''$, o halógeno, entendiéndose que R_1' y R_1'' han las mismas definiciónes que los grupos R' y R'' mencionados anteriormente,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

2- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que el grupo 

representa uno de los grupos siguientes: 5,6,7,8-tetrahidroindolizina sustituida opcionalmente con un hidroxi, indolizina, 1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina, 3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo, 3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina sustituida opcionalmente con un hidroxi, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepina o pirrolo[1,2-*a*]pirazina.

3- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que R_1 y R_2 representan cada uno un grupo alquilo sustituido opcionalmente con un metoxi, o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo elegido entre los grupos siguientes: morfolino sustituido opcionalmente con uno o varios alquilo(s) (C_1-C_6) lineal(es) o ramificado(s), óxidomorfolino, tiomorfolino 1,1-dióxido, 1,4-oxazepán, 3-metoxipirrolidina, 3,3-difluoropirrolidina, 3-metoxiazetidina, 3-fluoroazetidina, oxopiperazina o piperazina, estando sustituidos los dos últimos grupos con un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o metilsulfonilo.

4- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que R_a y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y (R_b,R_c) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo 1,3-dioxolano en el que uno de los atomos de carbono está deuterado opcionalmente, un grupo 1,4-dioxano, un grupo 1,4-dioxepano, o bien R_a, R_c y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y R_b representa un halógeno, un metilo, un metoxi, un etoxi, un trifluorometilo o un trifluorometoxi..

5- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que R_4 representa un grupo 4-hidroxifenilo, 3-fluoro-4-hidroxifenilo ó 5-hidroxipirimidina.

6- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que R_3 representa un grupo elegido entre fenilo, indol, indolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina, indano, 1*H*-indazol, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, pirimidina, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, 1*H*-pirazol, piridina, piridazina, conteniendo estos grupos opcionalmente uno o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, ciano o alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado.

7- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 elegido entre el grupo siguiente:

- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-

isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,

- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida,
- *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida,
- 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida,
- 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,
- *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-

carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida,

- 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida,
- *N*-(3-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

8- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 elegido entre el grupo siguiente:

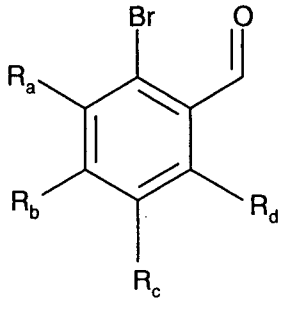
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida,
- *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-

1-indolizina carboxamida,

- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida,
- 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida,
- 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

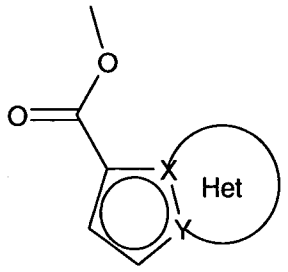
9- Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II):



(II)

en la que R_a, R_b, R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I),

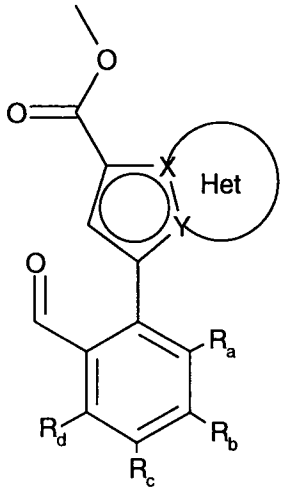
compuesto de fórmula (II) que se somete a una reacción de Heck, en medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio, de una base, de una fosfina y del compuesto de fórmula (III):



(III)

en la que los grupos X, Y y Het son tales como se han definido en la fórmula (I),

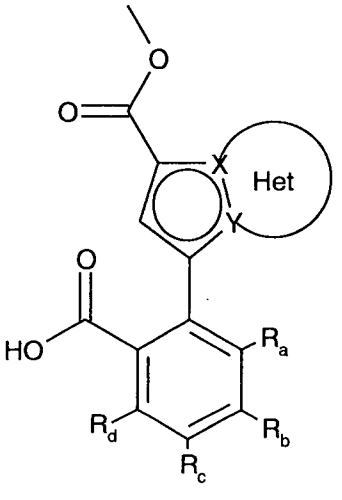
para obtener el compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en la que R_a, R_b, R_c, R_d, X, Y y Het son tales como se han definido en la fórmula (I),

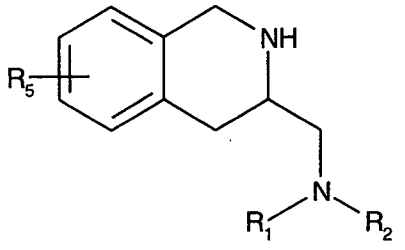
compuesto de fórmula (IV) cuya función aldehído se oxida en ácido carboxílico para formar el compuesto de fórmula (V):



(V)

en la que R_a, R_b, R_c, R_d, X, Y y Het son tales como se han definido en la fórmula (I),

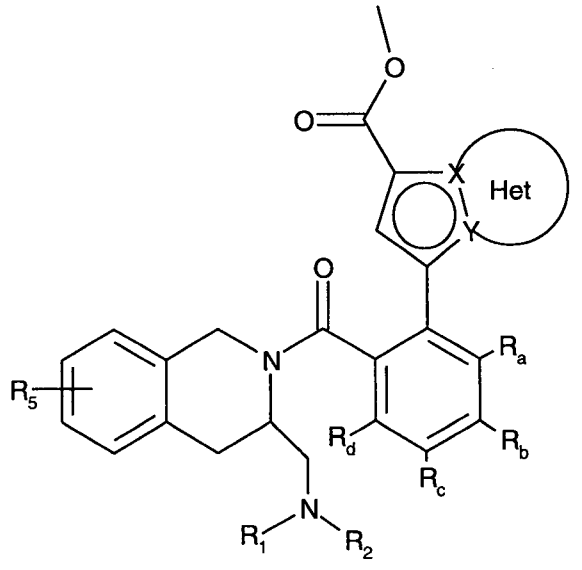
compuesto de fórmula (V) que experimenta un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en la que R_1, R_2, y R_5 son tales como se han definido en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en la que R_a, R_b, R_c, R_d, R_1, R_2, R_5, X, Y y Het son tales como se han definido en la fórmula (I),

compuesto de fórmula (VII) cuya función éster se hidroliza para dar lugar al ácido carboxílico o al carboxilato correspondiente, el cual puede convertirse en un derivado de ácido tal como el cloruro de acilo o el anhídrido correspondiente, antes de acoplarse con una amina NHR_3R_4, en la que R_3 y R_4 tienen el mismo significado que en la fórmula (I), para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica se separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable y del que se separan opcionalmente los isómeros según una técnica clásica de separación,

y se entiende que en cualquier momentoque se considere oportuno, durante el procedimiento precedentemente descrito, determinados grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos o de los intermedios de síntesis pueden ser protegidos y desprotegidos conforme a las necesidades de la síntesis.

10- Procedimiento de preparación según la reivindicación 9 de un compuesto de fórmula (I) en el que uno de los grupos R_3 o R_4 está sustituido con una función hidroxi caracterizado porque la amina NHR_3R_4 se somete previamente a una reacción de protección de la función hidroxi antes de cualquier acoplamiento con el ácido carboxílico del compuesto de fórmula (VII), o con uno de los derivados de ácido correspondiente, el compuesto de fórmula (I) protegido resultante experimenta una reacción de desprotección y se convierte opcionalmente en una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

11- Composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

12- Composición farmacéutica según la reivindicación 11 para su utilización como agente pro-apoptótico.

13- Composición farmacéutica según la reivindicación 11 útiles para su utilización en el tratamiento de los cánceres, de las enfermedades inmunitarias y auto-inmunes.

14- Composición farmacéutica según la reivindicación 11 para su utilización en el tratamiento de los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas foliculares, de los melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, del cáncer de ovario, del cáncer de pulmón de células no pequeñas, del cáncer de la próstata y del cáncer de pulmón de células pequeñas.

15- Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 11 para la fabricación de un medicamento útile como agente pro-apoptótico.

16- Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 11 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres, de las enfermedades inmunitarias y auto-inmunes.

17- Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 11 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas foliculares, de los melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, del cáncer de ovario, del cáncer de pulmón de células no pequeñas, del cáncer de la próstata y del cáncer de pulmón de células pequeñas.

18- Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, para su utilización en el tratamiento de los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas foliculares, de los melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, del cáncer de ovario, del cáncer de pulmón de células no pequeñas, del cáncer de la próstata y del cáncer de pulmón de células pequeñas.

19- Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 8, o de una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas foliculares, de los melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, del cáncer de ovario, del cáncer de pulmón de células no pequeñas, del cáncer de la próstata y del cáncer de pulmón de células pequeñas.

20- Asociación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con un agente anticanceroso elegido entre los agentes genotóxicos, los venenos mitóticos, los anti-metabolitos, los inhibidores del proteasoma, los inhibidores de quinasas o los anticuerpos.

21- Composición farmacéutica que contiene la asociación según la reivindicación 20 en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

22- Asociación según la reivindicación 20 para su utilización en el tratamiento de los cánceres.

23- Utilización de una asociación según la reivindicación 20 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres.

24- Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su utilización en asociación con una radioterapia en el tratamiento de los cánceres.

ANEXO No. 3

RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACION

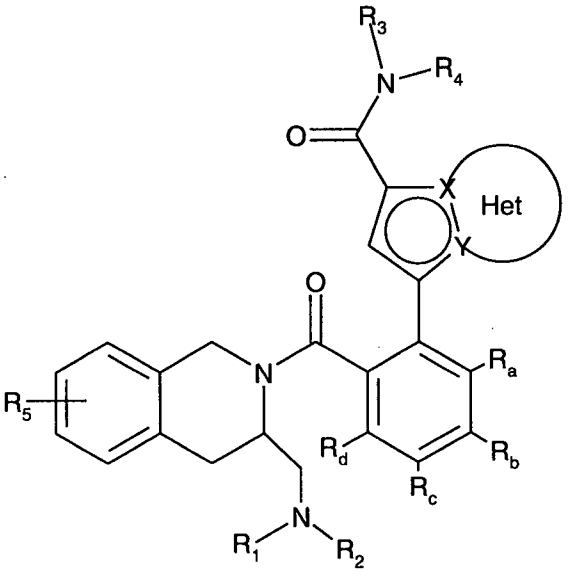
NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

RESUMEN

NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que R_a, R_b, R_c, R_d, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, X, Y y Het son tales como se han definido en la descripción.

Medicamentos.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT

(21) **N° de solicitud:**	(51) **Clasificación**
(22) **Fecha de solicitud:** 18/07/2014 (31) ***No. Prioridad*** 1200193 32) ***Fecha*** 24/01/2012 (33) ***País*** FRANCIA	(71)**Solicitante**(s) LES LABORATOIRES SERVIER (72)**Inventor**(es) LE DIGUARHER Thierry, CASARA Patrick, STARCK Jérôme-Benoît, HENLIN Jean-Michel, DAVIDSON James Edward Paul, MURRAY James Brooke, GRAHAM Christopher John, CHEN I-Jen, GENESTE Olivier, HICKMAN John, DEPIL Stéphane, LE TIRAN Arnaud, NYERGES Miklos, DE NANTEUIL Guillaume (74) **Apoderado** (s) JUAN DAVID CASTRO GARCÍA

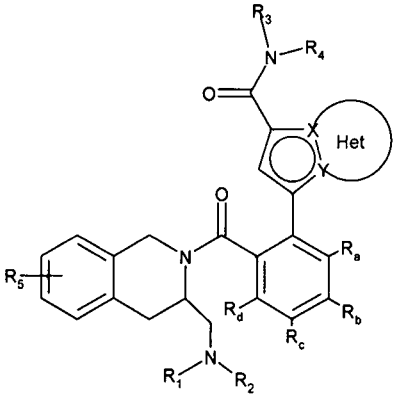
(54) **Titulo:** NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Las casillas identificadas con 85, 86, 87 sólo aplican para PCT

(85) Fecha límite inicio fase Nacional: 24/07/2014 **(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT** **Fecha de presentación de la solicitud:** 23/01/2013 **No. De Presentación:** PCT/FR2013/050136	**(87) Publicación Internacional** **Fecha:** 01/08/2013 **No. Publicación: WO 2013/110890 A1**

Resumen reivindicación (es):

Compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que R_a, R_b, R_c, R_d, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, X, Y y Het son tales como se han definido en la descripción.

Medicamentos.

ANEXO No. 4

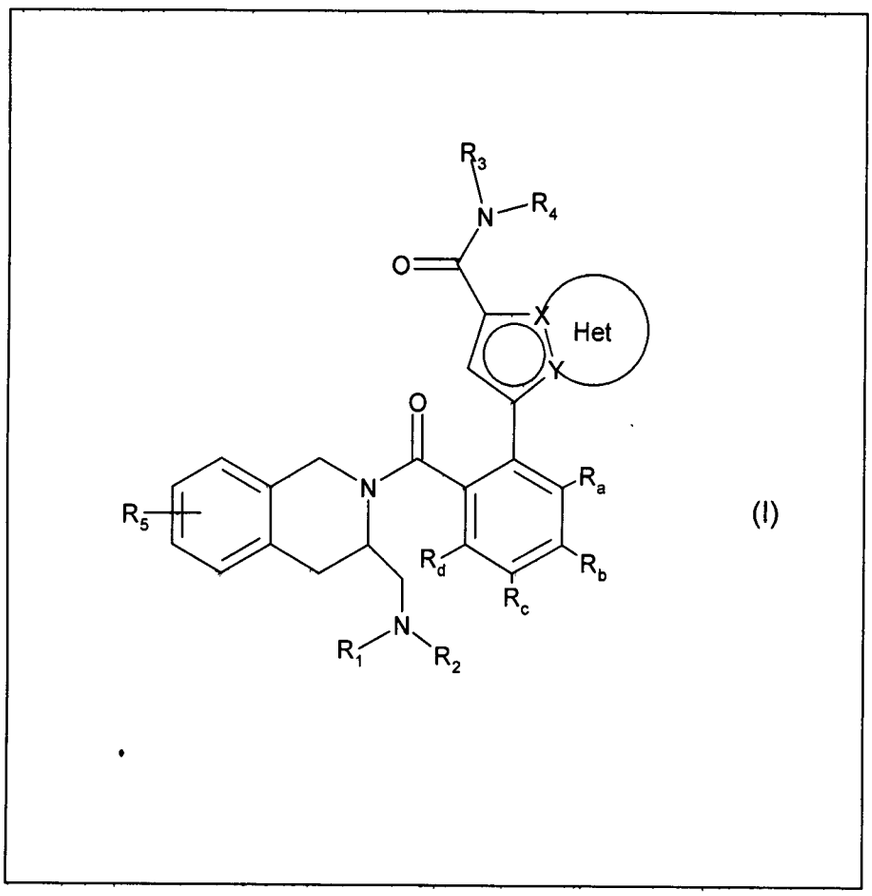
ARTES 12x12

NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

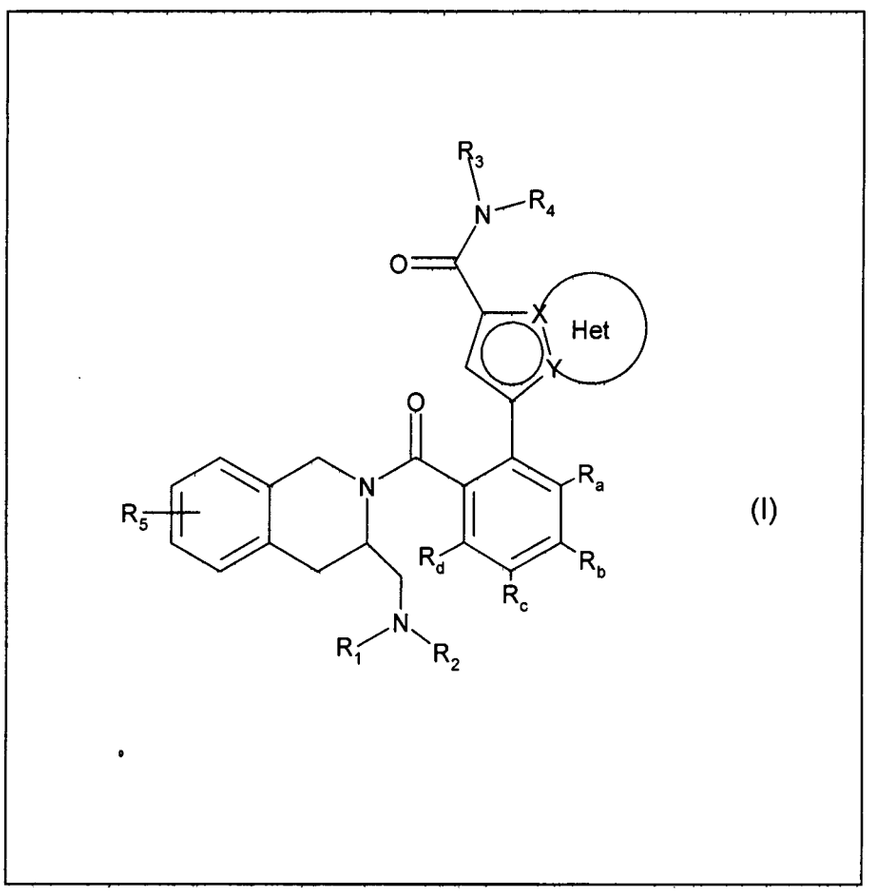
LES LABORATOIRES SERVIER

ARTES FINALES

12 X 12



(I)



(I)

ANEXO No. 5

INFORMACION DE LOS INVENTORES

NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

Los inventores son los siguientes:

Inventor / Cedente	Domicilio
LE DIGUARHER Thierry	22, rue de Faux Juif 45550 Saint Denis de l'Hôtel - Francia
CASARA Patrick	28 rue de Rimbach 67100 Strasbourg- Francia
STARCK Jérôme-Benoît	35, rue des Chailles 92500 Rueil Malmaison - Francia
HENLIN Jean-Michel	50, rue des Carrières 92150 Suresnes - Francia
DAVIDSON James Edward Paul	2 Granta Terrace, Great Shelford, Cambridge. CB22 5DJ - Inglaterra
MURRAY James Brooke	21 Parsonage Way, Linton, Cambridgeshire, CB21 4YL - Inglaterra
GRAHAM Christopher John	30 Falmouth Street, Newmarket, Suffolk CB8 0LE - Inglaterra
CHEN I-Jen	50 Natal road, Cambridge, CB1 3NY - Inglaterra
GENESTE Olivier	Bât. A, 17, rue Crevel Duval 92500 Rueil Malmaison - Francia
HICKMAN John	126 bd Pereire 75017, Paris - Francia
DEPIL Stéphane	14 rue Maurice Berteaux 92130 Issy les Moulineaux
LE TIRAN Arnaud	14, rue Van Gogh 78290 Croissy sur Seine - Francia
NYERGES Miklos	14 Pincehegyi ut 2016 Leanyfalu – Hungría
DE NANTEUIL Guillaume	12, rue du Chemin Vert 92150 Suresnes - Francia

ANEXO No. 6

COPIA DEL FORMULARIO DE SOLICITUD PCT EN FRANCES Y ESPAÑOL

NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

0	**Réservé à l'office récepteur**	
0-1	Demande internationale n°	PCT/FR2013/050136
0-2	Date du dépôt international	23 Janvier 2013 (23.01.2013)
0-3	Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"	RO/FR

0-4	**Formulaire PCT/RO/101 - Requête PCT**	
0-4-1	Préparée avec	PCT Online Filing Version 3.5.000.232 MT/FOP 20020701/0.20.5.20
0-5	**Pétition** Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets	
0-6	**Office récepteur (choisi par le déposant)**	Institut national de la propriété industrielle (France) (RO/FR)
0-7	**Référence du dossier du déposant ou du mandataire**	55746
I	**Titre de l'invention**	NOUVEAUX DERIVES D'INDOLIZINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT
II	**Déposant**	
II-1	Cette personne est :	Déposant seulement
II-2	Déposant pour :	Tous les Etats désignés
II-4	Nom :	LES LABORATOIRES SERVIER
II-5	Adresse :	35 rue de Verdun 92284 SURESNES France
II-6	Nationalité (nom de l'État) :	FR
II-7	Domicile (nom de l'État) :	FR
II-8	n° de téléphone :	01 55 72 60 00
II-9	n° de télécopieur :	01 55 72 57 72
II-10	Courrier électronique :	marie.thomas@fr.netgrs.com
II-10(a)	Autorisation de recourir au courrier électronique L'office récepteur, l'administration chargée de la recherche internationale, le Bureau international et l'administration chargée de l'examen préliminaire international sont autorisés à utiliser cette adresse électronique, si l'office ou l'administration le souhaite, pour envoyer les notifications établies en relation avec la présente demande internationale :	exclusivement sous forme électronique (aucune notification sur papier ne sera envoyée)

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

III-1	**Déposant et/ou inventeur**	
III-1-1	Cette personne est :	Déposant seulement
III-1-2	Déposant pour :	Tous les Etats désignés
III-1-4	Nom :	VERNALIS (R&D) Ltd
III-1-5	Adresse :	Oakdene Court 613 Reading Road WINNERSH RG41 5UA Royaume-Uni
III-1-6	Nationalité (nom de l'État) :	GB
III-1-7	Domicile (nom de l'État) :	GB
III-2	**Déposant et/ou inventeur**	
III-2-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-2-4	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	LE DIGUARHER, Thierry
III-2-5	Adresse :	2, rue Jean de la Fontaine 92500 RUEIL MALMAISON France
III-3	**Déposant et/ou inventeur**	
III-3-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-3-4	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	CASARA, Patrick
III-3-5	Adresse :	14 rue Jules Dajou 66000 PERPIGNAN France
III-4	**Déposant et/ou inventeur**	
III-4-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-4-4	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	STARCK, Jérôme-Benoît
III-4-5	Adresse :	35, rue des Chailles 92500 RUEIL-MALMAISON France
III-5	**Déposant et/ou inventeur**	
III-5-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-5-4	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	HENLIN, Jean-Michel
III-5-5	Adresse :	50, rue des Carrières 92150 SURESNES France
III-6	**Déposant et/ou inventeur**	
III-6-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-6-4	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	DAVIDSON, James Edward Paul
III-6-5	Adresse :	2 Granta Terrace Great Shelford CAMBRIDGE Cambridgeshire CB22 5DJ Royaume-Uni

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

III-7	**Déposant et/ou inventeur**	
III-7-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-7-4	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	MURRAY, James Brooke
III-7-5	Adresse :	21 Parsonage Way LINTON Cambridgeshire CB21 4YL Royaume-Uni
III-8	**Déposant et/ou inventeur**	
III-8-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-8-4	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	GRAHAM, Christopher John
III-8-5	Adresse :	30 Falmouth Street NEWMARKET Suffolk CB8 0LE Royaume-Uni
III-9	**Déposant et/ou inventeur**	
III-9-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-9-4	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	CHEN, I-Jen
III-9-5	Adresse :	51 Natal Road CAMBRIDGE Cambridgeshire CB1 3NY Royaume-Uni
III-10	**Déposant et/ou inventeur**	
III-10-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-10-4	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	GENESTE, Olivier
III-10-5	Adresse :	A 17, rue Crevel Duval 92500 RUEIL MALMAISON France
III-11	**Déposant et/ou inventeur**	
III-11-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-11-4	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	HICKMAN, John
III-11-5	Adresse :	126 bd Pereire 75017 PARIS France
III-12	**Déposant et/ou inventeur**	
III-12-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-12-4	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	DEPIL, Stéphane
III-12-5	Adresse :	14, rue Maurice Berteaux 92130 ISSY LES MOULINEAUX France

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

III-13	**Déposant et/ou inventeur**	
III-13-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-13-4	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	LE TIRAN, Arnaud
III-13-5	Adresse :	14 rue Van Gogh 78290 CROISSY SUR SEINE France
III-14	**Déposant et/ou inventeur**	
III-14-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-14-4	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	NYERGES, Miklos
III-14-5	Adresse :	14 Pincehegyi ut 2016 LEANYFALU Hongrie
III-15	**Déposant et/ou inventeur**	
III-15-1	Cette personne est :	Inventeur seulement
III-15-4	Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	DE NANTEUIL, Guillaume
III-15-5	Adresse :	12, rue du Chemin Vert 92150 SURESNES France
IV-1	**Mandataire ou représentant commun; ou adresse pour la correspondance** Aucun mandataire ou représentant commun n'est/n'a été désigné, l'adresse spéciale pour la correspondance doit être utilisée.	Adresse pour la correspondance
IV-1-1	Nom :	LES LABORATOIRES SERVIER
IV-1-2	Adresse :	35 rue de Verdun 92284 SURESNES France
IV-1-3	n° de téléphone :	01 55 72 60 00
IV-1-4	n° de télécopieur :	01 55 72 57 72
IV-1-5	Courrier électronique :	marie.thomas@fr.netgrs.com
IV-1-5(a)	Autorisation de recourir au courrier électronique L'office récepteur, l'administration chargée de la recherche internationale, le Bureau international et l'administration chargée de l'examen préliminaire international sont autorisés à utiliser cette adresse électronique, si l'office ou l'administration le souhaite, pour envoyer les notifications établies en relation avec la présente demande internationale :	exclusivement sous forme électronique (aucune notification sur papier ne sera envoyée)
V	**DÉSIGNATIONS**	
V-1	**Le dépôt de la présente requête vaut, selon la règle 4.9.a), désignation de tous les États contractants liés par le PCT à la date du dépôt international, aux fins de la délivrance de tout titre de protection disponible et, le cas échéant, aux fins de la délivrance à la fois de brevets régionaux et nationaux.**	

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

VI-1	**Revendication de priorité d'une demande nationale antérieure**	
VI-1-1	Date de dépôt	24 Janvier 2012 (24.01.2012)
VI-1-2	Numéro	1200193
VI-1-3	Pays	FR
VI-2	**Demande de document de priorité** L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures mentionnées ci-dessus sous la/les rubriques :	VI-1
VI-3	**Incorporation par renvoi :** lorsqu'un élément de la demande internationale visé à l'article 11.1)iii) d) ou e) ou une partie de la description, des revendications ou des dessins visée à la règle 20.5.a) n'est pas contenu ailleurs dans cette demande internationale mais est intégralement contenu dans une demande antérieure dont la priorité est revendiquée à la date à laquelle un ou plusieurs des éléments visés à l'article 11.1)iii) ont été initialement reçus par l'office récepteur, cet élément ou cette partie est, sous réserve de la confirmation selon la règle 20.6, incorporé par renvoi dans cette demande internationale aux fins de la règle 20.6.	
VII-1	**Administration chargée de la recherche internationale choisie**	Office européen des brevets (OEB) (ISA/EP)
VII-2	**Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; référence à cette recherche**	
VII-2-1	Date de dépôt	24 Janvier 2012 (24.01.2012)
VII-2-2	Numéro de dépôt	1200193
VII-2-3	Pays (ou office régional)	FR
VII-2-6	L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre à l'administration chargée de la recherche internationale (règle 12bis.1.c)):	Une copie des résultats de la recherche antérieure Une copie de la demande antérieure Une copie de tout document cité dans les résultats de la recherche antérieure

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

VIII	Déclarations	Nombre de déclarations	
VIII-1	Déclaration relative à l'identité de l'inventeur	-	
VIII-2	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet	2	
VIII-3	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de revendiquer la priorité de la demande antérieure	-	
VIII-4	Déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique)	-	
VIII-5	Déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté	-	

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

VIII-2-1	**Déclaration : Droit de demander et d'obtenir un brevet** Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet (règles 4.17.ii) et 51bis.1.a)ii)), dans le cas où la declaration selon la règle 4.17.iv) n'est pas appropriée : Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	Concernant la présente demande internationale LES LABORATOIRES SERVIER a le droit de demander et d'obtenir un brevet en vertu :
VIII-2-1(ii)		du fait que LES LABORATOIRES SERVIER possède ce droit en qualité d'employeur de l'inventeur, LE DIGUARHER, Thierry
VIII-2-1(ii)		du fait que LES LABORATOIRES SERVIER possède ce droit en qualité d'employeur de l'inventeur, STARCK, Jérôme-Benoît
VIII-2-1(ii)		du fait que LES LABORATOIRES SERVIER possède ce droit en qualité d'employeur de l'inventeur, HENLIN, Jean-Michel
VIII-2-1(ii)		du fait que LES LABORATOIRES SERVIER possède ce droit en qualité d'employeur de l'inventeur, GENESTE, Olivier
VIII-2-1(ii)		du fait que LES LABORATOIRES SERVIER possède ce droit en qualité d'employeur de l'inventeur, DEPIL, Stéphane
VIII-2-1(ii)		du fait que LES LABORATOIRES SERVIER possède ce droit en qualité d'employeur de l'inventeur, LE TIRAN, Arnaud
VIII-2-1(ii)		du fait que LES LABORATOIRES SERVIER possède ce droit en qualité d'employeur de l'inventeur, DE NANTEUIL, Guillaume
VIII-2-1(ii)		du fait que LES LABORATOIRES SERVIER possède ce droit en qualité d'employeur de l'inventeur, CASARA, Patrick
VIII-2-1(ii)		du fait que LES LABORATOIRES SERVIER possède ce droit en qualité d'employeur de l'inventeur, HICKMAN, John

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

VIII-2-2	**Déclaration : Droit de demander et d'obtenir un brevet** Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet (règles 4.17.ii) et 51bis.1.a)ii)), dans le cas où la declaration selon la règle 4.17.iv) n'est pas appropriée : Nom (NOM DE FAMILLE, prénom) :	Concernant la présente demande internationale VERNALIS (R&D) Ltd a le droit de demander et d'obtenir un brevet en vertu :
VIII-2-2(ii)		du fait que VERNALIS (R&D) Ltd possède ce droit en qualité d'employeur de l'inventeur, DAVIDSON, James Edward Paul
VIII-2-2(ii)		du fait que VERNALIS (R&D) Ltd possède ce droit en qualité d'employeur de l'inventeur, MURRAY, James Brooke
VIII-2-2(ii)		du fait que VERNALIS (R&D) Ltd possède ce droit en qualité d'employeur de l'inventeur, GRAHAM, Christopher John
VIII-2-2(ii)		du fait que VERNALIS (R&D) Ltd possède ce droit en qualité d'employeur de l'inventeur, CHEN, I-Jen
VIII-2-2(ii)		du fait que VERNALIS (R&D) Ltd possède ce droit en qualité d'employeur de l'inventeur, NYERGES, Miklos

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

IX	Bordereau	Nombre de feuilles	Fichier(s) électronique(s) joint(s)
IX-1	Requête (y compris les feuilles pour déclaration)	10	✓
IX-2	Description	124	✓
IX-3	Revendications	12	✓
IX-4	Abrégé	1	✓
IX-5	Dessins	0	-
IX-7	TOTAL	147	
	Eléments joints	Document(s) papier joint(s)	Fichier(s) électronique(s) joint(s)
IX-8	Feuille de calcul des taxes	-	✓
IX-18	Support matériel PCT-SAFE	-	-
IX-20	**Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé**		
IX-21	**Langue de dépôt de la demande internationale**	français	
X-1	**Signature du déposant, du mandataire ou du représentant commun**	(PKCS7 Signature Digital)	
X-1-1	Nom :	LES LABORATOIRES SERVIER	
X-1-2	Nom du signataire	FR, LES LABORATOIRES SERVIER, Marie THOMAS	
X-1-3	Qualité (si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête)	(Demandeur)	

RÉSERVÉ À L'OFFICE RÉCEPTEUR

10-1	**Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale**	23 Janvier 2013 (23.01.2013)
10-2	**Dessins :**	
10-2-1	Reçus	
10-2-2	Non reçus	
10-3	**Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale :**	
10-4	**Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT**	
10-5	**Administration chargée de la recherche internationale**	ISA/EP
10-6	**Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche**	

55746

REQUÊTE PCT

Imprimé (original sous forme électronique)

RÉSERVÉ AU BUREAU INTERNATIONAL

11-1	**Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international**	

55746

PETITORIO PCT

Copia impresa (original en formato electrónico)

0	**Para uso de la oficina receptora únicamente**	
0-1	Solicitud Internacional Nº	PCT/FR2013/050136
0-2	Fecha de presentación internacional	23 de enero 2013 (23.01.2013)
0-3	Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud Internacional PCT"	RO/FR

0-4	**Formulario PCT/RO/Petitorio PCT 101**	
0-4-1	Preparado usando	PCT Online Filing Versión 3.5.000.232 MT/FOP 20020701/0.20.5.20
0-5	**Petición** El abajo firmante pide que la presente solicitud internacional sea tramitada con arreglo al Tratado de Cooperación en materia de Patentes	
0-6	**Oficina receptora (indicada por el solicitante)**	Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (Francia) (RO/FR)
0-7	**Referencia del expediente del solicitante o del agente**	55746
I	**Título de la invención**	NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN
II	**Solicitante**	
II-1	Esta persona es:	Solicitante únicamente
II-2	Solicitante para:	Todos los Estados designados
II-4	Nombre:	LES LABORATOIRES SERVIER
II-5	Dirección:	35, rue de Verdun 92284 SURESNES Francia
II-6	Estado de nacionalidad:	FR
II-7	Estado de domicilio:	FR
II-8	Nº de teléfono:	01 55 72 60 00
II-9	No de facsímil:	01 55 72 57 72
II-10	Dirección de correo-e:	marie.thomas@fr.netgrs.com
II-10(a)	Autorización de utilizar el correo-e Se autoriza a la Oficina receptora, la Administración de búsqueda internacional, la Oficina Internacional y la Administración de examen preliminar internacional a utilizar la dirección de correo-e que se indica para enviar notificaciones relativas a la presente solicitud internacional, si dichas oficinas así lo desean:	por correo electrónico exclusivamente (no se enviará ninguna notificación en papel)

PETITORIO PCT

Copia impresa (original en formato electrónico)

III-1	**Solicitante y/o inventor**	
III-1-1	Esta persona es:	Solicitante únicamente
III-1-2	Solicitante para:	Todos los Estados designados
III-1-4	Nombre:	VERNALIS (R&D) Ltd
III-1-5	Dirección:	Oakdene Court 613 Reading Road WINNERSH RG41 5UA Reino Unido
III-1-6	Estado de nacionalidad:	GB
III-1-7	Estado de domicilio:	GB
III-2	**Solicitante y/o inventor**	
III-2-1	Esta persona es:	Inventor únicamente
III-2-4	Nombre (APPELLIDO, Nombre):	LE DIGUARHER, Thierry
III-2-5	Dirección:	2, rue Jean de la Fontaine 92500 RUEIL MALMAISON Francia
III-3	**Solicitante y/o inventor**	
III-3-1	Esta persona es:	Inventor únicamente
III-3-4	Nombre (APPELLIDO, Nombre):	CASARA, Patrick
III-3-5	Dirección:	14 rue Jules Dajou 66000 PERPIGNAN Francia
III-4	**Solicitante y/o inventor**	
III-4-1	Esta persona es:	Inventor únicamente
III-4-4	Nombre (APPELLIDO, Nombre):	STARCK, Jérôme-Benoît
III-4-5	Dirección:	35, rue des Chailles 92500 RUEIL-MALMAISON Francia
III-5	**Solicitante y/o inventor**	
III-5-1	Esta persona es:	Inventor únicamente
III-5-4	Nombre (APPELLIDO, Nombre):	HENLIN, Jean-Michel
III-5-5	Dirección:	50, rue des Carrières 92150 SURESNES Francia
III-6	**Solicitante y/o inventor**	
III-6-1	Esta persona es:	Inventor únicamente
III-6-4	Nombre (APPELLIDO, Nombre):	DAVIDSON, James Edward Paul
III-6-5	Dirección:	2 Granta Terrace Great Shelford CAMBRIDGE Cambridgeshire CB22 5DJ Reino Unido

PETITORIO PCT

Copia impresa (original en formato electrónico)

III-7	**Solicitante y/o inventor**	
III-7-1	Esta persona es:	Inventor únicamente
III-7-4	Nombre (APPELLIDO, Nombre):	MURRAY, James Brooke
III-7-5	Dirección:	21 Parsonage Way LINTON Cambridgeshire CB21 4YL Reino Unido
III-8	**Solicitante y/o inventor**	
III-8-1	Esta persona es:	Inventor únicamente
III-8-4	Nombre (APPELLIDO, Nombre):	GRAHAM, Christopher John
III-8-5	Dirección:	30 Falmouth Street NEWMARKET Suffolk CB8 0LE Reino Unido
III-9	**Solicitante y/o inventor**	
III-9-1	Esta persona es:	Inventor únicamente
III-9-4	Nombre (APPELLIDO, Nombre):	CHEN, I-Jen
III-9-5	Dirección:	51 Natal Road CAMBRIDGE Cambridgeshire CB31 3NY Reino Unido
III-10	**Solicitante y/o inventor**	
III-10-1	Esta persona es:	Inventor únicamente
III-10-4	Nombre (APPELLIDO, Nombre):	GENESTE, Olivier
III-10-5	Dirección:	A 17, rue Crevel Duval 92500 RUEIL MALMAISON Francia
III-11	**Solicitante y/o inventor**	
III-11-1	Esta persona es:	Inventor únicamente
III-11-4	Nombre (APPELLIDO, Nombre):	HICKMAN, John
III-11-5	Dirección:	126 bd Pereire 75017 PARIS Francia
III-12	**Solicitante y/o inventor**	
III-12-1	Esta persona es:	Inventor únicamente
III-12-4	Nombre (APPELLIDO, Nombre):	DEPIL, Stéphane
III-12-5	Dirección:	14, rue Maurice Berteaux 92130 ISSY LES MOULINEAUX Francia

PETITORIO PCT

Copia impresa (original en formato electrónico)

III-13	**Solicitante y/o inventor**	
III-13-1	Esta persona es:	Inventor únicamente
III-13-4	Nombre (APPELLIDO, Nombre):	LE TIRAN, Arnaud
III-13-5	Dirección:	14 rue van Gogh 78290 CROISSY SUR SEINE Francia
III-14	**Solicitante y/o inventor**	
III-14-1	Esta persona es:	Inventor únicamente
III-14-4	Nombre (APPELLIDO, Nombre):	NYERGES, Miklos
III-14-5	Dirección:	14 Pincehegyi ut 2016 LEANYFALU Hungría
III-15	**Solicitante y/o inventor**	
III-15-1	Esta persona es:	Inventor únicamente
III-15-4	Nombre (APPELLIDO, Nombre):	DE NANTEUIL, Guillaume
III-15-5	Dirección:	12, rue du Chemin Vert 92150 SURESNES Francia
IV-1	**Agente o representante común; o dirección para la correspondencia** No se nombre/se haya nombrado ningún mandatario o representante común. Se debe utilizar la dirección para la correspondencia.	Dirección para la correspondencia
IV-1-1	Nombre:	LES LABORATOIRES SERVIER
IV-1-2	Dirección:	35 rue de Verdun 92284 SURESNES Francia
IV-1-3	N.º de teléfono	01 55 72 60 00
IV-1-4	N.º de fax	01 55 72 57 72
IV-1-5	Dirección de correo-e	marie.thomas@fr.netgrs.com
IV-1-5(a)	Autorización a utilizar el correo-e Se autoriza a la Oficina receptora, la Administración de búsqueda internacional, la Oficina Internacional y la Administración de examen preliminar internacional a utilizar la dirección de correo-e que se indica para enviar notificaciones relativas a la presente solicitud internacional, si dichas oficinas así lo desean:	por correo electrónico exclusivamente (no se enviará ninguna notificación en papel)
V	**DESIGNACIONES**	
V-1	**Según la Regla 4.9.(a), la presentación de este petitorio constituye la designación de todos los Estados contratantes vinculados por el PCT en la fecha de presentación internacional a efectos de todo tipo de protección disponible y, cuando proceda, de la concesión tanto de patentes regionales como de patentes nacionales.**	

PETITORIO PCT

Copia impresa (original en formato electrónico)

VI-1	**Reivindicación de la prioridad de una solicitud nacional anterior**	
VI-1-1	Fecha de presentación	24 de enero 2012 (24.01.2012)
VI-1-2	Número	1200193
VI-1-3	País	FR
VI-2	**Petitorio, solicitud anterior** Se ruega a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la o las solicitudes anteriores indicadas *supra* como Punto(s):	VI-1
VI-3	**Incorporación por referencia:** cuando un elemento de la solicitud internacional mencionado en el Artículo 11.1)iii)d) o e) o una parte de la descripción, de las reivindicaciones o de los dibujos mencionada en la Regla 20.5.a) no está contenido en otro lugar en esta solicitud internacional pero figura íntegramente en una solicitud anterior cuya prioridad se reivindica en la fecha en la que uno o varios elementos mencionados en el Artículo 11.1)iii) fueron recibidos inicialmente por la Oficina receptora, ese elemento o esa parte, a reserva de confirmación según la Regla 20.6, se incorporará por referencia en esta solicitud internacional a los efectos de la Regla 20.6.	
VII-1	**Administración encargada de la búsqueda internacional elegida**	Oficina Europea de Patentes (OEP) (ISA/EP)
VII-2	**Reivindicación de la prioridad de una solicitud nacional anterior**	
VII-2-1	Fecha de presentación	24 de enero 2012 (24.01.2012)
VII-2-2	Número de solicitud	1200193
VII-2-3	País (u Oficina regional)	FR
VII-2-6	Se ruega a la Oficina receptora que prepare y remita a la administración encargada de la búsqueda internacional (Regla 12bis.1.c)):	Una copia de los resultados de la búsqueda anterior Una copia de la solicitud anterior Una copia de los documentos mencionados en los resultados de la búsqueda anterior

VIII	Declaraciones	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración sobre la identidad del inventor	–	
VIII-2	Declaración sobre el derecho de los solicitantes, en la fecha de presentación internacional, para solicitar y que les sea concedida una patente	2	
VIII-3	Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior	–	
VIII-4	Declaración sobre la calidad de inventor (solo para fines de la designación de los Estados Unidos de América)	–	
VIII-5	Declaración sobre las divulgaciones no perjudiciales o las excepciones a la falta de novedad	–	

VIII-2-1	**Declaración: Derecho para solicitar y que sea concedida una patente** Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, para solicitar y que le sea concedida una patente (Reglas 4.17.ii) y 51*bis*.1.a)ii)), en caso de que no proceda la declaración según la Regla 4.17.iv): Nombre (APPELLIDO, Nombre):	Con respecto a la presente solicitud internacional LES LABORATOIRES SERVIER tiene el derecho para solicitar y que le sea concedida una patente en virtud:
VIII-2-1(ii)		del hecho de que LES LABORATOIRES SERVIER posee ese derecho en su calidad de empleador del inventor LE DIGUARHER, Thierry
VIII-2-1(ii)		del hecho de que LES LABORATOIRES SERVIER posee ese derecho en su calidad de empleador del inventor STARCK, Jérôme-Benoît
VIII-2-1(ii)		del hecho de que LES LABORATOIRES SERVIER posee ese derecho en su calidad de empleador del inventor HENLIN, Jean-Michel
VIII-2-1(ii)		del hecho de que LES LABORATOIRES SERVIER posee ese derecho en su calidad de empleador del inventor GENESTE, Olivier
VIII-2-1(ii)		del hecho de que LES LABORATOIRES SERVIER posee ese derecho en su calidad de empleador del inventor DEPIL, Stéphane
VIII-2-1(ii)		del hecho de que LES LABORATOIRES SERVIER posee ese derecho en su calidad de empleador del inventor LE TIRAN, Arnaud
VIII-2-1(ii)		del hecho de que LES LABORATOIRES SERVIER posee ese derecho en su calidad de empleador del inventor DE NANTEUIL, Guillaume
VIII-2-1(ii)		del hecho de que LES LABORATOIRES SERVIER posee ese derecho en su calidad de empleador del inventor CASARA, Patrick
VIII-2-1(ii)		del hecho de que LES LABORATOIRES SERVIER posee ese derecho en su calidad de empleador del inventor HICKMAN, John

PETITORIO PCT

Copia impresa (original en formato electrónico)

VIII-2-2	**Declaración: Derecho para solicitar y que sea concedida una patente** Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, para solicitar y que le sea concedida una patente (Reglas 4.17.ii) y 51*bis*.1.a)ii)), en caso de que no proceda la declaración según la Regla 4.17.iv): Nombre (APPELLIDO, Nombre):	Con respecto a la presente solicitud internacional VERNALIS (R&D) Ltd tiene el derecho para solicitar y que le sea concedida una patente en virtud:
VIII-2-2(ii)		del hecho de que VERNALIS (R&D) Ltd posee ese derecho en su calidad de empleador del inventor DAVIDSON, James Edward Paul
VIII-2-2(ii)		del hecho de que VERNALIS (R&D) Ltd posee ese derecho en su calidad de empleador del inventor MURRAY, James Brooke
VIII-2-2(ii)		del hecho de que VERNALIS (R&D) Ltd posee ese derecho en su calidad de empleador del inventor GRAHAM, Christopher John
VIII-2-2(ii)		del hecho de que VERNALIS (R&D) Ltd posee ese derecho en su calidad de empleador del inventor CHEN, I-Jen
VIII-2-2(ii)		del hecho de que VERNALIS (R&D) Ltd posee ese derecho en su calidad de empleador del inventor NYERGES, Miklos

95

PETITORIO PCT

Copia impresa (original en formato electrónico)

IX	Lista de verificación	número de hojas	fichero(s) electrónico(s) adjunto(s)
IX-1	Petitorio (incluidas las hojas de declaración)	10	✓
IX-2	Descripción	124	✓
IX-3	Reivindicaciones	12	✓
IX-4	Resumen	1	✓
IX-5	Dibujos	0	✓
IX-7	TOTAL	147	
	Elementos de acompañamiento	documento(s) en papel adjunto(s)	fichero(s) electrónico(s) adjunto(s)
IX-8	Hoja de cálculo de tasas	-	✓
IX-18	Soporte físico PCT-SAFE	-	-
IX-20	**Figura de los dibujos que debe acompañar el resumen**		
IX-21	**Idioma de presentación de la solicitud internacional**	Francés	
X-1	**Firma del solicitante, del mandatario o del representante común**	(PKCS7 Firma electrónica)	
X-1-1	Nombre	LES LABORATOIRES SERVIER	
X-1-2	Nombre del firmante	FR, LES LABORATOIRES SERVIER, Marie THOMAS	
X-1-3	Calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)	(Solicitante)	

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA ÚNICAMENTE

10-1	**Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional**	23 de enero de 2013 (23.01.2013)
10-2	**Dibujos:**	
10-2-1	Recibido	
10-2-2	No recibido	
10-3	**Fecha efectiva de recepción, rectificada en razón de la recepción ulterior, pero dentro del plazo, de documentos o de dibujos que completan la pretendida solicitud internacional**	
10-4	**Fecha de recepción, dentro del plazo, de las correcciones requeridas según el Artículo 11(2) del PCT**	
10-5	**Administración encargada de la búsqueda internacional**	ISA/EP
10-6	**Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda**	

PETITORIO PCT

Copia impresa (original en formato electrónico)

PARA USO DE LA OFICINA INTERNACIONAL ÚNICAMENTE

11-1	**Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional**	

ANEXO No. 7

COPIA DE LA PUBLICACION DE LA OMPI EN FRANCES Y ESPAÑOL

NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
1 août 2013 (01.08.2013)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2013/110890 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/00 (2006.01) *A61K 31/436* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2013/050136

(22) Date de dépôt international :
23 janvier 2013 (23.01.2013)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1200193 24 janvier 2012 (24.01.2012) FR

(71) Déposants : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 35 rue de Verdun, F-92284 Suresnes (FR). **VERNALIS (R&D) LTD** [GB/GB]; Oakdene Court, 613 Reading Road, Winnersh RG41 5UA (GB).

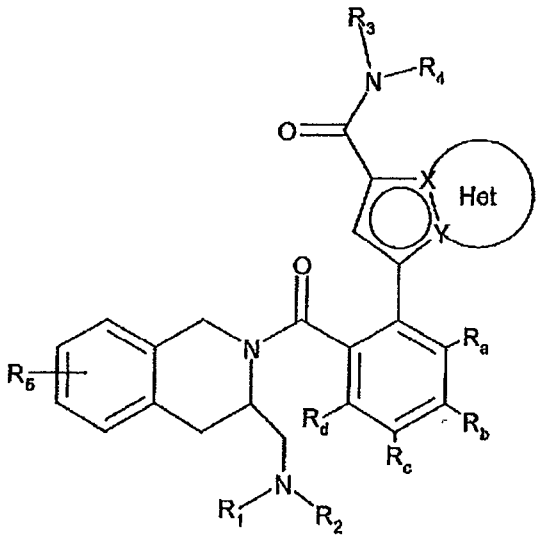
(72) Inventeurs : **LE DIGUARHER, Thierry**; 2, rue Jean de la Fontaine, F-92500 Rueil Malmaison (FR). **CASARA, Patrick**; 14 rue Jules Dajou, F-66000 Perpignan (FR). **STARCK, Jérôme-Benoît**; 35, rue des Chailles, F-92500 Rueil-malmaison (FR). **HENLIN, Jean-Michel**; 50, rue des Carrières, F-92150 Suresnes (FR). **DAVIDSON, James Edward Paul**; 2 Granta Terrace, Great Shelford, Cambridge Cambridgeshire CB22 5DJ (GB). **MURRAY, James Brooke**; 21 Parsonage Way, Linton Cambridgeshire CB21 4YL (GB). **GRAHAM, Christopher John**; 30 Falmouth Street, Newmarket Suffolk CB8 0LE (GB). **CHEN, I-Jen**; 51 Natal Road, Cambridge Cambridgeshire CB1 3NY (GB). **GENESTE, Olivier**; A, 17, rue Crevel Duval, F-92500 Rueil Malmaison (FR). **HICKMAN, John**; 126 bd Pereire, F-75017 Paris (FR). **DEPIL, Stéphane**; 14, rue Maurice Berteaux, F-92130 Issy Les Moulineaux (FR). **LE TIRAN, Arnaud**; 14 rue Van Gogh, F-78290 Croissy Sur Seine (FR). **NYERGES, Miklos**; 14 Pincehegyi ut, H-2016 Leanyfalu (HU). **DE NANTEUIL, Guillaume**; 12, rue du Chemin Vert, F-92150 Suresnes (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : NEW INDOLIZINE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES D'INDOLIZINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(I)

(57) Abstract : Compounds of formula (I) wherein Ra, Rb, Rc, Rd, R1, R2, R3, R4, R5; X, Y and Het are as defined in the description.

(57) Abrégé : Composés de formule (I) dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R1, R2, R3, R4, R5; X, Y et Het sont tels que définis dans la description.

WO 2013/110890 A1

(84) **États désignés** *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

— *relative au droit du déposant de demander et d'obtenir un brevet (règle 4.17.ii))*

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

NOUVEAUX DERIVES D'INDOLIZINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'indolizine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont nouveaux et présentent des caractéristiques pharmacologiques très intéressantes dans le domaine de l'apoptose et de la cancérologie.

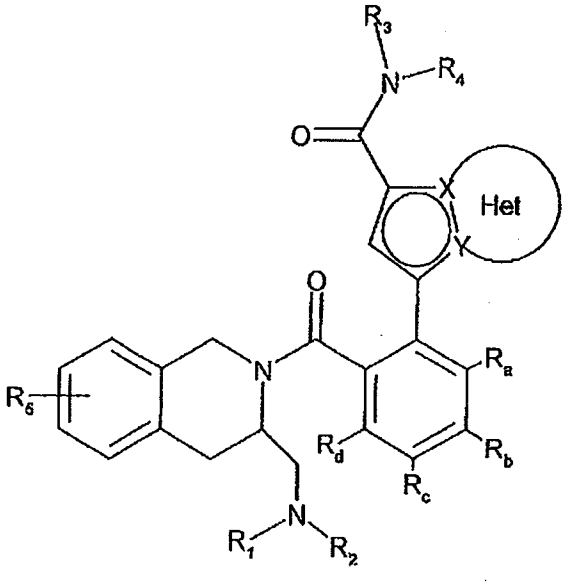
L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est un processus physiologique crucial pour le développement embryonnaire et le maintien de l'homéostasie tissulaire.
La mort cellulaire de type apoptotique fait intervenir des changements morphologiques, tels que la condensation du noyau, la fragmentation de l'ADN, ainsi que des phénomènes biochimiques, tels que l'activation des caspases qui vont dégrader des composants structuraux clés de la cellule pour induire son désassemblage et sa mort. La régulation du processus d'apoptose est complexe et implique l'activation ou la répression de plusieurs voies de signalisation intracellulaire (Cory S. et al., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).
Des dérégulations de l'apoptose sont impliquées dans certaines pathologies. Une apoptose accrue est liée aux maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et l'ischémie. Inversement, des déficiences dans l'exécution de l'apoptose jouent un rôle important dans le développement des cancers et leur chimiorésistance, des maladies auto-immunes, des maladies inflammatoires et des infections virales. Ainsi, l'échappement à l'apoptose fait partie des signatures phénotypiques du cancer (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70).

Les protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2 sont associées à de nombreuses pathologies. L'implication des protéines de la famille Bcl-2 est décrite dans de nombreux types de cancer, tel que le cancer colorectal, le cancer du sein, le cancer du poumon à petites cellules, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la vessie, le cancer

de l'ovaire, le cancer de la prostate, la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome folliculaire, le myélome, le cancer de la prostate... La surexpression des protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2 est impliquée dans la tumorogenèse, dans la résistance à la chimiothérapie et dans le pronostique clinique des patients atteints de cancer. Il existe donc un besoin thérapeutique de composés inhibant l'activité anti-apoptotique des protéines de la famille Bcl-2.

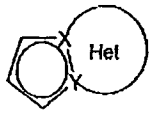
Les composés de la présente invention outre leur nouveauté, présentent des propriétés pro-apoptotiques permettant de les utiliser dans les pathologies impliquant un défaut d'apoptose, comme par exemple dans le traitement du cancer, des maladies immunitaires et auto-immunes.

La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- X et Y représentent un atome de carbone ou un atome d'azote, étant entendu qu'ils ne peuvent représenter simultanément deux atomes de carbone ou deux atomes d'azote,
- la partie Het du groupe 

représente un cycle éventuellement

substitué, aromatique ou non, constitué de 5, 6 ou 7 chaînons, et pouvant contenir, en plus de l'azote représenté par X ou par Y, un à 3 hétéroatomes choisis indépendamment parmi oxygène, soufre et azote, étant entendu que l'azote en question peut être substitué par un groupement représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou un groupement –C(O)-O-Alk dans lequel Alk est un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

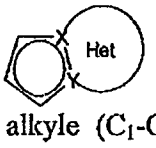
- R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
  ou bien R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycloalkyle constitué de 4 à 7 chaînons et pouvant contenir, en plus de l'atome d'azote, un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre, SO_2 et NR dans lequel R représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement (C_1-C_6)alkylsulfonyl, un groupement polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupement –C(O)-O-Alk dans lequel Alk est un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- R_3 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkényle (C_2-C_6), alkynyle (C_2-C_6), cycloalkyle, cycloalkyl(C_4-C_{10})alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle,
- R_4 représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- R_5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,
- R_a, R_b, R_c et R_d représentent indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupe hydroxy, un groupement polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupe trifluorométhoxy, ou bien les substituants de l'un des couples (R_a,R_b), (R_b,R_c) ou (R_c,R_d) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle constitué de 5 à 7 chaînons, pouvant contenir de un à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote, étant entendu que l'azote en question peut être substitué par un groupement représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou un groupement –C(O)-O-Alk dans lequel Alk est un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, étant aussi entendu qu'un ou

plusieurs atomes de carbone du cycle précédemment défini peut(vent) être deutéré(s),

étant entendu que :

- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphtyle, biphényle ou indényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement mono ou bi-cyclique constitué de 5 à 10 chaînons, possédant au moins une partie aromatique, et contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote,
- par "cycloalkyle", on entend tout groupement carbocyclique non aromatique, mono ou bi-cyclique, contenant 4 à 10 chaînons

les groupements alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, spiro (C_3-C_6), alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, (C_1-C_6)alkyl-S-, hydroxy, oxo (ou *N*-oxide le cas échéant), nitro, cyano, -COOR', NR'R'', polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trifluorométhoxy, (C_1-C_6)alkylsulfonyl ou halogène, étant entendu que R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

la partie Het du groupe 

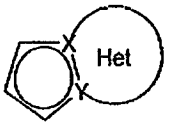
défini ci-dessus pouvant être substituée par un groupement choisi parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, $NR_1'R_1''$, ou halogène, étant entendu que R_1' et R_1'' ont les mêmes définitions que les groupes R' et R'' mentionnés précédemment,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

De manière avantageuse, le groupe :



représente l'un des groupements suivants : 5,6,7,8-tétrahydroindolizine éventuellement substitué par un hydroxy, indolizine, 1,2,3,4-tétrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine, 3,4-dihydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2(1*H*)-carboxylate de *tert*-butyle, 3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine, 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine éventuellement substitué par un hydroxy, 6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azépine ou pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine.

Dans les composés préférés de l'invention, R_1 et R_2 représentent chacun un groupement alkyle éventuellement substitué par un méthoxy, ou bien R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle choisi parmi les groupes suivants : morpholine éventuellement substituée par un ou plusieurs alkyle(s) (C_1-C_6) linéaire(s) ou ramifié(s), oxidomorpholine, thiomorpholine 1,1-dioxide, 1,4-oxazépane, 3-méthoxypyrrolidine, 3,3-difluoropyrrolidine, 3-méthoxyazétidine, 3-fluoroazétidine, oxopipérazine ou pipérazine, les deux derniers groupes étant substitués par un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou méthylsulfonyl.

De manière préférentielle, R_a et R_d représentent chacun un atome d'hydrogène et (R_b,R_c) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupe 1,3-dioxolane dans lequel un des atomes de carbone est optionnellement deutéré, un groupe 1,4-dioxane, un groupe 1,4-dioxépane, ou bien R_a, R_c et R_d représentent chacun un atome d'hydrogène et R_b représente un halogène, un méthyle, un méthoxy, un éthoxy, un trifluorométhyle ou un trifluorométhoxy.

Le groupement R_4 préféré est un 4-hydroxyphényle, 3-fluoro-4-hydroxyphényle ou 5-hydroxypyrimidine.

Dans les composés préférés, R_3 représente un groupement choisi parmi phényle, indole,

indoline, 1,2,3,4-tétrahydroquinoline, 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine, indane, 1*H*-indazole, 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine, pyrimidine, cyclobutylméthyle, cyclopropylméthyle, 1*H*-pyrazole, pyridine, pyridazine, ces groupements comportant éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cyano ou alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Les composés préférés de l'invention sont listés ci-dessous :

- *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-3-{2,2-dideutério-6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide,
- *N*-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinyl méthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-1-indolizine carboxamide,
- 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-

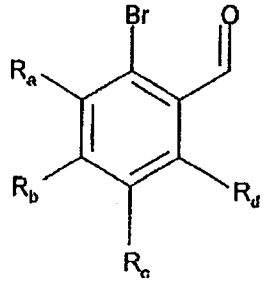
1-indolizine carboxamide,

- 6-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]phényl}-*N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide,
- 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide,
- *N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide,
- 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide,
- 6-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide,
- *N*-(3-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I)

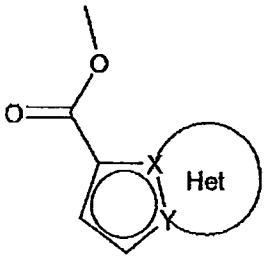
caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle R_a, R_b, R_c et R_d sont tels que définis dans la formule (I),

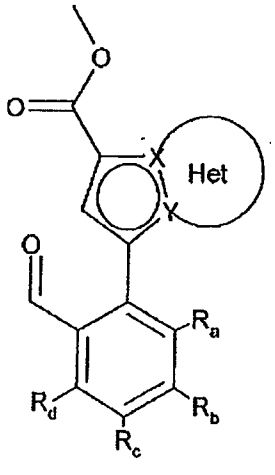
composé de formule (II) qui est soumis à une réaction de Heck, en milieu aqueux ou organique, en présence d'un catalyseur au palladium, d'une base, d'une phosphine et du composé de formule (III) :



(III)

dans laquelle les groupements X, Y et Het sont tels que définis dans la formule (I),

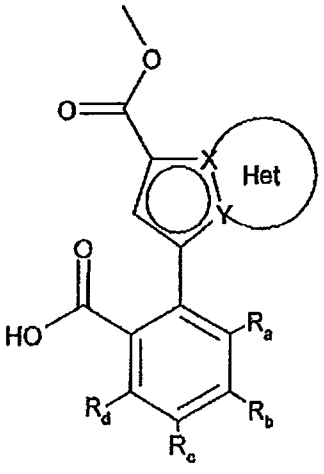
pour obtenir le composé de formule (IV) :



(IV)

dans laquelle R_a, R_b, R_c, R_d, X, Y et Het sont tels que définis dans la formule (I),

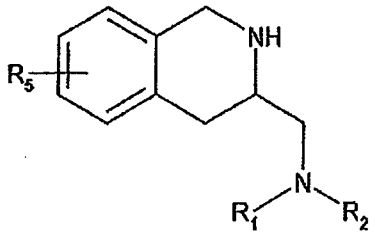
composé de formule (IV) dont la fonction aldéhyde est oxydée en acide carboxylique pour former le composé de formule (V) :



(V)

dans laquelle R_a, R_b, R_c, R_d, X, Y et Het sont tels que définis dans la formule (I),

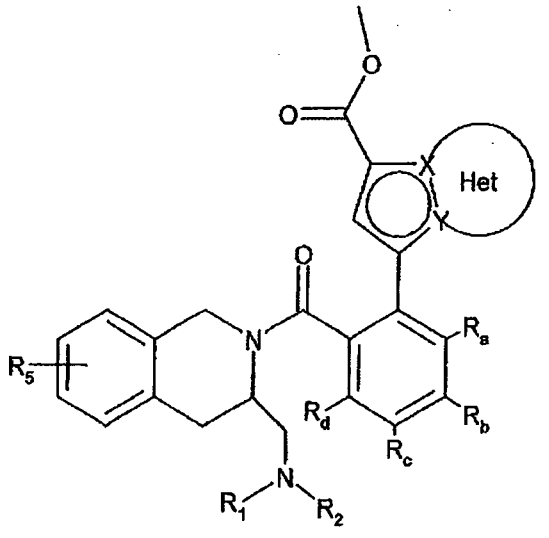
composé de formule (V) qui subit ensuite un couplage peptidique avec un composé de formule (VI) :



(VI)

dans laquelle R_1, R_2, et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (VII) :



(VII)

dans laquelle R_a, R_b, R_c, R_d, R_1, R_2, R_5, X, Y et Het sont tels que définis dans la formule (I),

composé de formule (VII) dont la fonction ester est hydrolysée pour conduire à l'acide carboxylique ou au carboxylate correspondant, lequel peut être converti en un dérivé d'acide tel que le chlorure d'acyle ou l'anhydride correspondant, avant d'être couplé avec une amine NHR_3R_4, dans laquelle R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I),

composé de formule (I) qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation,

étant entendu qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, certains groupements (hydroxy, amino...) des réactifs ou intermédiaires de synthèse peuvent être protégés puis déprotégés pour les besoins de la synthèse.

Plus particulièrement, lorsque l'un des groupements R_3 ou R_4 de l'amine NHR_3R_4 est substitué par une fonction hydroxy, cette dernière peut être préalablement soumise à une réaction de protection avant tout couplage avec l'acide carboxylique du composé de formule (VII), ou avec l'un des dérivés d'acide correspondant, le composé de formule (I) protégé résultant subit ensuite une réaction de déprotection, puis est éventuellement converti en l'un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formules (II), (III), (VI), ainsi que l'amine NHR_3R_4, sont soit commerciaux, soit accessibles à l'homme du métier par des réactions chimiques classiques et décrites dans la littérature.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a montré qu'ils possédaient des propriétés pro-apoptotiques. La capacité à réactiver le processus apoptotique dans les cellules cancéreuses représente un intérêt thérapeutique majeur dans le traitement des cancers, des maladies immunitaires et auto-immunes.

Plus particulièrement, les composés selon l'invention seront utiles dans le traitement des cancers chimio ou radiorésistants, ainsi que dans les hémopathies malignes et le cancer du poumon à petites cellules.
Parmi les traitements des cancers envisagés on peut citer, sans s'y limiter, des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes folliculaires, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la

nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,01 mg et 1 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Par ailleurs, la présente invention concerne également l'association d'un composé de formule (I) avec un agent anticancéreux choisi parmi les agents génotoxiques, les poisons mitotiques, les anti-métabolites, les inhibiteurs du protéasome, les inhibiteurs de kinase, ou les anticorps, ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant ce type d'association et leur utilisation pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement du cancer.

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés en association avec une radiothérapie dans le traitement du cancer.

Les Préparations et Exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Préparation 1 : Acide 6-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

Stade A : Acide 1-formyl-2-pipéridine carboxylique

A une solution de 40 g d'un mélange racémique d'acide 2-pipéridine carboxylique (0,310 mmol) dans 300 mL d'acide formique placée à 0°C, on ajoute goutte à goutte 200 mL (2,15 mmol) d'anhydride acétique. L'ensemble est ensuite agité à température ambiante durant une nuit. Puis, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C, hydrolysé par l'addition de 250 mL d'eau, et agité pendant une demi-heure à 0°C avant d'être concentré à sec. L'huile ainsi obtenue est reprise dans 200 mL de méthanol puis concentrée à sec. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile avec un rendement de 98%. Il est utilisé directement, sans autre purification, pour l'étape suivante.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 13.0 (m, 1H OH) ; 8.0-8.05 (2s, 1H aldéhyde) ; 4.9-4.5 (2d, 1H α de N et COOH) ; 4.1-2.6 (m, 2H en α du N); 2.2-1.2 (m, 6H pipéridine).

IR : ν : -OH : 2000-3000 cm^{-1} acide ; ν : >C=O 1703 cm^{-1} bande large.

<u>Stade B</u> : 5,6,7,8-Tétrahydro-1-indolizine carboxylate de méthyle

A une solution de 10 g d'acide carboxylique obtenu au Stade A (63,6 mmol) dans 65 mL de dichloroéthane sont ajoutés successivement 13,4 g de chlorure de tosyle (70,4 mmol), 11,5 mL de 2-chloroacrylate de méthyle (113,5 mmol), puis, au goutte à goutte, 17,8 mL de *N,N,N*-triéthylamine (127,2 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 1h30. On se place ensuite à température ambiante, puis on ajoute 5 mL de 2-chloroacrylate de méthyle (48,9 mmol) et, au goutte à goutte, 9 mL de *N,N,N*-triéthylamine (64 mmol). L'ensemble est chauffé au reflux pendant une nuit.

Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec du chlorure de méthylène, lavé successivement avec une solution HCl 1N, une solution saturée de $NaHCO_3$, puis une solution saturée de NaCl jusqu'à obtenir un pH neutre. La phase organique est alors séchée sur $MgSO_4$, filtrée, concentrée à sec, et purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient heptane/ AcOEt). On obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; $CDCl_3$; 300°K) : 6.55-6.40 (d, 2H, tétrahydroindolizine) ; 3.91 (t, 3H méthyl ester); 3.78 (s, 3H tétrahydroindolizine); 3.08 (t, 2H, tétrahydroindolizine); 1.95-1.85 (m, 4H, tétrahydroindolizine)

IR : ν :>C=O 1692 cm^{-1} ester

<u>Stade C</u> : 3-(6-Formyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxylate de méthyle

A une solution de 6,4 g de l'ester obtenu au Stade B (35,7 mmol) dans 12 mL de *N,N*-diméthylacétamide, on ajoute successivement 12,3g de 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde (53,6 mmol), 7 g d'acétate de potassium (71,4 mmol), puis l'ensemble est agité sous argon pendant 20 minutes. On ajoute alors 1,3 g de catalyseur au palladium $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1,8 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 130°C pendant une heure avant d'y ajouter 139 µL d'H_2O. Le chauffage est maintenu à cette même température pendant la nuit. On laisse le milieu revenir à température ambiante, puis on le dilue avec de l'AcOEt. On ajoute du noir animal (2 g par g de produit) et l'ensemble est agité à température ambiante pendant 1 heure, puis filtré. La phase organique est alors lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec. Le produit brut

ainsi obtenu est purifié sur gel de silice (gradient heptane/ ACOEt). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN^{1}H : δ :(400 MHz ; dmso-d6 ; 353°K) : 9.65 (s, 1H, H aldéhyde) ; 7.3-7.15 (2s, 2H, H aromatiques) ; 6.45 (s, 1H tétrahydroindolizine) ; 6.20 (s, 2H méthylènedioxy); 3.70 (s, 3H méthyl ester) ; 3.5-4.0 (m, 2H tétrahydroindolizine) ; 3.05 (m, 2H tétrahydroindolizine) ; 1.85 (m, 4H tétrahydroindolizine)

IR : ν : >C=O 1695 cm^{-1} ester; ν : >C=O 1674 cm^{-1}

Stade D : ***Acide 6-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique***

On prépare une solution contenant 3,37 g du composé obtenu au Stade C (10,3 mmol) dans 9,3 mL d'acétone et 8,8 mL (80,24 mmol) de 2-méthyl-2-butène, laquelle est placée à 0°C. On ajoute, goutte à goutte, 9,3 mL d'une solution aqueuse contenant un mélange de 3,3 g de $NaClO_2$ (36,05 mmol) et de 3,6 g de Na_2PO_4 (25,75 mmol). L'ensemble est ensuite agité à température ambiante durant 7 heures. Puis, le milieu réactionnel est concentré pour éliminer l'acétone. Le solide alors obtenu est filtré, lavé à l'eau puis séché sous vide à 40°C pendant une nuit. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide, qui est utilisé pour la suite sans autre purification.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 12.10 (m, 1H, H acide carboxylique) ; 7.40-6.88 (2s, 2H, H aromatiques) ; 6.20 (s, 1H, H tétrahydroindolizine) ; 6.18 (s, 2H, H méthylènedioxy); 3.70 (s, 3H, méthyl ester) ; 3.55 (t, 2H tétrahydroindolizine) ; 3.00 (t, 2H tétrahydroindolizine) ; 1.80 (m, 4H, H tétrahydroindolizine)

IR : ν : -OH : 3000-2000 cm^{-1} acide ; ν : >C=O 1686-1676 cm^{-1} ester+acide ; ν : >C=C< 1608 cm^{-1}

Préparation 2 : Acide 4-bromo-2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2,4-dibromobenzaldéhyde. On obtient un mélange de deux régioisomères qui sont séparés par chromatographie.

Préparation 3 : Acide 4-chloro-2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde.

Préparation 4 : Acide 4-fluoro-2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-fluorobenzaldéhyde.

Préparation 5 : Acide 8-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,5-benzodioxépine-7-carboxylique

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 8-bromo-3,4-dihydro-2*H*-1,5-benzodioxépine-7-carbaldéhyde.

Préparation 6 : Acide 4-méthoxy-2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde.

Préparation 7 : Acide 7-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carboxylique

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 7-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carbaldéhyde.

Préparation 8 : Acide 4-éthoxy-2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-éthoxybenzaldéhyde.

Préparation 9 : Acide 2,2-dideutério-6-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

Stade A : 2,2-Dideutério-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde

A une solution de 30 g de 3,4-dihydroxybenzaldéhyde (217 mmol) dans 110 mL de DMF anhydre, on ajoute successivement 114 g de carbonate de césium (347 mmol) et 22 mL de chlorure de méthylène dideutéré (347 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant une nuit. Après filtration sur célite de l'insoluble, le filtrat résiduel est ensuite hydrolysé par addition de 200 mL d'eau, puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont alors regroupées, lavées avec une solution saturée de LiCl, puis séchées sur $MgSO_4$. Après concentration à sec, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient éther de pétrole / AcOEt). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide.

RMN^{1}H: δ : (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 9.8 (s, 1H, H aldéhyde) ; 7.4-6.95 (m, 3H, H aromatiques)

IR : ν : C=O aldéhyde :1670 cm^{-1}

Stade B : 6-Bromo-2,2-dideutério-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde

A une solution de 10 g du composé obtenu au Stade A (65,7 mmol) dans 100 mL de méthanol refroidie à 0°C, on ajoute au goutte à goutte 3,7 mL d'une solution de brome (1.1 équivalent molaire) dans 10 mL de méthanol. L'ensemble est ensuite agité à température ambiante durant une nuit. Le milieu réactionnel est concentré à sec, puis repris avec de l'eau. Après agitation, le solide résultant est alors filtré puis séché.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 10.2 (s, 1H, H aldéhyde) ; 7.4 (s, 1H, H aromatique); 7.05 (s, 1H, H aromatique)

IR : ν : C=O aldéhyde : 1670 cm^{-1} ; C=C aromatiques :1611 cm^{-1}

Stade C : Acide 2,2-dideutério-6-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

On procède selon le protocole décrit aux Stades C et D de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 6-bromo-2,2-dideutério-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde.

Préparation 10 : Acide 2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyl]-4-(trifluorométhyl)benzoïque

On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-(trifluorométhyl)benzaldéhyde.

Préparation 11 : Acide 2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyl]-4-(trifluorométhoxy)benzoïque

On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-(trifluorométhoxy)benzaldéhyde.

Préparation 12 : Acide 2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyl]benzoïque

On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromobenzaldéhyde.

Préparation 13 : Acide 6-[1-(méthoxycarbonyl)-3-indolizinyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

Stade A : Bromure de 1-(carboxyméthyl)-1,2-dihydropyridinium

A une solution de 16,2 mL de pyridine (200 mmol) dans 120 mL d'acétate d'éthyle, on ajoute par portions 27,8 g (200 mmoles) d'acide bromoacétique. L'ensemble est ensuite agité à température ambiante pendant une nuit. Le précipité ainsi obtenu est filtré, puis lavé avec de l'actétate d'éthyle froid. Après séchage, on obtient le produit du titre sous la forme d'une poudre qui est utilisée directement pour l'étape suivante.

RMN ^{1}H: δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 9.15 (d, 2H, H aromatiques pyridine)) ; 8.7 (t, 1H, H aromatique) ; 8.25 (t, 2H, H aromatique); 5.65 (s, 2H, H CH_2COOH)
IR : ν : C=O : 1732 cm^{-1} ; -OH acide : 2800 cm^{-1}

Stade B : 1-Indolizinecarboxylate de méthyle

A une suspension de 6,55 g du sel de pyridinium obtenu au Stade A (30 mmol) dans 240 mL de toluène, on ajoute successivement 16,7 mL d'acrylate de méthyle (150 mmol), 4,2 mL de triéthylamine (30 mmol), puis par portions 20,9g de MnO_2 (240 mmol). L'ensemble est ensuite chauffé à 90°C durant 3 h. Après refroisissement, le milieu réactionnel est filtré sur un gâteau de célite et concentré à sec. Le produit du titre est alors isolé par purification sur gel de silice (gradient heptane / AcOEt : 0-10%) sous la forme d'une huile qui cristallise à froid.

RMN ^{1}H: δ (300 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 8.5 (d, 1H, H indolizine) ; 8.05 (d, 1H, H indolizine); 7.6 (s, 1H, H indolizine); 7.15 (m, 2H, H indolizine); 6.85 (m, 1H, H indolizine); 4.25 (q, 2H, $-C(O)CH_2CH_3$); 1.35 (t, 3H, $-C(O)CH_2CH_3$)
IR : ν : C=O ester : 1675 cm^{-1} ; C=C aromatiques : 1634 cm^{-1}

Stade C : Acide 6-[1-(méthoxycarbonyl)-3-indolizinyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

On procède selon le protocole décrit aux Stades C et D de la Préparation 1.

Préparation 14 : Acide 4-chloro-2-[1-(méthoxycarbonyl)-3-indolizinyl]benzoïque

On forme la 1-indolizinecarboxylate de méthyle selon le procédé décrit aux Stades A et B de la Préparation 13. Le produit du titre est ensuite obtenu suivant le protocole décrit aux Stades C et D de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde.

Préparation 15 : Acide 7-[1-(méthoxycarbonyl)-3-indolizinyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carboxylique

On forme la 1-indolizinecarboxylate de méthyle selon le procédé décrit aux Stades A et B de la Préparation 13. Le produit du titre est ensuite obtenu suivant le protocole décrit aux Stades C et D de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-

carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 7-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carbaldéhyde.

Préparation 16 : Acide 4-méthoxy-2-[1-(méthoxycarbonyl)-3-indolizinyl]benzoïque

On forme la 1-indolizinecarboxylate de méthyle selon le procédé décrit aux Stades A et B de la Préparation 13. Le produit du titre est ensuite obtenu suivant le protocole décrit aux Stades C et D de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde.

Préparation 17 : Acide 6-[2-(*tert*-butoxycarbonyl)-8-(méthoxycarbonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

Stade A : 4-Formyl-1,3-pipérazinedicarboxylate de 1-tert-butyle et de 3-méthyle

A une solution de pentafluorophénol dans 520 mL d'éther anhydre placée à 0°C, on ajoute successivement 49 g d'1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)-carbodiimide (286 mmol) par portions et 12 mL d'acide formique (312 mmol). L'ensemble est agité à température ambiante pendant 2h. On ajoute ensuite un mélange de 32 g de 1,3-pipérazinedicarboxylate de 1-*tert*-butyle et de 3-méthyle (130 mmol) et de 18 mL de triéthylamine (130 mmol) en solution dans 520 mL de CH_2Cl_2. L'ensemble est agité pendant une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse de HCl, 1N et extrait avec du CH_2Cl_2. Les phases organiques sont alors regroupées, puis lavées avec une solution aqueuse de $NaHCO_3$ saturée, puis avec une solution aqueuse de NaCl saturée jusqu'à neutralité. Après séchage sur $MgSO_4$, filtration et concentration à sec, on isole le produit par chromatographie sur gel de silice (gradient éther de pétrole / AcOEt : 0-30%). On obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

IR : ν : C=O : 1674-1745 cm^{-1}

m/z ($C_{12}H_{20}N_2O_5$): 272.1(M+); 295.121 $(M+Na)^+$; 567.253 $(2M+Na)^+$

Stade B : 4-(tert-Butoxycarbonyl)-1-formyl-2-pipérazinecarboxylate de lithium

A une solution de 28 g du composé obtenu au Stade A (103 mmol) dans 515 mL de dioxane, on ajoute 4,8 g de LiOH (113 mmol) en solution dans 100 mL d'H_2O. L'ensemble

est agité à température ambiante durant 4 h. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec, puis co-évaporé plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide et est utilisé directement pour l'étape suivante de cyclisation.

RMN ^{13}C: δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 46 (s, C pipérazine) ; 42-38 (m, C pipérazine) ; 58-53 (s, C pipérazine) ; 28.5 (s, C ^tBu).
IR : ν : C=O : 1650 cm^{-1} ; 2800 cm^{-1}

Stade C : 3,4-Dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-2,8(1H)-dicarboxylate de 2-tert-butyle et de 8-méthyle

A une suspension de 29 g du composé obtenu au Stade B (103 mmoles) dans 800 mL de dichloroéthane, on ajoute successivement 24 g de chlorure de tosyle (124 mmol), 12.6 mL de 2-chloroacrylate de méthyle (124 mmol), puis 35 mL de triéthylamine (247 mmoles). L'ensemble est agité au reflux durant 2h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée jusqu'à neutralité. Après séchage sur $MgSO_4$, filtration et concentration à sec, le produit du titre est isolé par chromatographie sur gel de silice (gradient éther de pétrole / AcOEt : 0-20%) sous la forme d'un solide.

RMN ^1H: δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 6.8-6.43 (m, 2H, H pyrrole); 4.75-3.75 (m, 6H, H pipérazine)) ; 3.73 (s, 3H, H COOCH3) ; 1.48 (s, 9H, H ^tBu).
IR : ν : C=O (ester conjugué) : 1712 cm^{-1} ; C=O (carbamate) : 1677cm^{-1}

Stade D : Acide 6-[2-(tert-butoxycarbonyl)-8-(méthoxycarbonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

On procède selon le protocole décrit aux Stades C et D de la Préparation 1.

Préparation 18 : Acide 6-[7-(méthoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant l'acide 2-pipéridine carboxylique utilisé au Stade A par la proline.

Préparation 19 : Acide 4-chloro-2-[7-(méthoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl]benzoïque

On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant l'acide 2-pipéridine carboxylique utilisé au Stade A par la proline, alors que le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C est remplacé par le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde.

Préparation 20 : Acide 4-chloro-2-[8-(méthoxycarbonyl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-yl]benzoïque

On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant l'acide 2-pipéridine carboxylique par l'acide 3-morpholinecarboxylique, alors que le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C est remplacé par le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde.

Préparation 21 : Acide 6-[8-(méthoxycarbonyl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant l'acide 2-pipéridine carboxylique par l'acide 3-morpholinecarboxylique.

Préparation 22 : Acide 4-chloro-2-[1-(méthoxycarbonyl)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azépin-3-yl]benzoïque

On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant l'acide 2-pipéridine carboxylique par l'acide 2-azépanecarboxylique, alors que le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C est remplacé par le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde.

Préparation 23 : Acide 6-[1-(méthoxycarbonyl)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azépin-3-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant l'acide 2-pipéridine carboxylique par l'acide 2-azépanecarboxylique.

Préparation 24 : Acide 4-chloro-2-[3-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizinyl]benzoïque

Stade A *: 1-(4-bromobutyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle*

A une suspension de 6,7 g (241.7 mmol) de NaH (60%) dans 400 mL de THF anhydre placé à 0°C, on ajoute 20 g (161.13 mmol) de 1*H*-pyrrole-2-carboxylate de méthyle (voir *Tétrahedron* **2008**, 64, 7745). L'ensemble est agité à température ambiante durant une heure. Puis, on ajoute 95 mL de 1,4-dibromobutane. Après addition, la réaction est chauffée à reflux pendant 12 h. Le précipité obtenu est filtré puis lavé avec du THF. Le filtrat est ensuite concentré à sec. Le composé est alors isolé par chromatographie sur gel de silice (gradient cyclohexane / acétate d'éthyle : 0 à 20%) sous la forme d'une huile.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Br*
Calculé	*46.17*	*5.42*	*5.38*	*30.72*
Trouvé	*46.76*	*5.56*	*5.29*	*30.77*

IR : ν : -C=O: 1700 cm^{-1} ; ν : C-O-C : 1238 cm^{-1}

Stade B *: 5,6,7,8-Tétrahydro-3-indolizinecarboxylate de méthyle*

Une solution de 8 g (30,8 mmol) du dérivé bromé obtenu au Stade A dans 700 mL d'acétonitrile est portée à reflux. On y ajoute une solution d'un mélange de 25 g d'azobisisobutyronitrile (151 mmol) et de 30 g de Bu_3SnH (100 mmol) dans 500 mL de toluène. L'ensemble est porté à reflux pendant 120 h. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec. Le composé est alors isolé par chromatographie sur gel de silice (gradient de cyclohexane / acétate d'éthyle 5 à 10%) sous la forme d'une huile.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; $CDCl_3$; 300°K) : 6.90 (d, 1H, H pyrrole); 5.85 (d, 1H, H pyrrole); 4.30 (t, 2H, CH_2 indolizine); 3.80 (s 3H, Me); 2.80 (t, 2H, CH_2 indolizine); 1.95 (m, 2H, CH_2 indolizine); 1.80 (m, 2H, CH_2 indolizine)

IR : ν : -C=O : 1695 cm^{-1}

Stade C *: Acide 4-chloro-2-[3-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizinyl] benzoïque*

On procède selon le protocole décrit aux Stades C et D de la Préparation 1.

Préparation 25 : Acide 2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-3-yl]-4-méthylbenzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-méthylbenzaldéhyde.

Préparation 26 : Acide 4-fluoro-2-[8-(méthoxycarbonyl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-yl]benzoïque

On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant l'acide 2-pipéridine carboxylique par l'acide 3-morpholinecarboxylique, alors que le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C est remplacé par le 2-bromo-4-fluorobenzaldéhyde.

Préparation 27 : Acide 4-fluoro-2-[1'-(méthoxycarbonyl)-5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-indolizin]-3'-yl]benzoïque

Stade A : 8-Formyl-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane-7-carboxylate de méthyle

24 g de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane-9-carboxylate de méthyle (111 mmol) sont solubilisés dans 80 mL d'acétate d'éthyle et 80 mL de dichloromethane. On ajoute 26 g de (4-nitrophényl)formate (155 mmol) et l'ensemble est agité à température ambiante pendant 1 h. Le milieu réactionnel est évaporé à sec et repris dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée successivement avec une solution de NaOH 1 N, de l'eau, puis avec une solution de NH_4Cl saturée jusqu'à atteindre un pH neutre. Elle est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec. L'huile ainsi obtenue est purifiée par chromatographie flash (gradient heptane/acétate d'éthyle). On obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

RMN ^{1}H: δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 8.15 (s, 1H, CHO) ; 5.0-4.75 (m, 1H, H tertiaire) ; 4.3-3.7 (m, 5H, 4H éthylènedioxy + 1H aliphatique pipéridine) ; 3.70 (s, 3H, Me) ; 3.4-2.9 (2m, 1H, H aliphatique pipéridine) ; 2.3-1.75 (m, 2H, H aliphatique pipéridine) ; 1.7-1.5 (m, 2H, H aliphatique pipéridine)

Stade B : Acide 8-formyl-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane-7-carboxylique

15,25 g du composé obtenu au Stade A (62,7 mmol) est mis en solution dans 160 ml de dioxane, Une solution de 125 mL de KOH 1M est additionnée goutte à goutte et l'ensemble est agité à température ambiante pendant 1 h. On ajoute ensuite 125 mL de HCl 1M et on extrait le composé avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentré à sec. On obtient le produit du titre sous la forme d'une poudre.

RMN ^{1}H: δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) 13.5-12 (m, 1H, OH) ; 8.1 + 8.0 (2s, 1H, CHO) ; 4.9 + 4.6 (2m, 1H, H tertiaire) ; 4.0-3.8 (m, 4H, éthylènedioxy) ; 4.2 +3.7 (2ms, 1H, H aliphatique pipéridine) ; 3.4 + 2.9 (2m, 1H, H aliphatique pipéridine) ; 2.4-1.5 (m, 4H, H aliphatique pipéridine)

IR: ν : OH: 3500-2000 cm^{-1}; -C=O (acide + aldéhyde) :1731 + 1655 cm^{-1}

Stade C : 5',6'-Dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-indolizine]-1'-carboxylate de méthyle

A une solution de 13,5 g (62,7 mmol) de l'acide obtenu au Stade B dans 380 mL de dichloroéthane, on ajoute successivement 39,5 mL (238,4 mmol) de triéthylamine, puis par pelleté 12,5 g (65,6 mmol) de chlorure de *para*-toluène sulfonyle et 23,7 mL (238,4 mmol) de chloroacrylate de méthyle. L'ensemble est agité à 80°C pendant 18h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite. Le filtrat est ensuite lavé avec une solution saturée de $NaHCO_3$ puis avec une solution saturée de NH_4Cl. La phase organique est séchée sur MgSO4, filtrée et concentré à sec. L'huile ainsi obtenue est purifiée par chromatographie flash (gradient heptane/acétate d'éthyle). Le produit est obtenu sous la forme d'un solide.

RMN ^{1}H: δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) 6.70 (d, 1H, pyrrol) ; 6.40 (d, 1H, pyrrole) ; 4.05 (t, 2H, H aliphatique, pipéridine) ; 4.00 (m, 4H, éthylènedioxy) ; 3.70 (s, 3H, méthyle); 3.15 (s, 2H, H aliphatique pipéridine) ; 2.05 (t, 2H, H aliphatique pipéridine)

IR: ν :-C=O (ester):1689 cm^{-1}

Stade D : 3'-(5-Fluoro-2-formylphényl)-5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-indolizine]-1'-carboxylate de méthyle

On procède selon le procédé du Stade C de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1.3-benzodioxole-5-carbaldéhyde par le 2-bromo-4-fluorobenzaldéhyde.

Stade E* : *Acide 4-fluoro-2-[1'-(méthoxycarbonyl)-5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-indolizin]-3'-yl]benzoïque

On procède selon le procédé du Stade D de la Préparation 1.

Préparation 28 : Acide 4-fluoro-2-[(2*R*)-2-hydroxy-7-(méthoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl]benzoïque

Stade A* : *(4R)-4-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}-L-prolinate de méthyle

La protection de la fonction alcool du (4*R*)-4-hydroxy-*L*-prolinate de méthyle par un groupement *ter*-butyldiméthylsilyl est réalisée selon le protocole décrit dans le document WO 2012040242.

Stade B* : *(4R)-4-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}-1-formyl-L-prolinate de méthyle

13,7 g (52,8 mmol) de composé du Stade A sont solubilisés dans 100 mL d'acétonitrile. On y ajoute 13,2 g (79,3 mmol) de (4-nitrophényl)formate et 39 mL (238 mmol) de diisopropyléthylamine. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 6 h. Le milieu réactionnel est évaporé à sec et repris dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée successivement avec une solution 1 N de NaOH, avec de l'eau, puis avec une solution de NH_4Cl saturée jusqu'à neutralité. Elle est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec. L'huile ainsi obtenue est purifiée par chromatographie flash (gradient : dichlorométhane /méthanol ammoniacal). On obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

RMN ^{1}H: δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 8.15 et 8.12 (s, 1H, formyl); 4.62 et 4.25 (t, 1H, H alpha ester) ; 4.40 (m, 1H, SiOCH,) ; 3.65 et 3.6 (s, 3H, OMe) ; 3.5 et 3.3 (m, 2H, 2H proline) ; 2.12 et 1.95 (m, 2H, 2H proline) ; 0.8 (s, 9H, Si^{t}Bu) ; 0.05 (s, 6H, $SiMe_2$).

IR: ν : C=O ester : 1749 cm^{-1} ; C=O formyl : 1659 cm^{-1}

Stade C : (2S,4R)-4-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}-1-formylpyrrolidine-2-carboxylate de lithium

Le composé du Stade B (26,2 g ; 91,1 mmol) est solubilisé dans 450 mL de dioxane. Une solution de lithine (4,2 g ; 100 mmol) dans l'eau (90 mL) est ajoutée. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 7 h. Le milieu réactionnel est évaporé à sec et utilisé tel quel pour l'étape suivante.

Stade D : (2R)-2-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-carboxylate de méthyle

A une solution de 22,4 g (80.2 mmol) du carboxylate de lithium obtenu au Stade D dans 640 mL de dichloroéthane, on ajoute successivement 27 mL (192 mmol) de triéthylamine, puis, par portion, 18 g (96 mmol) de chlorure de *para*-toluène sulfonique et 9,7 mL (96,2 mmol) de chloroacrylate de méthyle. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 18 h, puis refroidi et dilué dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau, de la saumure, avant d'être séchée sur $MgSO_4$. Après filtration et concentration du milieu, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash (gradient : heptane/acétate d'éthyle). On obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

RMN ^{1}H: δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 6.7 (d, 1H, H pyrrole); 6.4 (d, 1H, H pyrrole) ; 5.0 (m, 1H, $SiOCH_2$) ; 4.2-3.75 (ABx, 2H, 2H dihydropyrrolizine) ; 3.3+2.8 (ABx, 2H, 2H dihydropyrrolizine) ; 3.70 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 0.9 (s, 9H, ^{t}Bu) ; 0.10 (ABx, 6H, $SiMe_2$)

IR: ν : -C=O (ester) : 1701 cm^{-1}; $SiCH_3$: 1249 cm^{-1}; Si-O : 1118-1090 cm^{-1}; Si-C : 835-777 cm^{-1}

Stade E : (2R)-2-{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-5-(5-fluoro-2-formylphényl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-carboxylate de méthyle

On procède selon le procédé du Stade C de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1.3-benzodioxole-5-carbaldéhyde par le 2-bromo-4-fluorobenzaldéhyde.

Stade F : Acide 2-[(2R)-2-{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-7-(méthoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl]-4-fluorobenzoïque

On procède selon le procédé du Stade D de la Préparation 1.

Préparation 29 : Acide 4-fluoro-2-[(2S)-2-hydroxy-7-(méthoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 28 en remplaçant le (4*R*)-4-hydroxy-*L*-prolinate de méthyle utilisé au Stade A par le (4*S*)-4-hydroxy-*L*-prolinate de méthyle.

Préparation 30 : Acide 4-fluoro-2-[7-hydroxy-1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-3-yl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 27 en remplaçant le 2-bromo-4-fluorobenzaldéhyde utilisé au Stade D par le 6-bromo-1.3-benzodioxole-5-carbaldéhyde.

Préparation 31 : Acide 6-[8-(méthoxycarbonyl)pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

Stade A : Pyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxylate de méthyle

A une solution de 10 g (65,7 mmol) de pyrazin-2-ylacetate de méthyle dans 263 mL d'acétone anhydre (4 mL/mmol), on ajoute successivement 5.7 g de bromure de lithium (65.7 mmol), 22,1 g de bicarbonate de sodium (263 mmol), puis 9,4 mL de chloroacétaldéhyde (solution à 50% dans l'eau) (72.6 mmoles). L'ensemble est ensuite chauffé à reflux toute une nuit. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec, puis repris dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec. On obtient une huile qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient CH_2Cl_2/ acétate d'éthyle). Après concentration, on obtient le produit du titre sous la forme d'un solide.

RMN ^{1}H: δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 9.36 (m, 1H, H pyrazine); 8.50 (dd, 1H, H pyrazine)) ; 7.8 (m, 2H, 1H pyrazine, 1H pyrrole) ; 7.31 (m, 1H, H pyrrole). 3.88 (s, 3H, OCH_3)

IR : ν : -C=O (ester conjugué) : 1686 cm^{-1}

Stade B : Acide 6-[8-(méthoxycarbonyl)pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

On procède selon les procédés des Stades C et D de la Préparation 1.

Préparation 32 : Acide 4-fluoro-2-[1-(méthoxycarbonyl)-3-indolizinyl]benzoïque

On forme la 1-indolizinecarboxylate de méthyle selon le procédé décrit aux Stades A et B de la Préparation 13. Le produit du titre est ensuite obtenu suivant le protocole décrit aux Stades C et D de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-fluorobenzaldéhyde.

Préparation 1' : (3*S*)-3-(4-Morpholinylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

Stade A : (3S)-3-(4-Morpholinylcarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoline carboxylate de benzyle

A une solution de 5 g d'acide (3*S*)-2-[(benzyloxy)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydro-3-isoquinolinecarboxylique (16 mmol) dans 160 mL de dichlorométhane sont ajoutés 1,5 mL de morpholine (17,6 mmol), puis 9 mL de *N,N,N*-triéthylamine (64 mmol), 3,3 g de 1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)-carbodiimide (EDC) (19,2 mmol), et 2,6 g d'hydroxybenzotriazole (HOBT) (19,2 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit, puis il est versé sur une solution de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et évaporée à sec. Le produit brut ainsi obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/ méthanol). Le produit est obtenu sous la forme d'une mousse.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 353°K) : 7.30 (m, 5H benzyl); 7.15 (m, 4H aromatiques) ; 5.2-5.0 (m, 3H, 2H benzyl, 1H dihydroisoquinoline); 4.75-4.5 (2d, 2H dihydroisoquinoline); 3.55-3.3 (m, 8H morpholine); 3.15-2.9 (2dd, 2H dihydroisoquinoline)

IR : ν : >C=O : 1694 ;1650 cm^{-1}

Stade B *: (3S)-3-(4-Morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoline carboxylate de benzyle*

A une solution de 5,3 g du produit obtenu au Stade A (13,9 mmol) dans 278 mL de tétrahydrofurane sont ajoutés 14 mL de BH_3Me_2S (27,8 mmol) à température ambiante. Le tout est chauffé pendant 4 heures à 80°C. On laisse revenir à température ambiante, puis on ajoute 7 mL (14 mmol) de BH_3Me_2S. Le milieu réactionnel est de nouveau chauffé à 80°C pendant 2 heures. On évapore ensuite le tétrahydrofurane, puis on ajoute lentement du méthanol, puis 5,6 mL d'acide chlorhydrique 5N (27,8 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit, puis à 80°C pendant 1h. On ajoute ensuite une solution de $NaHCO_3$ saturée sur le milieu réactionnel placé à 0°C jusqu'à atteindre un pH=8, puis on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et évaporée à sec. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 353°K) : 7.43-7.30 (massif, 5H benzyl) ; 7.19 (m, 4H aromatiques) ; 5.16 (m, 2H, 2H benzyl) ; 4.79-4.29 (d, 2H dihydroisoquinoline) ; 4.58 (m, 1H dihydroisoquinoline) ; 3.50 (m, 4H morpholine) ; 3.02-2.80 (dd, 2H dihydroisoquinoline) ; 2.42-2.28 (massif, 5H, 4H morpholine, 1H morpholine) ; 2.15 (dd, 1H morpholine)

IR : ν : >CH : 2810 cm^{-1} ; ν : >C=O : 1694 cm^{-1} ; ν : >C-O-C< : 1114 cm^{-1} ; ν : >CH-Ar : 751 ; 697 cm^{-1}

Stade C *: (3S)-3-(4-Morpholinylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline*

A une solution de 4,9 g du composé du Stade B (13,4 mmol) dans 67 mL d'éthanol est ajouté 0,980 g de dihydroxide de palladium (20% massique) à température ambiante. Le milieu réactionnel est placé sous 1,2 bar de d'hydrogène à température ambiante pendant 4 heures. Il est ensuite passé sur une filtre Wathman, puis le palladium est rincé plusieurs fois avec de l'éthanol. Le filtrat est évaporé à sec. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7.12-7.0 (massif, 4H aromatiques) ; 3.92 (s, 2H tétrahydroisoquinoline) ; 3.60 (t, 4H morpholine) ; 2.98 (m, 1H

tétrahydroisoquinoline) ; 2.68 (dd, 1H tétrahydroisoquinoline) ; 2.5-2.3 (massif, 8H, 1H tétrahydroisoquinoline, 6H morpholine, 1H NH)

IR : ν : >NH : 3322 cm^{-1} ; ν : >C-O-C< : 1115 cm^{-1} ; ν : >CH-Ar : 742 cm^{-1}

Préparation 2' : (3*R*)-3-(4-Morpholinylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant l'acide (3*S*)-2-[(benzyloxy)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydro-3-isoquinolinecarboxylique utilisé au Stade A par l'acide (3*R*)-2-[(benzyloxy)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydro-3-isoquinolinecarboxylique.

Préparation 3' : (3*S*)-3-[(4-Méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 1-méthyl-pipérazine.

Préparation 4' : (3*S*)-3-(1,4-Oxazépan-4-ylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par le 1,4-oxazépane.

Préparation 5' : (3*S*)-3-{[(3*R*)-3-Méthylmorpholinyl]méthyl}-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la (3*R*)-3-méthylmorpholine.

Préparation 6' : (3*S*)-3-{[(3*S*)-3-Méthylmorpholinyl]méthyl}-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la (3S)-3-méthylmorpholine.

Préparation 7' : (3*S*)-3-{[(3*S*,5*S*)-3,5-Diméthylmorpholinyl]méthyl}-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la (3*S*,5*S*)-3,5-diméthylmorpholine.

Préparation 8' : *N,N*-Diméthyl[(3*S*)-1,2,3,4-tétrahydro-3-isoquinolinyl]methanamine

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la *N,N*-diméthylamine.

Préparation 9' : (3*S*)-3-{[4-(2-Méthoxyéthyl)piperazin-1-yl]méthyl}-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 1-(2-méthoxyéthyl)pipérazine.

Préparation 10' : 1-Méthyl-4-[(3*S*)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-ylméthyl]piperazin-2-one

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 1-méthylpipérazin-2-one.

Préparation 11' : 2-Méthoxy-*N*-méthyl-*N*-[(3*S*)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-ylméthyl]ethanamine

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 2-méthoxy-*N*-méthylethanamine.

Préparation 12' : *N*-Éthyl-2-méthoxy-*N*-[(3*S*)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-ylméthyl]ethanamine

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la *N*-éthyl-2-méthoxyethanamine.

Préparation 13' : (3*S*)-3-{[4-(Méthylsulfonyl)piperazin-1-yl]méthyl}-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 1-(méthylsulfonyl)pipérazine.

Préparation 14' : (3*S*)-3-{[4-(2,2,2-Trifluoroéthyl)piperazin-1-yl]méthyl}-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 1-(2,2,2-trifluoroéthyl)pipérazine.

Préparation 15' : (3*S*)-3-[(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la thiomorpholine 1,1-dioxide.

Préparation 16' : (3*S*)-3-[(3-Méthoxypyrrolidin-1-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 3-méthoxypyrrolidine.

Préparation 17' : (3*S*)-3-[(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 3,3-difluoropyrrolidine.

Préparation 18' : (3*S*)-3-[(3-méthoxyazétidin-1-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 3-méthoxyazétidine.

Préparation 19' : (3*S*)-3-[(3-fluoroazétidin-1-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 3-fluoroazétidine.

Préparation 1'' : 4-{[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-phénylaniline

A une solution de 12 g de 4-anilinophénol (64,7 mmol) dans 200 mL d'acétonitrile sont ajoutés à température ambiante 6,7 g d'imidazole (97,05 mmol) et 11,7 g de tert-butyl(chloro)diméthylsilane (77,64 mmol). L'ensemble est mis sous agitation à 70°C

pendant 4 heures. Puis, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et extrait avec de l'éther. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et évaporée à sec. Le produit brut ainsi obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient éther de pétrole / dichlorométhane). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une poudre.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7.84 (s, 1H NH) ; 7.17 (t, 2H aniline) ; 6.98 (d, 2H phénoxy) ; 6.94 (d, 2H aniline) ; 6.76 (d, 2H phénoxy) ; 6.72(t, 1H aniline) ; 0.95 (s, 9H *tert*-butyl) ; 0.15 (s, 6H diméthyl)
IR : ν : >NH : 3403 cm^{-1} ;>Ar : 1597 cm^{-1}

Les amines NHR_3R_4 dans lesquelles R_3 et R_4 représentent indépendamment l'une de l'autre un groupement aryle ou hétéroaryle sont obtenues selon les procédés décrits dans la littérature (Surry D.S et al., Chemical Science, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. et al., Organic Letters, 2005, 7, 3965-3968). La réaction de protection de la fonction hydroxy du 4-anilinophénol décrite à la Préparation 1'' peut être appliquée à diverses amines secondaires NHR_3R_4 (telles que définies précédemment), comportant une ou plusieurs fonctions hydroxy, lorsque celles-ci sont disponibles commercialement. Alternativement, les amines secondaires comportant au moins un substituant hydroxy peuvent être synthétisées directement sous une forme protégée, i.e. à partir de réactifs dont la fonction hydroxy a été préalablement protégée. Parmi les groupements protecteurs, le *tert*-butylsilyloxy et le benzyloxy sont particulièrement préférés.
Parmi les amines NHR_3R_4 comportant un substituant hydroxy qui sont utilisées pour synthétiser les composés de l'invention, on peut citer : le 4-(4-toluidino)phénol, le 4-(4-chloroanilino)phénol, le 4-(3-fluoro-4-méthylanilino)phénol, le 4-[4-(trifluorométhoxy)anilino]phénol, le 4-[4-hydroxyanilino]phénol, le {4-[(1-méthyl-1*H*-indol-6-yl)amino]phényl}méthanol, le 4-(2,3-dihydro-1*H*-indol-6-ylamino)phénol, le 4-[(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)amino]phénol, 4-[(1-méthyl-1*H*-indol-6-yl)amino]phénol, le 4-[(1-méthyl-1*H*-indol-6-yl)amino]cyclohexanol, le 4-[(1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinyl)amino]phénol, le 4-[(4-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)amino]phénol, le 4-[4-(diéthylamino)anilino]phénol, le 4-(2,3-dihydro-1*H*-indén-5-ylamino)phénol, le 4-[(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)amino]phénol, le 4-[(1'-

méthyl-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5'-yl)amino]phénol, le 4-[(1,3,3-triméthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl) amino] phénol, le 4-[4-méthoxy-3-(trifluorométhyl)anilino]phénol, le 4-[4-(méthylsulfanyl)-3-(trifluorométhyl)anilino]phénol, le 2-fluoro-4-[(1-méthyl-1H-indol-5-yl)amino]phénol, le 4-[(1-éthyl-1*H*-indol-5-yl)amino]phénol, le 4-[(1-éthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)amino]phénol, le 4-[(1-isopropyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)amino]phénol, le 4-(butylamino)phénol, le 3-[(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-1-propanol, le 4-[(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-1-butanol, le 4-[(3-fluoro-4-méthylphényl)amino]phénol, 4-[(3-chloro-4-méthylphényl)amino]phénol, 4-[(4-fluorophényl)amino]phénol, 4-[(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)amino]phénol, 4-[(4-fluorophényl)amino]phénol, 4-[(2-fluorophényl)amino]phénol, 4-[(3-fluorophényl)amino]phénol, 4-[(2,4-difluorophényl) amino]phénol, 4-[(3,4-difluorophényl)amino]phénol, 3-[(4-hydroxyphényl)amino] benzonitrile, 4-[(3-méthoxyphényl)amino]phénol, 4-[(3,5-difluorophényl)amino]phénol, 4-[(3-méthylphényl)amino]phénol, 4-[(4-hydroxyphényl)amino]benzonitrile, 4-[(3-chlorophényl)amino]phénol, 4-(pyrimidin-2-ylamino)phénol, 4-[(cyclobutylméthyl) amino]phénol, 2-[(4-hydroxyphényl)amino]benzonitrile, 4-{[(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)méthyl]amino}phénol, 4-[(cyclopropylméthyl)amino]phénol, 4-{[(1-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)méthyl]amino}phénol, 4-(but-2-yn-1-ylamino)phénol, 4-(pyrazin-2-ylamino) phénol, 4-(pyridin-2-ylamino)phénol, 4-(pyridazin-3-ylamino)phénol, 4-(pyrimidin-5-ylamino)phénol, 4-(pyridin-3-ylamino)phénol, 4-[(3,5-difluoro-4-méthoxyphényl) amino]phénol, 4-(pyridin-4-ylamino)phénol, 4-[(3-fluoro-4-méthoxyphényl)amino] phénol, 2-(phénylamino)pyrimidin-5-ol, 5-[(4-hydroxyphényl)amino]-2-méthoxy benzonitrile, 4-{[3-(trifluorométhyl)phényl]amino}phénol.

La ou les fonction(s) hydroxy des amines secondaires listées ci-dessus est (sont) préalablement protégée(s) par un groupement protecteur adapté avant tout couplage à un dérivé d'acide du composé de formule (VII) tel que défini dans le procédé général précédent.

Exemple 1 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinyl méthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

Stade A : ***3-{6-[((3S)-3-(4-Morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinolinyl) carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxylate de méthyle***

A une solution de 2 g du composé de la Préparation 1 dans 20 mL de dichlorométhane, on ajoute à température ambiante 5,5 mL de *N,N,N*-triéthylamine (6,96 mmol), 2,12 g du composé de la Préparation 1' (6,96 mmol), puis 0,94 g d'hydroxybenzotriazole (HOBT) et 1,34 g d'1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)-carbodiimide (EDC) (6,96 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 1 nuit, puis il est versé sur une solution de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et évaporée à sec. Le produit brut ainsi obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient heptane/ AcOEt). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN ^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7.2-6.9 (m, 4H, H aromatiques) ; 7.04-7.03-7.00 (m, 1H, H aromatique) ; 6.85 (m, 1H, H aromatique) ; 6.35-6.26-6.06 (m, 1H, H tétrahydroindolizine) ; 6.15-6.12 (m, 2H, H méthylènedioxy) ; 5.06-4.84 (m, 1H, H dihydroisoquinoline) ; 4.86-4.17 (m, 2H, H dihydroisoquinoline) ; 3.65-3.6-3.55 (m, 3H, H méthyl ester) ; 3.43-4.26 (m, 2H, H tétrahydroindolizine) ; 3.58-3.5 (m, 4H, H morpholine) ; 2.37-3.05 (m, 4H, 2H dihydroisoquinoline, 2H tétrahydroindolizine) ; 1.68-2.56 (m, 4H, H morpholine) ; 1.4-2.0 (m, 4H, H tétrahydroindolizine)

IR : ν : >C=O 1695 cm^{-1} ester ; ν : >C=O 1625 cm^{-1} amide ; ν : >C-O-C< 1214-1176-1115 cm^{-1} ; >CH-Ar 772-744 cm^{-1}

Stade B: ***3-[6-[(3S)-3-(Morpholinométhyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxylate de lithium***

A une solution de 4,6 g du composé du Stade A (8,26 mmol) dans 24 mL de dioxane est ajoutée une solution d'hydroxyde de lithium (675 mg, 16,1 mmol). L'ensemble est placé dans un four à micro-ondes à 140W, 100°C pour une durée de 2h30. Le milieu réactionnel est ensuite filtré et évaporé. Le solide ainsi obtenu est séché à 40°C dans une étuve en présence de P_2O_5.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 353°K) : 6.7-7.15 (massif, 6H, H aromatiques); 6.21 (s, 1H, H aromatique) ; 6.03 (s, 2H,H méthylènedioxy); 4.0-5.0 (massif, 3H

dihydroisoquinoline); 3.4-3.6 (massif, 3H tétrahydroindolizine, 3H morpholine); 2.5-3.1 (massif, 4H, 2H tétrahydroindolizine, 2H morpholine) ; 1.5-2.4 (massif, 10H morpholine)
IR : ν :>C=O 1567 large cm^{-1} acétate ; ν : 1236 cm^{-1}

Stade C: ***N-(4-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-{6-[((3S)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl} - N-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide***

A une solution de 2,6 g du composé du Stade B (4,73 mmol) dans 47 mL de dichlorométhane sont ajoutés, au goutte à goutte, 1,2 mL de chlorure d'oxalyle à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 11 heures, puis co-évaporé le plusieurs fois avec du dichlorométhane. Le produit ainsi obtenu est mis en suspension dans 37 mL de dichlorométhane, puis est additionné sur une solution de 2,1 g du composé obtenu à la Préparation 1'' (7,1 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane en présence de 0,6 mL de pyridine (7,1 mmol). L'ensemble est agité à température ambiante pendant une nuit. Le milieu réactionnel est concentré, purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/méthanol). Le produit du titre est obtenu sous forme d'une mousse.

RMN ^{1}H : δ (500MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 6.9-7.3 (9H aromatiques);6.88 (2H aromatiques) ; 6.72-6.87 (2H aromatiques) ; 6.64 (2H aromatiques) ; 6.13 (2H méthylènedioxy) ; 5.05-4.74(1H dihydroisoquinoline) ; 4.25-4.13 (2H dihydroisoquinoline) ; 3.44-3.7 (4H morpholine) ; 3.62-3.52 (2H tétrahydroindolizine) ; 3.0-2.6 (4H, 2H tétrahydroindolizine, 2H dihydroisoquinoline) ; 2.54-1.94 (6H morpholine) ; 1.91-1.53 (4H tétrahydroindolizine) ; 0.92 (9H *tert*-butyl) ; 0.17 (6H diméthyl)
IR : ν :>C=O : 1632 cm^{-1} ; ν : >C-O-C< : 1237 cm^{-1} ; ν : -Si-O-C- : 1035 cm^{-1} ; -Si-C- : 910 cm^{-1} ; >CH-Ar : 806 cm^{-1}

Stade D: ***Chlorhydrate de N-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3S)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-N-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide***

A une solution de 1,9 g du composé obtenu au Stade C (2,3 mmol) dans 4 mL de méthanol, on ajoute 0,646 g (11,5 mmol) d'hydroxyde de potassium solubilisé dans 8 mL de

méthanol. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 30 min. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans le dichlorométhane et lavé successivement avec une solution HCl 1N, une solution de $NaHCO_3$ saturée, puis une solution de NaCl saturée jusqu'à atteindre un pH neutre. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Le produit brut ainsi obtenu est purifié sur gel de silice (gradient dichlorométhane/méthanol). Le solide est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane et 2 mL d'éther chlorhydrique 1N sont ajoutés. Le tout est agité pendant 1 heure, puis évaporé à sec. Le chlorhydrate ainsi obtenu est dissout dans un mélange eau / acétonitrile jusqu'à solubilisation totale, puis est lyophilisé.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*69.11*	*5.8*	*7.5*	*4.74*
Trouvé	*68.95*	*5.46*	*7.51*	*4.48*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +50.8°$ (c = 9 mg/mL, MeOH)

Exemple 2 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(4-méthylphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(4-méthylphényl)aniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculé	*69.42*	*5.96*	*7.36*	*4.66*	*4.66*
Trouvé	*69.19*	*5.76*	*7.19*	*4.62*	*4.48*

Exemple 3 : Chlorhydrate de *N*-(4-chlorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(4-chlorophényl)aniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculé	*66.07*	*5.42*	*7.17*	*9.07*	*4.54*
Trouvé	*65.74*	*5.14*	*7.08*	*9.02*	*4.48*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +80.9°$ (c = 2.5 mg/mL, MeOH)

Exemple 4 : Chlorhydrate de *N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)aniline.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{44}H_{43}FN_4O_6$

$[M+H]^+$ calculé : 743.3245

$[M+H]^+$ mesuré : 743.3250

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +40.7°$ (c = 2.5 mg/mL, MeOH)

Exemple 5 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinyl méthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(4-trifluorométhoxyphényl)aniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl-*
Calculé	*63.57*	*5.09*	*6.74*	*4.26*
Trouvé	*63.38*	*4.95*	*6.88*	*4.23*

Exemple 6 : Chlorhydrate de *N,N*-bis(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)aniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl-*
Calculé	*67.66*	*5.68*	*7.34*	*4.64*
Trouvé	*67.11*	*5.49*	*7.31*	*4.74*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +50.8°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Exemple 7 : Chlorhydrate de *N*-[4-(hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-[4-({[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}méthyl)phényl]-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%Cl
Calculé	*69.32*	*5.94*	*8.6*	*4.35*
Trouvé	*69.63*	*5.75*	*8.59*	*4.13*

Exemple 8 : Bis(chlorhydrate) de *N*-(2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-*N*-[4-(hydroxy)phényl]-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-5-indolinamine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%Cl
Calculé	*65.53*	*5.74*	*8.49*	*8.60*
Trouvé	*65.47*	*5.69*	*8.43*	*7.82*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +40.9°$ (c = 3.5 mg/mL, MeOH)

Exemple 9 : Chlorhydrate de *N*-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-5-indolinamine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{46}H_{47}N_5O_6$

$[M+H]^+$ calculé : 766.3605

$[M+H]^+$ mesuré : 766.3601

Exemple 10 : Chlorhydrate de *N*-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire : (théorie pour 1.1 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*68.72*	*5.78*	*8.71*	*4.85*
Trouvé	*68.39*	*5.55*	*8.66*	*4.33*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +37.6°$ (c = 7 mg/mL, MeOH)

Exemple 11 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*R*)-3-(4-morpholinyl méthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 2'.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*69.11*	*5.80*	*7.50*	*4.74*
Trouvé	*68.89*	*5.23*	*7.41*	*4.62*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = -45.1°$ (c = 9 mg/mL, MeOH)

Exemple 12 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxycyclohexyl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}cyclohexyl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{46}H_{51}N_5O_6$

$[M+H]^+$ calculé : 770.3918

$[M+H]^+$ mesuré : 770.3928

Exemple 13 : Bis(chlorhydrate) de N-(4-hydroxyphényl)-N-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3S)-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculé	*66.43*	*5.93*	*9.89*	*8.34*	*8.34*
Trouvé	*66.36*	*5.79*	*9.83*	*8.11*	*7.67*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +60.1°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Exemple 14 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-(1,4-oxazépan-4-ylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 4', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculé	*69.32*	*5.94*	*8.60*	*4.35*	*4.35*
Trouvé	*69.24*	*5.56*	*8.52*	*4.47*	*4.44*

Exemple 15 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-{[(3*R*)-3-méthylmorpholinyl]méthyl}-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 5', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*69.32*	*5.94*	*8.60*	*4.35*
Trouvé	*69.10*	*5.68*	*8.52*	*4.29*

Exemple 16 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-{[(3S)-3-méthylmorpholinyl]méthyl}-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 6', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*69.32*	*5.94*	*8.60*	*4.35*
Trouvé	*68.97*	*5.55*	*8.44*	*3.73*

Exemple 17 : Chlorhydrate de 3-{6-[((3*S*)-3-{[(3*S*,5*S*)-3,5-diméthylmorpholinyl] méthyl}-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 7', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*69.59*	*6.08*	*8.45*	*4.28*
Trouvé	*69.29*	*5.52*	*8.46*	*4.09*

Exemple 18 : Chlorhydrate de 3-{5-bromo-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 2, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{45}H_{44}{}^{79}BrN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 798.2655

$[M+H]^+$ mesuré : 798.2626

Exemple 19 : Chlorhydrate de 3-{5-bromo-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 2, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-5-indolinamine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{45}H_{46}{}^{79}BrN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 800.2811

$[M+H]^+$ mesuré : 800.2791

Exemple 20 : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*68.38*	*5.74*	*7.59*	*4.81*
Trouvé	*67.89*	*5.71*	*7.72*	*4.68*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +53.7°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Exemple 21 : Bis(chlorhydrate) de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-5-indolinamine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{44}H_{44}{}^{35}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 742.3160

$[M+H]^+$ mesuré : 742.3120

Exemple 22 : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*68.04*	*5.72*	*8.82*	*4.91*
Trouvé	*67.84*	*5.46*	*8.64*	*5.21*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +55.9°$ (c = 7 mg/mL, MeOH)

Exemple 23 : Bis(chlorhydrate) de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-5-indolinamine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculé	*65.18*	*5.83*	*8.45*	*12.83*	*8.55*
Trouvé	*65.75*	*5.45*	*8.39*	*11.71*	*7.54*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +56.6°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Exemple 24 : Chlorhydrate de 3-{5-fluoro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 4, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*69.80*	*5.86*	*9.04*	*4.58*
Trouvé	*69.57*	*5.62*	*8.76*	*4.47*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +55{,}0°$ (c = 5 mg/mL, MeOH)

Exemple 25 : Chlorhydrate de 3-{5-fluoro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 4.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*69.94*	*5.87*	*7.77*	*4.92*
Trouvé	*69.70*	*5.32*	*7.72*	*4.80*

Exemple 26 : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinamine.

Microanalyse élémentaire : (théorie pour 1.5 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*66.97*	*6.05*	*8.49*	*6.45*
Trouvé	*66.80*	*5.55*	*8.32*	*6.23*

Exemple 27 : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(4-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-4-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-amine.

Microanalyse élémentaire : (théorie pour 1.1 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*66.53*	*5.84*	*8.62*	*4.80*
Trouvé	*66.59*	*5.39*	*8.47*	*4.80*

Exemple 28 : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-[4-(diéthylamino)phényl]-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le N^1-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-N^4,N^4-diéthyl-1,4-benzenediamine.

Microanalyse élémentaire : (théorie pour 1.6 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*66.51*	*6.26*	*8.43*	*6.83*
Trouvé	*66.71*	*5.58*	*8.39*	*7.08*

Exemple 29 : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indén-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-5-indanamine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*69.49*	*5.96*	*7.20*	*4.56*
Trouvé	*69.47*	*5.43*	*7.21*	*4.21*

Exemple 30 : Bis(chlorhydrate) de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 3 et 3', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{46}H_{47}{}^{35}ClN_6O_3$

$[M+H]^+$ calculé : 767.3476

$[M+H]^+$ mesuré : 767.3476

Exemple 31 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{8-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,5-benzodioxepin-7-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 5.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{45}H_{46}N_4O_6$

$[M+H]^+$ calculé : 739.3496

$[M+H]^+$ mesuré : 739.3479

Exemple 32 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{8-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,5-benzodioxepin-7-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la

Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 5, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*69.59*	*6.08*	*8.45*	*4.78*
Trouvé	*69.23*	*5.46*	*8.41*	*4.16*

Exemple 33 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{5-méthoxy-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 6, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*70.26*	*6.15*	*8.91*	*4.51*
Trouvé	*69.78*	*5.36*	*8.90*	*4.29*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +42.1°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Exemple 34 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 7.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*69.42*	*5.96*	*7.36*	*4.66*
Trouvé	*69.39*	*5.56*	*7.30*	*4.49*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +34.5°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Exemple 35 : *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 7, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine, étant entendu que le produit ainsi obtenu n'est pas soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*
Calculé	*72.57*	*6.09*	*9.00*
Trouvé	*73.11*	*5.70*	*8.95*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +88.2°$ (c = 7 mg/mL, MeOH)

Exemple 36 : Chlorhydrate de 3-{5-éthoxy-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 8, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%Cl
Calculé	*70.53*	*6.30*	*8.75*	*4.43*
Trouvé	*70.77*	*5.59*	*8.66*	*4.22*

Exemple 37 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{2,2-dideutério-6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 9, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{46}H_{43}N_5O_6D_2$

$[M+H]^+$ calculé : 766.3573

$[M+H]^+$ mesuré : 766.3533

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +35.5°$ (c = 3.5 mg/mL, MeOH)

Exemple 38 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{2,2-dideutério-6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

Stade A : N-(4-hydroxyphényl)-3-{2,2-dideutério-6-[((3S)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-N-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 9, étant entendu que l'étape de

salification en présence d'éther chlorhydrique n'est réalisée qu'au Stade B suivant.

Stade B : ***Chlorhydrate de N-(4-hydroxyphényl)-3-{2,2-dideutério-6-[((3S)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-N-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide***

Le produit obtenu au Stade A est solubilisé dans le dichlorométhane et 2 mL d'éther chlorhydrique 1N sont ajoutés. Le tout est agité pendant 1 heure, puis évaporé à sec. Le chlorhydrate ainsi obtenu est dissout dans un mélange eau / acétonitrile jusqu'à solubilisation totale, puis est lyophilisé.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculé	*68.93*	*5.80*	*7.48*	*4.73*	*4.73*
Trouvé	*68.45*	*5.49*	*7.57*	*4.63*	*4.54*

Exemple 39 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 7, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indazol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*67.76*	*5.81*	*10.31*	*4.35*
Trouvé	*67.82*	*5.25*	*9.87*	*4.18*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +42.6°$ (c = 5 mg/mL, MeOH)

Exemple 40 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinyl)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 7, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinamine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculé	*66.51*	*6.16*	*8.08*	*8.18*	*8.18*
Trouvé	*66.85*	*5.88*	*8.04*	*6.47*	*6.25*

Exemple 41 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(4-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 7, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-4-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-amine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{47}H_{49}N_5O_7$

$[M+H]^+$ calculé : 796.3710

$[M+H]^+$ mesuré : 796.3687

Exemple 42 : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indazol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculé	*66.75*	*5.60*	*10.61*	*8.96*	*4.48*
Trouvé	*66.63*	*5.06*	*10.42*	*8.83*	*4.46*

Exemple 43 : Chlorhydrate de 1-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 24, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*68.35*	*5.74*	*8.86*	*8.97*
Trouvé	*68.29*	*5.21*	*8.76*	*9.04*

Exemple 44 : Chlorhydrate de 3-{5-fluoro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 4, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indazol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*68.16*	*5.72*	*10.84*	*4.57*
Trouvé	*67.93*	*5.01*	*10.89*	*4.24*

Exemple 45 : 3-{5-Chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1'-méthyl-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5'-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-(1'-méthyl-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5'-yl)amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*
Calculé	*72.15*	*6.18*	*8.95*
Trouvé	*71.86*	*5.76*	*8.85*

Exemple 46 : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(1,4-oxazépan-4-ylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 3 et 4', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*
Calculé	*68.65*	*5.89*	*8.70*
Trouvé	*68.33*	*5.45*	*8.54*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +13.6°$ (c = 4 mg/mL, MeOH)

Exemple 47 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-[2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-5-(trifluorométhyl)phényl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 10, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*67.02*	*5.50*	*8.50*	*4.30*
Trouvé	*67.01*	*5.11*	*8.47*	*4.21*

Exemple 48 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-[2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-5-(trifluorométhoxy)phényl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 11, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculé	*65.75*	*5.40*	*8.33*	*4.22*	*4.22*
Trouvé	*65.78*	*5.00*	*8.35*	*4.33*	*4.50*

Exemple 49 : 3-{5-Chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1,3,3-triméthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1,3,3-triméthyl-5-indolinamine, étant entendu que le produit ainsi obtenu n'est pas soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*
Calculé	*71.97*	*6.42*	*8.93*
Trouvé	*71.87*	*6.22*	*8.94*

Exemple 50 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-3-{2,2-dideutério-6-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 9, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indazol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*67.28*	*5.66*	*10.46*	*4.41*
Trouvé	*66.77*	*5.07*	*10.25*	*3.92*

Exemple 51 : Chlorhydrate de *N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-{2,2-dideutério-6-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 9, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-fluoro-4-méthylaniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*67.64*	*5.69*	*7.17*	*4.54*
Trouvé	*67.08*	*5.18*	*7.04*	*4.28*

Exemple 52 : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-[(diméthylamino)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 3 et 8', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{43}H_{42}{}^{35}ClN_5O_3$

$[M+H]^+$ calculé : 712.3054

$[M+H]^+$ mesuré : 712.3060

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D{}^{20} = +35.8°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Exemple 53 : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-[4-méthoxy-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-4-méthoxy-3-(trifluorométhyl)aniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*63.23*	*5.19*	*6.70*	*4.24*
Trouvé	*63.08*	*4.68*	*6.79*	*3.92*

Exemple 54 : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-[4-(méthylsulfanyl)-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-4-(méthylsulfanyl)-3-(trifluorométhyl)aniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*	*%Cl⁻*
Calculé	*62.04*	*5.09*	*6.58*	*3.76*	*4.16*
Trouvé	*62.10*	*4.90*	*6.61*	*3.37*	*3.99*

Exemple 55 : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(3-fluoro-4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3-fluorophényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*66.83*	*5.48*	*8.66*	*4.38*
Trouvé	*66.84*	*4.92*	*8.68*	*3.63*

Exemple 56 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 12, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*71.84*	*5.63*	*9.31*	*4.71*
Trouvé	*71.74*	*5.25*	*9.24*	*4.38*

Exemple 57 : Bis(chlorhydrate) de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 13 et 3', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*66.74*	*5.48*	*9.94*	*8.38*
Trouvé	*66.69*	*5.25*	*9.80*	*8.03*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +113{,}2°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Exemple 58 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 13.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*69.49*	*5.29*	*7.54*	*4.77*
Trouvé	*69.41*	*5.00*	*7.61*	*4.45*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +111.4°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Exemple 59 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 13, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*69.38*	*5.32*	*8.79*	*4.45*
Trouvé	*68.95*	*5.12*	*8.57*	*3.92*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +116.8°$ (c = 5 mg/mL, MeOH)

Exemple 60 : Chlorhydrate de *N*-(1-éthyl-1*H*-indol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 13, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-éthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*69.66*	*5.47*	*8.64*	*4.38*
Trouvé	*69.81*	*5.13*	*8.64*	*4.30*

Exemple 61 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 13, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-5-indolinamine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{46}H_{43}N_5O_6$

$[M+H]^+$ calculé : 762.3292

$[M+H]^+$ mesuré : 762.3284

Exemple 62 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-isopropyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 13, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-isopropyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire : (théorie pour 1.3 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*69.94*	*5.62*	*8.50*	*4.30*
Trouvé	*69.66*	*5.50*	*8.42*	*4.28*

Exemple 63 : Chlorhydrate de *N*-(1-éthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 13, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-éthyl-5-indolinamine.

Microanalyse élémentaire : (théorie pour 1.3 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*68.57*	*5.67*	*8.51*	*5.60*
Trouvé	*68.11*	*5.23*	*8.36*	*5.65*

Exemple 64 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-isopropyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 13, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-isopropyl-5-indolinamine.

Microanalyse élémentaire : (théorie pour 1.3 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*68.85*	*5.81*	*8.36*	*5.50*
Trouvé	*68.58*	*5.68*	*8.49*	*5.10*

Exemple 65 : Bis(chlorhydrate) de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 14 et 3', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire : (théorie pour 1.9 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*66.36*	*5.44*	*10.09*	*8.09*
Trouvé	*66.35*	*5.38*	*9.86*	*7.70*

Exemple 66 : Bis(chlorhydrate) de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 14, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-5-indolinamine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*65.50*	*5.37*	*8.49*	*12.89*
Trouvé	*66.02*	*4.91*	*8.50*	*12.11*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +142.2°$ (c = 3.5 mg/mL, MeOH)

Exemple 67 : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 14, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*68.70*	*5.25*	*8.90*	*4.51*
Trouvé	*68.43*	*4.88*	*8.83*	*4.13*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +133.3°$ (c = 3.5 mg/mL, MeOH)

Exemple 68 : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-fluorophényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 14, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-fluorophényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine, étant entendu que le Stade D se limite alors à une étape de formation du chlorhydrate.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*68.53*	*5.11*	*8.88*	*4.49*
Trouvé	*68.48*	*4.71*	*9.09*	*4.28*

Exemple 69 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinyl)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 15, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinamine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{48}H_{47}N_5O_6$

$[M+H]^+$ calculé : 790.3605

$[M+H]^+$ mesuré : 790.3591

Exemple 70 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 15, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculé	*69.66*	*5.47*	*8.64*	*4.38*	*4.38*
Trouvé	*69.45*	*4.68*	*8.56*	*4.64*	*4.21*

Exemple 71 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{5-méthoxy-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 16, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{46}H_{43}N_5O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 746.3342

$[M+H]^+$ mesuré : 746.3348

Exemple 72 : 8-{[4-Hydroxy(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)anilino]carbonyl}-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-3,4-dihydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2(1*H*)-carboxylate de *tert*-butyle

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 17, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine, étant entendu que le produit ainsi obtenu n'est pas soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*
Calculé	*69.43*	*6.06*	*9.72*
Trouvé	*69.41*	*5.84*	*9.68*

Exemple 73 : 8-{[4-Hydroxy(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)anilino]carbonyl}-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-3,4-dihydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2(1*H*)-carboxylate de *tert*-butyle

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 17, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-5-indolinamine, étant entendu que le produit ainsi obtenu n'est pas soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*
Calculé	*69.27*	*6.28*	*9.69*
Trouvé	*69.20*	*6.11*	*9.77*

Exemple 74 : Bis(chlorhydrate) de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1,2,3,4-tétrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 17, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le N-(4-{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine, étant entendu que le produit ainsi obtenu n'est pas soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique comme cela est décrit au Stade D de l'Exemple 1. Le composé ainsi obtenu est déprotégé en présence de 10 équivalents d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane (10 mL/mmol) à température ambiante pendant une nuit. Puis, le produit est ensuite isolé par concentration à sec du milieu réactionnel. Il est enfin soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire : (théorie pour 1.9 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*64.80*	*5.55*	*10.08*	*8.08*
Trouvé	*64.48*	*5.41*	*9.85*	*7.84*

Exemple 75 : Tris(chlorhydrate) de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1,2,3,4-tétrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 17, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-5-indolinamine, étant entendu que le produit ainsi obtenu n'est pas soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique comme cela est décrit au Stade D de l'Exemple 1.. Le composé ainsi obtenu est déprotégé en présence de 10 équivalents d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane (10

mL/mmol) à température ambiante pendant une nuit. Puis, le produit est ensuite isolé par concentration à sec du milieu réactionnel. Il est enfin soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*61.68*	*5.64*	*9.59*	*12.14*
Trouvé	*61.65*	*5.35*	*9.45*	*11.72*

Exemple 76 : Bis(chlorhydrate) de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5-{6-[((3*S*)-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-7-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 18 et 3', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{46}H_{46}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 763.3608

$[M+H]^+$ mesuré : 763.3594

Exemple 77 : Bis(chlorhydrate) de 5-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-7-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 19 et 3', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire : (théorie pour pour 1.9 HCl)

	%C	%H	%N	%Cl⁻
Calculé	*65.70*	*5.75*	*10.22*	*8.19*
Trouvé	*65.46*	*5.55*	*10.68*	*7.65*

Exemple 78 : Chlorhydrate de 6-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 20.

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%Cl⁻
Calculé	*66.57*	*5.45*	*7.57*	*4.79*
Trouvé	*66.22*	*5.23*	*7.53*	*4.57*

Exemple 79 : Bis(chlorhydrate) de 6-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 20, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-5-indolinamine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%Cl⁻
Calculé	*63.20*	*5.43*	*8.57*	*8.68*
Trouvé	*62.64*	*5.19*	*8.39*	*8.03*

Exemple 80 : *N*-(4-Hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 21, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine, étant entendu que le produit ainsi obtenu n'est pas soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*
Calculé	*70.57*	*5.66*	*9.14*
Trouvé	*69.99*	*5.53*	*9.04*

Exemple 81 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 21, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-5-indolinamine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*67.20*	*5.76*	*8.71*	*4.41*
Trouvé	*66.67*	*5.60*	*8.66*	*5.10*

Exemple 82 : Chlorhydrate de 6-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-

hydroxyphényl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 20, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-fluoro-4-méthylaniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculé	*65.37*	*5.35*	*7.26*	*9.19*	*4.59*
Trouvé	*65.49*	*4.67*	*7.45*	*9.18*	*4.40*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +35.0°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

<u>Exemple 83 :</u> Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-6-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azépine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 22, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{46}H_{46}{}^{35}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 768.3317

$[M+H]^+$ mesuré : 768.3254

<u>Exemple 84 :</u> Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-6-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azépine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 23, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*69.32*	*5.94*	*8.60*	*4.35*
Trouvé	*69.42*	*5.52*	*8.74*	*4.05*

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +86.6°$ (c = 8 mg/mL, MeOH)

Exemple 85 : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(3-thiényl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-thiophénamine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*	*%Cl*
Calculé	*64.60*	*5.42*	*7.53*	*4.31*	*4.77*
Trouvé	*64.67*	*5.05*	*7.37*	*3.90*	*4.19*

Exemple 86 : Chlorhydrate de 6-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 20, et d'autre part le

composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{44}H_{42}{}^{35}ClN_5O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 756.2953

$[M+H]^+$ mesuré : 756.2936

Exemple 87 : Chlorhydrate de *N*-butyl-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-butyl-4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}aniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*67.71*	*6.51*	*7.70*	*4.87*
Trouvé	*67.48*	*6.30*	*7.74*	*5.01*

Exemple 88 : Chlorhydrate de *N*-butyl-*N*-[(3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizinyl)méthyl]-1-butanamine

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par la *N,N*-dibutylamine, étant entendu que le Stade D se limite alors à une étape de formation du chlorhydrate.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{39}H_{50}N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 655.3859

$[M+H]^+$ mesuré : 655.3826

Exemple 89 : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(3-hydroxypropyl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(3-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}propyl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculé	*66.66*	*6.26*	*9.25*	*9.37*	*4.68*
Trouvé	*66.51*	*5.87*	*9.25*	*9.12*	*4.21*

Exemple 90 : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxybutyl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(3-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}butyl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*67.01*	*6.41*	*9.09*	*4.60*
Trouvé	*66.93*	*5.88*	*9.23*	*4.30*

Exemple 91 : Chlorhydrate de *N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-3-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 4, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-fluoro-4-méthylaniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%Cl⁻
Calculé	*68.56*	*5.75*	*7.44*	*4.71*
Trouvé	*68.57*	*5.23*	*7.53*	*4.74*

Exemple 92 : Chlorhydrate de *N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-6-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 21, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-fluoro-4-méthylaniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%Cl⁻
Calculé	*66.11*	*5.42*	*7.17*	*4.54*
Trouvé	*66.02*	*4.92*	*7.13*	*4.26*

Exemple 93 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés des Préparations 3 et 2', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%Cl	%Cl⁻
Calculé	*68.35*	*5.74*	*8.86*	*8.97*	*4.48*
Trouvé	*68.27*	*5.14*	*8.92*	*8.70*	*4.08*

Exemple 94 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indazol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%Cl⁻
Calculé	*67.45*	*5.66*	*10.49*	*4.42*
Trouvé	*67.40*	*5.19*	*10.40*	*4.11*

Exemple 95 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-(5-méthyl-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 25, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%Cl⁻
Calculé	*71.72*	*6.28*	*9.09*	*4.60*
Trouvé	*71.17*	*5.66*	*8.85*	*4.47*

Exemple 96 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-7-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 18, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*68.74*	*5.64*	*8.91*	*4.51*
Trouvé	*68.41*	*4.96*	*8.84*	*4.31*

Exemple 97 : Chlorhydrate de *N*-(3-chloro-4-méthylphényl)-3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-chloro-4-méthylaniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*65.69*	*5.51*	*7.13*	*4.51*
Trouvé	*65.58*	*5.03*	*7.05*	*4.25*

Exemple 98 : Chlorhydrate de *N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-6-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 26, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-fluoro-4-méthylaniline.

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{42}H_{40}F_2N_4O_5$
$[M+H]^+$ calculé : 719.3045
$[M+H]^+$ mesuré : 719.3030

Exemple 99 : Chlorhydrate de 6-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 26, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(4-fluorophényl)aniline.

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{41}H_{38}F_2N_4O_5$
$[M+H]^+$ calculé : 705.2889
$[M+H]^+$ mesuré : 705.2882

Exemple 100 : Chlorhydrate de 3-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-7-hydroxy-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

Stade A : 3'-(5-Fluoro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-indolizine]-1'-carboxylate de méthyle

On procède selon le procédé du Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 27.

Stade B : ***3-(5-Fluoro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-7-(prop-2-én-1-yloxy)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxylate de méthyle***

On procède selon le procédé des Stades B, C et D de l'Exemple 113.

Stade C : ***N-(4-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-N-phényl-7-(prop-2-en-1-yloxy)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide***

On procède selon les procédés des Stades B et C de l'Exemple 1.

Stade D : ***N-(4-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-N-phényl-7-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide***

On réalise ensuite une réaction de déprotection du groupement allyle en présence de 1,3-diméthylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione (aussi appelé diméthylbarbiturate) et de tétrakis(triphénylphosphine)palladium dans un mélange de méthanol et de dichlorométhane.

Stade E : ***Chlorhydrate de 3-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-7-hydroxy-N-(4-hydroxyphényl)-N-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide***

La déprotection du groupement *tert*-butylsilyloxy est réalisée selon le procédé du Stade D de l'Exemple 1.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*
Calculé	*71.98*	*5.90*	*7.99*
Trouvé	*71.18*	*5.98*	*7.18*

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{42}H_{42}FN_4O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 701.3139

$[M+H]^+$ mesuré : 701.3134

Exemple 101 : Chlorhydrate de 6-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 20, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indazol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*
Calculé	*65.07*	*5.33*	*10.59*
Trouvé	*65.54*	*4.86*	*10.57*

Exemple 102 : Chlorhydrate de (2*R*)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-2-hydroxy-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-7-carboxamide

Stade A : ***(2R)-2-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-carboxylate de méthyle***

On procède selon le procédé du Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 28.

Stade B : ***(2R)-5-(5-Fluoro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydro isoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-carboxylate de méthyle***

A une solution du composé du Stade A (1g ; 1,54 mmol) dans du THF (8 mL) est ajouté une solution 1 M de fluorure de tétrabutylammonium (1,7 mL ; 1,7 mmol). Le milieu réactionnel est agité 3 h à température ambiante, puis le THF est évaporé et remplacé par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau, de la saumure, avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec. Le produit brut obtenu (830 mg) est engagé tel quel dans l'étape suivante.

RMN ^{1}H: δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) 7.55-6.9 (m, 7H, H aromatiques) ; 6.55-6.35 (m, 1H, H aromatique dihydropyrrolizine) ; 5.5-5.3 (m, 1H, alcool) ; 5.25-4.6 (m, 1H, H tertiaire tétrahydroisoquinoline) ; 5.0-4.2 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroisoquinoline) ; 4.95-4.62 (m, 1H, HCOH); 3.7-3.6 (sl, 3H, OMe) ; 3.6-3.2. (m, 2H, 2H, H aliphatique dihyropyrrolizine) ; 3.7-3.5 (m, 4H, H morpholine) ; 3.0-2.4 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroisoquinoline); 2.6-1.96 (m,4H,H morpholine); 2.6-1.96 (m, 2H, H aliphatique dihydropyrrolizine)

Stade C : ***(2R)-5-(5-Fluoro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydro isoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-2-(prop-2-en-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-carboxylate de méthyle***

A une suspension de 62 mg (1,54 mmol) d'hydrure de sodium dans 8 mL de THF anhydre refroidi à 0°C, on ajoute une solution du composé du Stade B (820 mg ; 1.54mmol) dans le THF (6 mL). Cette suspension est agitée 15 minutes à 0°C. On additionne ensuite 0,15 mL (1,69 mmol) de bromure d'allyle au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 5 h à température ambiante, puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec. L'huile ainsi obtenue est purifiée par chromatographie flash (gradient : dichlorométhane/méthanol ammoniacal) pour conduire au produit du titre sous forme solide.

RMN ^{1}H: δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7.5-6.8 (m, 7H, H aromatiques) ; 6.55-6.3 (m, 1H, H aromatique dihydropyrrolizine) ; 5.9 (s, 1H, H allyle) ;5.3-5.2 (m, 2H, H allyle) ; 5.2-5.0 (m, 1H, H tertiaire tétrahydroisoquinoline) ; 5.0-4.2 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroindolizine) ; 4.7-4.42 (m, 1H, HCOallyle) ; 4.6-3.85 (m, 2H, H aliphatique

dihydropyrrolizine) ; 4.6-3.85 (m, 2H, CH2 allylique) ; 3.7-3.5 (m, 3H, OMe) ; 3.65-3.5 (m, 4H , morpholine) ; 3.3-2.4 (m, 4H, morpholine et H aliphatique dihydropyrrolidine) ; 2.4-1.7 (m, 6H, morpholine et CH_2N)

Stade D : ***(2R)-N-(4-{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-N-phényl-2-(prop-2-en-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-carboxamide***

On procède selon les procédés des Stades B et C de l'Exemple 1.

Stade E : ***(2R)-N-(4-{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-2-hydroxy-N-phényl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-carboxamide***

On réalise ensuite une réaction de déprotection du groupement allyle en présence de 1,3-diméthylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione (aussi appelé diméthylbarbiturate) et de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (*Synlett*, **2007**, 21, p 3136).

Stade F : ***Chlorhydrate de (2R)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-2-hydroxy-N-(4-hydroxyphényl)-N-phényl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-carboxamide***

La déprotection du groupement *tert*-butylsilyloxy est réalisée selon le procédé du Stade D de l'Exemple 1.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*68.09*	*5.57*	*7.75*	*4.90*
Trouvé	*67.73*	*5.10*	*7.54*	*4.84*

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{41}FH_{39}N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 687.2983

$[M+H]^+$ mesuré : 687.2958

Exemple 103 : 3-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-amine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{44}ClH_{44}N_6O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 755.3113

$[M+H]^+$ mesuré : 755.3088

Exemple 104 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(5-méthoxy-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 6, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indazol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*68.65*	*6.02*	*10.67*	*4.50*
Trouvé	*67.91*	*5.52*	*10.53*	*4.08*

Exemple 105 : Bis(chlorhydrate) de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(6-{[(3*S*)-3-{[4-(2-méthoxyéthyl)piperazin-1-yl]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 9'.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*
Calculé	*65.71*	*6.11*	*8.33*
Trouvé	*66.57*	*6.16*	*8.44*

Exemple 106 : Chlorhydrate de (2*S*)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-2-hydroxy-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-7-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 102 en remplaçant le composé de la Préparation 28 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 29.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*68.09*	*5.57*	*7.75*	*4.90*
Trouvé	*68.16*	*5.13*	*7.74*	*4.97*

Exemple 107 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-[(4-méthyl-3-oxopiperazin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 3 et 10', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-

butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%Cl	%Cl⁻
Calculé	*67.56*	*5.67*	*10.28*	*8.67*	*4.34*
Trouvé	*67.31*	*5.14*	*10.18*	*8.27*	*3.76*

Exemple 108 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-{[(2-méthoxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 3 et 11', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%Cl⁻
Calculé	*68.18*	*5.98*	*8.83*	*4.47*
Trouvé	*68.30*	*5.61*	*8.78*	*4.46*

Exemple 109 : *N*-(4-Hydroxyphényl)-3-(6-{[(3*S*)-3-[(4-oxidomorpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

A une solution du composé de l'Exemple 1, pris sous la forme de base libre, dans 10 mL de CH_2Cl_2, on ajoute par portion l'acide *méta*-chloroperbenzoïque (0,242 mg ;1,4 mmol). L'ensemble est ensuite agité à température ambiante pendant une nuit. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec, puis le résidu est purifié par chromatographie flash en phase inverse (gradient : acétonitrile/ eau/ acide trifluoroacétique). On obtient, après concentration, le produit du titre sous la forme d'un solide.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*
Calculé	*71.06*	*5.82*	*7.71*
Trouvé	*70.59*	*5.36*	*7.69*

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{43}H_{42}N_4O_7$

$[M+H]^+$ calculé : 727.3132

$[M+H]^+$ mesuré : 727.3110

Exemple 110 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-{[éthyl(2-méthoxyéthyl)amino]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 3 et 12', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*68.48*	*6.12*	*8.68*	*4.39*
Trouvé	*68.40*	*5.78*	*8.61*	*4.23*

Exemple 111 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le

composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(4-fluorophényl)aniline.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{42}H_{40}ClN_4O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 719.2722

$[M+H]^+$ mesuré : 719.2806

Exemple 112 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(5-méthoxy-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 6.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*70.43*	*6.19*	*7.64*	*4.83*
Trouvé	*70.17*	*5.79*	*7.60*	*4.69*

Exemple 113 : Chlorhydrate de 7-hydroxy-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

Stade A : 3'-(6-{[(3S)-3-(Morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-indolizine]-1'-carboxylate de méthyle

On procède selon le procédé du Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 30.

AG

Stade B : ***3-(6-{[(3S)-3-(Morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl] carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-7-oxo-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxylate de méthyle***

2,75 g du composé du Stade A (4,47 mmol) en solution dans 75 mL de THF sont agités en présence de 37 mL de HCl 1 M à reflux pendant 15 h. 100 mL d'eau et 100 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés au milieu réactionnel. On ajoute ensuite 4 g de $NaHCO_3$ (4,7 mmol) en poudre jusqu'à atteindre un pH basique. On extrait le composé avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN ^{1}H: δ (500MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7.9-7.2 (m, 4H, H aromatiques) ; 7.02 (m, 1H, H aromatiques) ; 6.88 (m, 1H, H aromatiques) ; 6.44-5.87 (m, 1H, H aromatiques tétrahydroindolizine) ; 6.17 (d, 2H, CH_2 méthylène dioxy) ; 5.07/4.85/3.79 (m, 1H, H tertiaire tétrahydroisoquinoline) ; 4.88/4.27/4.24 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroisoquinoline) ; 4.22-3.43 (m, 4H, H aliphatique tétrahydroindolizine) ; 3.59-3.49 (m, 4H, H aliphatique morpholine) ; 3.75-3.52 (s, 3H, Me) ; 2.93-2.49 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroindolizine) ; 2.75-2.28 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroindolizine) ; 2.68-1.68 (m, 6H, H aliphatique morpholine + CH_2)

Stade C : ***7-Hydroxy-3-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxylate de méthyle***

A une solution de 2,55 g du composé obtenu au Stade B (4,47 mmol) dans 30 mL de méthanol sont ajoutés par portion 558 mg (14,75 mmol) de borohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h à température ambiante. 50 mL de HCl 1M sont ensuite ajoutés et le méthanol est évaporé. La phase aqueuse est ensuite neutralisée avec $NaHCO_3$, puis extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est successivement lavée avec H_2O, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec. L'huile ainsi obtenue est purifiée par chromatographie flash (gradient dichlorométhane/éthanol-ammoniac). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide.

RMN ^{1}H: δ (500MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7.22-6.97 (m, 4H, H aromatiques tétrahydroisoquinoline) ; 7.05 (s, 1H, H aromatique) ; 6.89 (s, 1H, H aromatique) ; 6.37/6.3/6.07 (m, 1H, H aromatiques tétrahydroindolizine) ; 6.16 (d, 2H, CH_2 méthylène dioxy) ; 5.09 (m, 1H, H tertiaire tétrahydroisoquinoline) ; 4.87-4.21 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroindolizine) ; 4.20-3.67 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroindolizine) ; 4.10-3.86 (m, 1H, H tertiaire tétrahydroindolizine) ; 3.69-3.58 (s, 3H, Me) ; 3.69-3.52 (m, 4H, H aliphatique morpholine) ; 2.96 + 2.43 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroisoquinoline) ; 2.55-2.0 (m, 6H, H aliphatique morpholine + CH_2) ; 2.4-1.5 (m, 4H, H aliphatique tétrahydroindolizine)

IR : OH : 3239 cm^{-1} ; -C=O (ester) : 1696 cm^{-1} ; -C=O (amide) : 1624 cm^{-1} ; C-C-OH (alcool secondaire) : 1034 cm^{-1}

Stade D : ***3-(6-{[(3S)-3-(Morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-7-(prop-2-én-1-yloxy)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxylate de méthyle***

A une suspension de 331 mg (8,26 mmol) d'hydrure de sodium dans 15 mL de THF anhydre refroidi à 0°C, on ajoute 2,37g (4,13 mmol) du composé obtenu au Stade C. Cette suspension est agitée pendant 15 min à 0°C, puis une solution de 790 µL (9,1 mmol) de bromure d'allyle dans 10 mL de THF est additionnée lentement (sur 15 min). Le milieu réactionnel est agité pendant 1h à 0°C, puis 15 h à température ambiante. Cette solution est hydrolysée avec une solution aqueuse saturée avec NH_4Cl. On extrait le composé avec de l'acétate d'éthyle ; la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec. L'huile ainsi obtenue est purifiée par chromatographie flash (gradient cyclohexane/acétate d'éthyle). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide.

RMN ^{1}H: δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7.2-6.9 (m, 4H, H aromatiques tétrahydroisoquinoline) ; 7.2-6.8 (m, 2H, H aromatiques) ; 6.4-6.0 (m, 1H, H aromatiques tétrahydroindolizine) ; 6.10 (d, 2H, CH_2 méthylène dioxy) ; 5.9 (m, 1H, allyl) ; 5.35-5.10 (m, 2H, allyle) ; 5.1+4.75 (m, 1H, H tertiaire tétrahydroisoquinoline) ; 4.15-3.9 (m, 2H, CH_2 allyle) ; 3.9-3.6 (m, 1H, H tertiaire tétrahydroindolizine) ; 4.1-3.4 (m, 4H, H aliphatique morpholine) ; 4.9-3.4 (m, 4H, 2H aliphatiques tétrahydroindolizine + 2H

aliphatiques tétrahydroisoquinoline) ; 3.8-3.6 (s, 3H, Me) ; 2.55-1.6 (m, 6H, H aliphatique morpholine + CH_2) ; 3.3-1.5 (m, 6H, 4H aliphatiques tétrahydroindolizine + 2H aliphatiques tétrahydroisoquinoline)

Stade E : ***N-(4-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phényl-7-(prop-2-en-1-yloxy)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide***

On procède selon les procédés des Stades B et C de l'Exemple 1.

Stade F : ***N-(4-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-7-hydroxy-3-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide***

On réalise ensuite une réaction de déprotection du groupement allyle en présence de 1,3-diméthylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione (aussi appelé diméthylbarbiturate) et de tétrakis(triphénylphosphine)palladium dans un mélange de méthanol et de dichlorométhane.

Stade G : ***Chlorhydrate de 7-hydroxy-N-(4-hydroxyphényl)-3-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide***

La déprotection du groupement silyloxy est réalisée selon le procédé du Stade D de l'Exemple 1.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*67.66*	*5.68*	*7.34*	*4.64*
Trouvé	*67.02*	*5.27*	*7.36*	*4.61*

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{43}H_{43}N_4O_7$

$[M+H]^+$ calculé : 727.3132

$[M+H]^+$ mesuré : 727.3121

Exemple 114 : Chlorhydrate de *N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-(5-méthoxy-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl] carbonyl}phényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 6, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-fluoro-4-méthylaniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*69.05*	*6.06*	*7.32*	*4.63*
Trouvé	*68.90*	*5.56*	*7.33*	*4.41*

Exemple 115 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(2-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(2-fluorophényl)aniline.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{42}H_{40}ClN_4O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 719.2722

$[M+H]^+$ mesuré : 719.2802

Exemple 116 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(3-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(3-fluorophényl)aniline.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{42}H_{40}ClN_4O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 719.2722

$[M+H]^+$ mesuré : 719.2819

Exemple 117 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(2,4-difluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl (diméthyl)silyl]oxy}phényl)-2,4-difluoroaniline.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{42}H_{39}ClF_2N_4O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 737.2628

$[M+H]^+$ mesuré : 737.2660

Exemple 118 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(3,4-difluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3,4-difluoroaniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*65.20*	*5.21*	*7.24*	*4.58*
Trouvé	*65.26*	*5.01*	*6.90*	*4.57*

Exemple 119 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(3-cyanophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 3-[(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)amino]benzonitrile.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*67.71*	*5.42*	*9.18*	*4.65*
Trouvé	*67.00*	*5.20*	*8.89*	*4.54*

Exemple 120 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-6-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phénylpyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 31.

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{42}H_{37}N_5O_6$
$[M+H]^+$ calculé : 708.2822
$[M+H]^+$ mesuré : 708.2788

Exemple 121 : Chlorhydrate de *N*-(3-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-6-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 31, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(3-fluorophényl)aniline.

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{42}H_{36}FN_5O_6$
$[M+H]^+$ calculé : 726.2728
$[M+H]^+$ mesuré : 726.2723

Exemple 122 : Chlorhydrate de *N*-(3-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation

1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(3-fluorophényl)aniline.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{43}H_{41}FN_4O_6$

$[M+H]^+$ calculé : 729.3088

$[M+H]^+$ mesuré : 729.3068

Exemple 123 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(6-{[(3*S*)-3-{[4-(méthylsulfonyl)piperazin-1-yl]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 13'.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%S*	*%Cl*
Calculé	*64.11*	*5.62*	*8.50*	*3.89*	*4.30*
Trouvé	*64.19*	*5.07*	*8.52*	*3.87*	*4.02*

Exemple 124 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(3-méthoxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-méthoxyaniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*67.27*	*5.78*	*7.30*	*4.62*
Trouvé	*67.54*	*5.35*	*7.32*	*4.62*

Exemple 125 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(3,5-difluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3,5-difluoroaniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*65.20*	*5.21*	*7.24*	*4.58*
Trouvé	*65.85*	*4.93*	*7.04*	*4.76*

Exemple 126 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(3-méthyl phényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-méthylaniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*68.70*	*5.90*	*7.45*	*4.72*
Trouvé	*68.94*	*5.72*	*7.21*	*4.84*

Exemple 127 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-3-(6-{[(3*S*)-3-{[4-(2,2,2-trifluoroéthyl)piperazin-1-yl]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 14'.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*65.25*	*5.48*	*8.45*	*4.28*
Trouvé	*64.91*	*5.23*	*8.37*	*4.96*

Exemple 128 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(6-{[(3*S*)-3-[(4-méthyl-3-oxopiperazin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 10'.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*68.25*	*5.73*	*9.04*	*4.58*
Trouvé	*68.04*	*5.09*	*8.82*	*4.64*

Exemple 129 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-cyanophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-[(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)amino]benzonitrile.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*
Calculé	*67.71*	*5.42*	*9.18*
Trouvé	*68.17*	*5.15*	*8.71*

Exemple 130 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*,*N*-diphényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par la *N*-phénylaniline.

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{42}H_{40}Cl_2N_4O_4$
$[M+H]^+$ calculé : 735.2427
$[M+H]^+$ mesuré : 735.2524

Exemple 131 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(3-chlorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-chloroaniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*65.33*	*5.35*	*7.26*	*4.59*
Trouvé	*64.08*	*5.29*	*6.92*	*4.59*

Exemple 132 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)pyrimidin-2-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*
Calculé	*64.95*	*5.45*	*11.36*
Trouvé	*64.62*	*5.07*	*10.92*

Exemple 133 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(cyclobutylméthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(cyclobutylméthyl)aniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*68.16*	*6.39*	*7.76*	*3.93*
Trouvé	*68.69*	*5.93*	*7.45*	*3.81*

Exemple 134 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(2-cyanophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 2-[(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)amino]benzonitrile.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*
Calculé	*67.71*	*5.42*	*9.18*
Trouvé	*67.34*	*4.95*	*8.73*

Exemple 135 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*64.77*	*5.71*	*11.33*	*4.78*
Trouvé	*64.62*	*5.33*	*10.71*	*4.10*

Exemple 136 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(cyclopropylméthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(cyclopropylméthyl)aniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*67.13*	*6.20*	*7.83*	*4.95*
Trouvé	*67.58*	*5.79*	*7.36*	*4.16*

Exemple 137 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrazol-3-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*64.77*	*5.71*	*11.33*	*4.78*
Trouvé	*64.20*	*5.47*	*10.78*	*5.27*

Exemple 138 : Chlorhydrate de *N*-(but-2-yn-1-yl)-3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(but-2-yn-1-yl)aniline.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculé	*64.95*	*5.45*	*11.36*	*4.79*
Trouvé	*65.53*	*5.19*	*10.88*	*5.38*

Exemple 139 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)pyridin-2-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*
Calculé	*66.66*	*5.59*	*9.48*
Trouvé	*67.12*	*5.37*	*9.11*

Exemple 140 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(pyridazin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)pyridazin-3-amine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{42}H_{39}ClN_6O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 703.2721

$[M+H]^+$ mesuré : 703.2783

Exemple 141 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)pyrimidin-5-amine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*68.32*	*5.59*	*11.95*	*5.04*
Trouvé	*68.05*	*5.52*	*11.83*	*5.50*

Exemple 142 : Bis(chlorhydrate) de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)pyridin-3-amine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{41}H_{40}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 702.2769

$[M+H]^+$ mesuré : 702.2858

Exemple 143 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(3,5-difluoro-4-méthoxyphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3,5-difluoro-4-méthoxyaniline.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{43}H_{41}ClF_2N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 767.2734

$[M+H]^+$ mesuré : 767.2804

Exemple 144 : Bis(chlorhydrate) de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)pyridin-4-amine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{41}H_{40}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 702.2842

$[M+H]^+$ mesuré : 702.2842

Exemple 145 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-fluoro-4-méthoxyaniline.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{43}H_{42}ClFN_4O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 749.2828

$[M+H]^+$ mesuré : 749.2878

Exemple 146 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(6-{[(3*S*)-3-{[(2-méthoxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisés au Stade A par le composé de la Préparation 11'.

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%Cl
Calculé	*68.93*	*6.05*	*7.48*	*4.73*
Trouvé	*68.84*	*5.85*	*7.56*	*4.60*

Exemple 147 : Chlorhydrate de 3-(6-{[(3*S*)-3-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisés au Stade A par le composé de la Préparation 15'.

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%S	%Cl
Calculé	*64.94*	*5.45*	*7.04*	*4.03*	*4.46*
Trouvé	*65.27*	*5.13*	*7.14*	*3.90*	*4.30*

Exemple 148 : Trifluoroacétate de *N*-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

***Stade A* : *N*-[5-(benzyloxy)pyrimidin-2-yl]-3-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide**

On procède selon les Stades A, B et C du procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le

composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par la 5-(benzyloxy)-*N*-phénylpyrimidin-2-amine.

Stade B *: Trifluoroacétate de N-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)-3-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide*

Le composé du Stade A (150 mg ; 0.2 mmol) est mis en solution dans 8 mL de méthanol, et 30 mg de Pd/C (10% massique de palladium) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation sous atmosphère d'hydrogène (1,2 bar) pendant 15 h, puis filtré sur Whatman, concentré sous vide et purifié par chromatographie en phase inverse (gradient : acétonitrile/eau en présence d'acide trifluoroacétique). On obtient le produit désiré sous la forme d'un sel de trifluoroacétate.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{41}H_{40}N_6O_6$

$[M+H]^+$ calculé : 713.3082

$[M+H]^+$ mesuré : 713.3080

Exemple 149 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(6-{[(3*S*)-3-[(3-méthoxypyrrolidin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 16'.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*69.42*	*5.96*	*7.36*	*4.66*
Trouvé	*70.19*	*5.48*	*7.22*	*4.53*

Exemple 150 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(3-cyano-4-méthoxyphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 5-[(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)amino]-2-méthoxybenzonitrile.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{44}H_{42}ClN_5O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 756.2874

$[M+H]^+$ mesuré : 756.2917

Exemple 151 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(5-méthoxy-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 6, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-amine.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{41}H_{44}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 701.3446

$[M+H]^+$ mesuré : 701.3446

Exemple 152 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-[3-(trifluorométhyl)phényl]-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-(trifluorométhyl)aniline.

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{43}H_{40}ClF_3N_4O_4$
$[M+H]^+$ calculé : 769.2690
$[M+H]^+$ mesuré : 769.2718

Exemple 153 : Chlorhydrate de 3-(6-{[(3*S*)-3-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 17'.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*
Calculé	*67.31*	*5.39*	*7.30*
Trouvé	*68.07*	*5.60*	*7.23*

Exemple 154 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(7-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 7, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-amine.

Exemple 155 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(7-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-*N*-(pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 7, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)pyrimidin-5-amine.

Exemple 156 : *N*-(4-Hydroxyphényl)-3-(6-{[(3*S*)-3-[(3-méthoxyazétidin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 18'.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*
Calculé	*72.66*	*5.96*	*7.88*
Trouvé	*72.32*	*5.51*	*7.96*

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{43}H_{42}N_4O_6$

$[M+H]^+$ calculé : 711.3177

$[M+H]^+$ mesuré : 711.3178

Exemple 157 : Chlorhydrate de 3-(6-{[(3*S*)-3-[(3-fluoroazétidin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 19'.

Exemple 158 : Chlorhydrate de 3-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 4, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-amine.

Exemple 159 : Chlorhydrate de 3-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)indolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 32, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-amine.

Exemple 160 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)indolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 14, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-amine.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Inhibition de Bcl-2 par la technique de polarisation de fluorescence

Les essais de polarisation de fluorescence ont été réalisés en microplaques (384 puits). La protéine Bcl-2, à la concentration finale de $2{,}50.10^{-8}$M, est mélangée avec un peptide fluorescent (Fluorescein-REIGAQLRRMADDLNAQY), à la concentration finale de $1{,}00.10^{-8}$M dans une solution tampon (Hepes 10 mM, NaCl 150 mM, Tween20 0.05%, pH 7.4), en présence ou en absence de concentrations croissantes de composés à tester. Après incubation de 2 heures, la polarisation de fluorescence est mesurée.
Les résultats sont exprimés en IC_{50} (concentration en composé qui inhibe à 50 % la polarisation de fluorescence) et sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Les résultats montrent que les composés de l'invention inhibent l'interaction entre la protéine Bcl-2 et le peptide fluorescent décrit précédemment.

EXEMPLE B : Cytotoxicité *in vitro*.

Les études de cytotoxicité ont été réalisées sur la lignée tumorale de leucémie RS4 ;11.
Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés à tester pendant 48 heures. La viabilité cellulaire est ensuite quantifiée par un essai colorimétrique, le Microculture Tétrazolium Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).
Les résultats sont exprimés en IC_{50} (concentration en composé qui inhibe à 50 % la viabilité cellulaire) et sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Les résultats montrent que les composés de l'invention sont cytotoxiques.

Tableau 1 : IC_{50} d'inhibition de Bcl-2 (test de polarisation de fluorescence) et de cytotoxicité pour les cellules RS4 ;11

	IC_{50} (nM) Bcl-2 FP	IC_{50} (nM) MTT RS4;11		IC_{50} (nM) Bcl-2 FP	IC_{50} (nM) MTT RS4;11
Exemple 1	18	60,1	**Exemple 32**	34	71,3
Exemple 2	20	49,8	**Exemple 33**	23	12,2
Exemple 3	20	44,7	**Exemple 34**	27	65,8
Exemple 4	19	27,1	**Exemple 35**	15	11,7
Exemple 5	51	98	**Exemple 36**	43	135
Exemple 6	15	30	**Exemple 37**	19	11,6
Exemple 8	15	25,6	**Exemple 38**	21	61,8
Exemple 9	13	16,1	**Exemple 39**	16	14,1
Exemple 10	18	11	**Exemple 40**	15	32,2
Exemple 13	12	8,63	**Exemple 41**	26	44
Exemple 14	16	10,7	**Exemple 42**	13	53,6
Exemple 15	17	20,4	**Exemple 43**	110	142
Exemple 16	18	23,4	**Exemple 44**	14	45
Exemple 17	81	120	**Exemple 45**	47	76,8
Exemple 18	32	24,9	**Exemple 46**	21	56,8
Exemple 19	27	42,3	**Exemple 47**	58	194
Exemple 20	35	105	**Exemple 48**	130	229
Exemple 21	22	34,6	**Exemple 49**	45	169
Exemple 22	27	19,1	**Exemple 50**	13	4,01
Exemple 23	14	23	**Exemple 51**	32	26
Exemple 24	17	29,8	**Exemple 52**	16	19,8
Exemple 25	29	143	**Exemple 53**	180	138
Exemple 26	17	40	**Exemple 54**	180	106
Exemple 27	17	35,4	**Exemple 55**	34	19,4
Exemple 28	25	76,1	**Exemple 56**	20	25,9
Exemple 29	35	85,5	**Exemple 57**	12	8,62
Exemple 30	13	8,59	**Exemple 58**	22	40,1
Exemple 31	33	340	**Exemple 59**	13	8,13

	IC_{50} (nM) Bcl-2 FP	IC_{50} (nM) MTT RS4;11		IC_{50} (nM) Bcl-2 FP	IC_{50} (nM) MTT RS4;11
Exemple 60	19	11,7	**Exemple 98**	12	73,5
Exemple 61	22	14,5	**Exemple 99**	25	213
Exemple 62	22	19,3	**Exemple 100**	22	856
Exemple 63	21	18,8	**Exemple 101**	5	22,1
Exemple 64	31	23,3	**Exemple 103**	6	16,8
Exemple 65	14	9,19	**Exemple 104**	7	21,6
Exemple 66	16	21,7	**Exemple 105**	10	28,9
Exemple 67	24	17,7	**Exemple 107**	7	8,29
Exemple 69	26	16,7	**Exemple 108**	9	36,4
Exemple 70	19	14	**Exemple 109**	30	483
Exemple 71	21	24,4	**Exemple 110**	29	129
Exemple 72	220	270	**Exemple 111**	15	81,5
Exemple 74	24	241	**Exemple 112**	9	139
Exemple 76	17	49	**Exemple 113**	16	190
Exemple 77	23	70,4	**Exemple 114**	9	43,1
Exemple 78	31	101	**Exemple 115**	8	58,1
Exemple 79	31	67,5	**Exemple 116**	10	43,6
Exemple 80	18	18,8	**Exemple 117**	15	194
Exemple 81	28	39,3	**Exemple 118**	15	71
Exemple 82	33	21,9	**Exemple 119**	9	31,6
Exemple 83	18	41,2	**Exemple 121**	34	445
Exemple 84	18	20,6	**Exemple 122**	16	43,5
Exemple 85	41	246	**Exemple 123**	22	92,1
Exemple 86	22	29,5	**Exemple 124**	28	101
Exemple 87	27	121	**Exemple 125**	38	81,8
Exemple 91	8	65,5	**Exemple 126**	26	115
Exemple 92	5	40,2	**Exemple 127**	26	129
Exemple 94	3	8,16	**Exemple 128**	10	63,4
Exemple 95	6	13,5	**Exemple 129**	9	46,7
Exemple 96	11	58,8	**Exemple 131**	30	88,4
Exemple 97	20	45,4	**Exemple 134**	37	305

	IC_{50} (nM) Bcl-2 FP	IC_{50} (nM) MTT RS4;11		IC_{50} (nM) Bcl-2 FP	IC_{50} (nM) MTT RS4;11
Exemple 135	6	37,4	**Exemple 144**	n.d.	59,9
Exemple 141	n.d.	72,5	**Exemple 145**	n.d.	28,9
Exemple 142	n.d.	66,1	**Exemple 146**	n.d.	153
Exemple 143	n.d.	43,8	**Exemple 147**	n.d.	74,2

EXEMPLE C : Induction de l'activité caspase *in vivo*.

La capacité des composés de l'invention à activer la caspase 3 est évaluée dans un modèle de xénogreffe de cellules leucémiques RS4 ;11.

1.10^7 cellules RS4 ;11 sont greffées par voie sous-cutanée dans des souris immunodéprimées (souche SCID). 25 à 30 jours après la greffe, les animaux sont traités par voie orale par les différents composés. Seize heures après le traitement, les masses tumorales sont récupérées, lysées et l'activité caspase 3 est mesurée dans les lysats tumoraux.

Cette mesure enzymatique est réalisée en dosant l'apparition d'un produit de clivage fluorigénique (activité DEVDase, Promega). Elle est exprimée sous la forme d'un facteur d'activation correspondant au rapport entre les deux activités caspases : celle pour les souris traitées divisée par celle pour les souris contrôles.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 2 et montrent que les composés de l'invention sont capables d'induire l'apoptose dans les cellules tumorales RS4 ;11 *in vivo*.

Tableau 2 : Facteurs d'activation des caspases (activité DEVDase dans les tumeurs des souris traitées versus souris contrôles) *in vivo*, après traitement par voie orale (doses précisées entre parenthèses)

Composé testé	Facteur d'activation (versus contrôle)
Exemple 1	29.3 (100 mg/kg)
Exemple 2	27.8 (100 mg/kg)
Exemple 3	5.7 (50 mg/kg)
Exemple 4	29.2 (50 mg/kg)
Exemple 8	9.8 (50 mg/kg)
Exemple 9	20.6 (50 mg/kg)
Exemple 10	13.8 (50 mg/kg)
Exemple 22	11.3 (50 mg/kg)
Exemple 23	22.7 (50 mg/kg)
Exemple 58	23.3 (50 mg/kg)
Exemple 59	23 (50 mg/kg)
Exemple 66	24.7 (50 mg/kg)
Exemple 67	18.9 (50 mg/kg)

EXEMPLE D : Quantification de la forme clivée de la caspase 3 *in vivo*.

La capacité des composés de l'invention à activer la caspase 3 est évaluée dans un modèle de xénogreffe de cellules leucémiques RS4 ;11.

1.10^7 cellules RS4 ;11 sont greffées par voie sous-cutanée dans des souris immunodéprimées (souche SCID). 25 à 30 jours après la greffe, les animaux sont traités par voie orale par les différents composés. Après le traitement, les masses tumorales sont récupérées, lysées et la forme clivée (activée) de la caspase 3 est quantifiée dans les lysats tumoraux.

Cette quantification est réalisée en utilisant l'essai « Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform » qui dose spécifiquement la forme clivée de la caspase 3. Elle est exprimée sous la forme d'un facteur d'activation correspondant au rapport entre la quantité de caspase 3

clivée chez les souris traitées divisée par la quantité de caspase 3 clivée chez les souris contrôles.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 3 et montrent que les composés de l'invention sont capables d'induire l'apoptose dans les cellules tumorales RS4 ;11 *in vivo*.

Tableau 3 : Facteurs d'activation des caspases (caspase 3 clivée essai MSD dans les tumeurs des souris traitées versus souris contrôles) *in vivo*, après traitement par voie orale (doses précisées entre parenthèses)

Composé testé	Facteur d'activation (versus contrôle)
Exemple 78	10.4 (25 mg/kg)
Exemple 87	18.3 (50 mg/kg)
Exemple 122	17.4 (25 mg/kg)
Exemple 135	60 (50 mg/kg)

EXEMPLE E : Activité anti-tumorale *in vivo*.

L'activité anti-tumorale des composés de l'invention est évaluée dans un modèle de xénogreffe de cellules leucémiques RS4 ;11.

1.10^7 cellules RS4 ;11 sont greffées par voie sous-cutanée dans des souris immunodéprimées (souche SCID). 25 à 30 jours après la greffe, lorsque la masse tumorale a atteint environ 150 mm^3, les souris sont traitées par voie orale par les différents composés dans 2 schémas différents (traitement quotidien pendant cinq jours par semaine durant deux semaines, ou deux traitements par semaine pendant deux semaines). La masse tumorale est mesurée 2 fois par semaine depuis le début du traitement.

Les composés de l'invention présentent des activités antitumorales, par voie orale, dans le modèle de leucémie RS4 ;11 (leucémie aiguë lymphoblastique) avec des ΔT/C (paramètre de qualification de l'activité d'un produit qui se définit comme le ratio volume tumoral du groupe traité / volume tumoral du groupe contrôle non-traité) allant de -15 à -56% en rapport avec une régression tumorale. Les résultats obtenus montrent donc que les

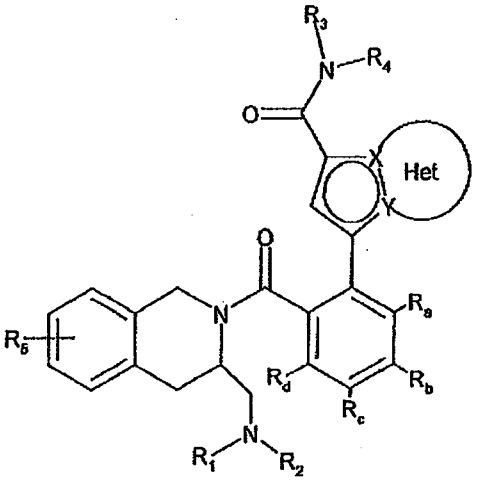
composés de l'invention sont capables d'induire une régression tumorale significative durant la période de traitement.

EXEMPLE F : Composition pharmaceutique : Comprimés

1000 comprimés dosés à 5 mg d'un composé choisi parmi les exemples 1 à 160.....	5 g
Amidon de blé	20 g
Amidon de maïs	20 g
Lactose	30 g
Stéarate de magnésium.....	2 g
Silice.....	1 g
Hydroxypropylcellulose.....	2 g

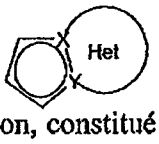
REVENDICATIONS

1- Composé de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- X et Y représentent un atome de carbone ou un atome d'azote, étant entendu qu'ils ne peuvent représenter simultanément deux atomes de carbone ou deux atomes d'azote,
- la partie Het du groupe 

représente un cycle éventuellement substitué, aromatique ou non, constitué de 5, 6 ou 7 chaînons, et pouvant contenir, en plus de l'azote représenté par X ou par Y, un à 3 hétéroatomes choisis indépendamment parmi oxygène, soufre et azote, étant entendu que l'azote en question peut être substitué par un groupement représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou un groupement –C(O)-O-Alk dans lequel Alk est un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
  ou bien R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycloalkyle constitué de 4 à 7 chaînons et pouvant contenir, en plus de l'atome d'azote, un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre, SO_2 et NR dans lequel R représente un

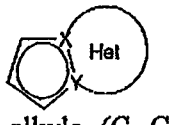
atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement (C_1-C_6)alkylsulfonyl, un groupement polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupement –C(O)-O-Alk dans lequel Alk est un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,,

- R_3 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkényle (C_2-C_6), alkynyle (C_2-C_6), cycloalkyle, cycloalkyl(C_4-C_{10})alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle,
- R_4 représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- R_5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,
- R_a, R_b, R_c et R_d représentent indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupe hydroxy, un groupement polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupe trifluorométhoxy, ou bien les substituants de l'un des couples (R_a,R_b), (R_b,R_c) ou (R_c,R_d) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle constitué de 5 à 7 chaînons, pouvant contenir de un à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote, étant entendu que l'azote en question peut être substitué par un groupement représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou un groupement –C(O)-O-Alk dans lequel Alk est un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, étant aussi entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone du cycle précédemment défini peut(vent) être deutéré(s),

étant entendu que :

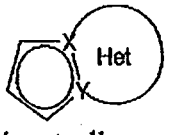
- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphtyle, biphényle ou indényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement mono ou bi-cyclique constitué de 5 à 10 chaînons, possédant au moins une partie aromatique, et contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote,
- par "cycloalkyle", on entend tout groupement carbocyclique non aromatique, mono ou bi-cyclique, contenant 4 à 10 chaînons

les groupements alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, spiro (C_3-C_6), alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, (C_1-C_6)alkyl-S-, hydroxy, oxo (ou *N*-oxide le cas échéant), nitro, cyano, -COOR', NR'R'', polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trifluorométhoxy, (C_1-C_6)alkylsulfonyl ou halogène, étant entendu que R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

la partie Het du groupe 

défini ci-dessus pouvant être substituée par un groupement choisi parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, $NR_1'R_1''$, ou halogène, étant entendu que R_1' et R_1'' ont les mêmes définitions que les groupes R' et R'' mentionnés précédemment,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2- Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel le groupe 

représente l'un des groupements suivants : 5,6,7,8-tétrahydroindolizine éventuellement substitué par un hydroxy, indolizine, 1,2,3,4-tétrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine, 3,4-dihydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2(1*H*)-carboxylate de tert-butyle, 3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine, 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine éventuellement substitué par un hydroxy, 6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azépine ou pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine.

3- Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R_1 et R_2 représentent chacun un groupement alkyle éventuellement substitué par un méthoxy, ou bien R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle choisi parmi les groupes suivants : morpholine éventuellement substituée par un ou plusieurs alkyle(s) (C_1-C_6) linéaire(s) ou ramifié(s), oxidomorpholine, thiomorpholine 1,1-dioxide, 1,4-oxazépane, 3-méthoxypyrrolidine, 3,3-difluoropyrrolidine, 3-méthoxyazétidine, 3-fluoroazétidine, oxopipérazine ou pipérazine, les deux derniers groupes étant substitués par un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou

méthylsulfonyl.

4- Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R_a et R_d représentent chacun un atome d'hydrogène et (R_b,R_c) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupe 1,3-dioxolane dont l'un des atomes de carbone est optionnellement deutéré, un groupe 1,4-dioxane, un groupe 1,4-dioxépane, ou bien R_a, R_c et R_d représentent chacun un atome d'hydrogène et R_b représente un halogène, un méthyle, un méthoxy, un éthoxy, un trifluorométhyle ou un trifluorométhoxy.

5- Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R_4 représente un groupement 4-hydroxyphényle, 3-fluoro-4-hydroxyphényle ou 5-hydroxypyrimidine.

6- Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R_3 représente un groupement choisi parmi phényle, indole, indoline, 1,2,3,4-tétrahydroquinoline, 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine, indane, 1*H*-indazole, 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine, pyrimidine, cyclobutylméthyle, cyclopropylméthyle, 1*H*-pyrazole, pyridine, pyridazine, ces groupements comportant éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cyano ou alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

7- Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi le groupe suivant :

- *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-3-{2,2-dideutério-6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide,

- *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide,
- *N*-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinyl méthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-1-indolizine carboxamide,
- 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide,
- 6-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]phényl}-*N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide,
- 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide,
- *N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide,

- 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide,
- 6-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide,
- *N*-(3-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8- Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi le groupe suivant :

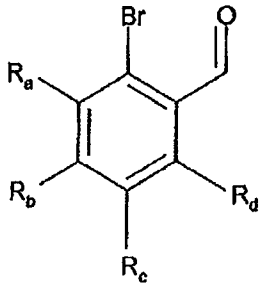
- *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-3-{2,2-dideutério-6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide,
- *N*-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-

morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,

- *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-1-indolizine carboxamide,
- 3-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide,
- 6-{5-chloro-2-[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl) carbonyl]phényl}-*N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide,
- 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

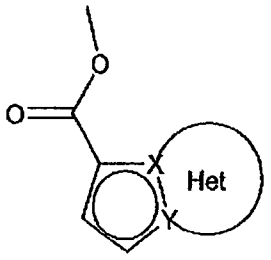
9- Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle R_a, R_b, R_c et R_d sont tels que définis dans la formule (I),

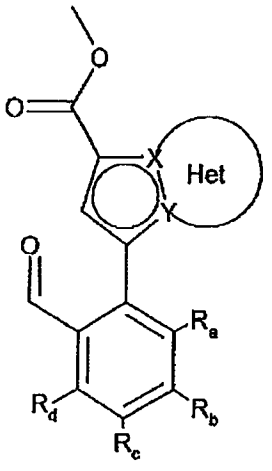
composé de formule (II) qui est soumis à une réaction de Heck, en milieu aqueux ou organique, en présence d'un catalyseur au palladium, d'une base, d'une phosphine et du composé de formule (III) :



(III)

dans laquelle les groupements X, Y et Het sont tels que définis dans la formule (I),

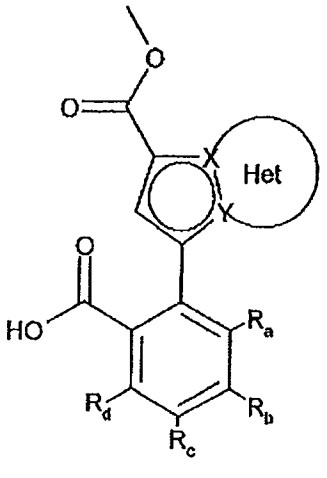
pour obtenir le composé de formule (IV) :



(IV)

dans laquelle R_a, R_b, R_c, R_d, X, Y et Het sont tels que définis dans la formule (I),

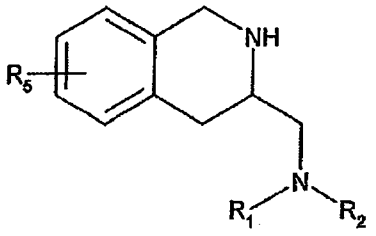
composé de formule (IV) dont la fonction aldéhyde est oxydée en acide carboxylique pour former le composé de formule (V) :



(V)

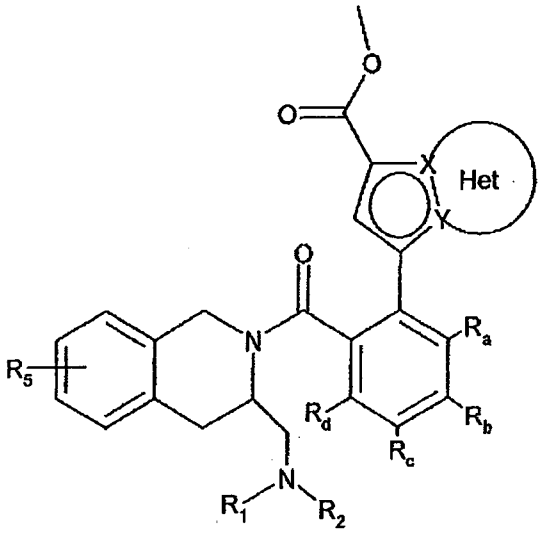
dans laquelle R_a, R_b, R_c, R_d, X, Y et Het sont tels que définis dans la formule (I),

composé de formule (V) qui subit ensuite un couplage peptidique avec un composé de formule (VI) :



(VI)

dans laquelle R_1, R_2, et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),
pour conduire au composé de formule (VII) :



(VII)

dans laquelle R_a, R_b, R_c, R_d, R_1, R_2, R_5, X, Y et Het sont tels que définis dans la formule (I),

composé de formule (VII) dont la fonction ester est hydrolysée pour conduire à l'acide carboxylique ou au carboxylate correspondant, lequel peut être converti en un dérivé d'acide tel que le chlorure d'acyle ou l'anhydride correspondant, avant d'être couplé avec une amine NHR_3R_4, dans laquelle R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I),
composé de formule (I) qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation,
étant entendu qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit,

certains groupements (hydroxy, amino...) des réactifs ou intermédiaires de synthèse peuvent être protégés puis déprotégés pour les besoins de la synthèse.

10- Procédé de préparation selon la revendication 9 d'un composé de formule (I) dans lequel l'un des groupements R_3 ou R_4 est substitué par une fonction hydroxy caractérisé en ce que l'amine NHR_3R_4 est préalablement soumise à une réaction de protection de la fonction hydroxy avant tout couplage avec l'acide carboxylique du composé de formule (VII), ou avec l'un des dérivés d'acide correspondant, le composé de formule (I) protégé résultant subit ensuite une réaction de déprotection, puis est éventuellement converti en l'un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

11- Composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou un de ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

12- Composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour son utilisation en tant qu'agent pro-apoptotique.

13- Composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour son utilisation dans le traitement des cancers, des maladies immunitaires et auto-immunes.

14- Composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour son utilisation dans le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes folliculaires, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules.

15- Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour la fabrication d'un médicament utile en tant qu'agent pro-apoptotique.

16- Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des cancers, des maladies immunitaires et auto-immunes.

17- Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes folliculaires, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules.

18- Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 8, ou un de ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, pour son utilisation dans le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes folliculaires, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules.

19- Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 8, ou un de ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes folliculaires, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules.

20- Association d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 avec un agent anticancéreux choisi parmi les agents génotoxiques, les poisons

mitotiques, les anti-métabolites, les inhibiteurs du protéasome, les inhibiteurs de kinases ou les anticorps.

21- Composition pharmaceutique contenant une association selon la revendication 20 en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

22- Association selon la revendication 20 pour son utilisation dans le traitement des cancers.

23- Utilisation d'une association selon la revendication 20 pour la fabrication d'un médicament utile dans le traitement des cancers.

24- Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour son utilisation en association avec une radiothérapie dans le traitement des cancers.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
(43) Fecha de publicación internacional
1 agosto 2013 (01.08.2013)

WIPO | PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2013/110890 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 471/00 (2006.01) *A61K 31/436* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2013/050136

(22) Fecha de presentación internacional:
23 enero 2013 (23.01.2013)

(25) Idioma de la presentación: francés

(26) Idioma de la publicación: francés

(30) Datos de prioridad:
1200193 24 enero 2012 (24.01.2012) FR

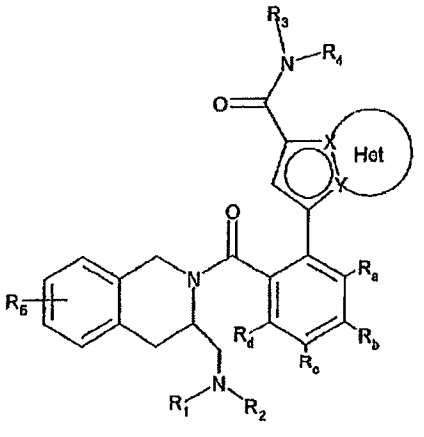
(71) Solicitantes: **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 35 rue de Verdun, F-92284 Suresnes (FR). **VERNALIS (R&D) LTD** [GB/GB]; Oakdene Court, 613 Reading Road, Winnersh RG41 5UA (GB).

(72) Inventores: **LE DIGUARHER, Thierry;** 2, rue Jean de la Fontaine, F-92500 Rueil Malmaison (FR). **CASARA, Patrick;** 14 rue Jules Dajou, F-66000 Perpignan (FR). **STARCK, Jérôme-Benoît;** 35, rue des Chailles, F-92500 Rueil-malmaison (FR). **HENLIN, Jean-Michel;** 50, rue des Carrières, F-91250 Suresnes (FR). **DAVIDSON, James Edward Paul;** 2 Granta Terrace, Great Shelford, Cambridge Cambridgeshire CB22 5DJ (GB). **MURRAY, James Brooke;** 21 Parsonage Way, Linton Cambridgeshire CB21 4YL (GB). **GRAHAM, Christopher John;** 30 Falmouth Street, Newmarket Suffolk CB8 0LE (GB). **CHEN, I-Jen;** 51 Natal Road, Cambridge Cambridgeshire CB1 3NY (GB). **GENESTE, Olivier;** A, 17, rue Crevel Duval, F-92500 Rueil Malmaison (FR). **HICKMAN, John;** 126 bd Pereire, F-75017 Paris (FR). **DEPIL, Stéphane;** 14, rue Maurice Berteaux, F-92130 Issy Les Moulineaux (FR). **LE TIRAN, Arnaud;** 14 rue Van Gogh, F-78290 Croissy Sur Seine (FR). **NYERGES, Miklos;** 14 Pincehegyi ut, H-2016 Leanyfalu (HU). **DE NANTEUIL, Guillaume;** 12, rue du Chemin Vert, F-92150 Suresnes (FR).

(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Continúa en la página siguiente]

(54) **Título:** NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN



(I)

(57) **Resumen:** Compuestos de fórmula (I) en la que R_a, R_b, R_c, R_d, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5; X, Y y Het son tales como se han definido en la descripción.

WO 2013/110890 A1

(84) **Estados designados** *(a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones en virtud de la Regla 4.17:

— *con respecto al derecho del solicitante para solicitar y obtener una patente (Regla 4.17.ii))*

Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

La presente invención se refiere a nuevos derivados de indolizina, a su procedimiento de preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos de la presente invención son nuevos y presentan características farmacológicas muy interesantes en el campo de la apoptosis y de la cancerología.

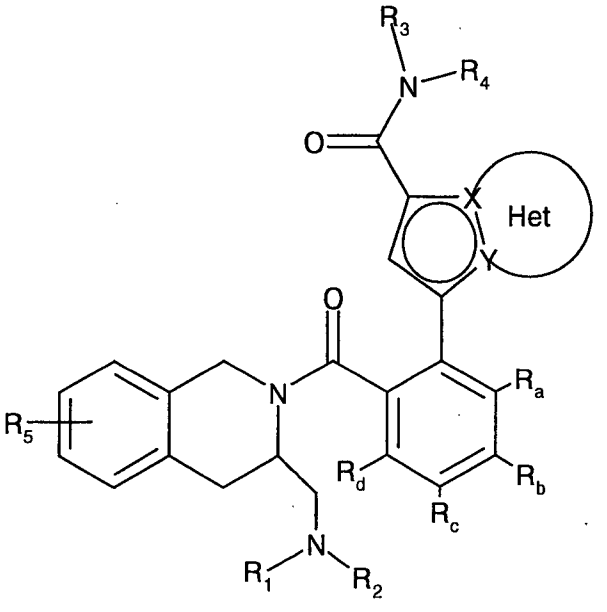
La apoptosis, o muerte celular programada, es un proceso fisiológico crucial para el desarrollo embrionario y el mantenimiento de la homeostasis tisular.
La muerte celular de tipo apoptótico hace intervenir cambios morfológicos, tales como la condensación del núcleo, la fragmentación del ADN, así como fenómenos bioquímicos, tales como la activación de las caspasas que degradarán componentes estructurales clave de la célula para inducir su desensamblaje y su muerte. La regulación del proceso de la apoptosis es compleja e implica la activación o la represión de varias vías de señalización intracelular (Cory S. et al., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).
Las desrregulaciones de la apoptosis están implicadas en determinadas patologías. Una apoptosis aumentada está asociada a las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la isquemia. A la inversa, las deficiencias en la ejecución de la apoptosis juegan un papel importante en el desarrollo de los cánceres y su quimiorresistencia, de las enfermedades auto-inmunes, de las enfermedades inflamatorias y de las infecciones virales. Así, el escape de la apoptosis forma parte de los signos fenotípicos del cáncer (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70).

Las proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2 están asociadas a numerosas patologías. La implicación de las proteínas de la familia Bcl-2 está descrita en numerosos tipos de cáncer, tal como cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, cáncer de la próstata, leucemia linfoide crónica, linfoma folicular, mieloma, cáncer de la próstata... La sobreexpresión de las proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2 está

implicada en la tumorogenésis, en la resistencia a la quimioterapia y en el pronóstico clínico de los pacientes que padecen cáncer. Existe por lo tanto una necesidad terapéutica de compuestos que inhiban la actividad anti-apoptótica de las proteínas de la familia Bcl-2.

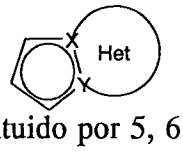
Los compuestos de la presente invención además de su novedad, presentan propiedades pro-apoptóticas que permiten utilizarlos en las patologías que implican un defecto de la apoptosis, como por ejemplo el tratamiento del cáncer, de las enfermedades inmunitarias y auto-inmunes.

La presente invención se refiere más particularmente a los compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que:

- X e Y representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, entendiéndose que no pueden representar simultáneamente dos átomos de carbono o dos átomos de nitrógeno,
- la parte Het del grupo 

representa un ciclo sustituido opcionalmente, aromático o no, constituido por 5, 6 ó 7 eslabones, y que puede contener, además del nitrógeno representado por X o por Y, uno a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el

nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

- R_1 y R_2 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
  o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo constituido por 4 a 7 eslabones y que puede contener, además del átomo de nitrógeno, otro heteroátomo elegido entre oxígeno, azufre, SO_2 y NR en el que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquilsulfonilo (C_1-C_6), un grupo polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo -C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
- R_3 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo, cicloalquil(C_4-C_{10})alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, arilo o heteroarilo,
- R_4 representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
- R_5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno,
- R_a, R_b, R_c y R_d representan independientemente los unos de los otros un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo hidroxi, un grupo polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo trifluorometoxi, o bien los sustituyentes de una de las parejas (R_a,R_b), (R_b,R_c) o (R_c,R_d) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo constituido por 5 a 7 eslabones, que puede contener de uno a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo –C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, entendiéndose también que uno o varios átomos de carbono del ciclo definido anteriormente puede(n) estar deuterado(s),

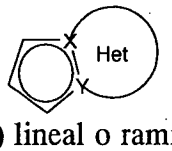
entendiéndose que:

- por "arilo", se entiende un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,

170

- por "heteroarilo", se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 eslabones, que posee al menos una parte aromática y que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno,
- por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene 4 a 10 eslabones

los grupos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos pueden estar sustituidos con 1 a 3 grupos elegidos entre alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, espiro (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquil(C_1-C_6)-S, hidroxi, oxo (o *N*-óxido llegado el caso), nitro, ciano, -COOR', NR'R'', polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquil(C_1-C_6)sulfonilo o halógeno, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

pudiendo estar la parte Het del grupo 

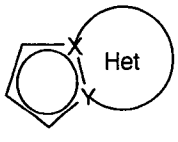
definido anteriormente sustituida con un grupo elegido entre alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, hidroxi, $NR_1'R_1''$, o halógeno, entendiéndose que R_1' y R_1'' tienen las mismas definiciones que los grupos R' y R'' mencionadas anteriormente,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden citar a título no limitativo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfónico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metano sulfónico, canfórico, etc...

Entre las bases farmacéuticamente aceptables, se pueden citar a título no limitativo el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, tercbutilamina, etc...

De manera ventajosa, el grupo:



representa uno de los grupos siguientes: 5,6,7,8-tetrahidroindolizina sustituida opcionalmente con un hidroxi, indolizina, 1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina, 3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo, 3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina sustituida opcionalmente con un hidroxi, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepina o pirrolo[1,2-*a*]pirazina.

En los compuestos preferidos de la invención, R_1 y R_2 representan cada uno un grupo alquilo sustituido opcionalmente con un metoxi, o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo elegido entre los grupos siguientes: morfolino sustituido opcionalmente con uno o varios alquilo(s) (C_1-C_6) lineal(es) o ramificado(s), óxidomorfolino, tiomorfolino 1,1-dióxido, 1,4-oxazepán, 3-metoxipirrolidina, 3,3-difluoropirrolidina, 3-metoxiazetidina, 3-fluoroazetidina, oxopiperazina o piperazina, estando sustituidos los dos últimos grupos con un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o metilsulfonilo.

De manera preferente, R_a y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y (R_b,R_c) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo 1,3-dioxolano en el que uno de los átomos de carbono está deuterado opcionalmente, un grupo 1,4-dioxano, un grupo 1,4-dioxepán, o bien R_a, R_c y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y R_b representa un halógeno, un metilo, un metoxi, un etoxi, un trifluorometilo o un trifluorometoxi.

El grupo R_4 preferido es un 4-hidroxifenilo, 3-fluoro-4-hidroxifenilo ó 5-hidroxipirimidina.

En los compuestos preferidos, R_3 representa un grupo elegido entre fenilo, indol, indolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina, indano, 1*H*-indazol, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, pirimidina, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, 1*H*-pirazol, piridina, piridazina, conteniendo estos grupos opcionalmente uno o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, ciano o alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado.

Los compuestos preferidos de la invención se listan a continuación:

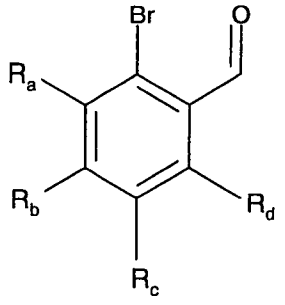
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida,
- *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida,
- 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida,
- 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-

il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,

- *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida,
- 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida,
- *N*-(3-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

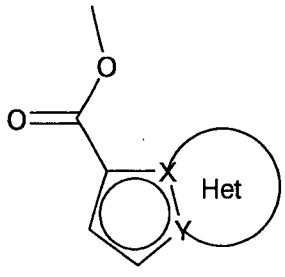
La invención engloba igualmente el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II):



(II)

en la que R_a, R_b, R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I),

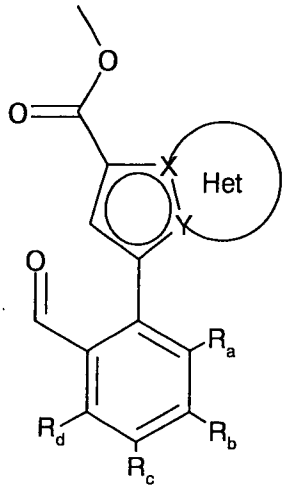
compuesto de fórmula (II) que se somete a una reacción de Heck, en medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio, de una base, de una fosfina y del compuesto de fórmula (III):



(III)

en la que los grupos X, Y y Het son tales como se han definido en la fórmula (I),

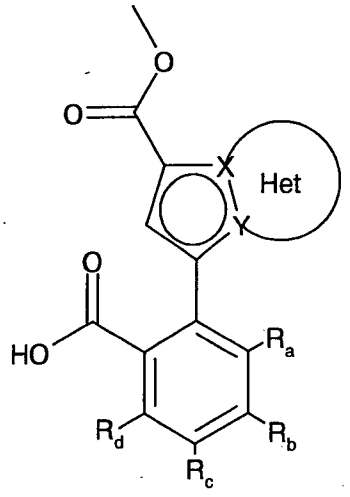
para obtener el compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en la que R_a, R_b, R_c, R_d, X, Y y Het son tales como se han definido en la fórmula (I),

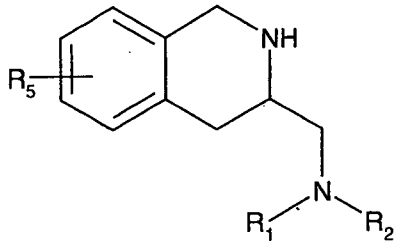
compuesto de fórmula (IV) cuya función aldehído se oxida en ácido carboxílico para formar el compuesto de fórmula (V):



(V)

en la que R_a, R_b, R_c, R_d, X, Y y Het son tales como se han definido en la fórmula (I),

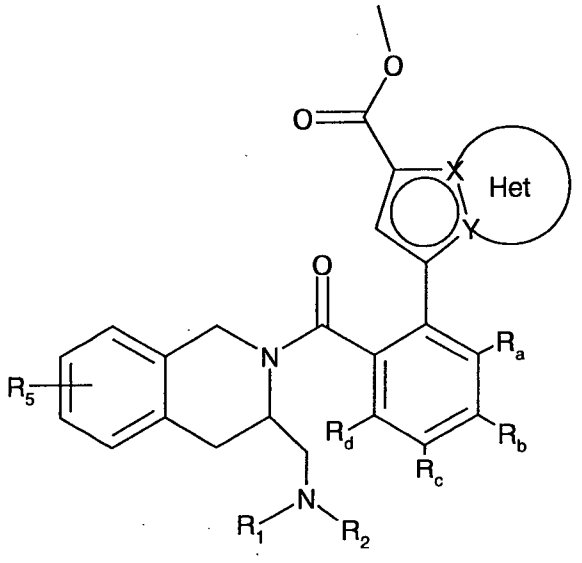
compuesto de fórmula (V) que experimenta un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en la que R_1, R_2, y R_5 son tales como se han definido en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en la que R_a, R_b, R_c, R_d, R_1, R_2, R_5, X, Y y Het son tales como se han definido en la fórmula (I),

compuesto de fórmula (VII) cuya función éster se hidroliza para dar lugar al ácido carboxílico o al carboxilato correspondiente, el cual puede convertirse en un derivado de ácido tal como el cloruro de acilo o el anhídrido correspondiente, antes de acoplarse con una amina NHR_3R_4, en la que R_3 y R_4 tienen el mismo significado que en la fórmula (I), para dar lugar al compuesto de fórmula (I),
compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable y del que se separan opcionalmente los isómeros según una técnica clásica de separación,
entendiéndose que en cualquier momento en el que se juzgue oportuno en el curso del procedimiento descrito anteriormente, determinados grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos o intermedios de síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según las necesidades de la síntesis.

Más particularmente, cuando uno de los grupos R_3 o R_4 de la amina NHR_3R_4 está sustituido con una función hidroxi, ésta última puede someterse previamente a una reacción de protección antes de cualquier acoplamiento con el ácido carboxílico del compuesto de fórmula (VII), o con uno de los derivados de ácido correspondiente, el compuesto de fórmula (I) protegido resultante experimenta una reacción de desprotección y se convierte opcionalmente en una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmulas (II), (III), (VI), así como la amina NHR_3R_4, son bien comerciales, bien accesibles para el experto en la técnica por reacciones químicas clásicas y descritas en la bibliografía.

El estudio farmacológico de los derivados de la invención ha mostrado que poseían propiedades pro-apoptóticas. La capacidad de reactivar el proceso apoptótico en las células cancerosas representa un interés terapéutico principal en el tratamiento de los cánceres, de

las enfermedades inmunitarias y auto-inmunes.

Más particularmente, los compuestos según la invención serán útiles en el tratamiento de los cánceres quimio o radiorresistentes, así como en las hemopatías malignas y el cáncer de pulmón de células pequeñas.

Entre los tratamiento de los cánceres considerados se pueden citar, sin estar limitados a, los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, leucemias linfoides crónicas, cáncer colorrectal, cánceres del esófago, del hígado, leucemias linfoblásticas, linfomas foliculares, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de la próstata y cáncer de pulmón de células pequeñas.

La presente invención tiene igualmente por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se podrán citar, más particularmente las que convienen para la administración oral, parenteral, nasal, per o transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria y principalmente los comprimidos simples o grageados, comprimidos sublinguales, sobres, paquetes, cápsulas, comprimidos perlinguales, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, y ampollas bebibles o inyectables.

La posología varía según el sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la indicación terapéutica o los tratamientos opcionalmente asociados y se escalona entre 0,01 mg y 1 g cada 24 horas en una o varias tomas.

Por otra parte, la presente invención se refiere igualmente a la asociación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticanceroso elegido entre los agentes genotóxicos, los venenos mitóticos, los anti-metabolitos, los inhibidores del proteasoma, los inhibidores de quinasa, o los anticuerpos, así como a las composiciones farmacéuticas que contienen este tipo de asociación y a su utilización para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse igualmente en asociación con una radioterapia en el tratamiento del cáncer.

Las Preparaciones y Ejemplos siguientes ilustran la invención y no la limitan de ninguna forma.

Preparación 1 : Ácido 6-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Etapa A : Ácido 1-formil-2-piperidina carboxílico

A una disolución de 40g de una mezcla racémica de ácido 2-piperidina carboxílico (0,310 mmoles) en 300 mL de ácido fórmico puesta a 0°C, se añaden gota a gota 200 mL (2,15 mmoles) de anhídrido acético. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después, el medio de reacción se enfría a 0°C, se hidroliza por la adición de 250 mL de agua y se agita durante media hora a 0°C antes de concentrarlo a sequedad. El aceite así obtenido se recoge en 200 mL de metanol y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite con un rendimiento de 98%. Se utiliza directamente, sin más purificación, para la etapa siguiente.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 13,0 (m, 1H OH) ; 8,0-8,05 (2s, 1H aldehído) ; 4,9-4,5 (2d, 1H α de N y COOH) ; 4,1-2,6 (m, 2H en α de N); 2,2-1,2 (m, 6H piperidina).

IR : ν : -OH : 2.000-3.000 cm^{-1} ácido; ν : >C=O 1.703 cm^{-1} banda ancha.

Etapa B : 5,6,7,8-Tetrahidro-1-indolizina carboxilato de metilo

A una disolución de 10 g de ácido carboxílico obtenido en la Etapa A (63,6 mmoles) en 65 mL de dicloroetano se añaden sucesivamente 13,4 g de cloruro de tosilo (70,4 mmoles), 11,5 mL de 2-cloroacrilato de metilo (113,5 mmoles), y, gota a gota, 17,8 mL de *N,N,N*-trietilamina (127,2 mmoles). El medio de reacción se lleva a reflujo durante 1h30. Se pone a temperatura ambiente, se añaden 5 mL de 2-cloroacrilato de metilo (48,9 mmoles) y, gota a gota, 9 mL de *N,N,N*-trietilamina (64 mmoles). El conjunto se calienta a reflujo durante

una noche.

El medio de reacción se diluye con cloruro de metileno, se lava sucesivamente con una disolución HCl 1N, una disolución saturada de $NaHCO_3$, y una disolución saturada de NaCl hasta obtener un pH neutro. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente heptano/ AcOEt). Se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

RMN ^{1}H :δ (400 MHz ; $CDCl_3$; 300°K) : 6,55-6,40 (d, 2H, tetrahidroindolizina) ; 3,91 (t, 3H metil éster); 3,78 (s, 3H tetrahidroindolizina); 3,08 (t, 2H, tetrahidroindolizina); 1,95-1,85 (m, 4H, tetrahidroindolizina)

IR : ν :>C=O 1.692 cm^{-1} éster

<u>Etapa C</u> : 3-(6-Formil-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxilato de metilo

A una disolución de 6,4 g del éster obtenido en la Etapa B (35,7 mmoles) en 12 mL de *N,N*-dimetilacetamida, se añaden sucesivamente 12,3g de 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído (53,6 mmoles), 7 g de acetato de potasio (71,4 mmoles) y el conjunto se agita bajo argón durante 20 minutos. Se añaden 1,3 g de catalizador de paladio $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1,8 mmoles). El medio de reacción se calienta a 130°C durante una hora antes de añadirle 139 µL de H_2O. El calentamiento se mantiene a esta misma temperatura durante la noche. Se deja que el medio vuelva a temperatura ambiente y se diluye con AcOEt. Se añade negro animal (2 g por g de producto) y el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtra. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica en gel de sílice (gradiente heptano/ ACOEt). El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN^{1}H : δ :(400 MHz ; dmso-d6 ; 353°K) : 9,65 (s, 1H, H aldehído) ; 7,3-7,15 (2s, 2H, H aromáticos) ; 6,45 (s, 1H tetrahidroindolizina); 6,20 (s, 2H metilendioxi); 3,70 (s, 3H metil éster) ; 3,5-4,0 (m, 2H, tetrahidroindolizina);3,05 (m, 2H, tetrahidroindolizina);1,85 (m, 4H, tetrahidroindolizina)

IR : ν : >C=O 1.695 cm^{-1} éster; ν : >C=O 1.674 cm^{-1}

<u>Etapa D</u> : Ácido 6-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se prepara una disolución que contiene 3,37 g del compuesto obtenido en la Etapa C (10,3 mmoles) en 9,3 mL de acetona y 8,8 mL (80,24 mmoles) de 2-metil-2-buteno, la cual se pone a 0°C. Se añaden, gota a gota, 9,3 mL de una disolución acuosa que contiene una mezcla de 3,3 g de $NaClO_2$ (36,05 mmoles) y 3,6 g de Na_2PO_4 (25,75 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 7 horas. Después, el medio de reacción se concentra para eliminar la acetona. El sólido obtenido se filtra, se lava con agua y se seca en vacío a 40°C durante una noche. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido, que se utiliza para lo siguiente sin más purificación.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 12,10 (m, 1H, H ácido carboxílico) ; 7,40-6,88 (2s, 2H, H aromáticos) ; 6,20 (s, 1H, H tetrahidroindolizina); 6,18 (s, 2H, H metilendioxi); 3,70 (s, 3H, metil éster) ; 3,55 (t, 2H, tetrahidroindolizina); 3,00 (t, 2H, tetrahidroindolizina); 1,80 (m, 4H, H tetrahidroindolizina)

IR : ν : -OH : 3.000-2.000 cm^{-1} ácido; ν : >C=O 1.686-1.676 cm^{-1} éster+ácido; ν : >C=C< 1.608 cm^{-1}

<u>Preparación 2</u> : Ácido 4-bromo-2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2,4-dibromobenzaldehído. Se obtiene una mezcla de dos regioisómeros que se separan por cromatografía.

<u>Preparación 3</u> : Ácido 4-cloro-2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-clorobenzaldehído.

<u>Preparación 4</u> : Ácido 4-fluoro-2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-

benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-fluorobenzaldehído.

Preparación 5 : Ácido 8-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]-3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzodioxepina-7-carboxílico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 8-bromo-3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzodioxepina-7-carbaldehído.

Preparación 6 : Ácido 4-metoxi-2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-metoxibenzaldehído.

Preparación 7 : Ácido 7-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbaldehído.

Preparación 8 : Ácido 4-etoxi-2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-etoxibenzaldehído.

Preparación 9 : Ácido 2,2-dideuterio-6-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Etapa A* : *2,2-Dideuterio-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído

A una disolución de 30 g de 3,4-dihidroxibenzaldehído (217 mmoles) en 110 mL de DMF anhidro, se añaden sucesivamente 114 g de carbonato de cesio (347 mmoles) y 22 mL de cloruro de metileno dideuterado (347 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después de filtrar sobre celite el insoluble, el filtrado residual

176

se hidroliza por adición de 200 mL de agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de LiCl y se secan sobre $MgSO_4$. Después de concentrar a sequedad, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo/AcOEt). El producto del título se obtiene en la forma de un sólido.

RMN^{1}H : δ :(400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 9,8 (s, 1H, H aldehído) ; 7,4-6,95 (m, 3H, H aromáticos)

IR : ν : C=O aldehído:1.670 cm^{-1}

<u>Etapa B</u> : 6-Bromo-2,2-dideuterio-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído

A una disolución de 10 g del compuesto obtenido en la Etapa A (65,7 mmoles) en 100 mL de metanol enfriada a 0°C, se añaden gota a gota 3,7 mL de una disolución de bromo (1,1 equivalentes molares) en 10 mL de metanol. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche. El medio de reacción se concentra a sequedad y se recoge con agua. Después de agitar, el sólido resultante se filtra y se seca.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 10,2 (s, 1H, H aldehído) ;7,4 (s, 1H, H aromático); 7,05 (s, 1H, H aromático)

IR: ν : C=O aldehído: 1.670 cm^{-1} ; C=C aromáticos:1.611 cm^{-1}

<u>Etapa C</u> : Ácido 2,2-dideuterio-6-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 6-bromo-2,2-dideuterio-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído.

<u>Preparación 10 :</u> Ácido 2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]-4-(trifluorometil)benzoico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-(trifluorometil)benzaldehído.

Preparación 11 : Ácido 2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]-4-(trifluorometoxi)benzoico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-(trifluorometoxi)benzaldehído.

Preparación 12 : Ácido 2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]benzoico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromobenzaldehído.

Preparación 13 : Ácido 6-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizinil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Etapa A : Bromuro de 1-(carboximetil)-1,2-dihidropiridinio

A una disolución de 16,2 mL de piridina (200 mmoles) en 120 mL de acetato de etilo, se añaden por partes 27,8 g (200 mmoles) de ácido bromoacético. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado así obtenido se filtra y se lava con acetato de etilo frío. Después de secar, se obtiene el producto del título en la forma de un polvo que se utiliza directamente para la etapa siguiente.

RMN ^{1}H: δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 9,15 (d, 2H, H aromáticos piridina)) ; 8,7 (t, 1H, H aromático) ; 8,25 (t, 2H, H aromático) ; 5,65 (s, 2H, H CH_2COOH)

IR: ν : C=O : 1.732 cm^{-1} ; -OH ácido: 2.800 cm^{-1}

Etapa B : 1-Indolizinacarboxilato de metilo

A una suspensión de 6,55 g de la sal de piridinio obtenida en la Etapa A (30 mmoles) en 240 mL de tolueno, se añaden sucesivamente 16,7 mL de acrilato de metilo (150 mmoles), 4,2 mL de trietilamina (30 mmoles) y por partes 20,9g de MnO_2 (240 mmoles). El conjunto se calienta a 90°C durante 3 h. Después de enfriar, el medio de reacción se filtra sobre una torta de celite y se concentra a sequedad. El producto del título se aísla por purificación en gel de sílice (gradiente heptano / AcOEt : 0-10%) en la forma de un aceite que cristaliza en

177

frío.

RMN ^{1}H: δ (300 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 8,5 (d, 1H, H indolizina) ; 8,05 (d, 1H, H indolizina) ; 7,6 (s, 1H, H indolizina); 7,15 (m, 2H, H indolizina); 6,85 (m, 1H, H indolizina); 4,25 (q, 2H, -C(O)CH_2CH_3); 1,35 (t, 3H, -C(O)CH_2CH_3)

IR: ν : C=O éster : 1.675 cm^{-1} ; C=C aromáticos: 1.634 cm^{-1}

Etapa C* : *Ácido 6-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizinil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1.

Preparación 14 : Ácido 4-cloro-2-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizinil]benzoico

Se forma el 1-indolizinacarboxilato de metilo según el procedimiento descrito en las Etapas A y B de la Preparación 13. El producto del título se obtiene según el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-clorobenzaldehído.

Preparación 15 : Ácido 7-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizinil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico

Se forma el 1-indolizinacarboxilato de metilo según el procedimiento descrito en las Etapas A y B de la Preparación 13. El producto del título se obtiene según el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbaldehído.

Preparación 16 : Ácido 4-metoxi-2-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizinil]benzoico

Se forma el 1-indolizinacarboxilato de metilo según el procedimiento descrito en las Etapas A y B de la Preparación 13. El producto del título se obtiene según el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-metoxibenzaldehído.

Preparación 17 : Ácido 6-[2-(*terc*-butoxicarbonil)-8-(metoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Etapa A : 4-Formil-1,3-piperazinadicarboxilato de 1-terc-butilo y de 3-metilo

A una disolución de pentafluorofenol en 520 mL de éter anhidro puesto a 0°C, se añaden sucesivamente 49 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (286 mmoles) por partes y 12 mL de ácido fórmico (312 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 2h. Se añade una mezcla de 32 g de 1,3-piperazinadicarboxilato de 1-*terc*-butilo y de 3-metilo (130 mmoles) y 18 mL de trietilamina (130 mmoles) en disolución en 520 mL de CH_2Cl_2. El conjunto se agita durante una noche a temperatura ambiente. El medio de reacción se hidroliza con una disolución acuosa de HCl, 1N y se extrae con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con una disolución acuosa de $NaHCO_3$ saturada y con una disolución acuosa de NaCl saturada hasta la neutralidad. Después de secar sobre $MgSO_4$, de filtrar y de concentrar a sequedad, se aísla el producto por cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo/AcOEt : 0-30%). Se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

IR: ν : C=O : 1.674-1.745 cm^{-1}

m/z ($C_{12}H_{20}N_2O_5$): 272,1(M+); 295,121 $(M+Na)^+$; 567,253 $(2M+Na)^+$

Etapa B : 4-(terc-Butoxicarbonil)-1-formil-2-piperazinacarboxilato de litio

A una disolución de 28 g del compuesto obtenido en la Etapa A (103 mmoles) en 515 mL de dioxano, se añaden 4,8 g de LiOH (113 mmoles) en disolución en 100 mL de H_2O. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 4 h. El medio de reacción se concentra a sequedad y se co-evapora varias veces con acetato de etilo. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido y se utiliza directamente para la etapa siguiente de ciclación.

RMN ^{13}C: δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 46 (s, C piperazina) ; 42-38 (m, C piperazina) ; 58-53 (s, C piperazina) ; 28,5 (s, C ^tBu).

IR: ν : C=O : 1.650 cm^{-1} ; 2.800 cm^{-1}

<u>Etapa C</u> : 3,4-Dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo y de 8-metilo

A una suspensión de 29 g del compuesto obtenido en la Etapa B (103 mmoles) en 800 mL de dicloroetano, se añaden sucesivamente 24 g de cloruro de tosilo (124 mmoles), 12,6 mL de 2-cloroacrilato de metilo (124 mmoles) y 35 mL de trietilamina (247 mmoles). El conjunto se agita a reflujo durante 2h. Después de enfriar, el medio de reacción se diluye con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con una disolución de NaCl saturada hasta la neutralidad. Después de secar sobre $MgSO_4$, de filtrar y de concentrar a sequedad, el producto del título se aísla por cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo/AcOEt : 0-20%) en la forma de un sólido.

RMN 1H: δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 6,8-6,43 (m, 2H, H pirrol); 4,75-3,75 (m, 6H, H piperazina)) ; 3,73 (s, 3H, H COOCH3) ; 1,48 (s, 9H, H ^tBu).
IR: ν : C=O (éster conjugado) : 1.712 cm^{-1} ; C=O (carbamato) : 1.677cm^{-1}

<u>Etapa D</u> : Ácido 6-[2-(terc-butoxicarbonil)-8-(metoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1.

<u>Preparación 18 :</u> Ácido 6-[7-(metoxicarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizin-5-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-piperidina carboxílico utilizado en la Etapa A por la prolina.

<u>Preparación 19 :</u> Ácido 4-cloro-2-[7-(metoxicarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizin-5-il]benzoico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-piperidina carboxílico utilizado en la Etapa A por la prolina, mientras que el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C se reemplaza por el 2-bromo-4-clorobenzaldehído.

Preparación 20 : Ácido 4-cloro-2-[8-(metoxicarbonil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il]benzoico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-piperidina carboxílico por el ácido 3-morfolinocarboxílico, mientras que el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C se reemplaza por el 2-bromo-4-clorobenzaldehído.

Preparación 21 : Ácido 6-[8-(metoxicarbonil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-piperidina carboxílico por el ácido 3-morfolinocarboxílico.

Preparación 22 : Ácido 4-cloro-2-[1-(metoxicarbonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-3-il]benzoico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-piperidina carboxílico por el ácido 2-azepancarboxílico, mientras que el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C se reemplaza por el 2-bromo-4-clorobenzaldehído.

Preparación 23 : Ácido 6-[1-(metoxicarbonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-3-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-piperidina carboxílico por el ácido 2-azepancarboxílico.

Preparación 24 : Ácido 4-cloro-2-[3-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizinil]benzoico

Etapa A : 1-(4-bromobutil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

A una suspensión de 6,7 g (241,7 mmoles) de NaH (60%) en 400 mL de THF anhidro puesto a 0°C, se añaden 20 g (161,13 mmoles) de 1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (véase *Tetrahedron* **2008**, 64, 7745). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añaden 95 mL de 1,4-dibromobutano. Después de la adición, la reacción

se calienta a reflujo durante 12 h. El precipitado obtenido se filtra y se lava con THF. El filtrado se concentra a sequedad. El compuesto se aísla por cromatografía en gel de sílice (gradiente ciclohexano / acetato de etilo: 0 a 20%) en la forma de un aceite.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Br*
Calculado	*46,17*	*5,42*	*5,38*	*30,72*
Encontrado	*46,76*	*5,56*	*5,29*	*30,77*

IR : ν : -C=O: 1.700 cm^{-1} ; ν : C-O-C : 1.238 cm^{-1}

Etapa B* : *5,6,7,8-Tetrahidro-3-indolizinacarboxilato de metilo

Una disolución de 8 g (30,8 mmoles) del derivado bromado obtenido en la Etapa A en 700 mL de acetonitrilo se lleva a reflujo. Se le añade una disolución de una mezcla de 25 g de azobisisobutironitrilo (151 mmoles) y de 30 g de Bu_3SnH (100 mmoles) en 500 mL de tolueno. El conjunto se lleva a reflujo durante 120 h. El medio de reacción se concentra a sequedad. El compuesto se aísla por cromatografía en gel de sílice (gradiente de ciclohexano / acetato de etilo 5 a 10%) en la forma de un aceite.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; $CDCl_3$; 300°K) : 6,90 (d, 1H, H pirrol); 5,85 (d, 1H, H pirrol); 4,30 (t, 2H, CH_2 indolizina); 3,80 (s 3H, Me); 2,80 (t, 2H, CH_2 indolizina); 1,95 (m, 2H, CH_2 indolizina); 1,80 (m, 2H, CH_2 indolizina)

IR: ν : -C=O: 1.695 cm^{-1}

Etapa C* : *Ácido 4-cloro-2-[3-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizinil]benzoico

Se procede según el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1.

Preparación 25 : Ácido 2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il]-4-metilbenzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-metilbenzaldehído.

Preparación 26 : Ácido 4-fluoro-2-[8-(metoxicarbonil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il]benzoico

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-piperidina carboxílico por el ácido 3-morfolinocarboxílico, mientras que el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C se reemplaza por el 2-bromo-4-fluorobenzaldehído.

Preparación 27 : Ácido 4-fluoro-2-[1'-(metoxicarbonil)-5',6'-dihidro-8'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-indolizin]-3'-il]benzoico

Etapa A : 8-Formil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo

Se solubilizan 24 g de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-9-carboxilato de metilo (111 mmoles) en 80 mL de acetato de etilo y 80 mL de diclorometano. Se añaden 26 g de (4-nitrofenil)formato (155 mmoles) y el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 h. El medio de reacción se evapora a sequedad y se recoge en acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de NaOH 1 N, agua y con una disolución de NH_4Cl saturada hasta alcanzar un pH neutro. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El aceite así obtenido se purifica por cromatografía flash (gradiente heptano/acetato de etilo). Se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 8,15 (s, 1H, CHO) ; 5,0-4,75 (m, 1H, H terciario) ; 4,3-3,7 (m, 5H, 4H etilendioxi + 1H alifático piperidina) ; 3,70 (s, 3H, Me); 3,4-2,9 (2m, 1H, H alifático piperidina) ; 2,3-1,75 (m, 2H, H alifático piperidina) ; 1,7-1,5 (m, 2H, H alifático piperidina)

Etapa B : Ácido 8-formil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-7-carboxílico

Se ponen en disolución 15,25 g del compuesto obtenido en la Etapa A (62,7 mmoles) en 160 ml de dioxano. Se añade gota a gota una disolución de 125 mL de KOH 1M y el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se añaden 125 mL de HCl 1M y se extrae el compuesto con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a sequedad. Se obtiene el producto del título en la forma de un polvo.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) 13,5-12 (m, 1H, OH) ; 8,1 + 8,0 (2s, 1H, CHO) ; 4,9 + 4,6 (2m, 1H, H terciario) ; 4,0-3,8 (m, 4H, etilendioxi) ; 4,2 +3,7 (2ms, 1H, H alifático piperidina) ; 3,4 + 2,9 (2m, 1H, H alifático piperidina) ; 2,4-1,5 (m, 4H, H alifático piperidina)

IR : ν : OH: 3.500-2.000 cm^{-1}; -C=O (ácido + aldehído) :1.731 + 1.655 cm^{-1}

Etapa C : 5',6'-Dihidro-8'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-indolizina]-1'-carboxilato de metilo

A una disolución de 13,5 g (62,7 mmoles) del ácido obtenido en la Etapa B en 380 mL de dicloroetano, se añaden sucesivamente 39,5 mL (238,4 mmoles) de trietilamina, por partes 12,5 g (65,6 mmoles) de cloruro de *para*-tolueno sulfonilo y 23,7 mL (238,4 mmoles) de cloroacrilato de metilo. El conjunto se agita a 80°C durante 18h. El medio de reacción se filtra sobre celite. El filtrado se lava con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y con una disolución saturada de NH_4Cl. La fase orgánica se seca sobre MgSO4, se filtra y se concentra a sequedad. El aceite así obtenido se purifica por cromatografía flash (gradiente heptano/acetato de etilo). El producto se obtiene en la forma de un sólido.

RMN ^{1}H: δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) 6,70 (d, 1H, pirrol) ; 6,40 (d, 1H, pirrol) ; 4,05 (t, 2H, H alifático piperidina); 4,00 (m, 4H, etilendioxi) ; 3,70 (s, 3H, metilo); 3,15 (s, 2H, H alifático piperidina); 2,05 (t, 2H, H alifático piperidina)

IR : ν :-C=O (éster):1.689 cm^{-1}

Etapa D : 3'-(5-Fluoro-2-formilfenil)-5',6'-dihidro-8'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-indolizina]-1'-carboxilato de metilo

Se procede según el procedimiento de la Etapa C de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído por el 2-bromo-4-fluorobenzaldehído.

Etapa E : Ácido 4-fluoro-2-[1'-(metoxicarbonil)-5',6'-dihidro-8'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-indolizin]-3'-il]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Etapa D de la Preparación 1.

Preparación 28 : Ácido 4-fluoro-2-[(2*R*)-2-hidroxi-7-(metoxicarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizin-5-il]benzoico

Etapa A : (4R)-4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-L-prolinato de metilo

La protección de la función alcohol del (4*R*)-4-hidroxi-*L*-prolinato de metilo con un grupo *ter*-butildimetilsililo se realiza según el protocolo descrito en el documento WO 2012040242.

Etapa B : (4R)-4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-1-formil-L-prolinato de metilo

Se solubilizan 13,7 g (52,8 mmoles) de compuesto de la Etapa A en 100 mL de acetonitrilo. Se le añaden 13,2 g (79,3 mmoles) de (4-nitrofenil)formato y 39 mL (238 mmoles) de diisopropiletilamina. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 6 h. El medio de reacción se evapora a sequedad y se recoge en acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución 1 N de NaOH, con agua y con una disolución de NH_4Cl saturada hasta la neutralidad. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El aceite así obtenido se purifica por cromatografía flash (gradiente : diclorometano /metanol amoniacal). Se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

RMN ^{1}H: δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 8,15 y 8,12 (s, 1H, formilo); 4,62 y 4,25 (t, 1H, H alfa éster) ; 4,40 (m, 1H, SiOCH,) ; 3,65 y 3,6 (s, 3H, OMe) ; 3,5 y 3,3 (m, 2H, 2H prolina) ; 2,12 y 1,95 (m, 2H, 2H prolina) ; 0,8 (s, 9H, Si^{t}Bu) ; 0,05 (s, 6H, $SiMe_2$).

IR: ν : C=O éster : 1.749 cm^{-1} ; C=O formilo: 1.659 cm^{-1}

Etapa C : (2S,4R)-4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-1-formilpirrolidina-2-carboxilato de litio

El compuesto de la Etapa B (26,2 g ; 91,1 mmoles) se solubiliza en 450 mL de dioxano. Se añade una disolución de litina (4,2 g ; 100 mmoles) en agua (90 mL). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 7 h. El medio de reacción se evapora a sequedad y se utiliza tal cual para la etapa siguiente.

Etapa D : ***(2R)-2-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-7-carboxilato de metilo***

A una disolución de 22,4 g (80,2 mmoles) del carboxilato de litio obtenido en la Etapa D en 640 mL de dicloroetano, se añaden sucesivamente 27 mL (192 mmoles) de trietilamina, y, por partes, 18 g (96 mmoles) de cloruro de *para*-tolueno sulfónico y 9,7 mL (96,2 mmoles) de cloroacrilato de metilo. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 18 h, se enfría y se diluye en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y con disolución salina concentrada, antes de secarla sobre $MgSO_4$. Después de filtrar y de concentrar el medio, el aceite obtenido se purifica por cromatografía flash (gradiente : heptano/acetato de etilo). Se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

RMN ^{1}H :δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 6,7 (d, 1H, H pirrol); 6,4 (d, 1H, H pirrol); 5,0 (m, 1H, $SiOCH_3$) ; 4,2-3,75 (ABx, 2H, 2H dihidropirrolizina) ; 3,3+2,8 (ABx, 2H, 2H dihidropirrolizina) ; 3,70 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 0,9 (s, 9H, ^{t}Bu) ; 0,10 (ABx, 6H, $SiMe_2$)

IR : ν : -C=O (éster) : 1.701 cm^{-1}; $SiCH_3$: 1.249 cm^{-1}; Si-O : 1.118-1.090 cm^{-1}; Si-C : 835-777 cm^{-1}

Etapa E : ***(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-5-(5-fluoro-2-formilfenil)-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-7-carboxilato de metilo***

Se procede según el procedimiento de la Etapa C de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído por el 2-bromo-4-fluorobenzaldehído.

Etapa F : ***Ácido 2-[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-7-(metoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-il]-4-fluorobenzoico***

Se procede según el procedimiento de la Etapa D de la Preparación 1.

Preparación 29 : Ácido 4-fluoro-2-[(2S)-2-hidroxi-7-(metoxicarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizin-5-il]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 28 reemplazando el (4*R*)-4-hidroxi-*L*-prolinato de metilo utilizado en la Etapa A por el (4*S*)-4-hidroxi-*L*-prolinato de metilo.

Preparación 30 : Ácido 4-fluoro-2-[7-hidroxi-1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 27 reemplazando el 2-bromo-4-fluorobenzaldehído utilizado en la Etapa D por el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído.

Preparación 31 : Ácido 6-[8-(metoxicarbonil)pirrolo[1,2-a]pirazin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Etapa A : Pirrolo[1,2-a]pirazina-8-carboxilato de metilo

A una disolución de 10 g (65,7 mmoles) de pirazin-2-ilacetato de metilo en 263 mL de acetona anhidra (4 mL/mmol), se añaden sucesivamente 5,7 g de bromuro de litio (65,7 mmoles), 22,1 g de bicarbonato de sodio (263 mmoles) y 9,4 mL de cloroacetaldehído (disolución al 50% en agua) (72,6 mmoles). El conjunto se calienta a reflujo toda una noche. El medio de reacción se concentra a sequedad y se recoge en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. Se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente CH_2Cl_2/ acetato de etilo). Después de concentrar, se obtiene el producto del título en la forma de un sólido.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 9,36 (m, 1H, H pirazina); 8,50 (dd, 1H, H pirazina)) ; 7,8 (m, 2H, 1H pirazina, 1H pirrol) ; 7,31 (m, 1H, H pirrol). 3,88 (s, 3H, OCH_3)

IR : ν : -C=O (éster conjugado) : 1.686 cm^{-1}

Etapa B : Ácido 6-[8-(metoxicarbonil)pirrolo[1,2-a]pirazin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según los procedimientos de las Etapas C y D de la Preparación 1.

Preparación 32: Ácido 4-fluoro-2-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizinil]benzoico

Se forma el 1-indolizinacarboxilato de metilo según el procedimiento descrito en las Etapas A y B de la Preparación 13. El producto del título se obtiene según el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1 reemplazando el 6-bromo-1,3-

benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-fluorobenzaldehído.

Preparación 1' : (3*S*)-3-(4-Morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Etapa A* : *(3S)-3-(4-Morfolinilcarbonil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolina carboxilato de bencilo

A una disolución de 5 g de ácido (3*S*)-2-[(benciloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinacarboxílico (16 mmoles) en 160 mL de diclorometano se añaden 1,5 mL de morfolina (17,6 mmoles), 9 mL de *N,N,N*-trietilamina (64 mmoles), 3,3 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) (19,2 mmoles) y 2,6 g de hidroxibenzotriazol (HOBT) (19,2 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche, se vierte sobre una disolución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/ metanol). El producto se obtiene en la forma de una espuma.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 353°K) : 7,30 (m, 5H bencilo); 7,15 (m, 4H aromáticos) ; 5,2-5,0 (m, 3H, 2H bencilo, 1H dihidroisoquinolina); 4,75-4,5 (2d, 2H dihidroisoquinolina); 3,55-3,3 (m, 8H morfolina); 3.15-2.9 (2dd, 2H dihidroisoquinolina)
IR : ν : >C=O : 1.694 ;1.650 cm^{-1}

Etapa B* : *(3S)-3-(4-Morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolina carboxilato de bencilo

A una disolución de 5,3 g del producto obtenido en la Etapa A (13,9 mmoles) en 278 mL de tetrahidrofurano se añaden 14 mL de BH_3Me_2S (27,8 mmoles) a temperatura ambiente. El conjunto se calienta durante 4 horas a 80°C. Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se añaden 7 mL (14 mmoles) de BH_3Me_2S. El medio de reacción se calienta de nuevo a 80°C durante 2 horas. Se evapora el tetrahidrofurano y se añade lentamente metanol y 5,6 mL de ácido clorhídrico 5N (27,8 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y a 80°C durante 1h. Se añade una disolución de $NaHCO_3$ saturada sobre el medio de reacción puesto a 0°C hasta alcanzar un pH=8 y se extrae con acetato de

etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 353°K) : 7,43-7,30 (masivo, 5H bencilo) ; 7,19 (m, 4H aromáticos) ; 5,16 (m, 2H, 2H bencilo) ; 4,79-4,29 (d, 2H dihidroisoquinolina) ; 4,58 (m, 1H dihidroisoquinolina) ; 3,50 (m, 4H morfolina) ; 3,02-2,80 (dd, 2H dihidroisoquinolina) ; 2,42-2,28 (masivo, 5H, 4H morfolina, 1H morfolina) ; 2,15 (dd, 1H morfolina)

IR : ν : >CH : 2.810 cm^{-1} ; ν : >C=O : 1.694 cm^{-1} ; ν : >C-O-C< : 1.114 cm^{-1} ; ν : >CH-Ar : 751; 697 cm^{-1}

Etapa C* : *(3S)-3-(4-Morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

A una disolución de 4,9 g del compuesto de la Etapa B (13,4 mmoles) en 67 mL de etanol se añaden 0,980 g de dihidróxido de paladio (20% másico) a temperatura ambiente. El medio de reacción se pone bajo 1,2 bares de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se pasa sobre un filtro Whatman y el paladio se lava varias veces con etanol. El filtrado se evapora a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7,12-7,0 (masivo, 4H aromáticos) ; 3,92 (s, 2H tetrahidroisoquinolina) ; 3,60 (t, 4H morfolina) ; 2,98 (m, 1H tetrahidroisoquinolina) ; 2,68 (dd, 1H tetrahidroisoquinolina) ; 2,5-2,3 (masivo, 8H, 1H tetrahidroisoquinolina, 6H morfolina, 1H NH)

IR : ν : >NH : 3.322 cm^{-1} ; ν : >C-O-C< : 1.115 cm^{-1} ; ν : >CH-Ar : 742 cm^{-1}

Preparación 2' : (3*R*)-3-(4-Morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando el ácido (3*S*)-2-[(benciloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinacarboxílico utilizado en la Etapa A por el ácido (3*R*)-2-[(benciloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinacarboxílico.

Preparación 3' : (3*S*)-3-[(4-Metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina

utilizada en la Etapa A por la 1-metil-piperazina.

Preparación 4' : (3*S*)-3-(1,4-Oxazepán-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por el 1,4-oxazepán.

Preparación 5' : (3*S*)-3-{[(3*R*)-3-Metilmorfolinil]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la (3*R*)-3-metilmorfolina.

Preparación 6' : (3*S*)-3-{[(3*S*)-3-Metilmorfolinil]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la (3*S*)-3-metilmorfolina.

Preparación 7' : (3*S*)-3-{[(3*S*,5*S*)-3,5-Dimetilmorfolinil]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la (3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolina.

Preparación 8' : *N*,*N*-Dimetil[(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinil]metanamina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la *N*,*N*-dimetilamina.

Preparación 9' : (3*S*)-3-{[4-(2-Metoxietil)piperazin-1-il]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 1-(2-metoxietil)piperazina.

Preparación 10' : 1-Metil-4-[(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]piperazin-2-ona

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 1-metilpiperazin-2-ona.

Preparación 11' : 2-Metoxi-*N*-metil-*N*-[(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]etanamina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 2-metoxi-*N*-metiletanamina.

Preparación 12' : *N*-Etil-2-metoxi-*N*-[(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]etanamina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la *N*-etil-2-metoxietanamina.

Preparación 13' : (3*S*)-3-{[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 1-(metilsulfonil)piperazina.

Preparación 14' : (3*S*)-3-{[4-(2,2,2-Trifluoroetil)piperazin-1-il]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina.

Preparación 15' : (3*S*)-3-[(1,1-Dióxidotiomorfolin-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la tiomorfolina 1,1-dióxido.

Preparación 16' : (3*S*)-3-[(3-Metoxipirrolidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 3-metoxipirrolidina.

Preparación 17' : (3*S*)-3-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 3,3-difluoropirrolidina.

Preparación 18' : (3*S*)-3-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 3-metoxiazetidina.

Preparación 19' : (3*S*)-3-[(3-fluoroazetidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 3-fluoroazetidina.

Preparación 1'' : 4-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-fenilanilina

A una disolución de 12 g de 4-anilinofenol (64,7 mmoles) en 200 mL de acetonitrilo se añaden a temperatura ambiente 6,7 g de imidazol (97,05 mmoles) y 11,7 g de terc-butil(cloro)dimetilsilano (77,64 mmoles). El conjunto se pone con agitación a 70°C durante 4 horas. Después, el medio de reacción se vierte sobre agua y se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo / diclorometano). El producto del título se obtiene en la forma de un polvo.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7,84 (s, 1H NH) ; 7,17 (t, 2H anilina) ; 6,98 (d, 2H fenoxi) ; 6,94 (d, 2H anilina) ; 6,76 (d, 2H fenoxi) ; 6,72(t, 1H anilina) ; 0,95 (s, 9H *terc*-butilo) ; 0,15 (s, 6H dimetilo)

IR : ν : >NH : 3.403 cm^{-1} ;>Ar : 1.597 cm^{-1}

Las aminas NHR_3R_4 en las que R_3 y R_4 representan independientemente el uno del otro un grupo arilo o heteroarilo se obtienen según los procedimientos descritos en la bibliografía (Surry D.S. et al., Chemical Science, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. et al., Organic Letters, 2005, 7, 3965-3968). La reacción de protección de la función hidroxi del 4-anilinofenol descrita en la Preparación 1'' puede aplicarse a diversas aminas secundarias NHR_3R_4 (tales

como se han definido anteriormente), que contienen una o varias funciones hidroxi, cuando éstas están disponibles comercialmente. Alternativamente, las aminas secundarias que contienen al menos un sustituyente hidroxi pueden sintetizarse directamente en una forma protegida, es decir, a partir de reactivos cuya función hidroxi se ha protegido previamente. Entre los grupos protectores, el *terc*-butilsililoxi y el benciloxi se prefieren particularmente.

Entre las aminas NHR_3R_4 que contienen un sustituyente hidroxi que se utilizan para sintetizar los compuestos de la invención, se pueden citar: 4-(4-toluidino)fenol, 4-(4-cloroanilino)fenol, 4-(3-fluoro-4-metilanilino)fenol, 4-[4-(trifluorometoxi)anilino]fenol, 4-[4-hidroxianilino]fenol, {4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]fenil}metanol, 4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-6-ilamino)fenol, 4-[(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]ciclohexanol, 4-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)amino]fenol, 4-[(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)amino]fenol, 4-[4-(dietilamino)anilino]fenol, 4-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilamino)fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indazol-5-il)amino]fenol, 4-[(1'-metil-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)amino]fenol, 4-[(1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il) amino] fenol, 4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)anilino]fenol, 4-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)anilino] fenol, 2-fluoro-4-[(1-metil-1H-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-isopropil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-(butilamino)fenol, 3-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-1-propanol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-1-butanol, 4-[(3-fluoro-4-metilfenil)amino]fenol, 4-[(3-cloro-4-metilfenil)amino]fenol, 4-[(4-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)amino]fenol, 4-[(4-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(2-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(3-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(2,4-difluorofenil) amino]fenol, 4-[(3,4-difluorofenil)amino]fenol, 3-[(4-hidroxifenil)amino] benzonitrilo, 4-[(3-metoxifenil)amino]fenol, 4-[(3,5-difluorofenil)amino]fenol, 4-[(3-metilfenil)amino]fenol, 4-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitrilo, 4-[(3-clorofenil)amino]fenol, 4-(pirimidin-2-ilamino)fenol, 4-[(ciclobutilmetil) amino]fenol, 2-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitrilo, 4-{[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}fenol, 4-[(ciclopropilmetil)amino]fenol, 4-{[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]amino}fenol, 4-(but-2-in-1-ilamino)fenol, 4-(pirazin-2-ilamino) fenol, 4-(piridin-2-ilamino)fenol, 4-(piridazin-3-ilamino)fenol, 4-(pirimidin-5-

ilamino)fenol, 4-(piridin-3-ilamino)fenol, 4-[(3,5-difluoro-4-metoxifenil) amino]fenol, 4-(piridin-4-ilamino)fenol, 4-[(3-fluoro-4-metoxifenil)amino] fenol, 2-(fenilamino)pirimidin-5-ol, 5-[(4-hidroxifenil)amino]-2-metoxi benzonitrilo, 4-{[3-trifluorometil)fenil]amino}fenol.

La o las funciones hidroxi de las aminas secundarias listadas anteriormente se protegen previamente con un grupo protector adaptado antes de cualquier acoplamiento a un derivado de ácido del compuesto de fórmula (VII) tal como se ha definido en el procedimiento general anterior.

Ejemplo 1 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Etapa A* : *3-{6-[((3S)-3-(4-Morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil) carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxilato de metilo

A una disolución de 2 g del compuesto de la Preparación 1 en 20 mL de diclorometano, se añaden a temperatura ambiente 5,5 mL de *N,N,N*-trietilamina (6,96 mmoles), 2,12 g del compuesto de la Preparación 1' (6,96 mmoles), 0,94 g de hidroxibenzotriazol (HOBT) y 1,34 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) (6,96 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 noche, se vierte sobre una disolución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente heptano / AcOEt). El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7,2-6,9 (m, 4H, H aromáticos) ; 7,04-7,03-7,00 (m, 1H, H aromático) ; 6,85 (m, 1H, H aromático) ; 6,35-6,26-6,06 (m, 1H, H tetrahidroindolizina) ; 6,15-6,12 (m, 2H, H metilendioxi) ; 5,06-4,84 (m, 1H, H dihidroisoquinolina) ; 4,86-4,17 (m, 2H, H dihidroisoquinolina) ; 3,65-3,6-3,55 (m, 3H, H metil éster) ; 3,43-4,26 (m, 2H, H tetrahidroindolizina) ; 3,58-3,5 (m, 4H, H morfolina) ; 2,37-3,05 (m, 4H, 2H dihidroisoquinolina, 2H tetrahidroindolizina) ; 1,68-2,56 (m, 4H, H morfolina) ; 1,4-2,0 (m, 4H, H tetrahidroindolizina)

IR : ν : >C=O 1.695 cm^{-1} éster; ν : >C=O 1.625 cm^{-1} amida ; ν : >C-O-C< 1.214-1.176-1.115 cm^{-1} ; >CH-Ar 772-744 cm^{-1}

Etapa B : ***3-[6-[(3S)-3-(Morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxilato de litio***

A una disolución de 4,6 g del compuesto de la Etapa A (8,26 mmoles) en 24 mL de dioxano se añade una disolución de hidróxido de litio (675 mg, 16,1 mmoles). El conjunto se pone en un horno microondas a 140W, 100°C durante una duración de 2h30. El medio de reacción se filtra y se evapora. El sólido así obtenido se seca a 40°C en una estufa en presencia de P_2O_5.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 353°K) : 6,7-7,15 (masivo, 6H, H aromáticos); 6,21 (s, 1H, H aromático); 6,03 (s, 2H, H metilendioxi); 4,0-5,0 (masivo, 3H dihidroisoquinolina); 3,4-3,6 (masivo, 3H tetrahidroindolizina, 3H morfolina); 2,5-3,1 (masivo, 4H, 2H tetrahidroindolizina, 2H morfolina) ; 1,5-2,4 (masivo, 10H morfolina)
IR : ν :>C=O 1.567 ancho cm^{-1} acetato ; ν : 1.236 cm^{-1}

Etapa C : ***N-(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-{6-[((3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida***

A una disolución de 2,6 g del compuesto de la Etapa B (4,73 mmoles) en 47 mL de diclorometano se añaden, gota a gota, 1,2 mL de cloruro de oxalilo a 0°C. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 11 horas y se co-evapora varias veces con diclorometano. El producto así obtenido se pone en suspensión en 37 mL de diclorometano y se añade sobre una disolución de 2,1 g del compuesto obtenido en la Preparación 1'' (7,1 mmoles) en 10 mL de diclorometano en presencia de 0,6 mL de piridina (7,1 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche. El medio de reacción se concentra, se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/ metanol). El producto del título se obtiene en forma de una espuma.

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 6,9-7,3 (9H aromáticos);6,88 (2H aromáticos) ; 6,72-6,87 (2H aromáticos) ; 6,64 (2H aromáticos) ; 6,13 (2H metilendioxi) ;

5,05-4,74(1H dihidroisoquinolina) ; 4,25-4,13 (2H dihidroisoquinolina) ; 3,44-3,7 (4H morfolina) ; 3,62-3,52 (2H tetrahidroindolizina) ; 3,0-2,6 (4H, 2H tetrahidroindolizina, 2H dihidroisoquinolina) ; 2,54-1,94 (6H morfolina) ; 1,91-1,53 (4H tetrahidroindolizina) ; 0,92 (9H *terc*-butilo) ; 0,17 (6H dimetilo)

IR : ν : >C=O : 1.632 cm^{-1} ; ν : >C-O-C< : 1.237 cm^{-1} ; ν : -Si-O-C- : 1.035 cm^{-1} ; -Si-C- : 910 cm^{-1} ; >CH-Ar : 806 cm^{-1}

Etapa D : ***Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida***

A una disolución de 1,9 g del compuesto obtenido en la Etapa C (2,3 mmoles) en 4 mL de metanol, se añaden 0,646 g (11,5 mmoles) de hidróxido de potasio solubilizado en 8 mL de metanol. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 30 min. El medio de reacción se diluye en diclorometano y se lava sucesivamente con una disolución HCl 1N, una disolución de $NaHCO_3$ saturada y una disolución de NaCl saturada hasta alcanzar un pH neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto bruto así obtenido se purifica en gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol). El sólido se solubiliza en diclorometano y se añaden 2 mL de éter clorhídrico 1N. El conjunto se agita durante 1 hora y se evapora a sequedad. El hidrocloruro así obtenido se disuelve en una mezcla agua / acetonitrilo hasta la solubilización total y se liofiliza.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,11*	*5,8*	*7,5*	*4,74*
Encontrado	*68,95*	*5,46*	*7,51*	*4,48*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20}$ = + 50,8° (c = 9 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 2 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(4-metilfenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(4-metilfenil)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,42*	*5,96*	*7,36*	*4,66*	*4,66*
Encontrado	*69,19*	*5,76*	*7,19*	*4,62*	*4,48*

Ejemplo 3 : Hidrocloruro de *N*-(4-clorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(4-clorofenil)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,07*	*5,42*	*7,17*	*9,07*	*4,54*
Encontrado	*65,74*	*5,14*	*7,08*	*9,02*	*4,48*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = + 80,9°$ (c = 2,5 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 4 : Hidrocloruro de *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(3-fluoro-4-metilfenil)anilina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{44}H_{43}FN_4O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 743,3245

$[M+H]^+$ medida : 743,3250

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +40,7°$ (c = 2,5 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 5 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(4-trifluorometoxifenil)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl-*
Calculado	*63,57*	*5,09*	*6,74*	*4,26*
Encontrado	*63,38*	*4,95*	*6,88*	*4,23*

Ejemplo 6 : Hidrocloruro de *N,N*-bis(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl-*
Calculado	*67,66*	*5,68*	*7,34*	*4,64*
Encontrado	*67,11*	*5,49*	*7,31*	*4,74*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = + 50,8°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 7 : Hidrocloruro de *N*-[4-(hidroximetil)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-[4-({[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)fenil]-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,32*	*5,94*	*8,6*	*4,35*
Encontrado	*69,63*	*5,75*	*8,59*	*4,13*

Ejemplo 8 : Bis(hidrocloruro) de *N*-(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-*N*-[4-(hidroxi)fenil]-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-indolinamina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*65,53*	*5,74*	*8,49*	*8,60*
Encontrado	*65,47*	*5,69*	*8,43*	*7,82*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = + 40,9°$ (c = 3,5 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 9 : Hidrocloruro de *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{46}H_{47}N_5O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 766,3605

$[M+H]^+$ medida : 766,3601

Ejemplo 10 : Hidrocloruro de *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,1 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,72*	*5,78*	*8,71*	*4,85*
Encontrado	*68,39*	*5,55*	*8,66*	*4,33*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +37,6°$ (c = 7 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 11 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*R*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 2'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,11*	*5,80*	*7,50*	*4,74*
Encontrado	*68,89*	*5,23*	*7,41*	*4,62*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = -45,1°$ (c = 9 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 12 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxiciclohexil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{46}H_{51}N_5O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 770,3918

$[M+H]^+$ medida : 770,3928

Ejemplo 13 : Bis(hidrocloruro) de N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el

compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,43*	*5,93*	*9,89*	*8,34*	*8,34*
Encontrado	*66,36*	*5,79*	*9,83*	*8,11*	*7,67*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +60{,}1°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 14 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(1,4-oxazepán-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%CL⁻*
Calculado	*69,32*	*5,94*	*8,60*	*4,35*	*4,35*
Encontrado	*69,24*	*5,56*	*8,52*	*4,47*	*4,44*

Ejemplo 15 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-{[(3*R*)-3-metilmorfolinil]metil}-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 5', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la

N-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,32*	*5,94*	*8,60*	*4,35*
Encontrado	*69,10*	*5,68*	*8,52*	*4,29*

Ejemplo 16: Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-{[(3S)-3-metilmorfolinil]metil}-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 6', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,32*	*5,94*	*8,60*	*4,35*
Encontrado	*68,97*	*5,55*	*8,44*	*3,73*

Ejemplo 17 : Hidrocloruro de 3-{6-[((3*S*)-3-{[(3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolinil]metil}-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,59*	*6,08*	*8,45*	*4,28*
Encontrado	*69,29*	*5,52*	*8,46*	*4,09*

Ejemplo 18 : Hidrocloruro de 3-{5-bromo-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 2, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{45}H_{44}{}^{79}BrN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 798,2655

$[M+H]^+$ medida : 798,2626

Ejemplo 19 : Hidrocloruro de 3-{5-bromo-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 2, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{45}H_{46}{}^{79}BrN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 800,2811

$[M+H]^+$ medida : 800,2791

Ejemplo 20 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*68,38*	*5,74*	*7,59*	*4,81*
Encontrado	*67,89*	*5,71*	*7,72*	*4,68*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +53,7°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 21 : Bis(hidrocloruro) de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-indolinamina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{44}H_{44}{}^{35}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 742,3160

$[M+H]^+$ medida : 742,3120

Ejemplo 22 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,04*	*5,72*	*8,82*	*4,91*
Encontrado	*67,84*	*5,46*	*8,64*	*5,21*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +55,9°$ (c = 7 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 23 : Bis(hidrocloruro) de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*65,18*	*5,83*	*8,45*	*12,83*	*8,55*
Encontrado	*65,75*	*5,45*	*8,39*	*11,71*	*7,54*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +56,6°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 24 : Hidrocloruro de 3-{5-fluoro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,80*	*5,86*	*9,04*	*4,58*
Encontrado	*69,57*	*5,62*	*8,76*	*4,47*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +55,0°$ (c = 5 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 25 : Hidrocloruro de 3-{5-fluoro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,94*	*5,87*	*7,77*	*4,92*
Encontrado	*69,70*	*5,32*	*7,72*	*4,80*

Ejemplo 26 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinamina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,5 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,97*	*6,05*	*8,49*	*6,45*
Encontrado	*66,80*	*5,55*	*8,32*	*6,23*

Ejemplo 27 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-amina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,1 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,53*	*5,84*	*8,62*	*4,80*
Encontrado	*66,59*	*5,39*	*8,47*	*4,80*

Ejemplo 28 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-[4-(dietilamino)fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la N^1-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-N^4,N^4-dietil-1,4-bencenodiamina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,6 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,51*	*6,26*	*8,43*	*6,83*
Encontrado	*66,71*	*5,58*	*8,39*	*7,08*

Ejemplo 29 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-indanamina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,49*	*5,96*	*7,20*	*4,56*
Encontrado	*69,47*	*5,43*	*7,21*	*4,21*

Ejemplo 30 : Bis(hidrocloruro) de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 3 y 3', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :
Fórmula bruta : $C_{46}H_{47}{}^{35}ClN_6O_3$
$[M+H]^+$ calculada : 767,3476
$[M+H]^+$ medida : 767,3476

Ejemplo 31 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{8-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzodioxepin-7-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 5.

Masa de alta resolución (ESI+) :
Fórmula bruta : $C_{45}H_{46}N_4O_6$
$[M+H]^+$ calculada : 739,3496
$[M+H]^+$ medida : 739,3479

Ejemplo 32 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{8-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzodioxepin-7-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 5, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	%H	%N	%Cl⁻
Calculado	*69,59*	*6,08*	*8,45*	*4,78*
Encontrado	*69,23*	*5,46*	*8,41*	*4,16*

Ejemplo 33 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{5-metoxi-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 6, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	%H	%N	%Cl⁻
Calculado	*70,26*	*6,15*	*8,91*	*4,51*
Encontrado	*69,78*	*5,36*	*8,90*	*4,29*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20}$ = + 42,1° (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 34 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7.

Microanálisis elemental:

	%C	%H	%N	%Cl⁻
Calculado	*69,42*	*5,96*	*7,36*	*4,66*

Encontrado	*69,39*	*5,56*	*7,30*	*4,49*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20}$ = + 34,5° (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 35 : *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina, entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*72,57*	*6,09*	*9,00*
Encontrado	*73,11*	*5,70*	*8,95*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20}$ = + 88,2° (c = 7 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 36 : Hidrocloruro de 3-{5-etoxi-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 8, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*70,53*	*6,30*	*8,75*	*4,43*
Encontrado	*70,77*	*5,59*	*8,66*	*4,22*

Ejemplo 37 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 9, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{46}H_{43}N_5O_6D_2$

$[M+H]^+$ calculada : 766,3573

$[M+H]^+$ medida : 766,3533

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +35,5°$ (c = 3,5 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 38 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Etapa A : N-(4-hidroxifenil)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 9, entendiéndose que la etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico no se realiza más que en la

Etapa B siguiente.

Etapa B : ***Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida***

El producto obtenido en la Etapa A se solubiliza en diclorometano y se añaden 2 mL de éter clorhídrico 1N. El conjunto se agita durante 1 hora y se evapora a sequedad. El hidrocloruro así obtenido se disuelve en una mezcla agua / acetonitrilo hasta la solubilización total y se liofiliza.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,93*	*5,80*	*7,48*	*4,73*	*4,73*
Encontrado	*68,45*	*5,49*	*7,57*	*4,63*	*4,54*

Ejemplo 39 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,76*	*5,81*	*10,31*	*4,35*
Encontrado	*67,82*	*5,25*	*9,87*	*4,18*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +42,6°$ (c = 5 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 40 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinamina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,51*	*6,16*	*8,08*	*8,18*	*8,18*
Encontrado	*66,85*	*5,88*	*8,04*	*6,47*	*6,25*

Ejemplo 41 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{47}H_{49}N_5O_7$

$[M+H]^+$ calculada : 796,3710

$[M+H]^+$ medida : 796,3687

Ejemplo 42 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,75*	*5,60*	*10,61*	*8,96*	*4,48*
Encontrado	*66,63*	*5,06*	*10,42*	*8,83*	*4,46*

Ejemplo 43 : Hidrocloruro de 1-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 24, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*68,35*	*5,74*	*8,86*	*8,97*
Encontrado	*68,29*	*5,21*	*8,76*	*9,04*

Ejemplo 44: Hidrocloruro de 3-{5-fluoro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,16*	*5,72*	*10,84*	*4,57*
Encontrado	*67,93*	*5,01*	*10,89*	*4,24*

Ejemplo 45 : 3-{5-Cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1'-metil-1',2'-dihidroespiro [ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-(1'-metil-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*72,15*	*6,18*	*8,95*
Encontrado	*71,86*	*5,76*	*8,85*

Ejemplo 46 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(1,4-oxazepán-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 3 y 4', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*68,65*	*5,89*	*8,70*
Encontrado	*68,33*	*5,45*	*8,54*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +13,6°$ (c = 4 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 47 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-[2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-5-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 10, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,02*	*5,50*	*8,50*	*4,30*
Encontrado	*67,01*	*5,11*	*8,47*	*4,21*

Ejemplo 48 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-[2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-5-(trifluorometoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 11, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*65,75*	*5,40*	*8,33*	*4,22*	*4,22*
Encontrado	*65,78*	*5,00*	*8,35*	*4,33*	*4,50*

Ejemplo 49 : 3-{5-Cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1,3,3-trimetil-5-indolinamina, entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*71,97*	*6,42*	*8,93*
Encontrado	*71,87*	*6,22*	*8,94*

Ejemplo 50 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 9, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,28*	*5,66*	*10,46*	*4,41*
Encontrado	*66,77*	*5,07*	*10,25*	*3,92*

Ejemplo 51 : Hidrocloruro de *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 9, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluoro-4-metilanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,64*	*5,69*	*7,17*	*4,54*
Encontrado	*67,08*	*5,18*	*7,04*	*4,28*

Ejemplo 52 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 3 y 8', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{43}H_{42}{}^{35}ClN_5O_3$

$[M+H]^+$ calculada : 712,3054

$[M+H]^+$ medida : 712,3060

Poder rotatorio : $(\alpha)_D{}^{20}$ = + 35,8° (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 53 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-4-metoxi-3-(trifluorometil)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*63,23*	*5,19*	*6,70*	*4,24*
Encontrado	*63,08*	*4,68*	*6,79*	*3,92*

Ejemplo 54 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%S*	*%Cl⁻*
Calculado	*62,04*	*5,09*	*6,58*	*3,76*	*4,16*
Encontrado	*62,10*	*4,90*	*6,61*	*3,37*	*3,99*

Ejemplo 55 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-3-fluorofenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,83*	*5,48*	*8,66*	*4,38*
Encontrado	*66,84*	*4,92*	*8,68*	*3,63*

Ejemplo 56 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 12, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*71,84*	*5,63*	*9,31*	*4,71*
Encontrado	*71,74*	*5,25*	*9,24*	*4,38*

Ejemplo 57 : Bis(hidrocloruro) de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 13 y 3', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,74*	*5,48*	*9,94*	*8,38*
Encontrado	*66,69*	*5,25*	*9,80*	*8,03*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +113{,}2°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 58 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 13.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,49*	*5,29*	*7,54*	*4,77*
Encontrado	*69,41*	*5,00*	*7,61*	*4,45*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +111,4°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 59 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 13, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,38*	*5,32*	*8,79*	*4,45*
Encontrado	*68,95*	*5,12*	*8,57*	*3,92*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +116,8°$ (c = 5 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 60 : Hidrocloruro de *N*-(1-etil-1*H*-indol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 13, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-etil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*69,66*	*5,47*	*8,64*	*4,38*
Encontrado	*69,81*	*5,13*	*8,64*	*4,30*

Ejemplo 61 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 13, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{46}H_{43}N_5O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 762,3292

$[M+H]^+$ medida : 762,3284

Ejemplo 62 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-isopropil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 13, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-isopropil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,3 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,94*	*5,62*	*8,50*	*4,30*
Encontrado	*69,66*	*5,50*	*8,42*	*4,28*

Ejemplo 63 : Hidrocloruro de *N*-(1-etil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 13, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-etil-5-indolinamina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,3 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,57*	*5,67*	*8,51*	*5,60*
Encontrado	*68,11*	*5,23*	*8,36*	*5,65*

Ejemplo 64 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-isopropil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 13, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-isopropil-5-indolinamina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,3 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,85*	*5,81*	*8,36*	*5,50*
Encontrado	*68,58*	*5,68*	*8,49*	*5,10*

Ejemplo 65 : Bis(hidrocloruro) de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 14 y 3', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,9 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,36*	*5,44*	*10,09*	*8,09*
Encontrado	*66,35*	*5,38*	*9,86*	*7,70*

Ejemplo 66 : Bis(hidrocloruro) de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 14, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*65,50*	*5,37*	*8,49*	*12,89*
Encontrado	*66,02*	*4,91*	*8,50*	*12,11*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20}$ = + 142,2° (c = 3,5 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 67 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 14, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*68,70*	*5,25*	*8,90*	*4,51*
Encontrado	*68,43*	*4,88*	*8,83*	*4,13*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20}$ = + 133,3° (c = 3,5 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 68 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-fluorofenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 14, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina, entendiéndose que la Etapa D se limita a una etapa de formación del hidrocloruro.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*68,53*	*5,11*	*8,88*	*4,49*
Encontrado	*68,48*	*4,71*	*9,09*	*4,28*

Ejemplo 69 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 15, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinamina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{48}H_{47}N_5O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 790,3605

$[M+H]^+$ medida : 790,3591

Ejemplo 70 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 15, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl*
Calculado	*69,66*	*5,47*	*8,64*	*4,38*	*4,38*
Encontrado	*69,45*	*4,68*	*8,56*	*4,64*	*4,21*

Ejemplo 71 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{5-metoxi-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 16, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{46}H_{43}N_5O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 746,3342

$[M+H]^+$ medida : 746,3348

Ejemplo 72 : 8-{[4-Hidroxi(1-metil-1*H*-indol-5-il)anilino]carbonil}-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 17, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina, entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*69,43*	*6,06*	*9,72*
Encontrado	*69,41*	*5,84*	*9,68*

Ejemplo 73 : 8-{[4-Hidroxi(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)anilino]carbonil}-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 17, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina, entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*69,27*	*6,28*	*9,69*
Encontrado	*69,20*	*6,11*	*9,77*

Ejemplo 74 : Bis(hidrocloruro) de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 17, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina, entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico como se describe en la Etapa D del Ejemplo 1. El compuesto así obtenido se desprotege en presencia de 10 equivalentes de ácido trifluoroacético en diclorometano (10 mL/mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Después, el producto se aísla por concentración a sequedad del medio de reacción. Finalmente, se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,9 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*64,80*	*5,53*	*10,08*	*8,08*
Encontrado	*64,48*	*5,41*	*9,85*	*7,84*

Ejemplo 75 : Tris(hidrocloruro) de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 17, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina, entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico como se describe en la Etapa D del Ejemplo 1. El compuesto así obtenido se desprotege en presencia de 10 equivalentes de ácido trifluoroacético en diclorometano

(10 mL/mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Después, el producto se aísla por concentración a sequedad del medio de reacción. Finalmente, se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,9 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*61,68*	*5,64*	*9,59*	*12,14*
Encontrado	*61,65*	*5,35*	*9,45*	*11,72*

Ejemplo 76 : Bis(hidrocloruro) de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-{6-[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina-7-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 18 y 3', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{46}H_{46}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 763,3608

$[M+H]^+$ medida : 763,3594

Ejemplo 77 : Bis(hidrocloruro) de 5-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina-7-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 19 y 3', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-

indol-5-amina.

Microanálisis elemental: (teoría para 1,9 HCl)

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*65,70*	*5,75*	*10,22*	*8,19*
Encontrado	*65,46*	*5,55*	*10,68*	*7,65*

Ejemplo 78 : Hidrocloruro de 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 20.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,57*	*5,45*	*7,57*	*4,79*
Encontrado	*66,22*	*5,23*	*7,53*	*4,57*

Ejemplo 79 : Bis(hidrocloruro) de 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 20, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-indolinamina .

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*63,20*	*5,43*	*8,57*	*8,68*
Encontrado	*62,64*	*5,19*	*8,39*	*8,03*

Ejemplo 80 : *N*-(4-Hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 21, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina, entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*70,57*	*5,66*	*9,14*
Encontrado	*69,99*	*5,53*	*9,04*

Ejemplo 81 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-6-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 21, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*67,20*	*5,76*	*8,71*	*4,41*
Encontrado	*66,67*	*5,60*	*8,66*	*5,10*

Ejemplo 82 : Hidrocloruro de 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 20, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluoro-4-metilanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*65,37*	*5,35*	*7,26*	*9,19*	*4,59*
Encontrado	*65,49*	*4,67*	*7,45*	*9,18*	*4,40*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +35,0°$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 83 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-6-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 22, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{46}H_{46}{}^{35}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 768,3317

$[M+H]^+$ medida : 768,3254

Ejemplo 84 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-6-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 23, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,32*	*5,94*	*8,60*	*4,35*
Encontrado	*69,42*	*5,52*	*8,74*	*4,05*

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = +86,6°$ (c = 8 mg/mL, MeOH)

Ejemplo 85 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(3-tienil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-tiofenamina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%S*	*%Cl⁻*
Calculado	*64,60*	*5,42*	*7,53*	*4,31*	*4,77*
Encontrado	*64,67*	*5,05*	*7,37*	*3,90*	*4,19*

Ejemplo 86 : Hidrocloruro de 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 20, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{44}H_{42}{}^{35}ClN_5O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 756,2953

$[M+H]^+$ medida : 756,2936

Ejemplo 87 : Hidrocloruro de *N*-butil-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-butil-4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*67,71*	*6,51*	*7,70*	*4,87*
Encontrado	*67,48*	*6,30*	*7,74*	*5,01*

Ejemplo 88 : Hidrocloruro de *N*-butil-*N*-[(3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizinil)metil]-1-butanamina

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N,N*-dibutilamina, entendiéndose que la

Etapa D se limita a una etapa de formación del hidrocloruro.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{39}H_{50}N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 655,3859

$[M+H]^+$ medida : 655,3826

Ejemplo 89 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(3-hidroxipropil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(3-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}propil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*66,66*	*6,26*	*9,25*	*9,37*	*4,68*
Encontrado	*66,51*	*5,87*	*9,25*	*9,12*	*4,21*

Ejemplo 90 : Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxibutil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(3-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}butil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	%H	%N	%Cl
Calculado	*67,01*	*6,41*	*9,09*	*4,60*
Encontrado	*66,93*	*5,88*	*9,23*	*4,30*

Ejemplo 91 : Hidrocloruro de *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluoro-4-metilanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	%H	%N	%Cl
Calculado	*68,56*	*5,75*	*7,44*	*4,71*
Encontrado	*68,57*	*5,23*	*7,53*	*4,74*

Ejemplo 92 : Hidrocloruro de *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-6-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 21, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluoro-4-metilanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	%H	%N	%Cl
Calculado	*66,11*	*5,42*	*7,17*	*4,54*
Encontrado	*66,02*	*4,92*	*7,13*	*4,26*

Ejemplo 93 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*R*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos de las Preparaciones 3 y 2', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,35*	*5,74*	*8,86*	*8,97*	*4,48*
Encontrado	*68,27*	*5,14*	*8,92*	*8,70*	*4,08*

Ejemplo 94 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,45*	*5,66*	*10,49*	*4,42*
Encontrado	*67,40*	*5,19*	*10,40*	*4,11*

Ejemplo 95 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-(5-metil-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación

25, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*71,72*	*6,28*	*9,09*	*4,60*
Encontrado	*71,17*	*5,66*	*8,85*	*4,47*

Ejemplo 96 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina-7-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 18, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,74*	*5,64*	*8,91*	*4,51*
Encontrado	*68,41*	*4,96*	*8,84*	*4,31*

Ejemplo 97 : Hidrocloruro de *N*-(3-cloro-4-metilfenil)-3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-cloro-4-metilanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*65,69*	*5,51*	*7,13*	*4,51*
Encontrado	*65,58*	*5,03*	*7,05*	*4,25*

Ejemplo 98 : Hidrocloruro de *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-6-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 26, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluoro-4-metilanilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{42}H_{40}F_2N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 719,3045

$[M+H]^+$ medida : 719,3030

Ejemplo 99 : Hidrocloruro de 6-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 26, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(4-fluorofenil)anilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{41}H_{38}F_2N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 705,2889

$[M+H]^+$ medida : 705,2882

Ejemplo 100 : Hidrocloruro de 3-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-7-hidroxi-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Etapa A : ***3'-(5-Fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-5',6'-dihidro-8'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-indolizina]-1'-carboxilato de metilo***

Se procede según el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 27.

Etapa B : ***3-(5-Fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-7-(prop-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxilato de metilo***

Se procede según el procedimiento de las Etapas B, C y D del Ejemplo 113.

Etapa C : ***N-(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-fenil-7-(prop-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida***

Se procede según los procedimientos de las Etapas B y C del Ejemplo 1.

Etapa D : ***N-(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-fenil-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida***

Se realiza una reacción de desprotección del grupo alilo en presencia de 1,3-dimetilpirimidina-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (también denominada dimetilbarbiturato) y de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en una mezcla de metanol y de diclorometano.

Etapa E : ***Hidrocloruro de 3-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-7-hidroxi-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida***

La desprotección del grupo *terc*-butilsililoxi se realiza según el procedimiento de la Etapa D del Ejemplo 1.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*71,98*	*5,90*	*7,99*
Encontrado	*71,18*	*5,98*	*7,18*

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{42}H_{42}FN_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada: 701,3139

$[M+H]^+$ medida: 701,3134

Ejemplo 101 : Hidrocloruro de 6-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 20, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*65,07*	*5,33*	*10,59*
Encontrado	*65,54*	*4,86*	*10,57*

Ejemplo 102 : Hidrocloruro de (2*R*)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-2-hidroxi-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina-7-carboxamida

Etapa A* : *(2R)-2-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-7-carboxilato de metilo

Se procede según el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el

compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 28.

Etapa B : ***(2R)-5-(5-Fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-7-carboxilato de metilo***

A una disolución del compuesto de la Etapa A (1g ; 1,54mmoles) en THF (8 mL) se añade una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (1,7 mL ; 1,7 mmoles). El medio de reacción se agita 3 h a temperatura ambiente, el THF se evapora y se reemplaza por acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y con disolución salina concentrada, antes de secarla sobre $MgSO_4$, filtrarla y concentrarla a sequedad. El producto bruto obtenido (830 mg) se aplica tal cual en la etapa siguiente.

RMN ^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) 7,55-6,9 (m, 7H, H aromáticos) ; 6,55-6,35 (m, 1H, H aromático dihidropirrolizina) ; 5,5-5,3 (m, 1H, alcohol) ; 5,25-4,6 (m, 1H, H terciario tetrahidroisoquinolina) ; 5,0-4,2 (m, 2H, H alifático tetrahidroisoquinolina) ; 4,95-4,62 (m, 1H, HCOH); 3,7-3,6 (sl, 3H, OMe) ; 3,6-3,2. (m, 2H, 2H, H alifático dihidropirrolizina) ; 3,7-3,5 (m, 4H, H morfolina) ; 3,0-2,4 (m, 2H, H alifático tetrahidroisoquinolina); 2,6-1,96 (m,4H,H morfolina); 2,6-1,96 (m, 2H, H alifático dihidropirrolizina)

Etapa C : ***(2R)-5-(5-Fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-(prop-2-en-1-iloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-7-carboxilato de metilo***

A una suspensión de 62 mg (1,54 mmoles) de hidruro de sodio en 8 mL de THF anhidro enfriada a 0°C, se añade una disolución del compuesto de la Etapa B (820 mg; 1,54mmoles) en THF (6 mL). Esta suspensión se agita 15 minutos a 0°C. Se añaden 0,15 mL (1,69 mmoles) de bromuro de alilo gota a gota. El medio de reacción se agita durante 5 h a temperatura ambiente, se hidroliza con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a sequedad. El aceite así obtenido se purifica por cromatografía flash (gradiente: diclorometano/metanol amoniacal) para dar lugar al producto del título en forma sólida.

RMN ^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7,5-6,8 (m, 7H, H aromáticos) ; 6,55-6,3 (m, 1H, H aromático dihidropirrolizina) ; 5,9 (s, 1H, H alilo) ;5,3-5,2 (m, 2H, H alilo) ; 5,2-5,0 (m, 1H, H terciario tetrahidroisoquinolina) ; 5,0-4,2 (m, 2H, H alifático tetrahidroindolizina) ; 4,7-4,42 (m, 1H, HCOalilo) ; 4,6-3,85 (m, 2H, H alifático dihidropirrolizina) ;4,6-3,85 (m, 2H, CH2 alílico) ; 3,7-3,5 (m, 3H, OMe) ; 3,65-3,5 (m, 4H , morfolina) ; 3,3-2,4 (m, 4H, morfolina y H alifático dihidropirrolidina) ; 2,4-1,7 (m, 6H, morfolina y CH_2N)

Etapa D : ***(2R)-N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-fenil-2-(prop-2-en-1-iloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-7-carboxamida***

Se procede según los procedimientos de las Etapas B y C del Ejemplo 1.

Etapa E : ***(2R)-N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-hidroxi-N-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-7-carboxamida***

Se realiza una reacción de desprotección del grupo alilo en presencia de 1,3-dimetilpirimidina-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (también denominada dimetilbarbiturato) y de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (*Sinlett*, **2007**, 21, p 3136).

Etapa F : ***Hidrocloruro de (2R)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-hidroxi-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-7-carboxamida***

La desprotección del grupo *terc*-butilsililoxi se realiza según el procedimiento de la Etapa D del Ejemplo 1.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*68,09*	*5,57*	*7,75*	*4,90*
Encontrado	*67,73*	*5,10*	*7,54*	*4,84*

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{41}FH_{39}N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada: 687,2983

$[M+H]^+$ medida: 687,2958

Ejemplo 103 : 3-(5-Cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{44}ClH_{44}N_6O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 755,3113

$[M+H]^+$ medida : 755,3088

Ejemplo 104 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(5-metoxi-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 6, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*68,65*	*6,02*	*10,67*	*4,50*
Encontrado	*67,91*	*5,52*	*10,53*	*4,08*

Ejemplo 105 : Bis(hidrocloruro) de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-{[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 9'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*65,71*	*6,11*	*8,33*
Encontrado	*66,57*	*6,16*	*8,44*

Ejemplo 106 : Hidrocloruro de (2*S*)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-2-hidroxi-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina-7-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 102 reemplazando el compuesto de la Preparación 28 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 29.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,09*	*5,57*	*7,75*	*4,90*
Encontrado	*68,16*	*5,13*	*7,74*	*4,97*

Ejemplo 107 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-[(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 3 y 10', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-

indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,56*	*5,67*	*10,28*	*8,67*	*4,34*
Encontrado	*67,31*	*5,14*	*10,18*	*8,27*	*3,76*

Ejemplo 108 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-{[(2-metoxietil)(metil)amino]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 3 y 11', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,18*	*5,98*	*8,83*	*4,47*
Encontrado	*68,30*	*5,61*	*8,78*	*4,46*

Ejemplo 109 : *N*-(4-Hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-[(4-óxidomorfolin-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

A una disolución del compuesto del Ejemplo 1, tomado en la forma de base libre, en 10 mL de CH_2Cl_2, se añade por partes el ácido *meta*-cloroperbenzoico (0,242 mg; 1,4 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche. El medio de reacción se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía flash en fase inversa (gradiente: acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético). Se obtiene, después de concentrar, el producto del título en la forma de un sólido.

Microanálisis elemental:

	%C	%H	%N
Calculado	*71,06*	*5,82*	*7,71*
Encontrado	*70,59*	*5,36*	*7,69*

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{43}H_{42}N_4O_7$

$[M+H]^+$ calculada : 727,3132

$[M+H]^+$ medida : 727,3110

Ejemplo 110 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-{[etil(2-metoxietil)amino]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos respectivos de las Preparaciones 3 y 12', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	%H	%N	%Cl^-
Calculado	*68,48*	*6,12*	*8,68*	*4,39*
Encontrado	*68,40*	*5,78*	*8,61*	*4,23*

Ejemplo 111 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la

4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(4-fluorofenil)anilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{42}H_{40}ClN_4O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 719,2722

$[M+H]^+$ medida : 719,2806

Ejemplo 112 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(5-metoxi-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 6.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*70,43*	*6,19*	*7,64*	*4,83*
Encontrado	*70,17*	*5,79*	*7,60*	*4,69*

Ejemplo 113 : Hidrocloruro de 7-hidroxi-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Etapa A : *3'-(6-{[(3S)-3-(Morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5',6'-dihidro-8'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-indolizina]-1'-carboxilato de metilo*

Se procede según el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 30.

Etapa B : *3-(6-{[(3S)-3-(Morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxilato de metilo*

Se agitan 2,75 g del compuesto de la Etapa A (4,47 mmoles) en disolución en 75 mL de THF en presencia de 37 mL de HCl 1 M a reflujo durante 15 h. Se añaden al medio de reacción 100 mL de agua y 100 mL de acetato de etilo. Se añaden 4 g de $NaHCO_3$ (4,7 mmoles) en polvo hasta alcanzar un pH básico. Se extrae el compuesto con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN ^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7,9-7,2 (m, 4H, H aromáticos) ; 7,02 (m, 1H, H aromáticos) ; 6,88 (m, 1H, H aromáticos) ; 6,44-5,87 (m, 1H, H aromáticos tetrahidroindolizina) ; 6,17 (d, 2H, CH_2 metilen dioxi) ; 5,07/4,85/3,79 (m, 1H, H terciario tetrahidroisoquinolina) ; 4,88/4,27/4,24 (m, 2H, H alifático tetrahidroisoquinolina) ; 4,22-3,43 (m, 4H, H alifático tetrahidroindolizina) ; 3,59-3,49 (m, 4H, H alifático morfolina) ; 3,75-3,52 (s, 3H, Me) ; 2,93-2,49 (m, 2H, H alifático tetrahidroindolizina) ; 2,75-2,28 (m, 2H, H alifático tetrahidroindolizina) ; 2,68-1,68 (m, 6H, H alifático morfolina + CH_2)

Etapa C : ***7-Hidroxi-3-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxilato de metilo***

A una disolución de 2,55 g del compuesto obtenido en la Etapa B (4,47 mmoles) en 30 mL de metanol se añaden por partes 558 mg (14,75 mmoles) de borohidruro de sodio. El medio de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Se añaden 50 mL de HCl 1M y el metanol se evapora. La fase acuosa se neutraliza con $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con H_2O, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a sequedad. El aceite así obtenido se purifica por cromatografía flash (gradiente diclorometano/etanol-amoniaco). El producto del título se obtiene en la forma de un sólido.

RMN ^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7,22-6,97 (m, 4H, H aromáticos tetrahidroisoquinolina) ; 7,05 (s, 1H, H aromático) ; 6,89 (s, 1H, H aromático) ; 6,37/6,3/6,07 (m, 1H, H aromáticos tetrahidroindolizina) ; 6,16 (d, 2H, CH_2 metilen dioxi) ; 5,09 (m, 1H, H terciario tetrahidroisoquinolina) ; 4,87-4,21 (m, 2H, H alifático

tetrahidroindolizina) ; 4,20-3,67 (m, 2H, H alifático tetrahidroindolizina) ; 4,10-3,86 (m, 1H, H terciario tetrahidroindolizina) ; 3,69-3,58 (s, 3H, Me) ; 3,69-3,52 (m, 4H, H alifático morfolina) ; 2,96 + 2,43 (m, 2H, H alifático tetrahidroisoquinolina) ; 2,55-2,0 (m, 6H, H alifático morfolina + CH_2) ; 2,4-1,5 (m, 4H, H alifático tetrahidroindolizina)

IR : OH : 3.239 cm^{-1} ; -C=O (éster) : 1.696 cm^{-1} ; -C=O (amida) : 1.624 cm^{-1} ; C-C-OH (alcohol secundario) : 1.034 cm^{-1}

Etapa D : ***3-(6-{[(3S)-3-(Morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-7-(prop-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxilato de metilo***

A una suspensión de 331 mg (8,26 mmoles) de hidruro de sodio en 15 mL de THF anhidro enfriada a 0°C, se añaden 2,37g (4,13 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa C. Esta suspensión se agita durante 15 min a 0°C y se añade lentamente (durante 15 min) una disolución de 790 µL (9,1 mmoles) de bromuro de alilo en 10 mL de THF. El medio de reacción se agita durante 1h a 0°C y 15 h a temperatura ambiente. Esta disolución se hidroliza con una disolución acuosa saturada con NH_4Cl. Se extrae el compuesto con acetato de etilo; la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a sequedad. El aceite así obtenido se purifica por cromatografía flash (gradiente ciclohexano/acetato de etilo). El producto del título se obtiene en la forma de un sólido.

RMN ^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300°K) : 7,2-6,9 (m, 4H, H aromáticos tetrahidroisoquinolina) ; 7,2-6,8 (m, 2H, H aromáticos) ; 6,4-6,0 (m, 1H, H aromáticos tetrahidroindolizina) ; 6,10 (d, 2H, CH_2 metilen dioxi) ; 5,9 (m, 1H, alilo) ; 5,35-5,10 (m, 2H, alilo) ; 5,1+4,75 (m, 1H, H terciario tetrahidroisoquinolina) ; 4,15-3,9 (m, 2H, CH_2 alilo) ; 3,9-3,6 (m, 1H, H terciario tetrahidroindolizina) ; 4,1-3,4 (m, 4H, H alifático morfolina) ; 4,9-3,4 (m, 4H, 2H alifáticos tetrahidroindolizina + 2H alifáticos tetrahidroisoquinolina) ; 3,8-3,6 (s, 3H, Me) ; 2,55-1,6 (m, 6H, H alifático morfolina + CH_2) ; 3,3-1,5 (m, 6H, 4H alifáticos tetrahidroindolizina + 2H alifáticos tetrahidroisoquinolina)

Etapa E : ***N-(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-7-(prop-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida***

Se procede según los procedimientos de las Etapas B y C del Ejemplo 1.

Etapa F : ***N-(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-7-hidroxi-3-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida***

Se realiza una reacción de desprotección del grupo alilo en presencia de 1,3-dimetilpirimidina-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (también denominada dimetilbarbiturato) y de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en una mezcla de metanol y de diclorometano.

Etapa G : ***Hidrocloruro de 7-hidroxi-N-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida***

La desprotección del grupo sililoxi se realiza según el procedimiento de la Etapa D del Ejemplo 1.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,66*	*5,68*	*7,34*	*4,64*
Encontrado	*67,02*	*5,27*	*7,36*	*4,61*

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{43}H_{43}N_4O_7$

$[M+H]^+$ calculada : 727,3132

$[M+H]^+$ medida : 727,3121

Ejemplo 114 : Hidrocloruro de *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(5-metoxi-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 6, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluoro-4-metilanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*69,05*	*6,06*	*7,32*	*4,63*
Encontrado	*68,90*	*5,56*	*7,33*	*4,41*

Ejemplo 115 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(2-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(2-fluorofenil)anilina.

Masa de alta resolución (ESI+ :

Fórmula bruta : $C_{42}H_{40}ClN_4O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 719,2722

$[M+H]^+$ medida : 719,2802

Ejemplo 116 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(3-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(3-fluorofenil)anilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{42}H_{40}ClN_4O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 719,2722

$[M+H]^+$ medida : 719,2819

Ejemplo 117 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil (dimetil)silil]oxi}fenil)-2,4-difluoroanilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{42}H_{39}ClF_2N_4O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 737,2628

$[M+H]^+$ medida : 737,2660

Ejemplo 118 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(3,4-difluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil (dimetil)silil]oxi}fenil)-3,4-difluoroanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*65,20*	*5,21*	*7,24*	*4,58*
Encontrado	*65,26*	*5,01*	*6,90*	*4,57*

Ejemplo 119 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(3-cianofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el 3-[(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]benzonitrilo.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,71*	*5,42*	*9,18*	*4,65*
Encontrado	*67,00*	*5,20*	*8,89*	*4,54*

Ejemplo 120 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-6-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenilpirrolo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 31.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{42}H_{37}N_5O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 708,2822

$[M+H]^+$ medida : 708,2788

Ejemplo 121 : Hidrocloruro de *N*-(3-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-6-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)pirrolo[1,2-*a*]pirazina-8-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación

31, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(3-fluorofenil)anilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{42}H_{36}FN_5O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 726,2728

$[M+H]^+$ medida : 726,2723

Ejemplo 122 : Hidrocloruro de *N*-(3-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(3-fluorofenil)anilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{43}H_{41}FN_4O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 729,3088

$[M+H]^+$ medida : 729,3068

Ejemplo 123 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 13'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%S*	*%Cl*
Calculado	*64,11*	*5,62*	*8,50*	*3,89*	*4,30*
Encontrado	*64,19*	*5,07*	*8,52*	*3,87*	*4,02*

Ejemplo 124 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-metoxianilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*67,27*	*5,78*	*7,30*	*4,62*
Encontrado	*67,54*	*5,35*	*7,32*	*4,62*

Ejemplo 125 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(3,5-difluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil (dimetil)silil]oxi}fenil)-3,5-difluoroanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*65,20*	*5,21*	*7,24*	*4,58*
Encontrado	*65,85*	*4,93*	*7,04*	*4,76*

Ejemplo 126 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-metilanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,70*	*5,90*	*7,45*	*4,72*
Encontrado	*68,94*	*5,72*	*7,21*	*4,84*

Ejemplo 127 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-3-(6-{[(3*S*)-3-{[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 14'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*65,25*	*5,48*	*8,45*	*4,28*
Encontrado	*64,91*	*5,23*	*8,37*	*4,96*

Ejemplo 128 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-[(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 10'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,25*	*5,73*	*9,04*	*4,58*
Encontrado	*68,04*	*5,09*	*8,82*	*4,64*

Ejemplo 129 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-cianofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el 4-[(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]benzonitrilo.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*67,71*	*5,42*	*9,18*
Encontrado	*68,17*	*5,15*	*8,71*

Ejemplo 130 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*,*N*-difenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-fenilanilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{42}H_{40}Cl_2N_4O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 735,2427

$[M+H]^+$ medida : 735,2524

Ejemplo 131 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(3-clorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-cloroanilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*65,33*	*5,35*	*7,26*	*4,59*
Encontrado	*64,08*	*5,29*	*6,92*	*4,59*

Ejemplo 132 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)pirimidin-2-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*64,95*	*5,45*	*11,36*
Encontrado	*64,62*	*5,07*	*10,92*

Ejemplo 133 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(ciclobutilmetil)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*68,16*	*6,39*	*7,76*	*3,93*
Encontrado	*68,69*	*5,93*	*7,45*	*3,81*

Ejemplo 134 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(2-cianofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el 2-[(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]benzonitrilo.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*67,71*	*5,42*	*9,18*
Encontrado	*67,34*	*4,95*	*8,73*

Ejemplo 135 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	%H	%N	%Cl⁻
Calculado	*64,77*	*5,71*	*11,33*	*4,78*
Encontrado	*64,62*	*5,33*	*10,71*	*4,10*

Ejemplo 136 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(ciclopropilmetil)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	%H	%N	%Cl⁻
Calculado	*67,13*	*6,20*	*7,83*	*4,95*
Encontrado	*67,58*	*5,79*	*7,36*	*4,16*

Ejemplo 137 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	%H	%N	%Cl⁻
Calculado	*64,77*	*5,71*	*11,33*	*4,78*
Encontrado	*64,20*	*5,47*	*10,78*	*5,27*

Ejemplo 138 : Hidrocloruro de *N*-(but-2-in-1-il)-3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(but-2-in-1-il)anilina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*64,95*	*5,45*	*11,36*	*4,79*
Encontrado	*65,53*	*5,19*	*10,88*	*5,38*

Ejemplo 139 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)piridin-2-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*66,66*	*5,59*	*9,48*
Encontrado	*67,12*	*5,37*	*9,11*

Ejemplo 140 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(piridazin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)piridazin-3-amina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{42}H_{39}ClN_6O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 703,2721

$[M+H]^+$ medida : 703,2783

Ejemplo 141 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)pirimidin-5-amina.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl⁻*
Calculado	*68,32*	*5,59*	*11,95*	*5,04*
Encontrado	*68,05*	*5,52*	*11,83*	*5,50*

Ejemplo 142 : Bis(hidrocloruro) de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)piridin-3-amina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{41}H_{40}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 702,2769

$[M+H]^+$ medida : 702,2858

Ejemplo 143 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3,5-difluoro-4-metoxianilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{43}H_{41}ClF_2N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 767,2734

$[M+H]^+$ medida : 767,2804

Ejemplo 144 : Bis(hidrocloruro) de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)piridin-4-amina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{41}H_{40}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 702,2842

$[M+H]^+$ medida : 702,2842

Ejemplo 145 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(3-fluoro-4-metoxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluoro-4-metoxianilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{43}H_{42}ClFN_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 749,2828

$[M+H]^+$ medida : 749,2878

Ejemplo 146 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-{[(2-metoxietil)(metil)amino]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 11'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*68,93*	*6,05*	*7,48*	*4,73*
Encontrado	*68,84*	*5,85*	*7,56*	*4,60*

Ejemplo 147 : Hidrocloruro de 3-(6-{[(3*S*)-3-[(1,1-dióxidotiomorfolin-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 15'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%S*	*%Cl⁻*
Calculado	*64,94*	*5,45*	*7,04*	*4,03*	*4,46*
Encontrado	*65,27*	*5,13*	*7,14*	*3,90*	*4,30*

Ejemplo 148 : Trifluoroacetato de *N*-(5-hidroxipirimidin-2-il)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Etapa A : N-[5-(benciloxi)pirimidin-2-il]-3-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según las Etapas A, B y C del procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la 5-(benciloxi)-*N*-fenilpirimidin-2-amina.

Etapa B : Trifluoroacetato de N-(5-hidroxipirimidin-2-il)-3-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

El compuesto de la Etapa A (150 mg; 0,2 mmoles) se pone en disolución en 8 mL de metanol y se añaden 30 mg de Pd/C (10% másico de paladio). El medio de reacción se deja con agitación bajo atmósfera de hidrógeno (1,2 bares) durante 15 h, se filtra sobre Whatman, se concentra en vacío y se purifica por cromatografía en fase inversa (gradiente: acetonitrilo/agua en presencia de ácido trifluoroacético). Se obtiene el producto deseado en la forma de una sal de trifluoroacetato.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{41}H_{40}N_6O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 713,3082

$[M+H]^+$ medida : 713,3080

Ejemplo 149 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-[(3-metoxipirrolidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 16'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculado	*69,42*	*5,96*	*7,36*	*4,66*
Encontrado	*70,19*	*5,48*	*7,22*	*4,53*

Ejemplo 150 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(3-ciano-4-metoxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el 5-[(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-2-metoxibenzonitrilo.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{44}H_{42}ClN_5O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 756,2874

$[M+H]^+$ medida : 756,2917

Ejemplo 151 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(5-metoxi-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación

6, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{41}H_{44}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 701,3446

$[M+H]^+$ medida : 701,3446

Ejemplo 152 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-(trifluorometil)anilina.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{43}H_{40}ClF_3N_4O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 769,2690

$[M+H]^+$ medida : 769,2718

Ejemplo 153 : Hidrocloruro de 3-(6-{[(3*S*)-3-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 17'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*67,31*	*5,39*	*7,30*
Encontrado	*68,07*	*5,60*	*7,23*

Ejemplo 154 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(7-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina.

Ejemplo 155 : Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(7-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-*N*-(pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)pirimidin-5-amina.

Ejemplo 156 : *N*-(4-Hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 18'.

Microanálisis elemental:

	%C	*%H*	*%N*
Calculado	*72,66*	*5,96*	*7,88*
Encontrado	*72,32*	*5,51*	*7,96*

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{43}H_{42}N_4O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 711,3177

$[M+H]^+$ medida : 711,3178

Ejemplo 157 : Hidrocloruro de 3-(6-{[(3*S*)-3-[(3-fluoroazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 19'.

Ejemplo 158 : Hidrocloruro de 3-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina.

Ejemplo 159 : Hidrocloruro de 3-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)indolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación

32, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina.

Ejemplo 160 : Hidrocloruro de 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)indolizina-1-carboxamida

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 14, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por la *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina.

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

EJEMPLO A : Inhibición de Bcl-2 por la técnica de polarización de fluorescencia

Los ensayos de polarización de fluorescencia se realizaron en microplacas (384 pocillos). La proteína Bcl-2, a la concentración final de $2{,}50.10^{-8}$M, se mezcla con un péptido fluorescente (Fluoresceína-REIGAQLRRMADDLNAQY), a la concentración final de $1{,}00.10^{-8}$M en una disolución tampón (Hepes 10 mM, NaCl 150 mM, Tween20 0,05%, pH 7,4), en presencia o en ausencia de concentraciones crecientes de compuestos a ensayar. Después de una incubación de 2 horas, se mide la polarización de fluorescencia.
Los resultados se expresan en CI_{50} (concentración de compuesto que inhibe un 50 % la polarización de fluorescencia) y se presentan en la tabla 1 siguiente.

Los resultados muestran que los compuestos de la invención inhiben la interacción entre la proteína Bcl-2 y el péptido fluorescente descrito anteriormente.

EJEMPLO B : Citotoxicidad *in vitro*.

Los estudios de citotoxicidad se realizaron sobre la línea tumoral de leucemia RS4 ;11.
Las células se reparten en microplacas y se exponen a los compuestos a ensayar durante 48 horas. La viabilidad celular se cuantifica por un ensayo colorimétrico, el Ensayo de Microcultivo con Tetrazolio (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).
Los resultados se expresan en CI_{50} (concentración de compuesto que inhibe un 50 % la viabilidad celular) y se presentan en la tabla 1 siguiente.

Los resultados muestran que los compuestos de la invención son citotóxicos.

Tabla 1 : CI_{50} de inhibición de Bcl-2 (ensayo de polarización de fluorescencia) y de citotoxicidad para las células RS4 ;11

	CI_{50} (nM) Bcl-2 FP	CI_{50} (nM) MTT RS4;11		CI_{50} (nM) Bcl-2 FP	CI_{50} (nM) MTT RS4;11
Ejemplo 1	18	60,1	**Ejemplo 32**	34	71,3
Ejemplo 2	20	49,8	**Ejemplo 33**	23	12,2
Ejemplo 3	20	44,7	**Ejemplo 34**	27	65,8
Ejemplo 4	19	27,1	**Ejemplo 35**	15	11,7
Ejemplo 5	51	98	**Ejemplo 36**	43	135
Ejemplo 6	15	30	**Ejemplo 37**	19	11,6
Ejemplo 8	15	25,6	**Ejemplo 38**	21	61,8
Ejemplo 9	13	16,1	**Ejemplo 39**	16	14,1
Ejemplo 10	18	11	**Ejemplo 40**	15	32,2
Ejemplo 13	12	8,63	**Ejemplo 41**	26	44
Ejemplo 14	16	10,7	**Ejemplo 42**	13	53,6
Ejemplo 15	17	20,4	**Ejemplo 43**	110	142
Ejemplo 16	18	23,4	**Ejemplo 44**	14	45
Ejemplo 17	81	120	**Ejemplo 45**	47	76,8
Ejemplo 18	32	24,9	**Ejemplo 46**	21	56,8
Ejemplo 19	27	42,3	**Ejemplo 47**	58	194
Ejemplo 20	35	105	**Ejemplo 48**	130	229
Ejemplo 21	22	34,6	**Ejemplo 49**	45	169
Ejemplo 22	27	19,1	**Ejemplo 50**	13	4,01
Ejemplo 23	14	23	**Ejemplo 51**	32	26
Ejemplo 24	17	29,8	**Ejemplo 52**	16	19,8
Ejemplo 25	29	143	**Ejemplo 53**	180	138
Ejemplo 26	17	40	**Ejemplo 54**	180	106
Ejemplo 27	17	35,4	**Ejemplo 55**	34	19,4
Ejemplo 28	25	76,1	**Ejemplo 56**	20	25,9
Ejemplo 29	35	85,5	**Ejemplo 57**	12	8,62
Ejemplo 30	13	8,59	**Ejemplo 58**	22	40,1
Ejemplo 31	33	340	**Ejemplo 59**	13	8,13

	CI_{50} (nM) Bcl-2 FP	CI_{50} (nM) MTT RS4;11		CI_{50} (nM) Bcl-2 FP	CI_{50} (nM) MTT RS4;11
Ejemplo 60	19	11,7	**Ejemplo 98**	12	73,5
Ejemplo 61	22	14,5	**Ejemplo 99**	25	213
Ejemplo 62	22	19,3	**Ejemplo 100**	22	856
Ejemplo 63	21	18,8	**Ejemplo 101**	5	22,1
Ejemplo 64	31	23,3	**Ejemplo 103**	6	16,8
Ejemplo 65	14	9,19	**Ejemplo 104**	7	21,6
Ejemplo 66	16	21,7	**Ejemplo 105**	10	28,9
Ejemplo 67	24	17,7	**Ejemplo 107**	7	8,29
Ejemplo 69	26	16,7	**Ejemplo 108**	9	36,4
Ejemplo 70	19	14	**Ejemplo 109**	30	483
Ejemplo 71	21	24,4	**Ejemplo 110**	29	129
Ejemplo 72	220	270	**Ejemplo 111**	15	81,5
Ejemplo 74	24	241	**Ejemplo 112**	9	139
Ejemplo 76	17	49	**Ejemplo 113**	16	190
Ejemplo 77	23	70,4	**Ejemplo 114**	9	43,1
Ejemplo 78	31	101	**Ejemplo 115**	8	58,1
Ejemplo 79	31	67,5	**Ejemplo 116**	10	43,6
Ejemplo 80	18	18,8	**Ejemplo 117**	15	194
Ejemplo 81	28	39,3	**Ejemplo 118**	15	71
Ejemplo 82	33	21,9	**Ejemplo 119**	9	31,6
Ejemplo 83	18	41,2	**Ejemplo 121**	34	445
Ejemplo 84	18	20,6	**Ejemplo 122**	16	43,5
Ejemplo 85	41	246	**Ejemplo 123**	22	92,1
Ejemplo 86	22	29,5	**Ejemplo 124**	28	101
Ejemplo 87	27	121	**Ejemplo 125**	38	81,8
Ejemplo 91	8	65,5	**Ejemplo 126**	26	115
Ejemplo 92	5	40,2	**Ejemplo 127**	26	129
Ejemplo 94	3	8,16	**Ejemplo 128**	10	63,4
Ejemplo 95	6	13,5	**Ejemplo 129**	9	46,7
Ejemplo 96	11	58,8	**Ejemplo 131**	30	88,4
Ejemplo 97	20	45,4	**Ejemplo 134**	37	305

	CI_{50} (nM) Bcl-2 FP	CI_{50} (nM) MTT RS4;11		CI_{50} (nM) Bcl-2 FP	CI_{50} (nM) MTT RS4;11
Ejemplo 135	6	37,4	**Ejemplo 144**	n.d.	59,9
Ejemplo 141	n.d.	72,5	**Ejemplo 145**	n.d.	28,9
Ejemplo 142	n.d.	66,1	**Ejemplo 146**	n.d.	153
Ejemplo 143	n.d.	43,8	**Ejemplo 147**	n.d.	74,2

EJEMPLO C : Inducción de la actividad caspasa *in vivo.*

La capacidad de los compuestos de la invención para activar la caspasa 3 se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células leucémicas RS4 ;11.

Se injertan 1.10^7 células RS4 ;11 por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). 25 a 30 días después del injerto, los animales se tratan por vía oral con los diferentes compuestos. Dieciséis horas después del tratamiento, las masas tumorales se recuperan, se lisan y se mide la actividad caspasa 3 en los lisados tumorales.

Esta medida enzimática se realiza dosificando la aparición de un producto de escisión fluorogénico (actividad DEVDasa, Promega). Ésta se expresa en la forma de un factor de activación correspondiente a la relación entre las dos actividades caspasas: la de los ratones tratados dividida por la de los ratones controles.

Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 2 y muestran que los compuestos de la invención son capaces de inducir la apoptosis en las células tumorales RS4 ;11 *in vivo.*

Tabla 2: Factores de activación de las caspasas (actividad DEVDasa en los tumores de ratones tratados frente a ratones controles) *in vivo*, después de tratamiento por vía oral (dosis precisadas entre paréntesis)

Compuesto ensayado	Factor de activación (frente al control)
Ejemplo 1	29,3 (100 mg/kg)
Ejemplo 2	27,8 (100 mg/kg)
Ejemplo 3	5,7 (50 mg/kg)
Ejemplo 4	29,2 (50 mg/kg)
Ejemplo 8	9,8 (50 mg/kg)
Ejemplo 9	20,6 (50 mg/kg)
Ejemplo 10	13,8 (50 mg/kg)
Ejemplo 22	11,3 (50 mg/kg)
Ejemplo 23	22,7 (50 mg/kg)
Ejemplo 58	23,3 (50 mg/kg)
Ejemplo 59	23 (50 mg/kg)
Ejemplo 66	24,7 (50 mg/kg)
Ejemplo 67	18,9 (50 mg/kg)

EJEMPLO D : Cuantificación de la forma escindida de la caspasa 3 *in vivo*.

La capacidad de los compuestos de la invención para activar la caspasa 3 se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células leucémicas RS4 ;11.

Se injertan 1.10^7 células RS4 ;11 por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). 25 a 30 días después del injerto, los animales se tratan por vía oral con los diferentes compuestos. Después del tratamiento, las masas tumorales se recuperan, se lisan y se cuantifica la forma escindida (activada) de la caspasa 3 en los lisados tumorales.

Esta cuantificación se realiza utilizando el ensayo « Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform » que dosifica específicamente la forma escindida de la caspasa 3. Ésta se expresa en la forma de un factor de activación correspondiente a la relación entre la cantidad de

caspasa 3 escindida en los ratones tratados dividida por la cantidad de caspasa 3 escindida en los ratones controles.

Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 3 y muestran que los compuestos de la invención son capaces de inducir la apoptosis en las células tumorales RS4 ;11 *in vivo*.

Tabla 3 : Factores de activación de las caspasas (caspasa 3 escindida ensayo MSD en los tumores de ratones tratados frente a ratones controles) *in vivo*, después de tratamiento por vía oral (dosis precisadas entre paréntesis)

Compuesto ensayado	Factor de activación (frente al control)
Ejemplo 78	10,4 (25 mg/kg)
Ejemplo 87	18,3 (50 mg/kg)
Ejemplo 122	17,4 (25 mg/kg)
Ejemplo 135	60 (50 mg/kg)

EJEMPLO E : Actividad anti-tumoral *in vivo*.

La actividad anti-tumoral de los compuestos de la invención se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células leucémicas RS4 ;11.

Se injertan 1.10^7 células RS4 ;11 por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). 25 a 30 días después del injerto, cuando la masa tumoral ha alcanzado aproximadamente 150 mm^3, los ratones se tratan por vía oral con los diferentes compuestos en 2 esquemas diferentes (tratamiento diario durante cinco días por semana durante dos semanas, o dos tratamientos por semana durante dos semanas). La masa tumoral se mide 2 veces por semana desde el inicio del tratamiento.

Los compuestos de la invención presentan actividades antitumorales, por vía oral, en el modelo de leucemia RS4 ;11 (leucemia aguda linfoblástica) con ΔT/C (parámetro de cualificación de la actividad de un producto que se define como la relación volumen tumoral del grupo tratado / volumen tumoral del grupo control no tratado) que van de -15 a -56% en relación con una regresión tumoral. Los resultados obtenidos muestran por lo

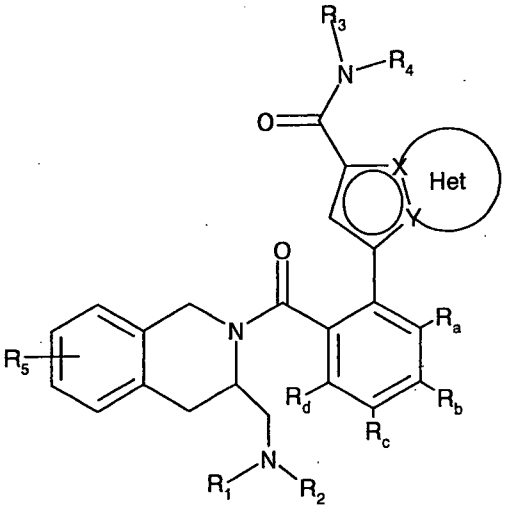
tanto que los compuestos de la invención son capaces de inducir una regresión tumoral significativa durante el periodo de tratamiento.

EJEMPLO F : Composición farmacéutica : Comprimidos

1.000 comprimidos con dosis de 5 mg de un compuesto elegido entre los ejemplos 1 a 160	5 g
Almidón de trigo	20 g
Almidón de maíz	20 g
Lactosa	30 g
Estearato de magnesio	2 g
Sílice	1 g
Hidroxipropilcelulosa	2 g

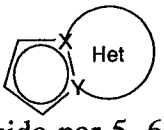
REIVINDICACIONES

1- Compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

- X e Y representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, entendiéndose que no pueden representar simultáneamente dos átomos de carbono o dos átomos de nitrógeno,
- la parte Het del grupo 

representa un ciclo sustituido opcionalmente, aromático o no, constituido por 5, 6 ó 7 eslabones, y que puede contener, además del nitrógeno representado por X o por Y, uno a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
- R_1 y R_2 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

  o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo constituido por 4 a 7 eslabones y que puede contener, además del átomo de nitrógeno, otro heteroátomo elegido entre oxígeno, azufre, SO_2 y NR en

el que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquilsulfonilo (C_1-C_6), un grupo polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo -C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

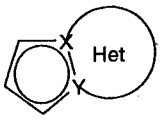
- R_3 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo, cicloalquil(C_4-C_{10})alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, arilo o heteroarilo,
- R_4 representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
- R_5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno,
- R_a, R_b, R_c y R_d representan independientemente los unos de los otros un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo hidroxi, un grupo polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo trifluorometoxi, o bien los sustituyentes de una de las parejas (R_a,R_b), (R_b,R_c) o (R_c,R_d) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo constituido por 5 a 7 eslabones, que puede contener de uno a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo –C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, entendiéndose también que uno o varios átomos de carbono del ciclo definido anteriormente puede(n) estar deuterado(s),

entendiéndose que:

- por "arilo", se entiende un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- por "heteroarilo", se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 eslabones, que posee al menos una parte aromática y que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno,
- por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene 4 a 10 eslabones

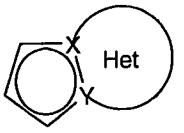
los grupos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos pueden

estar sustituidos con 1 a 3 grupos elegidos entre alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, espiro (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquil(C_1-C_6)-S-, hidroxi, oxo (o *N*-óxido llegado el caso), nitro, ciano, -COOR', NR'R'', polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquil(C_1-C_6)sulfonilo o halógeno, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

pudiendo estar la parte Het del grupo 

definido anteriormente sustituida con un grupo elegido entre alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, hidroxi, $NR_1'R_1''$, o halógeno, entendiéndose que R_1' y R_1'' tienen las mismas definiciones que los grupos R' y R'' mencionadas anteriormente,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

2- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que el grupo 

representa uno de los grupos siguientes: 5,6,7,8-tetrahidroindolizina sustituida opcionalmente con un hidroxi, indolizina, 1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina, 3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo, 3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolizina sustituida opcionalmente con un hidroxi, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepina o pirrolo[1,2-*a*]pirazina.

3- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que R_1 y R_2 representan cada uno un grupo alquilo sustituido opcionalmente con un metoxi, o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo elegido entre los grupos siguientes: morfolino sustituido opcionalmente con uno o varios alquilo(s) (C_1-C_6) lineal(es) o ramificado(s), óxidomorfolino, tiomorfolino 1,1-dióxido, 1,4-oxazepán, 3-metoxipirrolidina, 3,3-difluoropirrolidina, 3-metoxiazetidina, 3-fluoroazetidina, oxopiperazina o piperazina, estando sustituidos los dos últimos grupos con un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o metilsulfonilo.

4- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que R_a y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y (R_b,R_c) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo 1,3-dioxolano en el que uno de los átomos de carbono está deuterado opcionalmente, un grupo 1,4-dioxano, un grupo 1,4-dioxepán, o bien R_a, R_c y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y R_b representa un halógeno, un metilo, un metoxi, un etoxi, un trifluorometilo o un trifluorometoxi.

5- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que R_4 representa un grupo 4-hidroxifenilo, 3-fluoro-4-hidroxifenilo ó 5-hidroxipirimidina.

6- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que R_3 representa un grupo elegido entre fenilo, indol, indolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina, indano, 1*H*-indazol, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, pirimidina, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, 1*H*-pirazol, piridina, piridazina, conteniendo estos grupos opcionalmente uno o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, ciano o alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado.

7- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 elegido entre el grupo siguiente:

- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-

isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,

- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida,
- *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida,
- 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida,
- 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,
- *N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-

carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida,

- 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida,
- *N*-(3-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

8- Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 elegido entre el grupo siguiente:

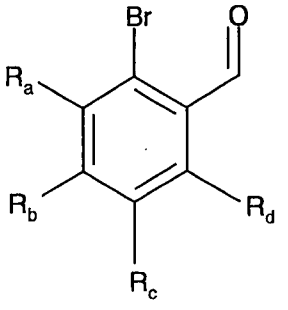
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{2,2-dideuterio-6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{7-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida,
- *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-

1-indolizina carboxamida,

- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-1-indolizina carboxamida,
- 3-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida,
- 6-{5-cloro-2-[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-carbonil]fenil}-*N*-(3-fluoro-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida,
- 3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

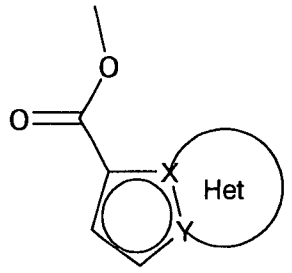
9- Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II):



(II)

en la que R_a, R_b, R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I),

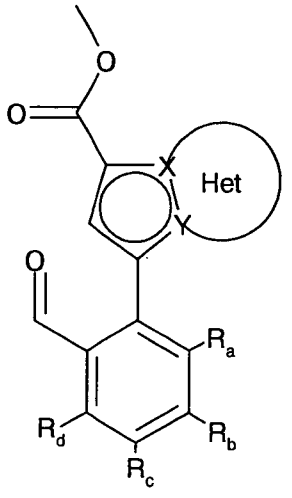
compuesto de fórmula (II) que se somete a una reacción de Heck, en medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio, de una base, de una fosfina y del compuesto de fórmula (III):



(III)

en la que los grupos X, Y y Het son tales como se han definido en la fórmula (I),

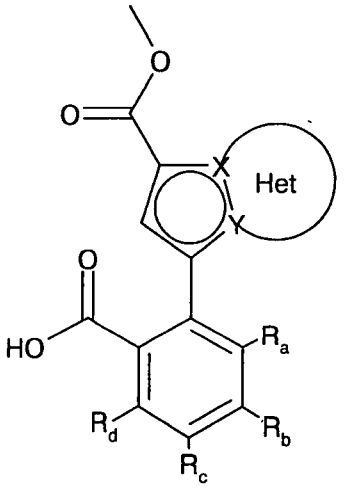
para obtener el compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en la que R_a, R_b, R_c, R_d, X, Y y Het son tales como se han definido en la fórmula (I),

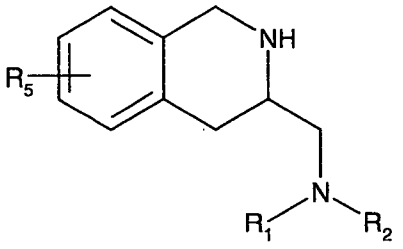
compuesto de fórmula (IV) cuya función aldehído se oxida en ácido carboxílico para formar el compuesto de fórmula (V):



(V)

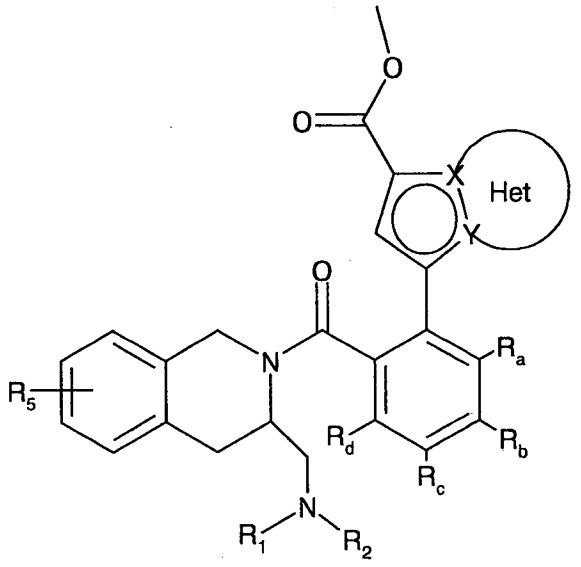
en la que R_a, R_b, R_c, R_d, X, Y y Het son tales como se han definido en la fórmula (I),

compuesto de fórmula (V) que experimenta un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en la que R_1, R_2, y R_5 son tales como se han definido en la fórmula (I),
para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en la que R_a, R_b, R_c, R_d, R_1, R_2, R_5, X, Y y Het son tales como se han definido en la fórmula (I),

compuesto de fórmula (VII) cuya función éster se hidroliza para dar lugar al ácido carboxílico o al carboxilato correspondiente, el cual puede convertirse en un derivado de ácido tal como el cloruro de acilo o el anhídrido correspondiente, antes de acoplarse con una amina NHR_3R_4, en la que R_3 y R_4 tienen el mismo significado que en la fórmula (I), para dar lugar al compuesto de fórmula (I),
compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable y del que se separan opcionalmente los isómeros según una técnica clásica de separación,

entendiéndose que en cualquier momento en el que se juzgue oportuno en el curso del procedimiento descrito anteriormente, determinados grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos o intermedios de síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según las necesidades de la síntesis.

10- Procedimiento de preparación según la reivindicación 9 de un compuesto de fórmula (I) en el que uno de los grupos R_3 o R_4 está sustituido con una función hidroxi caracterizado porque la amina NHR_3R_4 se somete previamente a una reacción de protección de la función hidroxi antes de cualquier acoplamiento con el ácido carboxílico del compuesto de fórmula (VII), o con uno de los derivados de ácido correspondiente, el compuesto de fórmula (I) protegido resultante experimenta una reacción de desprotección y se convierte opcionalmente en una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

11- Composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

12- Composición farmacéutica según la reivindicación 11 para su utilización como agente pro-apoptótico.

13- Composición farmacéutica según la reivindicación 11 para su utilización en el tratamiento de los cánceres, de las enfermedades inmunitarias y auto-inmunes.

14- Composición farmacéutica según la reivindicación 11 para su utilización en el tratamiento de los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas foliculares, de los melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, del cáncer de ovario, del cáncer de pulmón de células no pequeñas, del cáncer de la próstata y del cáncer de pulmón de células pequeñas.

15- Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 11 para la fabricación de un medicamento útil como agente pro-apoptótico.

16- Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 11 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres, de las enfermedades inmunitarias y auto-inmunes.

17- Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 11 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas foliculares, de los melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, del cáncer de ovario, del cáncer de pulmón de células no pequeñas, del cáncer de la próstata y del cáncer de pulmón de células pequeñas.

18- Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, para su utilización en el tratamiento de los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas foliculares, de los melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, del cáncer de ovario, del cáncer de pulmón de células no pequeñas, del cáncer de la próstata y del cáncer de pulmón de células pequeñas.

19- Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas foliculares, de los melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, del cáncer de ovario, del cáncer de pulmón de células no pequeñas, del cáncer de la próstata y del cáncer de pulmón de células pequeñas.

20- Asociación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con un agente anticanceroso elegido entre los agentes genotóxicos, los venenos mitóticos, los anti-metabolitos, los inhibidores del proteasoma, los inhibidores de quinasas o los anticuerpos.

21- Composición farmacéutica que contiene una asociación según la reivindicación 20 en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

22- Asociación según la reivindicación 20 para su utilización en el tratamiento de los cánceres.

23- Utilización de una asociación según la reivindicación 20 para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de los cánceres.

24- Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su utilización en asociación con una radioterapia en el tratamiento de los cánceres.

ANEXO No. 8

COPIA DE LA BUSQUEDA INTERNACIONAL EN FRANCES Y ESPAÑOL

NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 55746	**POUR SUITE À DONNER** voir le formulaire PCT/ISA/220 et, le cas échéant, le point 5 ci-après.	
Demande internationale n° PCT/FR2013/050136	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 23/01/2013	(Date de priorité (la plus ancienne) *(jour/mois/année)* 24/01/2012
Déposant LES LABORATOIRES SERVIER		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

[X] Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. **Base du rapport**
   a. En ce qui concerne la **langue,** la recherche internationale a été effectuée sur la base
      [X] de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée
      [ ] d'une traduction de la demande internationale dans la langue suivante _____, qui est la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (règles 12.3.a) et 23.1.b))
   b. [ ] Le présent rapport de recherche internationale a été établi en prenant en considération la **rectification d'une erreur évidente** autorisée par ou notifiée à la presente administration vertu de la règle 91 (Règle 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale, (le cas échéant), voir le cadre n° I.
2. [ ] **Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche** (voir le cadre n° II).
3. [ ] **Il y a absence d'unité de l'invention** (voir le cadre n° III).
4. En ce qui concerne le **titre,**
   [X] le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
   [ ] le texte a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale et a la teneur suivante:
5. En ce qui concerne **l'abrégé,**
   [X] le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
   [ ] le texte, reproduit dans le cadre n° IV, a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale conformément à la règle 38.2. Le déposant peut présenter des observations à l'administration chargée de la recherche internationale dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
6. En ce qui concerne les **dessins,**
   a. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la figure n° _____
      [ ] proposée par le déposant
      [ ] proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que le déposant n'a pas proposé de figure
      [ ] proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que cette figure caractérise mieux l'invention
   b. [ ] Aucune des figures n'est publiée avec l'abrégé

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2013/050136

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D471/00 C07D471/04 C07D487/04 C07D491/052 A61K31/4353
A61K31/436 A61K31/407 A61P35/00 A61P37/00
ADD.
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	PORTER J ET AL: "Tetrahydroisoquinoline amide substituted phenyl pyrazoles as selective Bcl-2 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 19, no. 1, 1 janvier 2009 (2009-01-01), pages 230-233, XP025816913, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2008.10.113 [extrait le 2008-10-31] le document en entier ----- -/--	1-24

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[ ] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
5 mars 2013	12/03/2013

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gregoire, Ariane

1

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (avril 2005)

238

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2013/050136

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	PORTER J ET AL: "Atropisomeric small molecule Bcl-2 ligands: Determination of bioactive conformation", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 19, no. 6, 15 mars 2009 (2009-03-15), pages 1767-1772, XP026005876, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2009.01.071 [extrait le 2009-01-27] le document en entier -----	1-24

1

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario 55746	**PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN**	Véase formulario PCT/ISA/220 y, en su caso, el punto 5 a continuación
Solicitud internacional nº PCT/FR2013/050136	Fecha de presentación internacional *(día/mes/año)* 23/01/2013	Fecha de prioridad (la más antigua) *(día/mes/año)* 24/01/2012
Solicitante LES LABORATOIRES SERVIER		

El presente informe de búsqueda internacional, elaborado por esta Administración encargada de la búsqueda internacional, se transmite al solicitante, conforme al Artículo 18. Se remite una copia del mismo a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda internacional comprende un total de 3 hojas.

☒ Se adjunta una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica citados en el informe.

1. **Base del informe**

   a. En lo que se refiere al **idioma**, la búsqueda internacional se ha realizado sobre la base
   - ☒ de la solicitud internacional en el idioma en el que se presentó
   - ☐ de una traducción de la solicitud internacional en el siguiente idioma _____, que es el idioma de una traducción remitida con el objeto de la búsqueda internacional (Reglas 12.3.a) y 23.1.b))

   b. ☐ El presente informe de búsqueda internacional se ha establecido tomando en consideración la rectificación de un error evidente autorizado por o notificado a la presente administración en virtud dela regla 91 (regla 43.6bis(a)).

   c. ☐ En lo que se refiere a **las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** descritas en la solicitud internacional véase el Recuadro I.

2. ☐ **Se ha encontrado que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda** (véase el Recuadro II).

3. ☐ **Hay falta de unidad de invención** (véase el Recuadro III).

4. Con respecto al **título,**

   - ☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante
   - ☐ el texto ha sido establecido por la administración encargada de la búsqueda internacional con la siguiente redacción:

5. Con respecto al **resumen,**

   - ☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.
   - ☐ el texto ha sido establecido, de acuerdo con la Regla 38.2(b), por esta Autoridad, tal como aparece en el recuadro IV. El solicitante puede presentar observaciones a esta Autoridad en el plazo de un mes a contar desde la fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional.

6. Con respecto a los **dibujos,**

   a. la figura de los **dibujos** a publicar junto con el resumen de la Figura nº____
   - ☐ propuesta por el solicitante
   - ☐ propuesta por la administración encargada de la búsqueda internacional, por no haber propuesto el solicitante ninguna figura.
   - ☐ propuesta por la administración encargada de la búsqueda internacional, por caracterizar mejor, esta figura, la invención.

   b. ☐ Con el resumen no se publica ninguna figura

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Nº de solicitud internacional
PCT/FR2013/050136

A. CLASIFICACIÓN DE LA MATERIA OBJETO

INV. C07D471/00 C07D471/04 C07D487/04 C07D491/052 A61K31/4353
A61K31/436 A61K31/407 A61P35/00 A61P37/00
ADD.

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de la clasificación)
C07D A61K A61P

Otra documentación buscada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
A	PORTER J ET AL: "Tetrahydroisoquinoline amide substituted phenyl pyrazoles as selective Bcl-2 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 19, no. 1, 1 de enero 2009 (2009-01-01), páginas 230-233, XP025816913, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2008.10.113 [extractado el 2008-10-31] el documento entero ----- -/--	1-24

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☐ Véase el anexo de la familia de patentes.

* Categorías especiales de los documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional	Fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional
5 marzo 2013	12/03/2013
Nombre y dirección postal de la administración encargada de la búsqueda internacional Oficina europea de patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70)340-2040, Fax: (+31-70)340-3016	Funcionario autorizado Gregoire, Ariane

1

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Nº de solicitud internacional
PCT/FR2013/050136

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
A	PORTER J ET AL: "Atropisomeric small molecule Bcl-2 ligands: Determination of bioactive conformation", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 19, Nº 6, 15 de marzo 2009 (2009-03-15), páginas 1767-1772, XP026005876, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2009.01.071 [extractado el 2009-01-27] el documento entero ------	1-24

1

242

ANEXO No. 9

OTROS DOCUMENTOS OMPI EN FRANCES

NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

PREMIER AVIS INFORMANT LE DÉPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE (AUX OFFICES DÉSIGNÉS QUI N'APPLIQUENT PAS LE DÉLAI DE 30 MOIS SELON L'ARTICLE 22.1))

(règle 47.1.c) du PCT)

Destinataire :

LES LABORATOIRES SERVIER
35 rue de Verdun
F-92284 Suresnes
FRANCE

Date d'expédition *(jour/mois/année)*	
29 août 2013 (29.08.2013)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire	**AVIS IMPORTANT**
55746	

Demande internationale n°	Date du dépôt international *(jour/mois/année)*	Date de priorité *(jour/mois/année)*
PCT/FR2013/050136	23 janvier 2013 (23.01.2013)	24 janvier 2012 (24.01.2012)

Déposant : LES LABORATOIRES SERVIER etc

1. **ATTENTION** : Pour tout office désigné auquel le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 (30 mois à compter de la date de priorité) **s'applique**, se reporter au formulaire PCT/IB/308(Deuxième avis supplémentaire) (qui sera émis à bref délai après l'expiration du délai de 28 mois à compter de la date de priorité).

2. Il est notifié par la présente que l'office ou les offices désignés suivants – auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **ne s'applique pas** – ont demandé que la communication de la demande internationale, prévue à l'article 20, soit effectuée conformément à la règle 93*bis*.1. Le Bureau international a adressé cette communication à la date indiquée ci-dessous :
01 août 2013 (01.08.2013)

   Aucun

   Conformément à la règle 47.1.c-*bis*)i), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien été effectuée à la date d'expédition indiquée ci-dessus et il ne sera pas exigé du déposant qu'il fournisse une copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

3. Les offices désignés suivants, auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **ne s'applique pas**, n'ont pas demandé, à la date d'expédition du présent avis, que la communication de la demande internationale soit effectuée conformément à la règle 93*bis*.1 :

   LU, TZ, UG

   Conformément à la règle 47.1.c-*bis*)ii), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que l'État contractant pour lequel cet office agit en tant qu'office désigné n'exige pas du déposant qu'il fournisse en vertu de l'article 22 une copie de la demande internationale.

4. **DÉLAIS pour l'ouverture de la phase nationale**

   Pour le ou les offices désignés mentionnés ci-dessus et à moins qu'une demande d'examen préliminaire international ait été présentée avant l'expiration du délai de **19 mois** à compter de la date de priorité (voir l'article 39.1)), le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, **sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant,** de **20 MOIS** à compter de la date de priorité.

   En pratique, **des délais autres que celui de 20 mois** continueront de s'appliquer, pour des durées diverses, en ce qui concerne certains offices désignés mentionnés ci-dessus. Pour obtenir **les mises à jour régulières relatives aux délais applicables** (20 ou 21 mois, ou autre délai), office par office, on se reportera à la *Gazette du PCT*, au bulletin *PCT Newsletter* ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du *Guide du déposant du PCT*, accessibles sur le site Internet de l'OMPI à l'adresse suivante : http://www.wipo.int/pct/fr/index.html.

   Le déposant est **seul responsable** du respect de tous les délais visés ci-dessus.

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

Fonctionnaire autorisé
Simin Baharlou

courriel : pt09.pct@wipo.int

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

DEUXIÈME AVIS SUPPLÉMENTAIRE INFORMANT LE DÉPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE (AUX OFFICES DÉSIGNÉS QUI APPLIQUENT LE DÉLAI DE 30 MOIS SELON L'ARTICLE 22.1))

(règle 47.1.c) du PCT)

Destinataire :

Reçu le

21 MAI 2014

LES LABORATOIRES SERVIER
35 rue de Verdun
F-92284 Suresnes
FRANCE

Date d'expédition *(jour/mois/année)* 30 mai 2014 (30.05.2014)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 55746	**AVIS IMPORTANT**

Demande internationale n° PCT/FR2013/050136	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 23 janvier 2013 (23.01.2013)	Date de priorité *(jour/mois/année)* 24 janvier 2012 (24.01.2012)

Déposant
LES LABORATOIRES SERVIER etc

1. **ATTENTION** : Pour tout office désigné auquel le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 (30 mois à compter de la date de priorité) **ne s'applique pas**, se reporter au formulaire PCT/IB/308(Premier avis) émis antérieurement.

2. Il est notifié par la présente que l'office ou les offices désignés suivants – auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **s'applique** – ont demandé que la communication de la demande internationale, prévue à l'article 20, soit effectuée conformément à la règle 93*bis*.1. Le Bureau international a adressé cette communication à la date indiquée ci-dessous : 01 août 2013 (01.08.2013)

   AZ, BY, CN, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM

   Conformément à la règle 47.1.c-*bis*)i), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien été effectuée à la date d'expédition indiquée ci-dessus et il ne sera pas exigé du déposant qu'il fournisse une copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

3. Les offices désignés suivants, auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **s'applique**, n'ont pas demandé, à la date d'expédition du présent avis, que la communication de la demande internationale soit effectuée conformément à la règle 93*bis*.1 :

   AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, AU, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BZ, CA, CH, CL, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LY, MA, ME, MG, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OA, OM, PA, PE, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, TH, TJ, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

   Conformément à la règle 47.1.c-*bis*)ii), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que l'État contractant pour lequel cet office agit en tant qu'office désigné n'exige pas du déposant qu'il fournisse en vertu de l'article 22 une copie de la demande internationale.

4. **DÉLAIS pour l'ouverture de la phase nationale**

   Pour le ou les offices désignés ou élus mentionnés ci-dessus, le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, **sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant,** de **30 MOIS** à compter de la date de priorité.

   En pratique, **des délais autres que celui de 30 mois** continueront de s'appliquer, pour des durées diverses, en ce qui concerne certains offices désignés ou élus mentionnés ci-dessus. Pour obtenir **les mises à jour régulières relatives aux délais applicables** (30 ou 31 mois, ou autre délai), office par office, on se reportera à la *Gazette du PCT*, au bulletin *PCT Newsletter* ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du *Guide du déposant du PCT*, accessibles sur le site Internet de l'OMPI à l'adresse suivante : http://www.wipo.int/pct/fr/index.html.

   Le déposant est **seul responsable** du respect de tous les délais visés ci-dessus.

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

Fonctionnaire autorisé
Simin Baharlou

courriel : pt09.pct@wipo.int

CORREO ELECTRÓNICO ADELANTADO

Emisor : la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

PRIMERA NOTIFICACIÓN INFORMANDO AL SOLICITANTE DE LA COMUNICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL(A LAS OFICINAS DESIGNADAS A LAS QUE NO APLICA EL PLAZO DE 30 MESES SEGÚN EL ARTÍCULO 22.1)

(regla 47.1.c) del PCT)

Destinatario :

LES LABORATOIRES SERVIER
35 rue de Verdun
F-92284 Suresnes
FRANCIA

Fecha de emisión *(día/mes/año)* 29 de agosto de 2013 (29.08.2013)		
Referencia del expediente del solicitante o del representante 55746		**NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**
Solicitud internacional nº PCT/FR2013/050136	Fecha de la solicitud internacional *(día/mes/año)* 23 de enero de 2013 (23.01.2013)	Fecha de prioridad *(día/mes/año)* 24 de enero de 2012 (24.01.2012)
Solicitante LES LABORATOIRES SERVIER etc		

1. **ATENCIÓN**: Para cualquier oficina designada a la que **aplique** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002 (30 meses a contar desde la fecha de prioridad), se ruega referirse al formulario PCT/IB/308(Segunda notificación suplementaria) (que se emitirá en un breve plazo después de expirar el plazo de 28 meses a contar desde la fecha de prioridad).

2. Por la presente se notifica que la oficina o las oficinas designadas siguientes – a las que **no aplica** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002 – han solicitado que la comunicación de la solicitud internacional, prevista en el artículo 20, se efectúe conforme a la regla *93bis*.1. La Oficina internacional ha dirigido esta comunicación en la fecha indicada a continuación:
01 de agosto de 2013 (01.08.2013)

Ninguna

Conforme a la regla 47.1.c-*bis*)i), estas oficinas aceptarán la presente notificación como prueba determinante del hecho de que se ha efectuado correctamente la comunicación de la solicitud internacional en la fecha de emisión indicada anteriormente y no se exigirá al solicitante que proporcione una copia de la solicitud internacional a la oficina o a las oficinas designadas.

3. Las siguientes oficinas designadas, a las que **no aplica** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002, no han solicitado, en la fecha de emisión de la presente notificación, que se efectúe la comunicación de la solicitud internacional conforme a la regla 93*bis*.1:

LU, TZ, UG

Conforme a la regla 47.1.c-*bis*)ii), estas oficinas aceptarán la presente notificación como prueba determinante del hecho de que el Estado contratante para el que esta oficina actúa como oficina designada no exige al solicitante que proporcione una copia de la solicitud internacional en virtud del artículo 22.

4. **PLAZO para el comienzo de la fase nacional**

Para la o las oficinas designadas anteriormente mencionadas y a menos que se haya presentado una solicitud de examen preliminar internacional antes de que expire el plazo de **19 meses** a contar desde la fecha de prioridad (véase el artículo 39.1), el plazo aplicable para el comienzo de la fase nacional será, **con la salvedad de lo que se dice en el párrafo siguiente,** de **20 MESES** a contar desde la fecha de prioridad.

En la práctica, continuarán aplicándose **los plazos distintos de aquel de 20 meses,** con duraciones diversas, en lo que se refiere a algunas oficinas designadas mencionadas anteriormente. Para obtener **las actualizaciones regulares relativas a los plazos aplicables** (20 ó 21 meses, u otro plazo), oficina por oficina, se ruega referirse a la *Gaceta del PCT*, al boletín *PCT Newsletter*, así como a los capítulos nacionales pertinentes en el volumen II de la *Guía del Solicitante del PCT*, accesibles en la página de Internet de la OMPI en la siguiente dirección: http://www.wipo.int/pct/fr/index.html.

El solicitante es el **único responsable** de respetar todos los plazos contemplados anteriormente.

Oficina internacional de la OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20, Suiza

no de fax +41 22 338 82 70

Funcionario autorizado

Simin Baharlou

Correo electrónico: pt09.pct@wipo.int

Emisor : la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

SEGUNDA NOTIFICACIÓN INFORMANDO AL SOLICITANTE DE LA COMUNICACIÓN DE LA COMUNICACÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL (A LAS OFICINAS DESIGNADAS A LAS QUE APLICA EL PLAZO DE 30 MESES SEGÚN EL ARTÍCULO 22.1)

(regla 47.1.c) del PCT)

Destinatario :

LES LABORATOIRES SERVIER
35 rue de Verdun
F-92284 Suresnes
FRANCIA

Fecha de emisión *(día/mes/año)* 11 de mayo de 2014 (30.05.2014)		
Referencia del expediente del solicitante o del representante 55746	**NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**	
Solicitud internacional nº PCT/FR2013/050136	Fecha de la solicitud internacional *(día/mes/año)* 23 de enero de 2013 (23.01.2013)	Fecha de prioridad *(día/mes/año)* 24 de enero de 2012 (24.01.2012)
Solicitante LES LABORATOIRES SERVIER et al		

1. **ATENCIÓN**: Para cualquier oficina designada a la que **no aplique** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002 (30 meses a contar desde la fecha de prioridad), se ruega referirse al formulario PCT/IB/308(Primera notificación) emitida anteriormente.

2. Por la presente se notifica que la oficina o las oficinas designadas siguientes – a las que **aplica** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002 – han solicitado que la comunicación de la solicitud internacional, prevista en el artículo 20, se efectúe conforme a la regla *93bis*.1. La Oficina internacional ha dirigido esta comunicación en la fecha indicada a continuación:
01 de agosto de 2013 (01.08.2013)

AZ, BY, CN, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM

Conforme a la regla 47.1.c-*bis*)i), estas oficinas aceptarán la presente notificación como prueba determinante del hecho de que se ha efectuado correctamente la comunicación de la solicitud internacional en la fecha de emisión indicada anteriormente y no se exigirá al solicitante que proporcione una copia de la solicitud internacional a la oficina o a las oficinas designadas.

3. Las siguientes oficinas designadas, a las que **aplica** el plazo según el artículo 22.1) tal como está en vigor desde el 1 de abril de 2002, no han solicitado, en la fecha de emisión de la presente notificación, que se efectúe la comunicación de la solicitud internacional conforme a la regla 93*bis*.1:

AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT,AU, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BZ, CA, CH, CL, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LY, MA, ME, MG, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OA, OM, PA, PE, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, TH, TJ, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

Conforme a la regla 47.1.c-*bis*)ii), estas oficinas aceptarán la presente notificación como prueba determinante del hecho de que el Estado contratante para el que esta oficina actúa como oficina designada no exige al solicitante que proporcione una copia de la solicitud internacional en virtud del artículo 22.

4. **PLAZO para el comienzo de la fase nacional**
Para la o las oficinas designadas o elegidas anteriormente mencionadas el plazo aplicable para el comienzo de la fase nacional será, **con la salvedad de lo que se dice en el párrafo siguiente,** de **30 MESES** a contar desde la fecha de prioridad.

En la práctica, continuarán aplicándose **los plazos distintos de aquel de 30 meses**, con duraciones diversas, en lo que se refiere a algunas oficinas designadas o elegidas mencionadas anteriormente. Para obtener **las actualizaciones regulares relativas a los plazos aplicables** (30 ó 31 meses, u otro plazo), oficina por oficina, se ruega referirse a la *Gaceta del PCT*, al boletín *PCT Newsletter*, así como a los capítulos nacionales pertinentes en el volumen II de la *Guía del Solicitante del PCT*, accesibles en la página de Internet de la OMPI en la siguiente dirección: http://www.wipo.int/pct/fr/index.html.

El solicitante es el **único responsable** de respetar todos los plazos contemplados anteriormente.

Oficina internacional de la OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20, Suiza

no de fax +41 22 338 82 70

Funcionario autorizado

Simin Baharlou

Correo electrónico: pt09.pct@wipo.int

ANEXO No. 10

COMPROBANTES DE PAGO DE TASA OFICIAL POR SOLICITUD DE PCT + 14 REIVINDICACIONES ADICIONALES

NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0075891

Bogotá D.C., Julio 18 de 2014 - 13:55:19

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA. NI 830.042.424

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	686389701	18/07/2014	4.262.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-155949- -00000-0000
Fecha: 2014-07-18 14:23:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 251

249

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0075896

Bogotá D.C., Julio 18 de 2014 - 13:55:19

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA. NI 830.042.424

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	686389701	18/07/2014	4.262.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
14	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	434.000.00
				$434.000.00

SON: **CUATROCIENTOS TREINTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-155949- -00000-0000
Fecha: 2014-07-18 14:23:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 251

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-155949- -00000-0000
Fecha: 2014-07-18 14:23:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 251

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **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 INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐