



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-155955-00000-0000

Fecha: 2014-07-18 14:25:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 2012-69442

54. TÍTULO _____

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE les laboratoires Savier

DOMICILIO me canot 92284 Sorenes cedex Francia

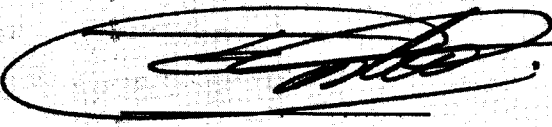
74. APODERADO Castro Garcia Juan David

22. BOGOTÁ, D. C., cl 112 # 5ª-12

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-155955- -00000-0000 Fecha: 2014-07-18 14:25:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO Act. 411 PRESENTACION Folios: 138	vo de radicación
--	---	------------------

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD DE PATENTE - NACIONAL

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)			3	CIP Clasificación Internacional de Patentes
NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN					
4	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE		IDENTIFICACIÓN	
1 LES LABORATOIRES SERVIER					
5	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		
6	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
APELLIDOS		NOMBRES		NACIONALIDAD	
1. LE TIRAN		Arnaud		Francesa	
2. LE DIGUARHER		Thierry		Francesa	
3. STARCK		Jérôme-Benoît,		Francesa	
4. HENLIN		Jean-Michel		Francesa	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:					
7	DATOS INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO		CIUDAD	
1. Francia 2. Francia 3. Francia 4. Francia				DIRECCIÓN 14, rue Van Gogh 78290 22, rue de Faux Juif 45550 35, rue des Chailles 92500 50, rue des Carrières 92150	
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)					
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.					
8	☐ 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		No. TELÉFONO 4838562	
CIUDAD		Bogotá D.C.		CORREO ELECTRÓNICO jdcastro@estrategiajuridica.net	
PAÍS		Colombia		No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL 2012-69442	
9	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO				
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS		(31) NÚMERO	
1. Francia		FR		13/57258	
2.				(32) FECHA (AAAA/MM/DD)	
3.				23/07/2013	

10	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>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.</i>			
☐ 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.			
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>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.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.			
12	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ 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 15 de anexos			
13	PARA PUBLICAR A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN O DE LA PRIORIDAD INVOCADA:		14 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO
☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses		☐ 6 meses ☐ 12 meses	N°
☐ Otro Cual:		☐ Otro Cual:	Fecha
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
			
16	ANEXOS		
Documentación Técnica		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 112		11. ☒ Poderes, si fuera el caso. Remitirse al Expediente No. 2012-69442	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 31		12. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		13. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		14. ☐ Copia de la licencia o autorización de conocimientos tradicionales, o Certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Documento de Prioridad.		15. Reducción de tasas	
6. ☐ Traducción del documento de prioridad.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
9. ☒ Arte final 12 x 12.		Universidades públicas o privadas	
10. ☐ Anexo formato digital.		☐ 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	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		18. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN		
☒ Patente de invención		FECHA DE PRESENTACIÓN		
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
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	
5. GILLOUZIC		Anne-Francoise	Francesa	
6. DE NANTEUIL		Guillaume	Francesa	
7. GENESTE		Olivier	Francesa	
8. FEJES		Imre	Húngara	
9. TATAI		Janos	Húngara	
10. NYERGES		Miklos	Húngara	
11.DAVIDSON		James Edward Paul	Inglesa	
12. MURRAY		James Brooke	Inglesa	
13.CHEN		I-Jen	Inglesa	
14.DURAND		Didier	Francesa	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ES TADO	PAÍS RESIDENCIA
5. Francia		Nanterre		52, rue Henri Barbusse 92000
6. Francia		Suresnes		12, rue du Chemin Vert 92150
7. Francia		Rueil Malmaison		bat A, 17, rue Crevel Duval 92500
8. Húngara		Budapest		Attila út 117.3/5 1012
9. Húngara		Budapest		Szigeti Jozsef utca 23.8/49 1041
10. Húngara		Leanyfalu		14, Pincehegyi ut 2016
11. Inglesa		Cambridge		2 Granta Terrace, Great Shelfrod, CB22 5 DJ

12. Inglesa	Cambridgeshire		21 Parsonage Way, Linton, CB21 4YL	
13. Inglesa	Cambridgeshire		51 Natal road, CB1 3NY	
14. Francesa	Chambourcy		9, Allée de la Résidence 78240	
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
4.	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

ANEXO No. 1

TRADUCCION SIMPLE DE LA PRIMERA SOLICITUD – DESCRIPCION DE LA INVENCION

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

LES LABORATOIRES SERVIER

**NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL,
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
100 Berkshire Place
Wharfedale Road
Winnersh
Berkshire RG41 5RD
Reino Unido**

INVENTORES : LE TIRAN Arnaud

LE DIGUARHER Thierry

STARCK Jérôme-Benoît

HENLIN Jean-Michel

GUILLOUZIC Anne-Françoise

DE NANTEUIL Guillaume

GENESTE Olivier

FEJES Imre

TATAI János

NYERGES Miklos Lazlo

DAVIDSON James Edward Paul

MURRAY James Brooke

CHEN I-Jen

DURAND Didier

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirrol, 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.

5 La apoptosis, o muerte celular programada, es un proceso fisiológico crucial para el desarrollo embrionario y el mantenimiento de la homeostasis tisular.

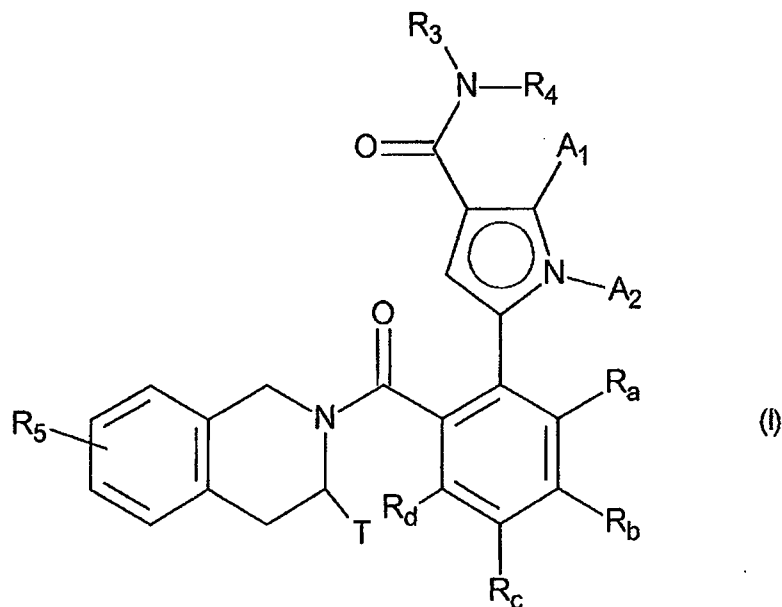
La muerte celular de tipo apoptótico hace intervenir cambios morfológicos, tales como la condensación del núcleo, la fragmentación del ADN, así como fenómenos bioquímicos, tales como la activación de las caspasas que degradarán componentes estructurales clave
10 de la célula para inducir su desensamblaje 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 desregulaciones de la apoptosis están implicadas en determinadas patologías. Una apoptosis aumentada está asociada a las enfermedades neurodegenerativas tales como la
15 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).

20 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... La
25 sobreexpresión de las proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2 está implicada en la tumorigénesis, 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 en el tratamiento del cáncer, de las enfermedades auto-inmunes y del sistema inmunitario.

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



en la que:

- ♦ A₁ y A₂ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno, un polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo,
- ♦ T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C₁-C₄)-NR₁R₂, o un grupo alquil(C₁-C₄)-OR₆,
- ♦ R₁ y R₂ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo,
- ♦ R₃ representa un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, alquénilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, alquinilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, cicloalquilo,

cicloalquil(C₃-C₁₀)alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores, o de sus sustituyentes opcionales, puede(n) estar deuterado(s),

♦ R₄ representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores, o de sus sustituyentes opcionales, puede(n) estar deuterado(s),

♦ R₅ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, o un grupo alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado,

♦ R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

♦ R_a, R_b, R_c y R_d representan independientemente los unos de los otros R₇, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo trifluorometoxi, -NR₇R₇', nitro, R₇-CO-alquil(C₀-C₆)-, R₇-CO-NH-alquil(C₀-C₆)-, NR₇R₇'-CO-alquil(C₀-C₆)-, NR₇R₇'-CO-alquil(C₀-C₆)-O-, R₇-SO₂-NH-alquil(C₀-C₆)-, R₇-NH-CO-NH-alquil(C₀-C₆)-, R₇-O-CO-NH-alquil(C₀-C₆)-, un grupo heterocicloalquilo, 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 2 heteroátomos elegidos entre oxígeno y azufre, entendiéndose también que uno o varios átomos de carbono del ciclo definido anteriormente puede(n) estar deuterado(s) o sustituidos con uno a 3 grupos elegidos entre halógeno o alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

♦ R₇ y R₇' representan independientemente el uno del otro un hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un alquenilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un alquinilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un arilo o un heteroarilo, o bien R₇ y R₇' forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo constituido por 5 a 7 eslabones,

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 4

heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno (incluyendo los nitrógenos cuaternarios),

- por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene 3 a 10 eslabones,
- 5 - por "heterocicloalquilo", se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico, fusionado o espiro, constituido por 3 a 10 eslabones, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, SO, SO₂ o nitrógeno,

10 pudiendo estar sustituidos los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, con 1 a 3 grupos elegidos entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, espiro (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, alquil(C₁-C₆)-S-, hidroxilo, oxo (o N-óxido llegado el caso), nitro, ciano, -COOR', -OCOR', NR'R'', polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, halógeno, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo, ariloxi, ariltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido
15 opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno o grupos alquilo, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente,

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

20 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...

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

De manera ventajosa, A₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Por otra parte, A₂ representa preferentemente un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con un grupo elegido entre halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, NR'R'' y morfolina.

5 En otro modo de realización de la invención, A₂ representa un polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo ciclopropilo.

Más preferentemente aún, A₁ y A₂ representan los dos un grupo metilo.

En un modo de realización preferido de la invención, T representa un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado. En un otro modo de realización preferido, T representa un grupo alquil(C₁-C₄)-NR₁R₂, y especialmente un grupo alquil(C₁-C₄)-NR₁R₂ en el que R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo.

En los compuestos preferidos de la invención, T representa un metilo, un grupo aminometilo, (morfolin-4-il)metilo, (4-metilpiperazin-1-il)metilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, [2-(morfolin-4-il)etoxi]metilo, hidroximetilo, [2-(dimetilamino)etoxi]metilo, 10 hexahidropirazino[2,1-c][1,4] oxazin-8(1H)-ilmetilo, 1-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilmetilo, 3-(morfolin-4-il)propilo, o trifluorometilo. Más preferentemente aún, T representa un grupo (morfolin-4-il)metilo, metilo o (3-morfolin-4-il)propilo.

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, un 15 grupo 1,4-dioxano, o bien R_a, R_c y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y R_b representa un hidrógeno, un halógeno o un grupo metoxi. Más preferentemente aún, 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, o bien R_a, R_c y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y R_b representa un halógeno, preferentemente un átomo de 20 cloro o de flúor.

En otro modo de realización de la invención, R_a y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno, R_b representa un átomo de hidrogeno o de halógeno y R_c un grupo hidroxilo o metoxi, o bien: R_a y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno, R_b representa un

grupo hidroxilo o metoxi y R_c un átomo de halógeno.

Alternativamente, R_a , R_b y R_d representan ventajosamente cada uno un átomo de hidrógeno y R_c representa un grupo elegido entre R_7 -CO-NH-alquil(C_0 - C_6)-, R_7 -SO₂-NH-alquil(C_0 - C_6)-, R_7 -NH-CO-NH-alquil(C_0 - C_6)- o R_7 -O-CO-NH-alquil(C_0 - C_6)-.

5 Para estos compuestos específicos, R_3 representa preferentemente un alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado o un heteroarilo sustituido opcionalmente con un alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado, y R_4 representa un grupo 4-hidroxifenilo. Más preferentemente aún, R_3 representa un metilo.

10 Los grupos R_4 preferidos son los siguientes: fenilo; 4-hidroxifenilo; 3-fluoro-4-hidroxifenilo; 2-hidroxipirimidina; 3-hidroxipiridina. Más preferentemente aún, R_4 representa un grupo 4-hidroxifenilo.

En los compuestos preferidos de la invención, R_3 representa un grupo alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado (preferentemente metilo), arilo o heteroarilo, estando todos sustituidos opcionalmente. Los grupos arilo y heteroarilo se prefieren más particularmente.

15 Finalmente, R_3 representa preferentemente un grupo elegido entre fenilo, 1*H*-pirazol, 1*H*-indol, 1*H*-indazol, piridina, pirimidina, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1*H*-bencimidazol, 1*H*-pirrol, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina, 5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina, tiofeno, pirazina, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina, 1,2-oxazol, 1*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina, conteniendo estos grupos

20 opcionalmente uno o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado, alcoxi (C_1 - C_6) lineal o ramificado, ciano, ciclopropilo, oxetano, tetrahidrofurano, -CO-O-CH₃, trideuteriométilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, ó 2-(morfolin-4-il)etoxi. Mas preferentemente, R_3 representa un grupo

25 1-metil-1*H*-pirazol-4-il, piridin-4-il, 1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il, 5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-3-il, 5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il, 1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il, o 5-ciano-2-metil-1-(trideuteriométilo)-1*H*-pirrol-3-il.

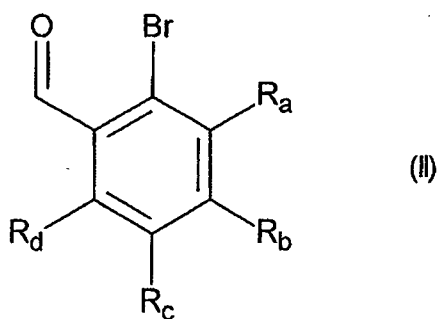
Los compuestos preferidos según la invención están comprendidos en el grupo siguiente:

- 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil} fenil)-*N*-(4-idroksifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 5 - 5-(5-cloro-2-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil} fenil)-*N*-(4-idroksifenil)-1,2-dimetil-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- *N*-(4-idroksifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 10 - *N*-(4-idroksifenil)-1,2-dimetil-5-(6-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil} fenil)-*N*-(4-idroksifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 15 - 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil} fenil)-*N*-(4-idroksifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil} fenil)-*N*-(4-idroksifenil)-1,2-dimetil-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 20 - 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil} fenil)-*N*-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(4-idroksifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- *N*-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil} fenil)-*N*-(4-idroksifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 25 - 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil} fenil)-*N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(4-idroksifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil} fenil)-*N*-(4-idroksifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 30 - *N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil} fenil)-*N*-(4-idroksifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida,

- 5-(5-cloro-2-{{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-[5-ciano-2-metil-1-(trideuteriometil)-1*H*-pirrol-3-il]-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida,

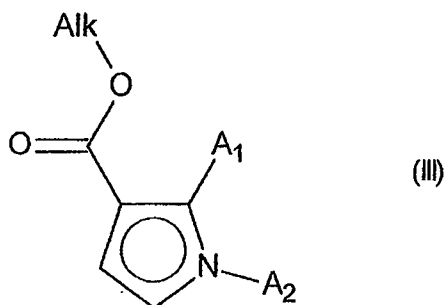
5 sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

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):



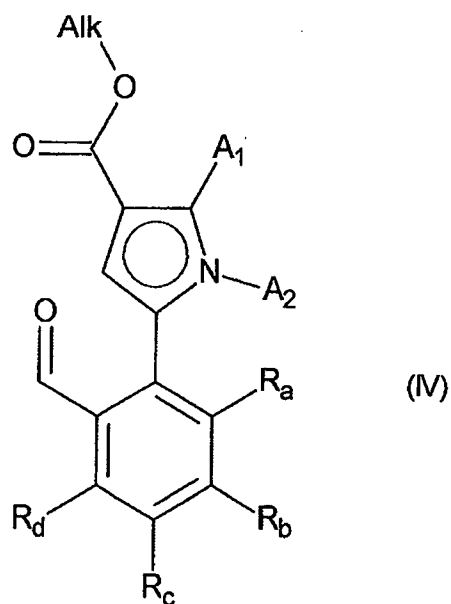
10 en la que R_a , R_b , R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I),

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):



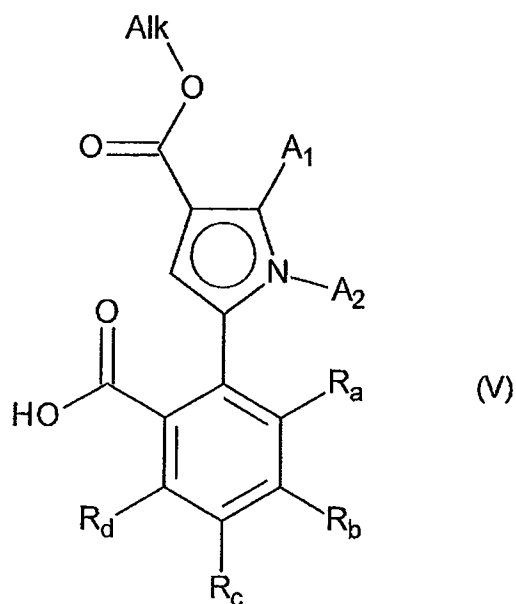
15 en la que los grupos A_1 y A_2 son tales como se han definido en la fórmula (I) y Alk representa un alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado,

para obtener el compuesto de fórmula (IV):



en la que A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I) y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

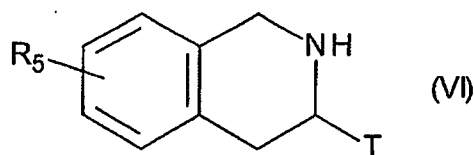
compuesto de fórmula (IV) cuya función aldehído se oxida en ácido carboxílico para formar el compuesto de fórmula (V):



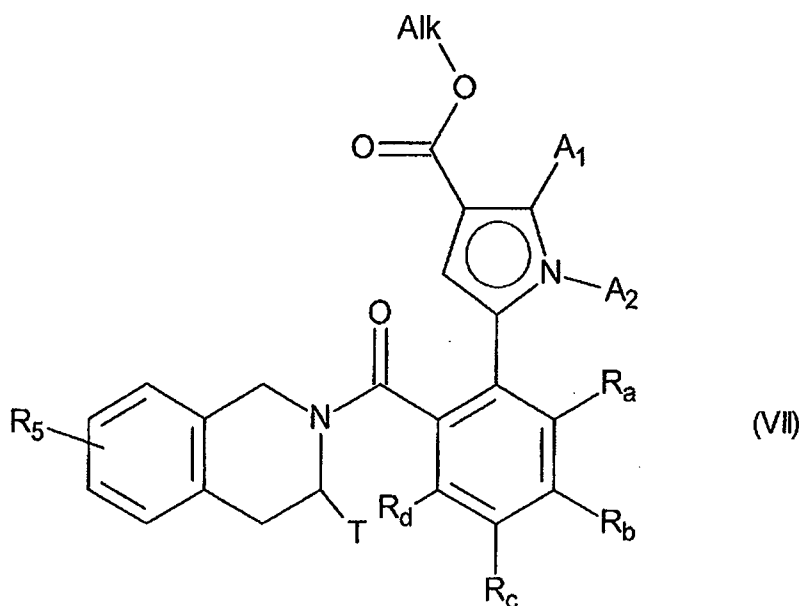
en la que A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I) y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

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

de fórmula (VI):



en la que T y R₅ son tales como se han definido en la fórmula (I),
para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):



en la que A₁, A₂, R_a, R_b, R_c, R_d, T y R₅ son tales como se han definido en la fórmula (I) y
Alk es tal como se ha definido anteriormente,

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 NHR₃R₄, en la que R₃ y R₄ tienen el mismo significado que en la fórmula (I),
para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

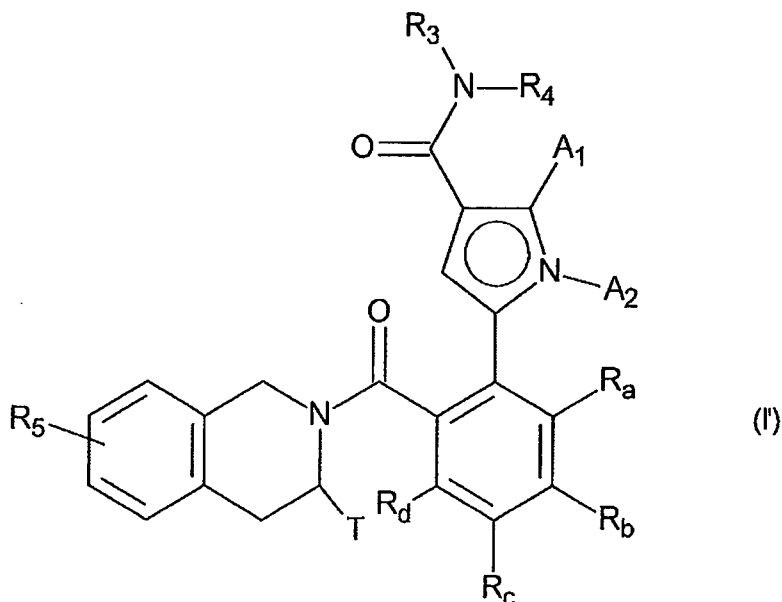
compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación,
que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido o a una base
farmacéuticamente aceptable y del que se separan opcionalmente los isómeros según una
técnica clásica de separación,

entendiéndose que en cualquier momento 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 para 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 hidroxí, 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.

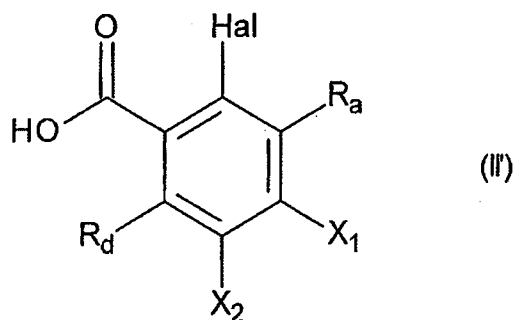
La presente invención se refiere igualmente a un procedimiento de preparación alternativo de los compuestos de fórmula (I'), casos particulares de los compuestos de fórmula (I), tales como se definen a continuación:



en los que:

- A_1 , A_2 , R_a , R_d , R_3 , R_4 , T y R_5 son tales como se han definido en la fórmula (I),
- R_b y R_c son tales que uno representa un hidrógeno y el otro un grupo elegido entre R_7 -CO-NH-alkil(C_0 - C_6)-, R_7 -SO₂-NH-alkil(C_0 - C_6)-, R_7 -NH-CO-NH-alkil(C_0 - C_6)- o R_7 -O-CO-NH-alkil(C_0 - C_6)-,

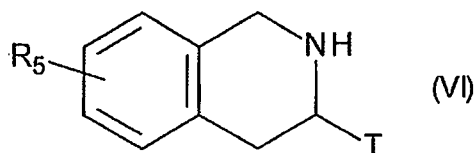
procedimiento de preparación que utiliza como producto de partida un compuesto de fórmula (II'):



en la que:

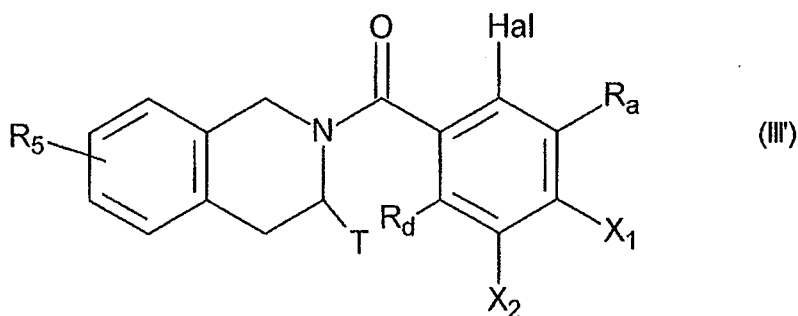
- 5
- R_a y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I),
 - Hal representa un átomo de halógeno,
 - X_1 y X_2 son tales que uno representa un grupo alquil(C_0 - C_6)- NH_2 mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno,

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



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

para dar lugar al compuesto de fórmula (III'):

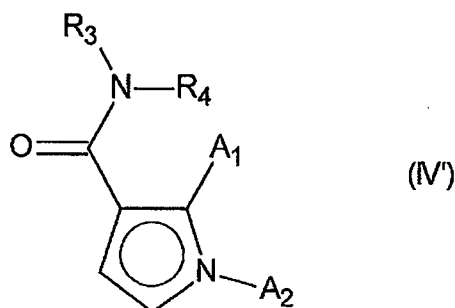


en la que:

- 15
- R_a , R_d , T y R_5 son tales como se han definido en la fórmula (I),

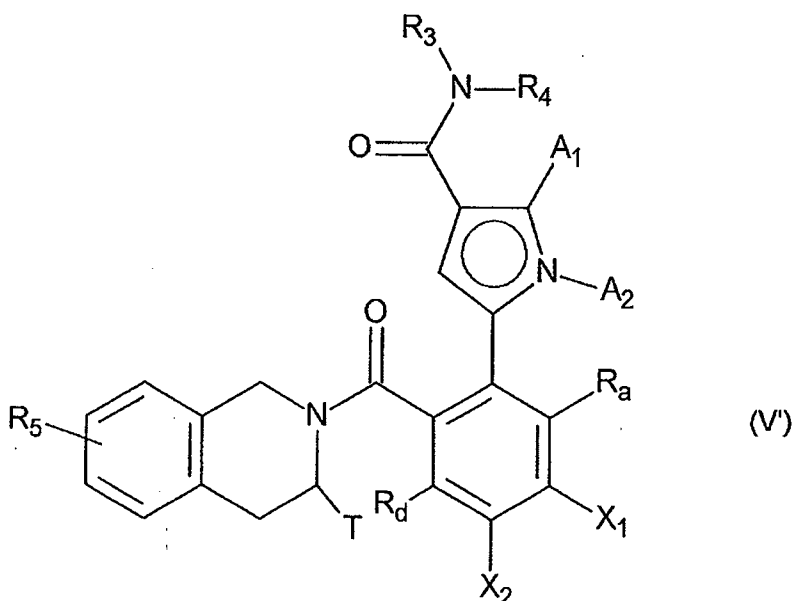
- Hal representa un átomo de halógeno,
- X_1 y X_2 son tales que uno representa un grupo alquil(C_0 - C_6)- NH_2 mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno,

5 compuesto de fórmula (III') 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 de un compuesto de fórmula (IV'):



en la que A_1 , A_2 , R_3 y R_4 son tales como se han definido en la fórmula (I),

para formar el compuesto de fórmula (V'):



10

en la que:

- A_1 , A_2 , R_a , R_d , R_3 , R_4 , T y R_5 son tales como se han definido en la fórmula (I),
- X_1 y X_2 son tales que uno representa un grupo alquil(C_0 - C_6)- NH_2 mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno,

compuesto de fórmula (V') que se somete a una reacción de acilación o de sulfonilación 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

entendiéndose que en cualquier momento 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 para las necesidades de la síntesis.

Los compuestos de fórmulas (II), (III), (II'), (IV'), (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 auto-inmunes y del sistema inmunitario.

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

Entre los tratamientos de los cánceres considerados se pueden citar, sin estar limitados a, 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 no hodgkinianos, 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. Entre los linfomas no hodgkinianos, se pueden citar más preferentemente los linfomas

foliculares, linfomas de células del manto, linfomas difusos de células B grandes, pequeños linfomas linfocíticos y linfomas de células B de la zona marginal.

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.

Finalmente, los compuestos de la invención pueden estar unidos a anticuerpos monoclonales o a fragmentos de éstos o pueden estar unidos a proteínas de soporte que pueden estar relacionadas, o no, con anticuerpos monoclonales.

Por fragmentos de anticuerpo, se debe entender fragmentos de tipo Fv, scFv, Fab, F(ab')₂,

F(ab'), scFv-Fc, o fragmentos divalentes, que en general tienen la misma especificidad de unión que el anticuerpo del que se obtienen. Según la presente invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención pueden obtenerse a partir de anticuerpos por métodos tales como digestión con enzimas tales como pepsina o papaína y/o por escisión de los puentes
5 disulfuro por reducción química. De otra manera, los fragmentos de anticuerpo comprendidos en la presente invención pueden obtenerse por técnicas de recombinación genética muy conocidas igualmente por el experto en la técnica o bien por síntesis de péptidos mediante sintetizadores automáticos de péptidos por ejemplo, tales como los suministrados por la empresa Applied Biosystems etc...

10 Por proteínas de soporte que pueden estar relacionadas, o no, con anticuerpos monoclonales, se entiende una proteína que comprende, o no, un plegamiento de inmunoglobulina y que proporciona una capacidad de unión similar a la de un anticuerpo monoclonal. El experto en la técnica sabe cómo seleccionar la proteína de soporte. Más particularmente, se sabe que, para ser seleccionada, dicho soporte deberá presentar varias
15 características como sigue (Skerra A., J. Mol. Recogn. 13, 2000, 167-187): una buena conservación filogenética, una arquitectura robusta con una organización molecular en tres dimensiones muy conocida (tal como cristalografía o RMN, por ejemplo), un tamaño pequeño, ninguna o pocas modificación o modificaciones posteriore(s) a la traducción, facilidad de producción, de expresión y de purificación. Dicha proteína de soporte puede
20 ser, sin estar limitado a, una estructura elegida entre el grupo que consiste en fibronectina y preferentemente el décimo dominio tipo III de la fibronectina (FNfn10), lipocalina, anticalina (Skerra A., J. Biotechnol., 2001, 74(4):257-75), proteína Z derivada del dominio B de la proteína A de staphylococos, tioredoxina A o una proteína cualquiera con un dominio repetido tal como una "repetición anquirina" (Kohl et al., PNAS, 2003, vol.100,
25 no.4, 1700-1705), una "repetición armadillo", una "repetición rica en leucina" o una "repetición tetratricopéptido". También se podrá mencionar un soporte derivado de toxinas (tales como toxinas de escorpiones, de insectos, de plantas o de moluscos, por ejemplo) o proteínas inhibidoras de la óxido nítrico sintasa (PIN).

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

Preparación 1 : Ácido 4-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]benzoico

Etapas A : 1,2-Dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una disolución de 10 g de 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (65,3 mmoles) y
5 8,95 mL (130,6 mmoles) de yoduro de metilo en 70 mL de dimetilformamida puesta a 0°C,
se añaden en tres partes 2,61 g (65,3 mmoles) de hidruro de sodio (NaH) al 60% . El
conjunto se agita a 0°C durante 1 hora. Después, el medio de reacción se hidroliza por la
adición de 420 mL de agua helada. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo, se
lava sucesivamente con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (HCl) 0,1 M, una
10 disolución acuosa saturada de LiCl y disolución salina concentrada. La fase orgánica se
seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel
de sílice (gradiente éter de petróleo/ AcOEt).

RMN ¹H : δ (400 MHz ; dmsó-d₆ ; 300K) : 6,65 (d, 1H, pirrol) ; 6,3 (1d, 1H pirrol) ; 4,1
(1q, 2H, OCH₂CH₃) ; 3,5 (s, 3H N-pirrol) ; 2,4 (s, 3H pirrol) ; 1,5 (1t, 3H OCH₂CH₃)

15 IR : ν : >C=O : 1.688 cm⁻¹ ; ν : C-O-C : 1.172 cm⁻¹

Etapas B : 5-(5-Cloro-2-formilfenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una disolución de 10,5 g del compuesto obtenido en la Etapa A (62,8 mmoles) en 65 mL
de N,N-dimetilacetamida, se añaden sucesivamente 15,2 g de 2-bromo-4-
clorobenzaldehído (69 mmoles), 12,3 g de acetato de potasio (125,6 mmoles) y el conjunto
20 se agita bajo argón durante 20 minutos. Se añaden 2,2 g de catalizador de paladio
PdCl₂(Ph₃)₂ (3,14 mmoles). El medio de reacción se calienta a 130°C durante la noche. Se
deja que el medio vuelva a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano. 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 MgSO₄ y se concentra a
25 sequedad. El producto bruto así obtenido 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 ¹H : δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 300K) : 9,8 (s, 1H, formilo) ; 7,91-7,69-7,61 (d, 3H aromáticos); 6,5 (s, 1H pirrol); 4,2 (q, 2H, OCH₂CH₃) ; 3,4 (s, 3H, CH₃-N-pirrol) ; 2,55 (s, 3H pirrol) ; 1,28 (t, 3H, OCH₂CH₃)

Etapa C : Ácido 4-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]benzoico

Se prepara una disolución que contiene 12,85 g del compuesto obtenido en la Etapa B (42 mmoles) y 35,7 mL (336 mmoles) de 2-metil-2-butenol en una mezcla constituida por 20 mL de acetona y 20 mL de tetrahidrofurano. Se añaden, gota a gota, 200 mL de una disolución acuosa que contiene una mezcla de 13,3 g de clorito de sodio (NaClO₂) (147 mmoles) y 14,5 g de hidrógenofosfato de sodio (NaHPO₄) (105 mmoles). El conjunto se agita enérgicamente a temperatura ambiente durante 7 horas. Después, el medio de reacción se concentra para eliminar la acetona. Se añade acetato de etilo y se lava con agua la fase orgánica, se seca sobre MgSO₄, y se concentra a sequedad. El residuo se recoge en un mínimo de éter etílico. El sólido obtenido se filtra, se lava con éter 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.

- 5 RMN¹H : δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 300K) : 13 (m, 1H COOH), ; 7,85-7,6-7,41(d,dd,df, 3H, H aromáticos) ; 6,3 (s, 1H, H pirrol) ; 4,15 (q, 2H, OCH₂CH₃) ; 3,25 (s, 3H, CH₃-N-pirrol); 2,5 (s, 3H, CH₃-pirrol) ; 1,25 (t, 3H, OCH₂CH₃)
- IR : ν : -OH : 3.100-2.500 cm⁻¹ ácido; ν : >C=O : 1.681 cm⁻¹ éster + ácido

Preparación 2 : Ácido 2-[4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]benzoico

- 10 Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando por una parte el 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo utilizado en la Etapa A por el 1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, y por otra parte el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 2-bromo-benzaldehído.

Preparación 3 : Ácido 4-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]benzoico

- 15 Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo utilizado en la Etapa A por el 1H-pirrol-3-carboxilato de etilo.

Preparación 4 : Ácido 6-[4-(etoxicarbonil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando por una parte el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo utilizado en la Etapa A por el 1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo, y por otra parte el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído.

IR : ν : -OH : 3.500-2.300 cm^{-1} ácido; ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1.688-1.670 cm^{-1} éster + ácido

Preparación 5 : Ácido 4-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1-etil-1*H*-pirrol-2-il]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando en la Etapa A por una parte el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo por el 1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo, por otra parte el yoduro de metilo por el yoduro de etilo (véase el protocolo descrito en US 6.258.805 B1).

Preparación 6 : Ácido 4-cloro-2-[1-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)-1*H*-pirrol-2-il]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando en la Etapa A por una parte el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo por el 1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo, por otra parte el yoduro de metilo por el ácido ciclopropilborónico (véase el protocolo descrito en Bénard S. *et al*, Journal of Organic Chemistry 73(16), 6441-6444, 2008).

Preparación 7 : Ácido 4-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1-(propan-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando en la Etapa A por una parte el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo por el 1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo, por otra parte el yoduro de metilo por el yoduro de isopropilo (véase el protocolo descrito en Okada E. *et al*, Heterocycles 34(7), 1435-1441, 1992).

Preparación 8 : Ácido 4-fluoro-2-[4-(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando en la Etapa A el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo por el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo, así como el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 2-bromo-4-fluorobenzaldehído.

5 IR : ν : -OH : 2.727-2.379 cm^{-1} ácido; ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1.687 cm^{-1}

Preparación 9 : Ácido 6-{1-[2-(benciloxi)etil]-4-(etoxicarbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il}-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Etapa A : 1-[2-(benciloxi)etil]-2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

10 Se procede según el procedimiento de la Etapa A de la Preparación 1 reemplazando el yoduro de metilo utilizado como agente alquilante por el 2-bromoetil éter de bencilo.

15 RMN ^1H : δ (400 MHz ; dms o-d_6 ; 300K) : 7,32 (t, 2H, H aromáticos, H *meta* bencilo éter) ; 7,3 (t, 1H, H aromáticos, H *para* bencilo éter) ; 7,23 (d, 2H, H aromáticos, H *orto* bencilo éter) ; 6,72 (d, 1H, H- pirrol) ; 6,35 (d, 1H, H- pirrol) ; 4,48 (s, 2H, H alifáticos, O-CH $_2$ -Ph) ; 4,15 (q, 2H, H alifáticos, O-CH $_2$ -CH $_3$) ; 4,1 (t, 2H, H alifáticos, CH $_2$ -O-CH $_2$ -Ph) ; 3,7 (t, 2H, H alifáticos, CH $_2$ -CH $_2$ -O-CH $_2$ -Ph) ; ; 2,45 (s, 3H, CH $_3$ - pirrol) ; 1,25 (t, 3H, H alifáticos, O-CH $_2$ -CH $_3$)

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1.689 cm^{-1}

Etapa B : Ácido 6-{1-[2-(benciloxi)etil]-4-(etoxicarbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il}-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

20 Se procede según los procedimientos de las Etapas B y C de la Preparación 1 reemplazando el 2-bromo-4-clorobenzaldehído por el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído.

25 RMN ^1H : δ (400 MHz ; dms o-d_6 ; 300K) : 7,35 (s, 1H, H aromático, H benzodioxol) ; 7,30 (m, 3H, H aromáticos, H bencilo éter) ; 7,25 (s, 1H, H aromático, H benzodioxol) ; 7,10 (d, 2H, H aromáticos, H *orto* bencilo éter) ; 12,55 (s ancho, 1H, COOH) ; 6,75 (s, 1H, H-pirrol) ; 6,15 (s ancho, 2H, H alifáticos, O-CH $_2$ -O) ; 4,30 (s, 2H, H

alifáticos, O-CH₂-Ph) ; 4,15 (q, 2H, H alifáticos, O-CH₂-CH₃) ; 3,9 (m, 2H, H alifáticos, CH₂-CH₂-O-CH₂-Ph) ; 3,40 (t, 2H, H alifáticos, CH₂-CH₂-O-CH₂-Ph) ; 2,50 (s, 3H, CH₃-pirrol) ; 1,25 (t, 3H, H alifáticos, O-CH₂-CH₃)

IR : ν : -OH : 3.200-2.300 cm⁻¹ ácido; ν : >C=O : 1.687 cm⁻¹ ácido

5 **Preparación 10 : Ácido 2-{1-[3-(benciloxi)propil]-4-(etoxicarbonil)-5-metil-1H-pirrol-2-il]-4-fluorobenzoico**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 9 reemplazando el 2-bromoetil éter de bencilo utilizado en la Etapa A por el 3-bromopropil éter de bencilo, así como el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa B por el 2-bromo-4-fluorobenzaldehído.

IR : ν : -OH : 3.200-2.305 cm⁻¹ ácido; ν : >C=O : 1.690 cm⁻¹ ácido

Preparación 11 : Ácido 6-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

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

Preparación 12 : Ácido 4-metoxi-2-[4-(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo utilizado en la Etapa A por el 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo, así como el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 2-bromo-4-metoxibenzaldehído.

IR : ν : -OH : 3.000-2.500 cm⁻¹ ácido; ν : >C=O : 1.693 + 1.670 cm⁻¹ ácido+ éster

Preparación 13 : Ácido 7-[4-(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando en la Etapa A el 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo por el 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo,

así como el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbaldehído.

IR : ν : -OH : 3.100-2.500 cm^{-1} ácido; ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1.690 + 1.674 cm^{-1} ácido + éster

Preparación 14: Ácido 4-fluoro-5-metoxi-2-[4-(metoxycarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando en la Etapa A el 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo por el 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo, así como el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 2-bromo-4-fluoro-5-metoxibenzaldehído.

Preparación 15: Ácido 4-fluoro-5-hidroxi-2-[4-(metoxycarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando en la Etapa A el 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo por el 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo, así como el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 2-bromo-4-fluoro-5-hidroxi-benzaldehído.

Preparación 16: Ácido 6-[4-(etoxycarbonil)-1-metil-5-trifluorometil-1H-pirrol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando en la Etapa A el 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo por el 2-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo, así como el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído.

Preparación 17: Ácido 6-[4-(etoxycarbonil)-1-etil-5-metil-1H-pirrol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 11 reemplazando el yoduro de metilo por el yoduro de etilo (véase el protocolo descrito en US 6.258.805 B1).

Preparación 18: Ácido 6-[4-(etoxycarbonil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-

1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Etapas A : 1-Metil-2-(trifluorometil)pirrol-3-carboxilato de etilo

Se añade 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butanoato de etilo (29 ml, 0,219 mmoles) en metilamina (disolución al 40% en agua) (50 ml, 0,580 mmoles) enfriada a 10°C ; se forma un precipitado blanco. Se añade gota a gota acetato de 1,2-dibromoetilo (preparado según *Molecules*, 16, 9368-9385; 2011). El reactor se sella y se calienta a 70°C durante 45 minutos. El medio de reacción se enfría, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) y se evapora a sequedad. El bruto de la reacción obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El compuesto esperado se obtiene en la forma de cristales.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 7,11 (d, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 4,21 (cuad, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 1,27 (t, 3 H)

5 RMN ¹⁹F (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm : -53,9

IR (ATR) cm⁻¹ : 3.145 + 3.128 ν -CH, 1.711 ν >C=O, 1.183 + 1.117 + 1.078 ν -CF₃

Etapas B : Ácido 6-[4-(etoxicarbonil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

10 Se procede según el protocolo descrito en las Etapas B y C de la Preparación 1 reemplazando el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído.

Preparación 19 : Ácido 6-[1-(2-benciloxietil)-4-etoxicarbonil-5-metil-1H-pirrol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Etapas A : 1-(2-Benciloxietil)-2-metil-pirrol-3-carboxilato de etilo

15 Se pone en disolución 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (10 g, 65,3 mmoles) en 100 mL de dimetilformamida bajo argón enfriada a 0°C, y se añade 2-bromo-etoximetilbenceno (28,1 g, 130,6 mmoles) en una sola vez. La mezcla de reacción se pone con agitación. Se le añade a 0°C, en tres partes, NaH (1,72g, 71,83 mmoles) durante una duración de 15 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a 0°C y 15h a

temperatura ambiente. Se vierte sobre un baño de hielo y se extrae 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava 3 veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de litio, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora a sequedad. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes. Se obtiene el compuesto esperado en la forma de un aceite.

RMN ^1H (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 7,32 (t, 2 H), 7,3 (t, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 6,72 (d, 1 H), 6,35 (d, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,15 (cuad., 2 H), 4,1 (t, 2 H), 3,7 (t, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H)

IR (ATR) cm^{-1} : 1.689 ν -C=O

10 **Etapa B :** ***1-(2-Benciloxietil)-5-(6-formil-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-pirrol-3-carboxilato de etilo***

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

15 RMN ^1H (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 9,5 (s, 1 H), 7,3 (s, 1 H), 7,25 (m, 3 H), 7,05 (m, 2 H), 7 (s, 1 H), 6,4 (s, 1 H), 6,2 (sl, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 4,2 (cuad., 2 H), 4,05 (m, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H)

Etapa C : ***Ácido 6-[1-(2-benciloxietil)-4-etoxicarbonil-5-metil-1H-pirrol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico***

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

20 RMN ^1H (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 12,55 (sl, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,3 (m, 3 H), 7,2 (m, 3 H), 6,75 (s, 1 H), 6,15 (s, 2 H), 4,3 (s, 2 H), 4,15 (cuad., 2 H), 3,9 (m, 2 H), 3,4 (t, 2 H), 2,5 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H)

IR (ATR) cm^{-1} : 3.200-2.300 ν -OH, 1.687 (+ hombro) ν -C=O ácido carboxílico + éster conjugados

25 **Preparación 20:** ***Ácido 6-[4-(etoxicarbonil)-1-etil-5-metil-1H-pirrol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico***

Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 11 reemplazando el yoduro de metilo por el yoduro de etilo.

5 RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 12,49 (sl, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 4,15 (cuad, 2 H), 3,69 (cuad, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 1,24 (t, 3 H), 1,01 (t, 3 H)

Preparación 21: Ácido 6-[4-(etoxicarbonil)-1-(2-fluoroetil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 11 reemplazando el yoduro de metilo por el 1-bromo-2-fluoroetano.

10 RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300K) δ ppm: 12,53 (sl, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,16 (s, 2 H), 4,4 (dt, 2 H), 4,15 (cuad, 2 H), 4,01 (m, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 1,24 (t, 3 H)

RMN ¹⁹F (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: -222

IR : ν : -OH : 3.700-2.400 cm⁻¹ ácido; ν : >C=O : 1.689 cm⁻¹ ácido; ν : >CF: 1.213 cm⁻¹

15 **Preparación 22: Ácido 6-{4-(etoxicarbonil)-1-metil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-2-il}-1,3-benzodioxol-5-carboxílico**

Etapas A: Ácido 3,3-dietoxipropanoico

20 A una disolución de 25 g de 3,3-dietoxipropionato de etilo (131 mmoles) en 79 mL de metanol se añaden 13,1 mL de una disolución acuosa de sosa al 35% (452 mmoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, el medio de reacción se concentra para eliminar el metanol. Después de solubilizar el insoluble por adición de agua, se añade una disolución acuosa HCl 5N hasta alcanzar pH 5. Se añade diclorometano y la fase orgánica se lava con disolución salina concentrada. Después de secar sobre MgSO₄ y de concentrar a sequedad, el producto del título se obtiene en forma
25 de un aceite que se utiliza en la etapa siguiente sin más purificación.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 12,2 (s, 1 H), 4,8 (t, 1 H), 3,58/3,47 (2m, 4 H), 2,5 (d, 2 H), 1,09 (t, 6 H)

Etapa B : 5,5-Dietoxi-3-oxo-pentanoato de etilo

A una disolución de 16 mL de ácido 3-etoxi-3-oxomalónico (135 mmoles) en 40 mL de tetrahidrofurano se añaden, bajo argón, 21,9 g de magnesio en polvo (90,4 mmoles). La mezcla obtenida se calienta a 80°C durante 7 horas. Después de volver a la temperatura ambiente, esta mezcla se canula sobre una disolución de 10 g del compuesto obtenido en la Etapa A (61,7 mmoles) en 64 mL de tetrahidrofurano a la que se han añadido previamente, por partes, 11 g de carbonildiimidazol (66 mmoles). El medio de reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente. Después de concentrar, el residuo se recoge en una mezcla de acetato de etilo y de una disolución acuosa de hidrógenosulfato de sodio (NaHSO_4). La mezcla se agita vigorosamente hasta el fin de la liberación gaseosa. Después de decantar, la fase orgánica se lava sucesivamente con agua, una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y finalmente disolución salina concentrada. Después de secar sobre MgSO_4 y de concentrar a sequedad, el producto del título se obtiene en forma de un aceite que se utiliza en la etapa siguiente sin más purificación.

5 RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 4,84 (t, 1 H), 4,08 (q, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,56/3,46 (2m, 4 H), 2,8 (d, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 1,09 (t, 6 H)

Etapa C : 2-(2,2-Dietoxietil)-1-metil-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una disolución de 11,8 g del compuesto obtenido en la Etapa B (50,8 mmoles) en 76 mL de agua, se añaden, gota a gota a 0°C, 6,6 mL de una disolución acuosa de metilamina al 40% (76,2 mmoles). El medio de reacción se agita y se recalienta suavemente hasta la temperatura ambiente durante 5 horas. Después de volver a 0°C, se añaden 8,8 mL de una disolución acuosa de metilamina al 40% (102 mmoles), y 16,6 mL de una disolución acuosa de cloroacetaldehído al 50% (127 mmoles) respectivamente, gota a gota, a una temperatura inferior a 10°C. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se diluye en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución salina concentrada, se seca sobre MgSO_4 y se concentra a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato

de etilo como eluyentes. El producto del título se obtiene en forma de un aceite.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 6,7 (d, 1 H), 6,33 (d, 1 H), 4,55 (t, 1 H), 4,15 (q, 2 H), 3,6 (m, 2 H), 3,6 (s, 3 H), 3,3 (m, 2 H), 3,15 (d, 2 H), 1,25 (t, 3 H), 1,05 (t, 6 H)

Etapa D : 1-Metil-2-(2-morfolinoetil)pirrol-3-carboxilato de etilo

A una disolución de 3,8 g del compuesto obtenido en la Etapa C (14,05 mmoles) en 28 mL de tetrahidrofurano, se añaden 58 mL de una disolución acuosa de ácido sulfúrico al 10%. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se diluye en una mezcla de acetato de etilo y de agua. Después de separar, la fase orgánica se lava con disolución salina concentrada, se seca sobre MgSO_4 y se concentra a sequedad. A una disolución del residuo así obtenido en 70 mL de dicloroetano se añaden una disolución de 13,5 mL de morfolina (14,5 mmoles) en una mezcla constituida por 30 mL de dicloroetano y 3,6 mL de una disolución acuosa de HCl 4N en dioxano (14,5 mmoles), y 7,4 g de triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) (35,13 mmoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se diluye en una mezcla de diclorometano y de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Después de separar las fases y extraer la fase acuosa con diclorometano, las fases orgánicas se secan sobre MgSO_4 y se concentran a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes. El producto del título se aísla en la forma de un aceite.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 6,66 (d, 1 H), 6,31 (d, 1 H), 4,14 (q, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,57 (m, 4 H), 3,05 (m, 2 H), 2,45-2,38 (m, 6 H), 1,24 (t, 3 H)

Etapa E : Ácido 6-{4-(etoxicarbonil)-1-metil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-2-il}-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

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

Preparación 23 : Ácido 6-[4-(etoxicarbonil)-1-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

EtapA A : 4,4-Dietoxi-3-oxo-butanoato de etilo

A una disolución de 40 g de dietoxiacetato de etilo (227 mmoles) en 67 mL de acetato de etilo, se añaden bajo argón, por partes, 6 g de sodio (261 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añaden 10 mL de metanol y la mezcla se hidroliza con 65 mL de agua. El pH del medio de reacción se ajusta a pH 6 por adición de una disolución acuosa de HCl 1N. La mezcla se decanta y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con disolución salina concentrada, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a sequedad. El producto del título se obtiene en forma de un aceite que se utiliza en la etapa siguiente sin más purificación.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,6 (s, 2 H), 1,28 (t, 9 H), 3,7-3,6 (2m, 4 H), 4,7 (s, 1 H), 4,2 (cuad, 2 H)

EtapA B : 2-(2,2-Dietoximetil)-1-metil-pirrol-3-carboxilato de etilo

- 5 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa C de la Preparación 22 a partir del 4,4-dietoxi-3-oxo-butanoato de etilo obtenido en la etapa anterior.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 6,73 (d, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,17 (q, 2 H), 3,7 (s, 3 H), 3,68/3,43 (2m, 4 H), 1,26 (t, 3 H), 1,13 (t, 6 H)

10

EtapA C : 1-Metil-2-(2-morfolinometil)pirrol-3-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa D de la Preparación 22 a partir del 2-(2,2-dietoximetil)-1-metil-pirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en la etapa anterior.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 6,74 (d, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 4,15 (q, 2 H), 3,8 (s, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,5 (m, 4 H), 2,32 (m, 4 H), 1,22 (t, 3 H)

EtapA D : Ácido 6-[4-(etoxicarbonil)-1-metil-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el protocolo descrito en las Etapas B y C de la Preparación 1 reemplazando el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído.

Preparación 24 : Ácido 6-[4-(metoxicarbonil)-5-(2-metoxietil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Etapa A : 2-(2-Metoxietil)-1-metil-pirrol-3-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtiene según el protocolo de la Etapa C de la Preparación 22 utilizando el 5-metoxi-3-oxovalerato de metilo.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 6,69 (df, 1 H), 6,31 (df, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 3,49 (t, 2 H), 3,2 (s, 3 H), 3,11 (t, 2 H)

Etapa B : Ácido 6-[4-(metoxicarbonil)-5-(2-metoxietil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el protocolo descrito en las Etapas B y C de la Preparación 1 reemplazando el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído.

Preparación 25 : Ácido 2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 2-bromobenzaldehído.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 12,81 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,16 (q, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H)

Preparación 26 : Ácido 5-fluoro-2-[4-(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando en la Etapa A el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo por el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo, así como el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 2-bromo-5-

fluorobenzaldehído.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 7,6 (dd, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 6,22 (s, 1 H), 4,15 (q, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H), 1,23 (t, 3 H)

RMN ^{19}F (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: -113

5 **Preparación 27: Ácido 2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il]-5-fluoro-4-metoxibenzoico**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando en la Etapa A el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo por el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo, así como el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 2-bromo-4-metoxi-5-fluorobenzaldehído.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 9,65 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 4,19 (q, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 1,26 (t, 3 H).

Preparación 28: Ácido 2-(4-etoxicarbonil-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)-4-fluoro-5-metoxi-benzoico

15 Se procede según la Preparación 1 reemplazando el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 4-fluoro-5-metoxibenzoaldehído.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 12,9 (m, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,2 (cuad, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H)

20 **Preparación 29: Ácido 5-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il]benzoico**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 2-bromo-5-clorobenzaldehído.

Preparación 30: Ácido 2-{1-[2-(benciloxi)etil]-4-(etoxicarbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il}-4-clorobenzoico

25 Se procede según el procedimiento de la Preparación 19 reemplazando el 6-bromo-1,3-

benzodioxol-5-carbaldehído por el 2-bromo-4-clorobenzaldehído.

Preparación 31: Ácido 5-metoxi-2-[4-(metoxycarbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il]benzoico

5 Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando en la Etapa A el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo por el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo, así como el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 2-bromo-5-metoxibenzaldehído.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 12,8 (sl, 1 H), 7,34 (df, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H)

10 **Preparación 32:** Ácido 6-[1-(2,2-difluoroetil)-4-(etoxycarbonil)-5-metil-1*H*-pirrol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el protocolo de la Preparación 19 reemplazando el 2-bromo-etoximetilbenceno utilizado en la Etapa A por el 2-bromo-1,1-difluoro-etano.

Preparación 1': Hidrocloruro de (3*R*)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

15 **Etapa A:** 4-Metilbencenosulfonato de {(3*S*)-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il}metilo

A una disolución de 30,2 g de [(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metanol (185 mmoles) en 750 mL de diclorometano se añaden sucesivamente 91,71 g de cloruro de tosilo (481 mmoles), y, gota a gota, 122,3 mL de *N,N,N*-triethylamina (740 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Se diluye con diclorometano, se lava sucesivamente con una disolución HCl 1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y disolución salina concentrada hasta la neutralidad. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se solubiliza en un volumen mínimo de diclorometano y se añade ciclohexano hasta la formación de un precipitado. Este precipitado se filtra y se lava con ciclohexano. Después de secar, el producto del título se obtiene en forma de cristales.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dms O -d $_6$; 300K) : 7,75 (d, 2H , H aromáticos, *orto* O-tosilo); 7,6 (d, 2H , H aromáticos, *orto* N-tosilo); 7,5 (d, 2H , H aromáticos, *meta* O-tosilo); 7,3 (d, 2H, H aromáticos, *meta* N-tosilo); 7,15-6,9 (m, 4H, H aromáticos tetrahydroisoquinolina) ; 4,4-4,15 (dd, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina) ; 4,25 (m, 1H, H alifático, tetrahydroisoquinolina); 4,0-3,8 (2dd, 2H, H alifáticos, $\text{CH}_2\text{-O-tosilo}$) ; 2,7 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina) ; 2,45 (s, 3H, O-SO $_2$ -Ph- CH_3); 2,35 (s, 3H, N-SO $_2$ -Ph- CH_3)

IR : ν : -SO $_2$: 1.339-1.165 cm^{-1}

Etapa B : (3R)-3-Metil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina

A una suspensión de 8,15 g (214,8 mmoles) de hidruro de litio y de aluminio (LiAlH $_4$) en 800 mL de metil *terc*-butil éter (MTBE), se añaden 101,2 g del derivado ditosilado obtenido en la Etapa A (214,8 mmoles) en disolución en 200 mL de MTBE. El conjunto se calienta a 50°C durante 2h. Se deja enfriar y se pone a 0°C y se añaden, gota a gota, 12 mL de una disolución de NaOH 5N. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. El sólido así obtenido se filtra, se lava con MTBE y con diclorometano. El filtrado se concentra a sequedad. Se obtiene el producto del título en la forma de un sólido.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dms O -d $_6$; 300K) : 7,70 (d, 2H , H aromáticos, *orto* N-tosilo); 7,38 (d, 2H, H aromáticos, *meta* N-tosilo); 7,2-7,0 (m, 4H, H aromáticos tetrahydroisoquinolina) ; 4,4 (m, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina); 4,3 (m, 1H, H alifático, tetrahydroisoquinolina); 2,85-2,51 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina) ; 2,35 (s, 3H, N-SO $_2$ -Ph- CH_3) ; 0,90 (d, 3H, tetrahydroisoquinolina- CH_3)

IR : ν : -SO $_2$: 1.332-1.154 cm^{-1}

Etapa C : (3R)-3-Metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina

A una disolución de 31,15 g (103,15 mmoles) del derivado monotosilado obtenido en la Etapa B en 500 mL de metanol anhidro, se añaden 3,92g (161 mmoles) de viruta de magnesio por partes. El conjunto se agita en presencia de ultrasonidos durante 96 h. El medio de reacción se filtra y el sólido se lava varias veces con metanol. El filtrado se concentra a sequedad. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y etanol que contiene amoníaco como eluyentes, se obtiene el producto del

título en la forma de un aceite.

RMN ^1H : δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 7,05 (m, 4H, H aromáticos tetrahydroisoquinolina); 3,90 (m, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina); 2,85 (m, 1H, H alifático, tetrahydroisoquinolina); 2,68-2,4 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina); 1,12 (d, 3H, tetrahydroisoquinolina- CH_3); 2,9-2,3 (m, ancho, 1H, HN(tetrahydroisoquinolina))

IR: ν : -NH: 3.248 cm^{-1}

Etapla D: Hidrocloruro de (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina

A una disolución de 14,3 g (97,20 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa C en 20 mL de etanol anhidro, se añaden, gota a gota, 100 mL de una disolución de éter clorhídrico 1M. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1h y se filtra. Los cristales así obtenidos se lavan con éter etílico. Después de secar, el producto del título en la forma de cristales.

RMN ^1H : δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 9,57 (m, ancho, 2H, NH_2^+ (tetrahydroisoquinolina)); 7,22 (m, 4H, H aromáticos, tetrahydroisoquinolina); 4,27 (s, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina); 3,52 (m, 1H, H alifático, tetrahydroisoquinolina); 3,03--2,85 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina); 1,39 (d, 3H, tetrahydroisoquinolina- CH_3)

IR: ν : -NH_2^+ : $3.000\text{-}2.300\text{ cm}^{-1}$; ν : -CH aromático: 766 cm^{-1}

Preparación 2': [(3S)-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin-3-ilmetil]carbamato de *terc*-butilo

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

Este derivado se obtiene utilizando un protocolo de la bibliografía (R. B. Kawthekar *et al* *South Africa Journal of Chemistry* 63, 195, 2009) a partir de 15 g de (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ilmetanol (91,9 mmoles) en presencia de clorofornato de bencilo y de trietilamina en disolución en diclorometano. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes, el producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN¹H : δ (300 MHz ; DMSO-d₆ ; 300K) : 7,33 (m, 5H, H aromáticos, O-Bencilo); 7,15 (s, 4H, H aromáticos, H tetrahydroisoquinolina) ; 5,13 (s, 2H, CH₂-Ph) ; 4,73 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolina) ; 4,47 (m, H, CH₂OH) ; 4,36 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolina) ; 4,28 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolina) ; 3,39 (dd, 1H, CH₂OH) ; 3,23 (dd, 1H, , CH₂OH) ; 2,93 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolina) ; 2,86 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolina)

IR : ν : OH: 3.416 cm⁻¹ ; ν : <C=O 1.694 cm⁻¹ ; ν : >C-H aromático: 754 cm⁻¹

Etapa B : (3S)-3-(Azidometil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo

Este derivado se obtiene utilizando un protocolo de la bibliografía (D. Pagé *et al J. Med. Chem*, 44, 2387, 2001) a partir de 23 g del compuesto obtenido en la Etapa A (77,3 mmoles) en presencia de difenilfosforilazida y de trifenilfosfina en disolución en THF. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes, el producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN¹H : δ (400 MHz ; DMSO-d₆ ; 300K) : 7,36 (m, 5H, H aromáticos, O-Bencilo); 7,19 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahydroisoquinolina) ; 5,16 (s, 2H, CH₂-Ph) ; 4,76 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolina) ; 4,53 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolina) ; 4,30 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolina) ; 3,28 (m, 2H, , CH₂N₃) ; ; 3,06 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolina) ; 2,78 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolina)

IR : ν : N₃ : 2.095 cm⁻¹ ; ν : <C=O : 1.694 cm⁻¹ ; ν : >C-H aromático: 754 cm⁻¹

Etapa C : (3S)-3-(Aminometil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo

A una disolución de 20,9 g (64,5 mmoles) del derivado azido obtenido en la Etapa B en 650 mL de THF, se añaden sucesivamente 25,5 g (97,2 mmoles) de trifenilfosfina y 157 mL de agua. El conjunto se lleva a reflujo durante 2h30. El medio de reacción se concentra a sequedad y el aceite residual se recoge con éter isopropílico. Aparece un precipitado blanco; se filtra y se lava con éter isopropílico. El filtrado se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes. Se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

RMN¹H : δ (400 MHz ; DMSO-d₆ ; 300K) : 7,40 (m, 5H, H aromáticos, O-Bencilo); 7,20 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahydroisoquinolina) ; 5,15 (s, 2H, CH₂-Ph) ; 4,75-4,3 (m, 2H, H tetrahydroisoquinolina) ; 4,30 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolina) ; 2,90 (m, 2H, CH₂NH₂) ; 2,45 (m, 2H, H tetrahydroisoquinolina) ; 1,40 (m, 2H, NH₂)

5 **IR** : ν : NH₂ : 3.400-3.300 cm⁻¹ ; ν : <C=O : 1.688 cm⁻¹

Etapa D : (3S)-3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]metil}-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo

A una disolución de 18,4 g (62,1 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa C en 630 mL de diclorometano, se añaden sucesivamente 17,5 mL (124 mmoles) de trietilamina y, por partes, 14,9 g (68,3 mmoles) de di-terc-butyl dicarbonato. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentra el medio de reacción y se añade acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución HCl 1M, disolución salina concentrada, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y disolución salina concentrada. Después de secar, concentrar a sequedad y purificar por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes, el producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

10 **RMN¹H** : δ (400 MHz ; DMSO-d₆ ; 300K) : 7,35 (m, 5H, H aromáticos, O-Bencilo); 7,15 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahydroisoquinolina) ; 6,51 (m, 1H, NHBoc) ; 5,12 (s, 2H, CH₂-Ph) ; 4,76 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolina) ; 4,51 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolina) ; 4,36 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolina) ; 2,95 (m, 3H, H tetrahydroisoquinolina + CH₂NHBoc) ; 2,71 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolina) ; 1,34 (s, 9H, NHBoc)

IR : ν : NH : 3.351 cm⁻¹ ; ν : <C=O : 1.686 cm⁻¹

Etapa E : [(3S)-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin-3-ilmetil]carbamato de terc-butilo

15 A una disolución de 21 g (53 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa D en 600 mL de acetato de etilo, se añaden 2,1 g de paladio sobre carbón 10%. El conjunto se agita a temperatura ambiente bajo 1,3 bares de presión de dihidrógeno durante 5 h. El medio de reacción se filtra y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido.

RMN¹H : δ (400 MHz ; DMSO-d₆ ; 300K) : 7,15 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahydroisoquinolina) ; 6,85 (t, 1H, NHBoc) ; 3,90 (m, 2H, H tetrahydroisoquinolina) ; 3,00 (m, 2H, CH₂NHBoc) ; 2,80 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolina) ; 2,65 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolina) ; 2,40 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolina) ; 1,40 (s, 9H, NHBoc)

5 **IR** : ν : NH : 3.386-3.205 cm⁻¹ (NH amida); ν : <C=O : 1.688 cm⁻¹ ; ν : NH : 1.526 cm⁻¹ (NH amina)

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

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

10 A una disolución de 5 g de ácido (3S)-2-[(benciloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahydro-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*-triethylamina (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
15 noche, se vierte sobre una disolución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes. El producto se obtiene en la forma de una espuma.

20 **RMN ¹H** : δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 353K) : 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

25 A una disolución de 5,3 g del producto obtenido en la Etapa A (13,9 mmoles) en 278 mL de tetrahydrofurano se añaden 14 mL de complejo borano-dimetilsulfuro (BH₃Me₂S) (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 BH₃Me₂S. 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 una disolución acuosa de HCl 5N (27,8 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y a 80°C durante 1h. Se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ 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 MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 353K) : 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

Etapas 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 Wathman 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.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 300K) : 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 4' : (3S)-3-[(4-Metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 3' reemplazando la morfolina

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

Preparación 5' : Hidrocloruro de (3S)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Etapa A : (3S)-3-(2-Morfolino-2-oxo-etil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo

A una disolución de 3 g (10,30 mmoles) de ácido [(3S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]acético en 100mL de diclorometano, se añaden gota a gota 1,10 mL (11,32 mmoles) de morfolina, siempre gota a gota 4,3 mL (30,9 mmoles) de trietilamina, 2,20 g (12,40 mmoles) de EDC y 1,70g (1,68 mmoles) de HOBt hidroxibenzotriazol. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 15 h. El medio de reacción se diluye con diclorometano, se lava sucesivamente con una disolución HCl 1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y disolución salina concentrada hasta la neutralidad. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes, se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

RMN ¹H : δ (400 MHz ; dmsó-d₆ ; 300K) : 7,20-7,10 (m, 4H, H aromáticos tetrahidroisoquinolina) ; 4,70 (m, 1H, H alifáticos, CH tetrahidroisoquinolina) ; 4,75-4,20 (2m, 2H, H alifáticos, CH₂ en alfa de N tetrahidroisoquinolina) ; 3,60 (m, 8H, H alifáticos, morfolina) ; 3,00 y 2,70 (2dd, 2H, H alifático, tetrahidroisoquinolina) ; 2,50 -2,20 (2d, 2H, H alifáticos, CH₂CO) ; 1,40 (s, 9H, ^tBu)

IR : ν : C=O : 1.687; 1.625 cm⁻¹

Etapa B : Hidrocloruro de 1-(morfolin-4-il)-2-[(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]etanona

A una disolución de 2,88 g (7,18 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa A en 16 mL de diclorometano, se añaden, gota a gota, 80 mL (80 mmoles) de una disolución de éter clorhídrico 1M. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 15 h, la suspensión se filtra y el precipitado se lava con éter. Después de secar, se obtiene el producto del título en la forma de un sólido.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmso- d_6 ; 300K) : 9,80-9,50 (m, 2H, NH_2^+); 7,30-7,10 (m, 4H, H aromáticos, tetrahydroisoquinolina); 4,30 (m, 2H, H alifáticos, CH_2 en alfa de N tetrahydroisoquinolina); 3,80 (m, 1H, H alifáticos, CH tetrahydroisoquinolina); 3,70 -3.40 (2m, 8H, H alifáticos, morfolina); 3,15 y 2,8 (m, 4H, H alifático, CH_2 tetrahydroisoquinolina y CH_2CO)

IR : ν : $-\text{NH}_2^+$: 2.800-1.900 cm^{-1} ; ν : C=O : 1.620 cm^{-1}

Etapa C : Hidrocloruro de (3S)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina

Se prepara una disolución de 2,2 g (7,44 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa B en 22 mL de MTBE y 5 mL de diclorometano. Después de enfriar en un baño de hielo a 0°C, se le añaden gota a gota 15 mL (15 mmoles) de una disolución de LiAlH_4 1M en tetrahydrofurano. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 6 h. Se pone a 0°C y se añade gota a gota 1 mL de una disolución de NaOH 5M. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. El sólido se filtra y se lava con MTBE, con diclorometano y el filtrado se concentra a sequedad. El aceite así obtenido se diluye con diclorometano y se añaden gota a gota 6,3 mL de una disolución de éter clorhídrico 1M. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1h y se filtra. Los cristales así obtenidos se lavan con éter etílico. Después de secar, se obtiene el producto del título en la forma de un sólido.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmso- d_6 ; 300K) : 11,35 + 9,80 (2m, 2H, NH_2^+); 10,00 (m, H, NH^+); 7,20 (m, 4H, H aromáticos, tetrahydroisoquinolina); 4,30 (s, 2H, H alifáticos, CH_2 en alfa de N tetrahydroisoquinolina); 4,00 + 3,85 (2m, 4H, H alifáticos, CH_2 en alfa de N morfolina); 3,70 (m, 1H, H alifáticos, CH tetrahydroisoquinolina); 3,55-3,30 (m, 4H, H alifáticos, CH en alfa de O morfolina y CH_2 -Morfolina); 3,15 (dd, 1H, H alifático, CH_2 tetrahydroisoquinolina); 3,10 (m, 2H, H alifático, CH en alfa de O morfolina); 2,90 (dd, 1H, H alifático, CH_2 tetrahydroisoquinolina); 2,30 + 2,15 (2m, 2H, H alifático, CH_2 -tetrahydroisoquinolina)

IR : ν : NH^+ / $-\text{NH}_2^+$: entre 3.500 y 2.250 cm^{-1} ; ν : C=C : débil 1.593 cm^{-1} ; ν : C-H aromático: 765 cm^{-1}

Preparación 6' : (3R)-3-[3-(Morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Etapa A : 4-Metilbencenosulfonato de {(3S)-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il}metilo

El procedimiento es idéntico al de la Etapa A de la Preparación 1'.

5 **Etapa B : 2-({(3R)-2-[(4-Metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il}metil)-3-(morfolin-4-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo**

A una suspensión de 1 g de NaH (60%) (25,08 mmoles) en 30 mL de MTBE, se añade gota a gota una disolución de 5 g de 3-morfolino-3-oxopropanoato de *terc*-butilo (21,81 mmoles) en 20 mL de MTBE anhidro. Esta suspensión se agita a temperatura ambiente durante 1h y se añade el compuesto obtenido en la Etapa A en forma de un polvo. El conjunto se agita a 60°C durante 30h. Se añade una disolución de 100 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Esta disolución se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y MeOH como eluyentes, se obtiene el producto esperado en la forma de un aceite.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm : 7,63/7,59 (2d, 2 H), 7,3/7,26 (2d, 2 H), 7,13 (m, 2 H), 7,09/6,97 (2t, 2 H), 4,64/4,55/4,36/4,28 (2AB, 2 H), 4,25/4,11 (2m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,73-3,48 (m, 4 H), 3,57-3,32 (m, 4 H), 2,51 (m, 2 H), 2,32/2,31 (2s, 3 H), 1,88/1,79 (2m, 2 H), 1,39/1,38 (2s, 9 H)

20 IR (ATR) cm⁻¹: ν : >C=O : 1.731 (éster); ν : >C=O : 1.644 (amida) ; ν : -SO₂ : 1.334-1.156; ν : >C-O-C< : 1.115; γ : >CH-Ar : 815-746-709

Etapa C : Ácido 2-({(3R)-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il}metil)-3-(morfolin-4-il)-3-oxopropanoico

A una disolución de 9,5 g (17,97 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa B en 40 mL de dioxano, se añaden gota a gota 20 mL de una disolución de HCl 4M en dioxano. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 48h y la disolución se concentra a sequedad. Después de secar, se obtiene el producto esperado en la forma de un aceite.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 12,75 (m, 1 H), 7,6 (2*d, 2 H), 7,3 (2*d, 2 H), 7,1/6,95 (2*m, 4 H), 4,7-4,2 (d, 2 H), 4,25/4,12 (2*m, 1 H), 3,9-3,3 (m, 9 H), 2,55 (d, 2 H), 2,3 (2*s, 3 H), 1,8 (t, 2 H)

IR (ATR) cm^{-1} : ν : -OH : 3.500 a 2.000 ; ν : >C=O : 1.727 (ácido) ; ν : >C=O : 1.634 (amida) ; ν : -SO₂ : 1.330-1.155

Etapa D : ***3-[(3R)-2-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]-1-(morfolin-4-il)propan-1-ona***

A una disolución de 7,80 g (16,51 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa C en 100 mL de DMSO, se añaden 1,16 g (19,83 mmoles) de cloruro de sodio (NaCl) sólido y gota a gota 5 mL de agua. El conjunto se agita a 130°C durante 1h y la disolución se concentra a $\frac{3}{4}$. El medio de reacción se diluye con diclorometano, se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de cloruro de litio y disolución salina concentrada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice utilizando ciclohexano y acetato de etilo como eluyentes, se obtiene el producto esperado en la forma de un aceite.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 7,65 (d, 2 H), 7,3 (d, 2 H), 7,15/7 (2 m, 4 H), 4,6 (d, 1 H), 4,25 (d, 1 H), 4,2 (m, 1 H), 3,5 (m, 4 H), 3,4 (2 m, 4 H), 2,6 (2 dd, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,3 (m, 2 H), 1,5 (cuad., 2 H)

IR (ATR) cm^{-1} : ν : >C=O : 1.639; ν : -SO₂ : 1.331-1.156; γ : >CH-Ar : 815-675

Etapa E : ***(3R)-2-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina***

A una disolución de 6,0 g (14,0 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa D en 60mL de MTBE y 14 mL de diclorometano, se añaden 1,06g (28 mmoles) de LAH por partes durante 5 minutos. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 15 h. Se añaden gota a gota 1,5 mL de agua y se agita durante 15min. A continuación, se añaden gota a gota 1,5mL de sosa 5 M y se agita 15min. El medio de reacción se diluye con MTBE y diclorometano. Después, la suspensión se filtra y el precipitado se lava con MTBE y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y etanol

que contiene amoniaco como eluyentes, se obtiene el producto esperado en la forma de un aceite.

RMN ^1H (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 7,68 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 7,1 (masivo, 4 H), 4,65/4,23 (AB, 2 H), 4,2 (m, 1 H), 3,55 (t, 4 H), 2,7/2,6 (ABx, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,25 (t, 4 H), 2,2 (t, 2 H), 1,4/1,3 (2m, 4 H).

IR (ATR) cm^{-1} : ν : -SO₂ : 1.333-1.158

Etapas F: (3R)-3-[3-(Morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

A una disolución de 1,50 g (3,62 mmoles) del derivado obtenido en la Etapa E en 20 mL de metanol anhidro, se añaden 2,0 g (82,3 mmoles) de viruta de magnesio por partes. El conjunto se agita en presencia de ultrasonidos durante 96 h. El medio de reacción se filtra, el sólido se lava varias veces con metanol y el filtrado se concentra a sequedad. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y etanol que contiene amoniaco como eluyentes, se obtiene el producto esperado en la forma de un aceite.

RMN ^1H (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 7,3 (d, 2 H), 7,1 (t, 2 H), 7,1 (d+t, 3 H), 7 (d, 2 H), 3,9 (s, 2 H), 3,55 (t, 4 H), 2,75 (m, 1 H), 2,72/2,45 (dd, 2 H), 2,35 (t, 4 H), 2,25 (t, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,45 (m, 2 H)

IR (ATR) cm^{-1} : ν : >NH₂+ /NH⁺ : 3.500-2.300; ν : >C-O-C< : 1.115

Masa de alta resolución (ESI⁺/FIA/HR) :

Fórmula bruta : C₁₆ H₂₄ N₂ O

[M+H]⁺ calculada : 261,1961

[M+H]⁺ medida : 261,1959

Preparación 7' : Trihidrocloruro de (3S)-3-[(9aS)-octahidropiperazino[2,1-c]morfolin-8-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Etapas A : (9aS)-4-Oxo-octahidropiperazino[2,1-c]morfolina-8-carboxilato de terc-butilo

La síntesis de este compuesto se conoce en la bibliografía (*J. Med. Chem.* 2012, 55, 5887 para el enantiómero opuesto).

Etapla B: Hidrocloruro de (9aS)-octahidropiperazino[2,1-c]morfolin-4-ona

Se añade una disolución de HCl 4 M en dioxano (60 mL, 240 mmoles) al compuesto (9aS)-4-oxo-octahidropiperazino[2,1-c]morfolina-8-carboxilato de *terc*-butilo (11,8 g, 46,0 mmoles) enfriado con un baño de hielo. La disolución se agita a la temperatura ambiente durante 2 h, y a 50-60°C durante 1,5 h. Después, la disolución se evapora a sequedad. El residuo se co-evapora con dioxano (3 x 20 mL), y se seca en vacío para obtener el compuesto esperado en la forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 2,80 - 2,94 (m, 2 H), 2,94 - 3,05 (m, 1 H), 3,23 - 3,37 (m, 2 H), 3,59 - 3,69 (m, 1 H), 3,83 - 3,93 (m, 1 H), 3,95 - 4,04 (m, 1 H), 4,02 - 4,13 (m, 2 H), 4,45 - 4,55 (m, 1 H), 9,58 (br s, 2 H)

5 **Etapla C: (3S)-3-[(9aS)-4-Octahidropiperazino[2,1-c]morfolina-8-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo**

Se añade EDC (3,90 g, 20,3 mmoles) a una disolución del compuesto de la Etapa B (3,02 g, 15,7 mmoles), ácido (3S)-2-[(*terc*-butoxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (4,6 g, 16,6 mmoles), trietilamina (8,0 mL, 57,4 mmoles) y HOBt (2,72 g, 20,1 mmoles) en diclorometano (150 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 21 h. Se añade una disolución acuosa de HCl 1 N (105 mL) y el precipitado formado se filtra sobre Büchner. Las fases del filtrado se separan. La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa de HCl 3 N (35 mL), con una disolución acuosa 5% de bicarbonato de potasio (2 x 35 mL) y finalmente con disolución salina concentrada (35 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el compuesto esperado en la forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 - 1,57 (m, 9 H), 2,39 - 2,89 (m, 2 H), 2,89 - 3,34 (m, 3 H), 3,34 - 3,70 (m, 2 H), 3,90 - 4,06 (m, 1 H), 4,09 - 4,27 (m, 2 H), 4,30 - 5,00 (m, 5 H), 5,20 - 5,37 (m, 1 H), 7,03 - 7,24 (m, 4 H)

Etapa D : Trihidrocloruro de (3S)-3-[(9aS)-octahidropiperazino[2,1-c]morfolin-8-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se añade una disolución de HCl 4 M en dioxano (45 mL, 180 mmoles) al compuesto de la Etapa C (6,6 g, 46,0 mmoles) enfriada en un baño de hielo. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 24 h y se evapora a sequedad. El residuo se co-evapora con MTBE y se seca en vacío. El sólido así obtenido se pone en suspensión en tetrahidrofurano (160 mL), y se añade LiAlH₄ (3,0 g, 79,1 mmoles). La suspensión se calienta a reflujo durante 6,5 h y se enfría en un baño de hielo. Se añade agua (3 mL) durante un periodo de 7 minutos. Al cabo de 0,5 h, se añade una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (6 mL). Se le añade de nuevo agua (6 mL) 0,25 h más tarde. Finalmente, se añaden Celite (7 g) y Na₂SO₄ (25 g) 0,5 h más tarde. La suspensión se filtra sobre Celite y se lava con tetrahidrofurano (2 x 100 mL). El filtrado se concentra a sequedad. El aceite así obtenido se solubiliza en MTBE (50 mL). La disolución resultante se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se solubiliza en metanol (60 mL), y se añade una disolución de HCl 4 M en dioxano (20 mL). La disolución se recalienta a 40°C y se trata con carbón activado (0,66 g) con agitación durante 1 h. La suspensión se filtra sobre Celite y se lava con metanol caliente. El filtrado se concentra hasta que el producto empieza a cristalizar. Se deja que la cristalización continúe durante 16 h a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtra y se lava con una mezcla 2-propanol / MTBE (4/6) (2 x 20 mL), y con MTBE (2 x 20mL). Después de secar, se obtiene el compuesto esperado.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm: 2,28 - 2,44 (m, 1 H), 2,74 - 3,00 (m, 4 H), 3,08 - 3,27 (m, 3 H), 3,27 - 3,42 (m, 2 H), 3,43 - 3,56 (m, 2 H), 3,56 - 3,69 (m, 2 H), 3,76 - 3,95 (m, 2 H), 4,00 - 4,22 (m, 2 H), 4,35 - 4,50 (m, 2 H), 7,20 - 7,41 (m, 4 H)

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O) δ ppm: 29,00, 44,58, 50,30, 51,08, 51,17, 52,75, 53,17, 58,08, 61,60, 64,61, 66,37, 127,14, 127,71, 128,00, 128,77, 129,55, 131,15

MS (ESI): [M+H]⁺288,16

Preparación 8' : (3S)-3-(1-Oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

EtapA A : (3S)-3-(Yodometil)-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

El compuesto de la Etapa A de la Preparación 6' (4,0 g; 8,48 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se pone en un tubo microondas de 27 mL, y se añade yoduro de sodio (1,40 g; 9,33 mmoles). El medio de reacción se calienta durante 5 h a 100°C con microondas (200 W). Se filtra y el sólido se lava con diclorometano. El filtrado se evapora a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El compuesto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 7,64 (d, 2 H), 7,28 (d, 2 H), 7,15-7 (m, 4 H), 4,5/4,3 (2d, 2 H), 4,14 (m, 1 H), 3,22 (m, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H)

IR (ATR) cm⁻¹: 1.897 ν -Ar, 1.333 + 1.156 ν -SO₂

EtapA B : (3S)-2-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-3-(1-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

El compuesto yodado (2,5 g; 5,85 mmoles) obtenido en la etapa anterior se disuelve en acetonitrilo (50 mL). Se añade oxalato de 1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (1,21 g; 6,36 mmoles), seguido de carbonato de potasio (1,61 g; 11,7 mmoles). El medio de reacción se calienta 15 horas a reflujo. El medio de reacción se filtra y se lava con acetonitrilo y se evapora a sequedad.

El compuesto se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol que contiene amoníaco como eluyentes. El compuesto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 7,68 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 7,14-7 (m, 4 H), 4,53/4,2 (dd, 2 H), 4,34 (t, 2 H), 3,95 (m, 1 H), 3,5/3,4/2,98 (3m, 4 H), 2,7 (t, 2 H), 2,68-2,58 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,31-2,24 (m, 2 H)

IR (ATR) cm⁻¹ : 1.333 + 1.156 ν -SO₂

Etapa C : (3S)-3-(1-Oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

El compuesto tosilado de la etapa anterior (1,3 g; 3,26 mmoles) se disuelve en 10 mL de metanol. Se añade magnesio en polvo (633 mg; 26,08 mmoles) por partes de 160 mg cada 3 horas. El medio de reacción se agita en un baño de ultrasonidos durante 15 h. Se filtra sobre Celite, se lava abundantemente con metanol y se evapora a sequedad. El compuesto se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol que contiene amoníaco como eluyentes. El compuesto se obtiene en la forma de un aceite.

RMN ^1H (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 7,01 (m, 4 H), 4,46 (t, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 3,51/3,05 (dd, 2 H), 2,73 (t, 2 H), 2,61/2,4 (m, 4 H), 2,4 (m, 1 H), 2,4 (m, 1 H)

IR (ATR) cm^{-1} : 3.325 ν >NH

5 **Preparación 9' : Trihidrocloruro de (3S)-3-[(9aR)-octahidropiperazino[2,1-c]morfolin-8-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**

Etapa A : (9aR)-4-Oxo-octahidropiperazino[2,1-c]morfolina-8-carboxilato de terc-butilo

La síntesis de este compuesto se describe en la bibliografía (*J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5887).

10 **Etapa B : Hidrocloruro de (9aR)-octahidropiperazino[2,1-c]morfolin-4-ona**

Una disolución de HCl 4 M en dioxano (39 mL, 154 mmoles) se añade al compuesto de la Etapa A (11,3 g, 44,1 mmoles). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 5 h, y se añade de nuevo una disolución de HCl 4 M en dioxano (12 mL, 48 mmoles). La mezcla se agita durante 16 h. La disolución se evapora a sequedad para proporcionar el
15 producto esperado en la forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 2,79 - 2,93 (m, 2 H), 3,02 (td, J = 13,1, 2,7 Hz, 1 H), 3,22 - 3,34 (m, 2 H), 3,59 - 3,67 (m, 1 H), 3,86 - 3,96 (m, 1 H), 3,96 - 4,01 (m, 1 H), 4,05 (AB q, J = 13,3 Hz, 2 H), 4,48 (dd, J = 14,1, 2,5 Hz, 1 H), 9,71 (br. s, 1 H), 9,91 (br. s, 1 H)

Etapa C : (3S)-3-[(9aR)-4-Oxo-octahidropiperazino[2,1-c]morfolina-8-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo

Se añade EDC (5,17 g, 27,0 mmoles) a una disolución del compuesto de la etapa anterior (4,0 g, 20,7 mmoles), ácido (3S)-2-[(*terc*-butoxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (6,04 g, 21,8 mmoles), trietilamina (11,6 mL, 83,1 mmoles) y HOBt (3,65 g, 27,0 mmoles) en diclorometano (100 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se añade una disolución acuosa de HCl 1 M (70 mL) y el precipitado formado se filtra sobre Büchner. Las fases del filtrado se separan. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio y se concentra bajo presión reducida. El residuo se pre-absorbe en gel de sílice y se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para proporcionar el compuesto esperado en la forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 1,25 - 1,58 (m, 9 H), 2,50 - 2,76 (m, 2 H), 2,76 - 3,25 (m, 3 H), 3,37 - 3,76 (m, 2 H), 3,92 - 4,50 (m, 5 H), 4,06 (s, 2 H), 4,66 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 4,76 - 5,28 (m, 1 H), 7,05 - 7,31 (m, 4 H)

Etapa D : Trihidrocloruro de (3S)-3-[(9aR)-octahidropiperazino[2,1-c]morfolin-8-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se añade una disolución de HCl 4 M en dioxano (24,0 mL, 96,2 mmoles) a una disolución del compuesto de la Etapa C (8,00 g, 12,25 mmoles) en diclorometano (25 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h y se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se añade a una suspensión de LiAlH₄ (1,97 g, 51,91 mmoles) en tetrahidrofurano (140 mL). La mezcla se calienta a reflujo hasta que la reacción (seguido por LC-MS) se completa y se enfría a 0°C. Se añade agua (2,5 mL) gota a gota. Al cabo de 10 minutos de agitación, se añade gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (5 mL). Se añade agua (5 mL) de nuevo después de 10 minutos de agitación. Se añade finalmente Celite (4 g) y Na₂SO₄ (12 g) después de 10 minutos de agitación suplementarios. La suspensión se filtra sobre Celite y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo bruto así obtenido se solubiliza en metanol (80 mL), y se añade una disolución de HCl 4 M en dioxano (16,75 mL, 67,0 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h y se concentra a sequedad. El residuo se solubiliza en un mínimo de metanol caliente

(70 mL), y se añade MTBE (3-5 mL). La disolución se enfría a 0°C durante 1 h en un baño de agua helada y el producto precipita. Se añade de nuevo un poco de MTBE (2-3 mL) y la mezcla se deja durante 1 h suplementaria a 0°C. El sólido obtenido se filtra sobre Büchner y se seca en vacío para proporcionar el compuesto esperado en la forma de un sólido.

5 **RMN ¹H** (400 MHz, CD₃OD) δ ppm : 2,65 (t, *J* = 11,1 Hz, 1 H), 2,74 - 2,97 (m, 4 H), 3,10 (d, *J* = 12,5 Hz, 1 H), 3,19 (dd, *J* = 17,6, 4,8 Hz, 1 H), 3,25 - 3,55 (m, 5 H), 3,59 - 3,74 (m, 2 H), 3,82 - 4,15 (m, 4 H), 4,45 (AB q, *J* = 15,9 Hz, 2 H), 7,21 - 7,35 (m, 4 H).
RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ ppm: 30,21, 45,67, 50,22, 51,99, 52,90, 53,58, 53,71, 59,25, 62,58, 65,30, 67,07, 127,76, 128,40, 129,08, 129,36, 130,16, 131,95
10 **MS (ESI):** [M+H]⁺288,2

Preparación 1'': *N*-[4-[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-metil-pirazol-4-amina

Etapa A: 4-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}anilina

15 El compuesto del título se obtiene a partir del 4-aminofenol en THF en presencia de imidazol y de cloruro de *tert*-butil(dimetil)sililo según el protocolo descrito en la bibliografía (S. Knaggs *et al*, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 3(21), 4002-4010; 2005).

RMN ¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 300K) : 6,45-6,55 (dd, 4H, H aromáticos); 4,60 (m, 2H, NH₂-Ph) ; 0,90 (s, 9H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂); 0,10 (s, 6H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂)
IR : ν : -NH₂⁺ : 3.300-3.400 cm⁻¹

20 **Etapa B: *N*-[4-[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-metil-pirazol-4-amina**

A una disolución de 30,8 g (0,137 moles) del compuesto de la Etapa A en 525 mL de tolueno anhidro, se añaden sucesivamente 29,8g de *tert*-butilato de sodio (0,310 moles), 4,55 g de Pd₂(dba)₃ (también denominado tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)) (4,96 mmoles), 4,81 g de 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (9,91 mmoles) y 12,8 mL de 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol (0,124 moles). El conjunto se desgasea bajo argón durante 30 mn y se calienta a reflujo durante 3 h. Se deja enfriar. El medio de reacción se concentra a sequedad, se recoge en diclorometano, se filtra sobre

celite y se concentra de nuevo a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyentes para suministrar el producto esperado en la forma de un sólido.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmso- d_6 ; 300K) : 7,55 (s, 1H, pirazol); 7,23 (s, 1H, pirazol); 7,18 (ancho s, 1H, $\text{NH}_2\text{-Ph}$) ; 6,64 (m, 4H, H aromáticos); 3,77 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-pirazol}$); 0,90 (s, 9H, Si $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,12 (s, 6H, Si $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

IR : $\nu\text{-NH}^+$: 3.275 cm^{-1} ; $\nu\text{ Ar y C=N}$: 1.577 y 1.502 cm^{-1} ; $\nu\text{-Si-C-}$: 1.236 cm^{-1} ; $\nu\text{-Si-O-}$: 898 cm^{-1} ; $\nu\text{-Si-C-}$: $828, 774\text{ cm}^{-1}$

Preparación 2'' : 4-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]-*N*-fenilanolina

A una disolución de 12 g de 4-anilino-*fenol* (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 cloruro de *terc*-butil(dimetil)sililo (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 MgSO_4 , se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y diclorometano como eluyentes. El producto del título se obtiene en la forma de un polvo.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmso- d_6 ; 300K) : 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 : $>\text{NH}$: 3.403 cm^{-1} ; ν : $>\text{Ar}$: 1.597 cm^{-1}

Preparación 3'' : 5-[(4-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]fenil)amino]-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por el 5-bromo-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmso- d_6 ; 300K) : 7,85 (d, 1H) ; 7,78 (s, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,15 (d, 1H) ; 6,95 (m, 3H) ; 6,75 (d, 2H) ; 6,58 (d, 1H) ; 1,65 (s, 9H) ; 1,00 (s, 9H) ; 0,2 (s, 6H)

Preparación 4'' : *N*-(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por el 5-bromo-1-metil-1*H*-indol.

Preparación 5'': *N*-(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por el 5-bromo-1-metil-1*H*-indazol.

Preparación 6'': *N*-(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-3-fluoro-4-metil-anilina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por el 4-bromo-2-fluoro-1-metilbenceno.

Preparación 7'': *N*-(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-3-fluoroanilina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por el 1-bromo-3-fluorobenceno.

Preparación 8'': 4-Benciloxi-*N*-fenil-anilina

A una disolución de 4-hidroxi-*N*-fenil-anilina (30 g ; 162 mmoles) en acetonitrilo (400 mL), se añaden 58 g de Cs₂CO₃ (178 mmoles) y se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añade bromuro de bencilo (22,5 mL ; 178 mmoles) gota a gota y el medio de reacción se calienta a reflujo durante 4 h. Después de filtrar y de lavar con acetonitrilo, el filtrado se concentra y se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido incoloro.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 300K) : 7,80 (m, 1H, NH) ; 7,45 (m, 2H, arilo) ; 7,40 (m, 2H, arilo) ; 7,30 (m, 1H, arilo) ; 7,15 (s, 2H, arilo) ; 7,05 (d, 2H, arilo) ; 6,9-7,0 (m, 4H, arilo) ; 6,70 (t, 1H, arilo) ; 5,05 (s, 2H, bencilo).

IR : ν : >NH : 3.408 cm⁻¹

Preparación 9'': *N*-(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)piridin-4-amina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por la 4-bromopiridina.

IR : ν -NH- : 3.200 y 2.500 cm^{-1} ; ν : -Si-O-: 902 cm^{-1} ; ν : -Si-C-: 820 cm^{-1}

5 **Preparación 10'': *N*-(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-4-fluoroanilina**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por el 1-bromo-4-fluorobenceno.

Preparación 11'': *N*-(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina

10 Se procede según el procedimiento de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por la 5-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (obtenida según un protocolo de la bibliografía: *Heterocycles*, 60(4), 865, 2003).

IR : ν : -NH- : 3.278 cm^{-1} ; ν : -C=C- aromáticos: 1.605 cm^{-1}

15 **Preparación 12'': *N*-(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-2-metoxipirimidin-5-amina**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por la 5-bromo-2-metoxipirimidina.

Preparación 13'': *N*-(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina

20 Se procede según el procedimiento de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por la 5-bromo-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina.

Preparación 14'': *N*-(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina

25 Se procede según el procedimiento de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-

metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por el 5-bromo-1-metil-1H-bencimidazol.

Preparación 15'': N^4 -(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)- N^2,N^2 -dimetilpiridina-2,4-diamina

5 Se procede según el procedimiento de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por la 4-bromo-*N,N*-dimetilpiridin-2-amina.

Preparación 16'': N -(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por la 6-bromopirazolo[1,5-*a*]pirimidina.

10 **IR** : ν -NH- : 3.272 cm^{-1} ; ν -C=N-: 1.634 cm^{-1} ; ν -C=C-: 1.616 cm^{-1}

Preparación 17'': N -[4-{{*terc*-butil(dimetil)silil}oxifenil]-1-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-amina

15 Se procede según el procedimiento de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por la 5-bromo-1-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridina (obtenida según un protocolo de la bibliografía: WO 2006/052568 a partir de la 2-metil-pirazol-3-amina y del 2-bromopropanodial).

Preparación 18'': 4-({4-{{*terc*-Butildimetilsilil}oxi}fenil}amino)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Etapa A: 4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

20 Una disolución de bromo (6,58 mL, 0,13 moles) en ácido acético (60 mL) se añade gota a gota mediante una ampolla de adición en una disolución de 1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (15,0 g, 0,12 moles) en ácido acético (300 mL). El conjunto se agita a la temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se vierte en un vaso de precipitado que contiene 300 mL de agua. El sólido formado se filtra y se lava con agua.

25 Después, se solubiliza en diclorometano (300 mL) y la fase orgánica se lava con disolución

salina concentrada, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra en vacío para proporcionar el producto esperado en la forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 2,25 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 6,74 (s, 1 H)

Etapa B : 4-({4-[(*terc*-Butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

Una disolución del compuesto de la etapa anterior (1,5 g, 7,53 mmoles), de 4-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]anilina (2,02 g, 9,04 mmoles), de *terc*-butilato de sodio (1,45 g, 15,06 mmoles) y de 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,13 g, 0,30 mmoles) en tolueno (20 mL) se purga con nitrógeno. Se añade tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,28 g, 0,30 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a 90°C hasta que la reacción se completa (seguido por CCM). El calentamiento se para y se deja que la mezcla vuelva a la temperatura ambiente. Se añade agua (75 mL) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 75 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución salina concentrada y se concentran. El producto bruto se absorbe en gel de sílice y se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes). El producto así obtenido se solubiliza en caliente en heptano y se deja precipitar con agitación a temperatura ambiente y a 0°C. El sólido se filtra y la operación se repite sobre el filtrado para proporcionar el compuesto esperado en la forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0,15 (s, 6 H), 0,97 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 4,68 (br, s, 1 H), 6,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H)

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,34, 9,72, 18,30, 25,88, 32,94, 101,27, 114,37, 114,70, 116,41, 120,73, 124,52, 131,23, 141,54, 148,27

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ medida : 342,3

Preparación 19'' : 4-[(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-1-metil-1*H*-pirazol-2-carbonitrilo

Etapa A : 1-Metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

Se añaden *N,N*-dimetilformamida (3 mL) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0,49 g, 4,3 mmoles) a una disolución de pirrol-2-carbonitrilo (4 g, 43,4 mmoles) en dimetilcarbonato (56 mL). La disolución se agita a 90°C durante 15 h y se calienta a 110°C durante 8 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente y se añade acetato de etilo (80 mL). Las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua (2 x 80 mL) y una disolución acuosa de HCl 1 N (1 x 80 mL). Las fases acuosas combinadas se extraen de nuevo con acetato de etilo (1 x 80 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con disolución salina concentrada (1 x 80 mL), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran en vacío para obtener el producto esperado en la forma de un líquido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3,78 (m, 2 H), 6,12 - 6,18 (m, 1 H), 6,74 - 6,82 (m, 1 H)

Etapa B : 4-Bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Se añade *N*-bromosuccinimida (6,2 g, 34,9 mmoles) a una disolución de 1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (3,7 g, 34,9 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (150 mL). La disolución se agita durante 15 h a temperatura ambiente. Se añade una nueva cantidad de *N*-bromosuccinimida (2,0 g, 11 mmoles) y la mezcla se agita durante 3 h. Se añade sílice (7 g) y la suspensión se evapora a sequedad. La pre-absorción en sílice se deposita en una columna de gel de sílice y el producto se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el producto esperado en la forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3,77 (s, 3 H), 6,75 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H)

Etapa C : 4-[(*terc*-Butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Se deja burbujear nitrógeno durante 5 minutos en una disolución de 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (2,82 g, 15,2 mmoles) y de 4-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]anilina (4,08 g, 18,3 mmoles) en tolueno (55 mL). Se añaden a la mezcla de reacción *terc*-butilato de sodio (2,92 g, 30,4 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (556 mg, 0,6 mmoles) y 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (255 mg, 0,6 mmoles). El

medio se agita 1 h a 80°C bajo nitrógeno. La suspensión se enfría hasta la temperatura ambiente y se filtra sobre Celite. El tapón de Celite se lava con acetato de etilo. El filtrado se lava con agua y disolución salina concentrada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en vacío. El producto se purifica dos veces por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes, y por trituración en heptano para obtener el producto esperado en la forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,16 (s, 6 H), 0,97 (s, 9 H), 3,73 (s, 3 H), 6,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 6,64 - 6,66 (m, 1 H), 6,70 (s, 4 H); RMN

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,48, 18,17, 25,72, 35,46, 103,01, 113,56, 113,69, 115,92, 119,55, 120,67, 129,04, 139,94, 148,85

MS (ESI⁺): [M+H]⁺328,25

Preparación 20'' : *N*-[4-[(*terc*-Butil(dimetil)silil)oxi-3-fluoro-fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina

Se procede según el protocolo de la Preparación 1'' reemplazando el 4-aminofenol utilizado en la Etapa A por el 2-fluoro-4-aminofenol.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 7,59 (sl, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,52 (dd, 1 H), 6,42 (ddd, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 0,92 (s, 9 H), 0,1 (d, 6 H)

Preparación 21'' : 2-((4-[(*terc*-Butildimetilsilil)oxi]fenil)amino)piridina-4-carbonitrilo

Se purga con nitrógeno una disolución constituida por 2-bromo-4-piridinacarbonitrilo (5,00 g, 36,1 mmoles), 4-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]anilina (8,06 g, 36,1 mmoles), *terc*-butilato de sodio (4,50 g, 46,9 mmoles) y 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,458 g, 1,08 mmoles) en tolueno (50 mL). Se añade a la mezcla de reacción tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,99 g, 1,08 mmoles) y el conjunto se calienta a 50°C durante 1,5 h. Se deja que el medio se enfríe hasta la temperatura ambiente. Se añade agua y la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución salina concentrada y se concentran bajo presión reducida. El producto bruto se absorbe en gel de sílice y purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes. El producto obtenido se

solubiliza en caliente en heptano y precipita con agitación a la temperatura ambiente y a 0°C. Después de filtrar, se obtiene el compuesto esperado en la forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0,22 (s, 6 H), 1,00 (s, 9 H), 6,61 (br. s, 1 H), 6,81 - 6,84 (m, 2 H), 6,84 - 6,89 (m, 2 H), 7,12 - 7,17 (m, 2 H), 8,26 (dd, $J = 5,1, 0,9$ Hz, 1 H)

5 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: -4,29, 18,31, 25,78, 109,11, 114,73, 117,23, 121,17, 121,74, 124,93, 132,12, 149,79, 153,45, 158,00

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 326,19$

Preparación 22'' : N-[4-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-amina

10 Se agitan 4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxianilina (0,92 g, 3,48 mmoles) y 4-yodo-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol (0,78 g, 3,48 mmoles) en disolución en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) una hora a temperatura ambiente en presencia de *terc*-butilato de sodio (1,7 mL, disolución 2M en THF) y de cloro(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (84 mg, 0,122 mmoles). El medio de reacción se
15 filtra sobre Celite y se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza en una mezcla heptano/acetato de etilo, se filtra y se lava con heptano y se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para dar lugar al producto esperado.

20 RMN ^1H (500 MHz, $\text{dmsO}-d_6$, 300 K) δ ppm : 7,62 (d, 1H, pirazol-H5), 7,29 (d, 1H, pirazol-H3), 7,26 (s, 1H, NH), 6,68 (d, 2H, Ar-H), 6,64 (d, 2H, Ar-H), 4,93 (m, 1H, THF-3'H), 3,95 (m, 1H, THF-5'H), 3,94 (m, 1H, THF-2'H), 3,87 (m, 1H, THF-2'H), 3,80 (m, 1H, THF-5'H), 2,33 (m, 1H, THF-4'H), 2,27 (m, 1H, THF-4'H), 0,93 (s, 9H, ^tBu), 0,12 (s, 6H, Me)

IR : ν C-H: 2.857 cm^{-1} ; ν aromático: 1.505 cm^{-1} ; ν Si-C: 1.249 cm^{-1}

25 **Preparación 23'' : 6-({4-[(*terc*-Butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)piridina-2-carbonitrilo**

Se añade 4-aminofenol (3,3 g, 30,2 mmoles) a una disolución de 6-cloropiridina-2-carbonitrilo (3,5 g, 25,3 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (70 mL). La mezcla de reacción se calienta a 140-150°C durante 16 h en un balón sellado. El conjunto se enfría a

la temperatura ambiente. A continuación se añaden imidazol (3,4 g, 49,9 mmoles) y cloruro de *tert*-butil(dimetil)sililo (7,6 g, 50,4 mmoles) y la mezcla se agita durante 16 h a la temperatura ambiente. La mezcla se diluye con agua (140 mL) y el producto se extrae con AcOEt (4 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con agua (3 x 50 mL) y disolución salina concentrada (1 x 50 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 0,20 (s, 6 H), 0,99 (s, 9 H), 6,74 (dd, *J* = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 6,81 - 6,88 (m, 3 H), 7,36 - 7,42 (m, 2 H), 7,74 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1 H), 8,34 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1 H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,38, 18,21, 25,73, 92,58, 113,50, 116,53, 120,30, 123,20, 131,97, 141,67, 152,42, 152,45, 156,51

MS (ESI): [M+H]⁺ 326,24

Preparación 24'': 4-({4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)pirimidina-2-carbonitrilo

Etapa A: N-{4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]fenil}-2-cloropirimidin-4-amina

Se añaden 4-aminofenol (8,8 g, 80,6 mmoles) y trietilamina (18,6 mL, 133,4 mmoles) a una disolución de 2,4-dicloropirimidina (10,0 g, 67,1 mmoles) en etanol (150 mL). La mezcla de reacción se calienta a 150°C durante 14 h en un balón sellado. El conjunto se enfría a la temperatura ambiente y el disolvente se evapora en vacío. Se añade diclorometano (200 mL) al residuo, imidazol (9,1 g, 133,7 mmoles) y cloruro de *tert*-butil(dimetil)sililo (12,1 g, 80,3 mmoles). La mezcla se agita durante 15 h a la temperatura ambiente. La reacción se diluye con agua (200 mL). Las fases se separan y la fase orgánica se lava con disolución salina concentrada (1 x 100 mL). Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener un sólido. Este último se tritura en heptano, se filtra y se lava con heptano para proporcionar el compuesto esperado en la forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm: 0,22 (s, 6 H), 0,99 (s, 9 H), 6,42 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 6,81 (br. s, 1 H), 6,85 - 6,90 (m, 1 H), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 8,07 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H)

Etapa B : 4-({4-[(*terc*-Butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)pirimidina-2-carbonitrilo

- 5 Se pone *N,N*-dimetilformamida anhidra (10 mL) bajo nitrógeno en un balón y se añade el compuesto de la Etapa A (670 mg, 2,0 mmoles). A continuación se añaden cianuro de cinc (468 mg, 4,0 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (404 mg, 0,3 mmoles). Se deja burbujear nitrógeno en la disolución durante 5 min, y la mezcla de reacción se agita a 120°C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción, seguida por LC-MS, se
- 10 completa. La mezcla se enfría a la temperatura ambiente y se añade agua (15 mL). El producto se extrae con AcOEt (3 x 25 mL). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con agua (4 x 25 mL) y disolución salina concentrada (1 x 25 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el
- 15 compuesto esperado en la forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0,22 (s, 6 H), 0,99 (s, 9 H), 6,63 (d, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 6,86 - 6,92 (m, 2 H), 7,03 (br. s, 1 H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 8,22 (d, $J = 6,1$ Hz, 1 H)
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: -4,51, 18,10, 25,55, 106,32, 115,92, 121,00, 125,22, 129,73, 144,55, 154,16, 156,07, 161,56

- 20 **Preparación 25'' : *N*-{4-[(*terc*-Butildimetilsilil)oxi]fenil}-1-trideuteriometil-1*H*-pirazol-4-amina**

Etapa A : 4-Bromo-1-trideuteriometil-1*H*-pirazol

Se añade 4-bromo-1*H*-pirazol (9,05 g, 61,6 mmoles) por partes a una suspensión de NaH (60% en aceite) (2,83 g, 70,8 mmoles) en tetrahidrofurano (90 mL) enfriado en un baño de hielo. Después de haber retirado el baño de hielo, la disolución se agita a la temperatura ambiente durante 0,5 h. Ésta se enfría de nuevo en un baño de hielo y se añade yodometano- d_3 (5,0 mL, 80,3 mmoles). La disolución se agita a la temperatura ambiente

durante 19 h. La suspensión se concentra. El residuo de evaporación se tritura con MTBE (90 mL) y se filtra. El filtrado se concentra en vacío para obtener el compuesto esperado en la forma de un aceite.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,37 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H)

Etapas B : N-{4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]fenil}-1-trideuteriometil-1H-pirazol-4-amina

Se añaden 4-bromo-1-trideuteriometil-1H-pirazol (9,6 g, 58,5 mmoles), 4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]anilina (14,4 g, 64,6 mmoles) y tolueno (150 mL) a un matraz de tres bocas de 500 mL. La disolución se desgasea con nitrógeno durante 15 minutos y se añaden sucesivamente *tert*-butilato de sodio (11,4 g, 0,12 moles), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (0,77 g, 1,81 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,64 g, 1,79 mmoles). La suspensión se calienta a 85°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se añade agua (270 mL). La mezcla se agita durante 30 minutos. Después, se añade Celite (30 g) y la suspensión se filtra sobre un lecho de Celite. Las fases del filtrado se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se filtran. Se añade sílice (36 g) al filtrado y el conjunto se evapora a sequedad. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes. El producto obtenido se recrystaliza en heptano (80 mL) para obtener el compuesto esperado.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,16 (s, 6 H), 0,97 (s, 9 H), 4,92 (s, 1 H), 6,61 – 6,73 (m, 4 H), 7,25 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H)

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: -4,37, 18,28, 25,86, 38,67 (sept., $^1J_{\text{C-D}} = 21,0$ Hz), 115,12, 120,73, 123,76, 126,52, 134,74, 141,07, 148,43

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307,08

Preparación 26'' : N-[4-(*tert*-Butil(dimetil)silil)oxifenil]-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina

Etapa A : 4-Bromo-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol

Se disuelve 4-bromo-1H-pirazol (1,53 g, 10,7 mmoles) en dimetilformamida anhidra (15 mL). Se le añaden sucesivamente 3-bromooxetano (2,0 g, 14,6 mmoles) y carbonato de cesio (4,7 g, 14 mmoles). El medio de reacción se calienta durante 8 horas a 130°C en un matraz sellado. Al final de la reacción, el disolvente se evapora en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano que contiene dietilamina y metanol como eluyentes para dar lugar al compuesto esperado.

Etapa B : N-[4-[terc-Butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina

Se agitan 4-[terc-butil(dimetil)silil]oxianilina (1,5 g, 7,2 mmoles) y 4-bromo-1-(oxetan-3-il)pirazol (1,6 g, 7,2 mmoles) en disolución en tetrahidrofurano anhidro (25 mL) durante 3 horas a temperatura ambiente en presencia de terc-butilato de sodio (3,7 mL, disolución 2M en THF) y de cloro(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (101 mg, 0,145 mmoles). El medio de reacción se filtra sobre Celite y se evapora a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano que contiene dietilamina y acetato de etilo como eluyentes para dar lugar al producto esperado.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,76 (s, 1H, pirazol-5'H), 7,40 (s, 1H, pirazol-3'H), 7,34 (br s, 1H, NH), 6,70 (d, 2H, Ar-H), 6,65 (d, 2H, Ar-H), 5,49 (m, 1H, oxetano), 4,89 (d, 4H, oxetano), 0,93 (s, 9H, ^tBu), 0,13 (s, 6H, Me)
IR : ν: C-H: 2.955 cm⁻¹; aromático: 1.505 cm⁻¹; Si-C : 1.237 cm⁻¹

Preparación 27'' : Mezcla de N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-amina y de N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-amina

Etapa A : Mezcla de 4-bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol y de 4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazol

A una suspensión de NaH al 60% en aceite (0,3g ; 7,45 mmoles) en tetrahidrofurano (150 mL) se añade a 10°C 4-bromo-3-metil-1H-pirazol en disolución en 15 mL de tetrahidrofurano gota a gota en 15 minutos. Después de 40 minutos de agitación a

temperatura ambiente, se añade yodometano (0,45 mL ; 7,45 mmoles) gota a gota y el medio de reacción se deja con agitación una noche. Después de la adición de agua, el medio de reacción se evapora y se recoge con diclorometano. La fase orgánica se separa y se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice para proporcionar una mezcla de los compuestos del título (4-bromo-1,3-dimetil-pirazol y 4-bromo-1,5-dimetil-pirazol respectivamente en una relación 4 :6).

4-bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol:

RMN ^1H (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm : 7,41 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H)

4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazol:

RMN ^1H (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm : 7,81 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H)

Etapla B : Mezcla de *N*-(4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-amina y de *N*-(4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-amina

Se procede según la Etapa B de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol por la mezcla de isómeros resultante de la Etapa A. Se obtiene una mezcla de isómeros en una relación 4 :6 (respectivamente *N*-(4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-amina y *N*-(4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-amina).

Preparación 28'' : *N*-[4-[terc-Butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina

Etapla A : 4-Bromo-1-ciclopropil-1H-pirazol

Se disuelve 4-bromo-1H-pirazol (1,76 g, 12 mmoles) en dimetilformamida anhidra (15 mL). Se le añaden sucesivamente bromuro de ciclopropilo (2,9 g, 36 mmoles) y carbonato de cesio (7,8 g, 24 mmoles). El medio de reacción se calienta durante 15 horas a 160°C en un matraz sellado. Al final de la reacción, el disolvente se evapora en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y diclorometano como eluyentes para dar lugar al compuesto esperado.

Etapla B : N-[4-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina

Se agitan 4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxianilina (1,64 g, 7,3 mmoles) y 4-bromo-1-ciclopropil-1H-pirazol (1,4 g, 7,3 mmoles) en disolución en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) durante 3 h a temperatura ambiente en presencia de *terc*-butilato de sodio (3,7 mL, disolución 2M en THF) y de cloro(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (101 mg, 0,146 mmoles). El medio de reacción se filtra sobre Celite y se evapora a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para dar lugar al producto esperado.

- 10 RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,61 (s, 1H, pirazol-5'H), 7,23 (s, 1H, pirazol-3'H), 7,22 (br s, 1H, NH), 6,65 (d, 2H, Ar-H), 6,63 (d, 2H, Ar-H), 3,64 (m, 1H, Cp-H), 1,00 – 0,91 (m, 4H, Cp), 0,93 (s, 9H, ^tBu), 0,12 (s, 6H, Me)
IR : v: C-H: 2.930 cm⁻¹; aromático: 1.504 cm⁻¹; Si-C : 1.237 cm⁻¹

Masa de alta resolución (ESI+) :

- 15 Fórmula bruta : C₁₈H₂₇N₃OSi
[M+H]⁺ calculada : 330,2003
[M+H]⁺ medida : 330,1989

Preparación 29'' : 1,5-Dimetil-4-(fenilamino)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

- 20 Se procede según el protocolo de la Preparación 1'' reemplazando la 4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}anilina utilizada en la Etapa B por la anilina.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 7,19 (s, 1 H), 7,05 (t, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 6,6 (m, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 2,1 (s, 3 H)

Preparación 30'' : 1-Metil-N-fenil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-6-amina

- 25 Se procede según el protocolo de la Etapa B de la Preparación 1'' utilizando anilina y 5-bromo-1-metil-1H-pirrol[2,3-*b*]piridina (obtenida según un protocolo de la bibliografía: *Heterocycles*, 60(4), 865, 2003).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ ppm: 8,1 (d, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,17 (t, 2 H), 6,9 (d, 2 H), 6,7 (t, 1 H), 6,38 (d, 1 H), 3,8 (s, 3 H)

Preparación 31'': *N*-(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-trideuteriometil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina

5 Se procede según el procedimiento de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por la 5-bromo-1-(trideuteriometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (obtenida según un protocolo de la bibliografía *Heterocycles*, 60(4), 865, 2003 reemplazando el yoduro de metilo por el yoduro de metilo trideuterado).

10 RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ ppm: 8,05 (d, 1 H), 7,6 (m+d, 2 H), 7,4 (d, 1 H), 6,85/6,7 (2d, 4 H), 6,3 (d, 1 H), 0,95 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H)

Preparación 32'': 4-({4-[(*terc*-Butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1-trideuteriometil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

Etapas A: 1-Trideuteriometil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

15 Se pone en suspensión NaH (60% en aceite) (2,61 g, 65,2 mmoles) en tetrahidrofurano (110 mL) a 0°C. Se añade 1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (5 g, 54,3 mmoles) gota a gota en 10 minutos. El medio de reacción se recalienta hasta la temperatura ambiente en 30 minutos. Se enfría de nuevo a 0°C y se añade yodometano- d_3 (10,23 g, 70,6 mmoles). La reacción se agita durante 16 h bajo nitrógeno a la temperatura ambiente. El medio de reacción se evapora bajo presión reducida y se añaden acetato de etilo (200 mL) y agua
20 (200 mL). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con disolución salina concentrada (1 x 80 mL), se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes. Las fracciones se combinan y se evaporan en vacío para obtener el compuesto esperado.

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 6,13 (dd, $J = 2,7, 3,9$ Hz, 1 H), 6,75 (dd, $J = 1,5, 4,1$ Hz, 1 H), 6,79 (dd, $J = 1,7, 2,6$ Hz, 1 H)

Etapa B : 4-Bromo-1-trideuteriometil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Se añade *N*-bromosuccinimida (6,68 g, 37,5 mmoles) a una disolución del compuesto de la etapa anterior (4,09 g, 37,5 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (188 mL). La disolución se agita durante 16 h a temperatura ambiente. El residuo se purifica por cromatografía
5 utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el compuesto esperado en la forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 6,75 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H)

Etapa C : 4-({4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1-trideuteriometil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Se deja burbujear nitrógeno durante 5 minutos en una disolución constituida por el compuesto obtenido en la etapa anterior (5,85 g, 31,1 mmoles), 4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]anilina (8 g, 35,8 mmoles), *tert*-butilato de sodio (3,88 g, 40,4 mmoles) y 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (662 mg, 1,56 mmoles) en tolueno (260 mL). Se añade tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,43 g,
15 1,56 mmoles). La mezcla se agita durante 1 h a 70°C bajo nitrógeno. La suspensión se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se filtra sobre Celite. El tapón de Celite se lava con acetato de etilo. El filtrado se lava con agua (3 veces) y con disolución salina concentrada (1 vez). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra en vacío. El producto se purifica dos veces por cromatografía en gel de sílice
20 utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes y por cromatografía en fase inversa utilizando metanol y agua como eluyentes para obtener el compuesto esperado en la forma de un polvo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,17 (s, 6 H), 0,98 (s, 9 H), 4,96 (br. s, 1 H), 6,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 6,64 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 6,70 (br. s, 4 H)

25 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,38, 18,26, 25,83, 34,83, 102,96, 113,69, 113,71, 115,95, 119,58, 120,75, 129,14, 140,10, 148,84

MS (ESI): [M+H]⁺ 331,09

Preparación 33'': 4-({4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1-trideuteriometil-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

Etapas A: 5-Metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

El compuesto se prepara según el protocolo descrito en *Heterocycles* 2011, 82, 1503.

5 **Etapas B: 1-Trideuteriometil-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo**

Se enfría una disolución de 5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (0,30 g, 2,82 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) a 0°C. Se añade NaH (60% en aceite) (0,118 g, 2,96 mmoles) por partes y la mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 minutos. Se añade yodometano-*d*₃ (4,15 mL, 67,2 mmoles) en una única parte y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa. Se diluye con agua (30 mL) y acetato de etilo (15 mL). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae una segunda vez con acetato de etilo (15 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (1 x 50 mL), con disolución salina concentrada y se secan sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y de concentrar bajo presión reducida, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para proporcionar el compuesto esperado en la forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2,25 (s, 3 H), 5,91 (dd, *J* = 3,9, 0,6 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H)

Etapas C: 4-Bromo-1-trideuteriometil-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

20 Una disolución de bromo (0,133 mL, 2,60 moles) en ácido acético (1,5 mL) se añade gota a gota a una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (0,305 g, 2,48 mmoles) en ácido acético (5,5 mL) previamente enfriado a 0°C. La mezcla de reacción se agita y recalienta progresivamente hasta la temperatura ambiente en un periodo de 20 h. La mezcla de reacción se vierte en agua (50 mL) y la mezcla se extrae con diclorometano (2 x 50 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto esperado en la forma de un sólido.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2,24 (s, 3 H), 6,73 (s, 1 H)

Etapa D : 4-({4-[(*terc*-Butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1-trideuteriometil-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

Se purga con nitrógeno una disolución constituida por el compuesto obtenido en la etapa anterior (7,00 g, 34,6 mmoles), 4-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]anilina (8,90 g, 39,8 mmoles), *terc*-butilato de sodio (4,33 g, 45,0 mmoles) y 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,441 g, 1,04 mmoles) en tolueno (70 mL). Se añade tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,951 g, 1,04 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a 65°C hasta que la reacción, seguida por CCM, se completa. El calentamiento se para y la mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente. Se añade agua (200 mL) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución salina concentrada y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes. El producto obtenido se solubiliza en caliente en heptano; se deja precipitar a temperatura ambiente, y a 0°C para proporcionar el producto esperado en forma de cristales.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 0,15 (s, 6 H), 0,96 (s, 9 H), 2,12 (s, 3 H), 4,66 (br. s, 1 H), 6,46 - 6,51 (m, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,64 - 6,69 (m, 2 H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,37, 9,64, 18,26, 25,84, 31,62 - 32,87 (m), 101,14, 114,35, 114,66, 116,33, 120,68, 124,51, 131,17, 141,53, 148,18

MS (ESI): [M+H]⁺345,13

Preparación 34'' : 5-[(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo

Etapa A : 5-Amino-1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo

A una suspensión de 1-metil-5-nitro-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo (2 g ; 13,1 mmoles) en una mezcla de agua (14 mL) y de etanol (120 mL) se añaden HCl al 37% (170 µL) y limadura de hierro (5,1 g ; 91 mmoles). El medio de reacción se calienta durante 5 h a 50°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra. El filtrado se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyentes para dar lugar al compuesto esperado en

la forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 5,8 (s, 1 H), 5,7 (m, 2 H), 3,6 (s, 3 H)

Etapas B : **5-[(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo**

- 5 Se procede según el protocolo de la Etapa B de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol por el (4-bromofenoxi)-(terc-butil)dimetil-silano y la 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}anilina por el compuesto resultante de la Etapa A.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 8,15 (s, 1 H), 6,9 (d, 2 H), 6,75 (d, 2 H), 6,45 (s, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H)

- 10 **Preparación 35'' :** **4-[(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-5-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 33'' reemplazando en la Etapa B el yodometano- d_3 por el hidrocloreuro de 2-(cloroetil)morfolina.

- 15 RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 6,85 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,6 (d, 2 H), 6,5 (d, 2 H), 4,1 (t, 2 H), 3,55 (t, 4 H), 2,6 (t, 2 H), 2,4 (t, 4 H), 2,1 (s, 3 H), 0,9 (s, 9 H), 0,1 (s, 6 H)

Preparación 36'' : **N-(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]pirimidin-5-amina**

Etapas A : **4-[2-(5-Bromopirimidin-2-il)oxietil]morfolina**

- 20 Se enfría NaH (1,0 g, 25,0 mmoles, 60% en aceite) en suspensión en tetrahidrofurano anhidro a 0°C en un baño de hielo bajo argón y se añade gota a gota 2-morfolinoetanol (2,7 g, 20,7 mmoles). El baño de hielo se retira y la suspensión se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, se añade 5-bromo-2-cloro-pirimidina (4,0 g, 20,7 mmoles) a temperatura ambiente y la reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añade una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y de agua (10 mL) al
- 25 medio de reacción; el pH se ajusta a 9 por adición de una disolución acuosa saturada de

NaHCO₃. Esta disolución se extrae 3 veces con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con disolución salina concentrada, se seca sobre MgSO₄, y se evapora a sequedad. El compuesto esperado precipita por adición de éter de petróleo.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 8,75 (s, 2 H), 4,4 (t, 2 H), 3,55 (t, 4 H), 2,7 (t, 2 H),
2,45 (t, 4 H)

IR (ATR) cm⁻¹ : 1.562 ν >C=C< y C=N, 787 ν -C-H Ar

Etapas B : *N*-(4-((*terc*-Butil(dimetil)silil)oxi)fenil)-2-[2-(*morfolin*-4-il)etoxi]pirimidin-5-amina

Se procede según el protocolo de la Etapa B de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol por el compuesto resultante de la Etapa A.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 8,3 (s, 2 H), 7,8 (s, 1 H), 6,9/6,75 (2d, 4 H), 4,35 (t, 2 H), 3,55 (t, 4 H), 2,7 (t, 2 H), 2,45 (t, 4 H), 0,95 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H)

IR (ATR) cm⁻¹ : 3.300 ν -NH, 1.506 ν -NH, 837 ν -Si-Me, 837 y 778 ν -CH Ar

Preparación 37'' : 4-((4-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)fenil)amino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

Etapas A : 4-metil-*N*-(*prop*-2-en-1-il)benceno-1-sulfonamida

Se añade alilamina (10,6 mL, 0,14 moles) durante un periodo de 4 minutos a una disolución de cloruro de tosilo (25,1 g, 0,13 moles) en diclorometano (250 mL) enfriado en un baño de hielo. Se añade trietilamina (24 mL, 0,18 moles) y la disolución se agita a la temperatura ambiente durante 1,25 h. Se añade una disolución acuosa de HCl 3 N (60 mL) y las fases se separan. La fase orgánica se lava con otro volumen de disolución acuosa de HCl 3 N (60 mL), y con una disolución acuosa 5% de bicarbonato de sodio (60 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para obtener el compuesto esperado en la forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2,43 (s, 3 H), 3,54 - 3,63 (m, 2 H), 4,50 (ls, 1 H), 5,05 - 5,22 (m, 2 H), 5,66 - 5,79 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H)

Etapas B : 4-Metil-N-(2-metilprop-2-en-1-il)-N-(prop-2-en-1-il)benceno-1-sulfonamida

5 Se añade 3-cloro-2-metilpropeno (20 mL, 0,20 moles) durante un periodo de 5 minutos a una suspensión de 4-metil-N-(prop-2-en-1-il)benceno-1-sulfonamida (27,9 g, 0,13 moles) y de carbonato de potasio (28,1 g, 0,20 moles) en *N,N*-dimetilformamida (200 mL) enfriada en un baño de hielo. Al cabo de 20 minutos, la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión se concentra a sequedad. El residuo se
10 recoge con acetato de etilo (250 mL) y con agua (110 mL). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de HCl 3 N (50 mL), con agua (3 x 50 mL), una disolución acuosa al 5% de bicarbonato de potasio (50 mL) y finalmente con disolución salina concentrada (50 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra para obtener el
15 compuesto esperado en la forma de un aceite.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1,69 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 3,70 (s, 2H), 3,75 - 3,79 (m, 2 H), 4,87 (d, $J = 25,1$ Hz, 1 H), 5,04 - 5,09 (m, 1 H), 5,09 - 5,12 (m, 1 H), 5,45 - 5,59 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H)

Etapas C : 3-Metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-1H-pirrol

20 Una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (15,2 g, 57,3 μmoles) en tolueno (550 mL) se calienta a 80°C en presencia de (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina) rutenio (catalizador de Grubbs, 2ª generación) (150 mg, 0,18 μmoles) durante 1 h. Después, se añade 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (16,1 g, 70,9 μmoles) en una parte y la disolución se calienta
25 a 80°C durante 24 h. La disolución se filtra sobre Celite y el filtrado se concentra en vacío. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el compuesto esperado en la forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,02 (d, $J = 1,0$ Hz, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 6,09 - 6,13 (m, 1H), 6,85 - 6,90 (m, 1 H), 7,03 - 7,07 (m, 1 H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H)

Etapa D : 3-Metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

- 5 Se añade cloruro de aluminio (19,4 g, 0,15 moles) de una sola tirada a una disolución de 3-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-1H-pirrol (13,0 g, 55,3 mmoles) en 1,2-dicloroetano (230 mL) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos de agitación, se añade bromuro cianico (11,11 g, 0,10 moles) por partes durante un periodo de 20 minutos. Después de 4,5 h, se añade una cantidad suplementaria de bromuro cianico (1,94 g, 18,3 mmoles).
- 10 Después de 17 h de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte lentamente en una mezcla de diclorometano (300 mL) y de agua (600 mL) enfriada a 0°C . La mezcla resultante se agita durante 1 h. A continuación, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x 150 mL) y disolución salina concentrada (150 mL). La fase orgánica se seca
- 15 sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra en vacío para obtener el compuesto esperado en la forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2,18 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 6,17 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,39 (m, 3 H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H)

Etapa E : 4-Bromo-3-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

- 20 Se añade *N*-bromosuccinimida (12,0 g, 67,4 mmoles) de una sola tirada a una suspensión de 3-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (14,45 g, 55,6 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (60 mL) a la temperatura ambiente. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 29 h y se enfría en un baño de hielo. Se añaden una disolución acuosa saturada de bisulfito de sodio (90 mL), agua (90 mL) y acetato de etilo
- 25 (250 mL). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 70 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa 5% de bicarbonato de potasio (90 mL), agua (3 x 90 mL), y disolución salina concentrada (3 x 90 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra en vacío. El producto bruto se

purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando tolueno y heptano como eluyentes para obtener el compuesto esperado en la forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,13 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H)

5 **Etapa F: 4-Bromo-1,3-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo**

Se añade hidróxido de potasio (3,65 g, 65,1 mmoles) de una sola tirada a una suspensión de 4-bromo-3-metil-1-(4-metilbencenosulfonyl)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (4,66 g, 13,7 mmoles) en metanol (95 mL) enfriada con un baño de hielo. Después de 15 minutos, la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 17 h. El metanol se evapora a sequedad. El resto de evaporación se recoge con MTBE (25 mL) y se lava con agua (25 mL). La fase acuosa se extrae con MTBE (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran en vacío. El residuo obtenido se solubiliza en tetrahidrofurano (50 mL) y la disolución se enfría con un baño de hielo. Se añade NaH (60% en aceite) (1,02 g, 25,5 mmoles). Después de 10 minutos, se añade igualmente yodometano (2,4 mL, 38,6 mmoles). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1,5 h. El tetrahidrofurano se evapora a sequedad. El residuo se recoge con diclorometano y se lava con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran en vacío para obtener el compuesto esperado en la forma de un sólido.

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,16 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 6,74 (s, 1 H)

Etapa G: 4-({4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1,3-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Se solubilizan 4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (2,03 g, 10,2 mmoles) y 4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]anilina (3,41 g, 15,3 mmoles) en tolueno (40 mL). La disolución se desgasea con nitrógeno durante 10 minutos. Se añaden *tert*-butilato de sodio (1,18 g, 12,2 mmoles), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (0,17 g, 0,41 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,187 g, 0,2 mmoles). La mezcla se calienta a 100°C durante 30 minutos y se enfría hasta la temperatura ambiente. Se añaden agua (50 mL) y

Celite (6 g). La suspensión se filtra sobre Celite y el filtrado se diluye con MTBE. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con MTBE (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se filtran. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes seguido de una cromatografía en fase inversa utilizando metanol y agua como eluyentes. El producto obtenido se liofiliza para suministrar el compuesto esperado en la forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,15 (s, 6 H), 0,98 (s, 9 H), 2,05 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 4,69 (br. s, 1 H), 6,55 - 6,57 (m, 2 H), 6,64 - 6,69 (m, 3 H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,37, 9,42, 18,27, 25,84, 35,50, 102,59, 113,77, 115,13, 120,72, 121,91, 126,77, 126,94, 140,98, 148,39

Preparación 38'' : 4-[(4-{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi)fenil]amino]-1-etil-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

Se procede según el procedimiento de la Preparación 33'' reemplazando en la Etapa B el yodometano-*d*₃ por yodoetano.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-*d*₆) δ ppm: 6,85 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,6/6,5 (2d, 4 H), 4 (cuad, 2 H), 2,1 (s, 3 H), 1,3 (s, 3 H), 0,9 (s, 9 H), 0,1 (s, 6 H)

Preparación 39'' : *N*-[4-{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxifenil]-2-etoxi-pirimidin-5-amina

Etapa A : 5-Bromo-2-etoxi-pirimidina

Se disuelve 5-bromo-2-cloro-pirimidina (5,0 g, 25 mmoles) en etanol (55 mL) y se añade por partes etilato de sodio (1,81 g, 26,6 mmoles). El medio de reacción se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. Cuando la reacción se completa, el disolvente se evapora, se añade agua (200 mL) y el medio de reacción se extrae con diclorometano (2x 100mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, y se evapora a sequedad para dar lugar a la 5-bromo-2-etoxi-pirimidina.

Etapa B : *N*-[4-{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxifenil]-2-etoxi-pirimidin-5-amina

Se agitan 4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxianilina (1,8 g, 8 mmoles) y 5-bromo-2-etoxipirimidina (1,6 g, 8 mmoles) en disolución en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) durante 1 h a temperatura ambiente en presencia de *terc*-butilato de sodio (4 mL, disolución 2M en THF) y de cloro(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)-fenil]paladio(II) (111 mg, 0,16 mmoles). El medio de reacción se filtra sobre Celite y se evapora a sequedad. El residuo se tritura en heptano para obtener el compuesto esperado después de filtrar.

RMN ^1H (500 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 8,31 (s, 2H, pirimidina-H), 7,80 (s, 1H, NH), 6,73 (d, 2H, Ar-H), 6,68 (d, 2H, Ar-H), 4,26 (q, 2H, CH_2CH_3), 1,31 (t, 3H, CH_2CH_3), 0,94 (s, 9H, ^tBu), 0,15 (s, 6H, Me)

IR : v: aromático: 1.504 cm^{-1} ; Si-C : 1.247 cm^{-1} ; C-O-C: 1.057 cm^{-1}

Preparación 40'' : Carbonato de *terc*-butilo y de 6-[(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)amino]piridin-3-ilo

Etapa A : Carbonato de 6-bromopiridin-3-ilo y de *terc*-butilo

A una disolución de 5 g de 6-bromopiridin-3-ol (28,7 mmoles) y de 7,53 g de dicarbonato de di-*terc*-butilo (34,5 mmoles) en 50 mL de tetrahidrofurano, se añaden 0,18 g de 4-dimetilaminopiridina (1,4 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 h y se concentra. El residuo obtenido se disuelve en una mezcla de éter etílico y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se separa, se seca sobre MgSO_4 y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en forma de un sólido que se utiliza en la etapa siguiente sin más purificación.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 8,4 (s, 1 H), 7,71 (s, 2 H), 1,5 (s, 9 H)

Etapa B : Carbonato de *terc*-butilo y de 6-[(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)amino]piridin-3-ilo

A una disolución de 2,79 g del compuesto obtenido en la Etapa A (10,2 mmoles) en 15 mL de tolueno y 15 mL de tetrahidrofurano, se añaden 1,18 g de *terc*-butilato de sodio (12,2 mmoles) y el conjunto se agita bajo argón durante 15 minutos. Se añaden 0,35 g de

catalizador de paladio (0,5 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se filtra. El filtrado se concentra y se recoge en una mezcla de diclorometano y de agua. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyentes. El residuo se recoge en un mínimo de éter isopropílico. El sólido obtenido se filtra, se lava con éter y se seca. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido, que se utiliza para lo siguiente sin más purificación.

RMN ^1H (400 MHz, dmso-d_6) δ ppm: 9 (s, 1 H), 8,35 (df, 1 H), 8,3 (df, 1 H), 8 (df, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,45 (df, 1 H), 6,8 (d, 1 H), 6,4 (df, 1 H), 3,8 (s, 3 H), 1,5 (s, 9 H)

Preparación 41'' : 3-[4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxianilino]benzonitrilo

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por el 3-bromobenzonitrilo.

RMN ^1H (400 MHz, dmso-d_6) δ ppm: 8,3 (s, 1 H), 7,3 (t, 1 H), 7,2/7,1 (2 dd, 2 H), 7,15 (t, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 6,8 (d, 2 H), 0,95 (s, 9 H), 0,2 (s, 6 H)

Preparación 42'' : 4-[4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxianilino]tiofeno-2-carbonitrilo

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por el 4-bromotiofeno-2-carbonitrilo.

RMN ^1H (400 MHz, dmso-d_6) δ ppm: 8,35 (s, 1 H), 7,59 (df, 1 H), 7,08 (df, 1 H), 6,95 (d, 2 H), 6,75 (d, 2 H), 0,94 (s, 9 H), 0,16 (s, 6 H)

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 hidroxil del 4-anilino-fenol descrita en la Preparación 2'' puede aplicarse a diversas aminas secundarias NHR_3R_4 (tales como se han definido anteriormente), que contienen una o varias funciones hidroxil, cuando

éstas están disponibles comercialmente. Alternativamente, las aminas secundarias que contienen al menos un sustituyente hidroxilo pueden sintetizarse directamente en una forma protegida, es decir, a partir de reactivos cuya función hidroxilo se ha protegido previamente. Entre los grupos protectores, son particularmente preferidos el *terc*-butil(dimetil)sililoxi y el benciloxi.

Entre las aminas NHR_3R_4 que contienen un sustituyente hidroxilo 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-metil-anilino)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-1*H*-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, 4-(metilamino)fenol.

5 La o las funciones hidroxilo 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.

Preparación I : [2-(3-Yodo-4-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)etil]carbamato de *tert*-butilo

10 **Etapa A :** *Ácido 4-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil]benzoico*

Se disuelve dicarbonato de *tert*-butilo (1,64 g ; 7,5 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) y la disolución se añade a una disolución bien agitada de ácido 4-(2-aminoetil)benzoico (1,0 g ; 5 mmoles) en una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (25 mL) y de 1,4-dioxano (10 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El 1,4-dioxano se
15 elimina por evaporación en vacío y se añade al residuo acetato de etilo (200 mL). El pH de la fase acuosa se ajusta a 1,5 mediante una disolución acuosa de HCl 2 M. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan hasta un volumen de 10 mL. Se añade heptano al residuo y el precipitado sólido se filtra para dar lugar al
20 compuesto del título.

¹H-RMN (500 MHz, dmso-d₆, 300K): 12,81 (br s, 1H, COOH), 7,85 (m, 2H, Ar-2' y 6'H), 7,31 (m, 2H, Ar-3' y 5'H), 6,91 y 6,51 (2x br s, 1H, NH), 3,16 (m, 2H, CH₂), 2,75 (t, 2H, CH₂), 1,35 y 1,31 (2 x br s, 9H, Bu^t); ¹³C-RMN (125 MHz, dmso-d₆, 300 K): 167,8 (q), 156,0 (CH), 145,3 (q), 129,8 (2 x CH), 129,3 (2 x CH), 129,1 (q), 78,0 (q), 41,5 (CH₂),
25 35,9 (CH₂), 28,7 (CH₃)

Etapa B : *Ácido 4-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil]-2-yodo-benzoico*

El compuesto de la etapa anterior (0,88 g ; 3,31 mmoles), diacetato de yodobenceno (1,07 g ; 3,31 mmoles), yoduro de tetrabutylamonio (1,22 g ; 3,31 mmoles), yodo (0,84 g ;

3,31 mmoles) y diacetoxipaladio (0,04 g ; 0,165 mmoles) se disuelven en 1,2-dicloroetano (8 mL), y la mezcla se calienta en un reactor con microondas a 80 °C durante 90 minutos. La mezcla enfriada se reparte entre una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ (30 mL) y el disolvente de origen. La fase orgánica se separa y el residuo acuoso se extrae con dietiléter (2 x 15 mL). El pH de la disolución acuosa resultante se ajusta a 2 con una disolución acuosa de HCl 2 M y el producto se extrae con acetato de etilo (2 x 75 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice para proporcionar la mezcla de regioisómeros que se separan por HPLC preparativa utilizando agua-TFA y acetonitrilo como eluyentes. El pH de las fracciones apropiadas combinadas se ajusta a 5 con NaHCO₃ y el acetonitrilo se evapora bajo presión reducida. El precipitado se recupera por filtración y se seca para dar lugar al compuesto del título.

RMN-¹H (500 MHz, dmsó-d₆, 300K) : 13,16 (s ancho, 1H, COOH), 7,81 (s, 1H, Ar-3'H), 7,66 (d, 1H, Ar-6'H), 7,29 (d, 1H, Ar-5'H), 6,89 (t, 1H, NH), 3,14 (t, 1H, CH₂), 2,69 (t, 1H, CH₂), 1,35 (s, 9H, Boc)

Etapa C: [2-(3-Yodo-4-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil} fenil)etil]carbamato de terc-butilo

El compuesto de la etapa anterior (0,714 g ; 1,82 mmoles), TBTU (0,73 g ; 2,28 mmoles), N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (0,94 mL ; 5,46 mmoles) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (22 mg) se agitan en diclorometano (20 mL) durante 5 minutos y se añade (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,282 g ; 1,92 mmoles) (véase la Preparación 1'). La mezcla se agita durante tres horas suplementarias. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano (150 mL), se lava con agua (25 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para dar lugar al compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₂₄H₂₉IN₂O₃

[M+H]⁺ calculada : 521,1303

[M+H]⁺ medida : 521,1282

IR : ν : C-H: 2.931 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1.706, 1.627 cm^{-1} ; amida: 1.505 cm^{-1} ; C-O-C: 1.248, 1.166 cm^{-1}

Preparación II : (4-Yodo-3-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)bencil)carbamato de *terc*-butilo

5 **Etapa A : Ácido 2-yodo-5-metil-benzoico**

Se disuelven ácido 3-metilbenzoico (6,12 g ; 45 mmoles), diacetato de yodobenceno (14,49 g ; 45 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (16,62 g, 45 mmoles), yodo (11,43 g ; 45 mmoles) y diacetoxipaladio (0,5 g ; 2,2 mmoles) en 1,2-dicloroetano y la mezcla se calienta en un tubo sellado a 85°C durante 1 hora y 45 minutos. La disolución enfriada se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes, para dar lugar al compuesto del título.

Etapa B : 2-Yodo-5-metil-benzoato de metilo

El compuesto de la etapa anterior (6,25 g, 23,9 mmoles) se disuelve en metanol anhidro (100 mL), y se añade gota a gota SOCl_2 (3,6 mL, 49 mmoles) a la disolución bien agitada. La disolución se calienta a reflujo durante 18 horas y se evapora hasta un volumen de 25 mL que se vierte en hielo machacado (100 g). La mezcla resultante se extrae con dietiléter (2 x 75 mL). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , con disolución salina concentrada, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a sequedad para dar lugar al compuesto del título.

20 **Etapa C : 5-(Bromometil)-2-yodo-benzoato de metilo**

El compuesto de la etapa anterior (5,7 g ; 20,7 mmoles), *N*-bromo-succinimida (3,67 g ; 20,7 mmoles) y dibenzoilperóxido (0,24 g ; 1 mmol) se disuelven en tetracloruro de carbono (40 mL) y se calientan a reflujo durante 5 horas. A continuación, se añade una nueva parte de *N*-bromosuccinimida (1,0 g ; 5,6 mmoles) y de dibenzoilperóxido (0,05 g ; 0,2 mmoles) y el calentamiento continúa durante 4 horas suplementarias. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente. Las partes insolubles se retiran por

filtración y el filtrado concentrado se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes, para dar lugar al compuesto del título.

Etapa D : 5-(Aminometil)-2-yodo-benzoato de metilo

5 El compuesto de la etapa anterior (0,53 g ; 1,5 mmoles) se disuelve en amoniaco metanólico 7 M (20 mL) y se deja con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se evapora a sequedad para dar lugar al compuesto del título que se ha utilizado en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa E : Ácido 5-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-2-yodo-benzoico

10 Se disolvió hidrobromuro de 5-(aminometil)-2-yodo-benzoato de metilo (0,56 g ; 1,5 mmoles) en piridina (10 mL), se añade dicarbonato de di-terc-butilo (0,80 g ; 3,6 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se evapora a sequedad. El residuo se redissuelve en metanol (10 mL), y se añaden una disolución acuosa de NaOH 2 M (3 mL) y 2 mL de agua. La disolución resultante se agita durante 2 horas a 50 °C, se diluye con agua (20 mL) y el metanol se evapora bajo presión reducida.
15 El pH de la disolución acuosa resultante se ajusta a 3 mediante disolución acuosa de HCl 2 M y el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución salina concentrada, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a sequedad. El producto bruto se tritura con DCM. El sólido formado se recupera por filtración para dar lugar al compuesto del título.

20 **RMN-¹H (500 MHz, dmsó-d₆, 300K) :** 13,24 (s ancho, 1H, COOH), 7,91 (d, 1H, Ar-3'H), 7,58 (d, 1H, Ar-6'H), 7,47 (t, 1H, NH), 7,09 (d, 1H, (Ar-5'H), 4,09 (d, 2H, CH₂), 1,38 (s, 9H, Boc) ; **RMN-¹³C (125 MHz, dmsó-d₆, 300K) :** 168,6 (q), 156,3 (q), 141,1 (q), 140,9 (CH), 137,1 (q), 131,6 (CH), 129,1 (CH), 92,2 (q), 78,5 (q), 28,7 (CH₃)

25 **Etapa F : (4-Yodo-3-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}bencil)carbamato de terc-butilo**

El compuesto de la etapa anterior (1,62 g ; 4,3 mmoles), TBTU (2,76 g ; 8,59 mmoles), N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (1,48 mL ; 8,59 mmoles) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (10 mg) se dejan con agitación en DCM (50 mL) durante 5 minutos, se añade (3R)-3-metil-

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,76 g ; 5,15 mmoles) (véase la Preparación 1') y la mezcla se agita durante 15 minutos suplementarios. Las partes insolubles se retiran por filtración y el filtrado concentrado se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes, para dar lugar al compuesto del título.

5 **Preparación III :** **(3-Bromo-4-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)bencil)carbamato de *terc*-butilo**

EtapA A : ***4-(Aminometil)-2-bromo-benzoato de metilo***

Una disolución de 2-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (4,57 g ; 14,84 mmoles) en 50 mL de metanol se añade gota a gota a una disolución bien agitada de amoniaco en metanol (7 M ; 315 mL) a temperatura ambiente y la disolución se agita durante 3 horas. Todos los disolventes se evaporan y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes, para dar lugar al compuesto del título.

EtapA B : ***Ácido 2-bromo-4-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]benzoico***

15 El compuesto de la etapa anterior (4,04 g ; 16,6 mmoles) se disuelve en piridina (55 mL), se añade dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,43 g ; 24,9 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se evapora a sequedad. El residuo se redissuelve en metanol (100 mL), y se añade una disolución acuosa de NaOH 1 M (54 mL). La disolución resultante se agita durante 1,5 horas a 50 °C y se deja enfriar hasta temperatura ambiente. El pH de la disolución se ajusta a 7 mediante una disolución acuosa de HCl 2 M y el metanol se evapora bajo presión reducida. La disolución acuosa resultante se diluye con agua (50 mL) y el pH se ajusta a 3 mediante una disolución acuosa de HCl 2 M. El producto se extrae con diclorometano (2 x 100 mL). La fase orgánica se lava con disolución salina concentrada, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a sequedad para dar lugar al compuesto del título que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación.

IR : ν : N-H: 3.359 cm⁻¹; C-H: 2.983 cm⁻¹; >C=O: 1.685, 1.603 cm⁻¹; amida: 1.519 cm⁻¹; C-O-C: 1.248, 1.162, 1.057 cm⁻¹

Etapa C: (3-bromo-4-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil} bencil)carbamato de terc-butilo

El compuesto de la etapa anterior (3,7 g ; 11,2 mmoles), TBTU (7,19 g ; 22,4 mmoles), *N*-etil-*N*-isopropil-propan-2-amina (3,86 mL ; 22,4 mmoles) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (48 mg) se agitan en diclorometano (100 mL) durante 5 minutos, se añade (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,98 g, 13,44 mmoles) (véase la Preparación 1') y la mezcla se agita durante 1 hora suplementaria. Las partes insolubles se retiran por filtración y el filtrado concentrado se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes, para dar lugar al compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula empírica: C₂₃H₂₇BrN₂O₃

[M+H]⁺ calculada : 459,1285

[M+H]⁺ medida : 459,1282

RMN-¹H (500 MHz, dmsó-d₆, 300K, presencia de rotámeros de amida): 7,66-6,87 (m, 7H, aromático), 5,34 y 4,12 (d, 2H, CH₂-isoquinolina), 5,02 y 4,97 y 3,87 y 3,83 (m, 1H, CH₂-isoquinolina), 4,17 (d, 2H, CH₂-bencilo), 3,18-2,48 (m, 1H, CH₂-isoquinolina), 1,16 y 1,14 y 1,10 y 0,98 (d, 3H, isoquinolina CH₃), 1,31 y 1,41 (s, 9H, Boc).

Ejemplo 1. 5-(5-Cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Etapa A: 5-(5-Cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una disolución de 1,4 g de compuesto obtenido en la Preparación 1 (4,35 mmoles) en 50 mL de diclorometano, se añaden sucesivamente 0,7 g del compuesto obtenido en la Preparación 1' (4,79 mmoles), 0,7 g de HOBt (5,22 mmoles), 0,81 g de EDC (5,22 mmoles) y 1,6 mL de trietilamina (21,7 mmoles). El conjunto se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después, el medio de reacción se diluye con diclorometano y se lava 3 veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca

sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes).

RMN^1H : δ (500 MHz ; dmso-d_6 ; 300K) : 7,6-7,3(m, 3H, H aromáticos, 4-clorofenilo); 7,2-6,85 (m, 4H, H aromáticos, tetrahydroisoquinolina); 6,45-6,3 (m, 1H, H pirrol); 5,0-4,8-3,8 (m, 1H, H alifático, tetrahydroisoquinolina); 5,3-3,75 (dd, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina); 4,2-4,0 (m, 2H, OCH_2CH_3) ; 3,25 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N-pirrol}$); 3,0-2,2 (m, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina); 2,5 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-pirrol}$) ; 1,25 (t, 3H, OCH_2CH_3); 1,05 (d, 3H, tetrahydroisoquinolina- CH_3)

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1.693 cm^{-1} éster ; ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1.625 cm^{-1} amida

10 **Etapa B:** *Ácido 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico*

A una disolución de 1,7 g del compuesto obtenido en la Etapa A (3,77 mmoles) en 5 mL de dioxano, se añaden 0,317 g de LiOH (7,5 mmoles) en disolución en 5 mL de agua. El conjunto se calienta en un aparato microondas durante 4 h a 100°C (potencia 140 W). El medio de reacción se filtra y se concentra a sequedad. El residuo así obtenido se recoge en diclorometano (50 mL) y se le añade una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . La fase orgánica se lava con agua, con disolución salina concentrada, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido y se utiliza directamente para la etapa siguiente.

20 RMN^1H : δ (500 MHz ; dmso-d_6 ; 300K) : 11,05 (ancho s, 1H, COOH), 7,5-7,2 (m, 3H, H aromáticos, 4-Clorofenilo); 7,2-6,9 (m, 4H, H aromáticos, tetrahydroisoquinolina); 6,45-6,2 (m, 1H, H alifático, H pirrol); 5,3-3,75 (dd, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina); 5,0-4,8-3,8 (m, 1H, H alifático, tetrahydroisoquinolina); 3,5-3,2 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N-pirrol}$); 3,0-2,1 (H alifáticos, $\text{CH}_3\text{-tetraisoquinolina}$); 2,5-2,4-1,98 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-pirrol}$); 1,05-0,52 (m, 3H, H alifáticos, $\text{CH}_3\text{-tetraisoquinolina}$)

25 IR : ν : $-\text{OH}$: $3.500\text{-}2.000\text{ cm}^{-1}$ ácido carboxílico ; ν : $>\text{C}=\text{O}$: $1.699 + 1.658\text{ cm}^{-1}$ ácido carboxílico ; ν : $>\text{C}=\text{N}$: 1.625 cm^{-1} amida

Etapa C: *N-(4-[(terc-Butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-*

dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

A una disolución de 0,65 g del compuesto obtenido en la Etapa B (1,54 mmoles) en 15 mL de diclorometano se añaden, gota a gota, 0,244 mL de 1-cloro-*N,N*,2-trimetil-prop-1-en-1-amina. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se añaden 0,56 g del compuesto de la Preparación 1'' (1,84 mmoles), 10 mL de dicloroetano y 0,376 g de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (3,07 mmoles). El conjunto se agita a 110°C durante una noche. El medio de reacción se concentra, se pone en disolución en diclorometano y se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite y se utiliza directamente para la etapa siguiente.

Etapa D: 5-(5-Cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

A una disolución de 0,8 g del compuesto obtenido en la Etapa C (1,03 mmoles) en 2 mL de metanol, se añaden 1,55 mL de una disolución metanólica de hidróxido de potasio 1M (1,55 mmoles). 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 acuosa de HCl 1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y disolución salina concentrada hasta la neutralidad. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes. El sólido así obtenido se disuelve en una mezcla agua / acetonitrilo hasta la solubilización total, se filtra y se liofiliza.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=68,74:68,25; %H=5,43:5,69; %N=11,79:11,66; %Cl=5,97:5,95

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₃₄H₃₂ClN₅O₃

[M+H]⁺ calculada : 594,2266

[M+H]⁺ medida : 594,2289

Ejemplo 2. 5-(2-[(3S)-3-(Aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-metil-N,N-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida

Etapla A: *5-(2-[(3S)-2-[4-(Difenilcarbamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]benzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil}carbamato de terc-butilo*

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 2 y el [(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]carbamato de terc-butilo (véase la Preparación 2') en la Etapa A, así como la N-fenilnilina en la Etapa C.

Etapla B: *5-(2-[(3S)-3-(Aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-metil-N,N-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida*

Una disolución del derivado NH-Boc de la Etapa A en diclorometano se pone a 0°C. Se le añaden, gota a gota, 10 equivalentes molares de ácido trifluoroacético. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 4 h hasta la desaparición total del producto de partida. El medio de reacción se concentra a sequedad, se recoge y co-evapora 2 veces con tolueno, se recoge con una mezcla acetónitrilo/H₂O y finalmente se liofiliza. El producto del título se obtiene después de una etapa de neutralización.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=77,75;77,27; %H=5,97;5,73; %N=10,36;10,44

Ejemplo 3. *5-(5-Cloro-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida*

Etapla A: *5-[(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil){[5-(5-cloro-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]carbonil}amino]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo*

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 3 y la (3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (véase la Preparación 4') en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 3'' en la Etapa C.

Etapla B: *5-(5-Cloro-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-*

2(1H-il)carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

A una disolución de 455 mg (0,49 mmoles) del producto obtenido en la Etapa A en 5 mL de metanol, se añaden 135 mg (2,5 mmoles) de KOH. Después de 3 h de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra, se trata con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para proporcionar el producto esperado en la forma de una espuma.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=70,72:68,54; %H=5,79:5,37; %N=11,78:11,41; %Cl=4,97:4,79

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₂H₄₁ClN₆O₃

[M+H]⁺ calculada : 713,3007

[M+H]⁺ medida : 713,2973

Ejemplo 4. N-(4-Hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-1-metil-5-(6-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 3 utilizando el compuesto de la Preparación 4 en la Etapa A.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=71,45:69,32; %H=5,86:5,22; %N=11,63:11,08

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₃H₄₂N₆O₅

[M+H]⁺ calculada : 723,3295

[M+H]⁺ medida : 723,3262

Salvo mención contraria, los compuestos de los Ejemplos siguientes se sintetizan

según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando en la Etapa A : (i) el ácido apropiado obtenido según una de las Preparaciones 1 a 32 y (ii) el derivado de tetrahidroisoquinolina apropiado obtenido según una de las Preparaciones 1' a 9', así como en la Etapa C : (iii) la amina NHR_3R_4 adecuada (una lista no exhaustiva se propone en las Preparaciones 1'' a 42''). Los compuestos así obtenidos se someten opcionalmente a una etapa de salificación en presencia de HCl en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el hidrocloreto del compuesto esperado.

Ejemplo 5. Hidrocloreto de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=64,54:64,9; %H=5,67:5,49; %N=10,5:10,4; %Cl=13,29:12,52; %Cl-=8,86:7,39

Ejemplo 6. 5-(5-Cloro-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-etil-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{ClN}_6\text{O}_3$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada : 741,3320

$[\text{M}+\text{H}]^+$ medida : 741,3326

Ejemplo 7. 5-(5-Cloro-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-ciclopropil-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $\text{C}_{45}\text{H}_{45}\text{ClN}_6\text{O}_3$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada : 753,3320

$[\text{M}+\text{H}]^+$ medida : 753,3306

Ejemplo 8. 5-(5-Cloro-2-[[*(3S)*-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(propan-2-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

5 Fórmula bruta : C₄₅H₄₇ClN₆O₃

[M+H]⁺ calculada : 755,3476

[M+H]⁺ medida : 755,3466

Ejemplo 9. Hidrocloruro de *N*-(4-Hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,26:65,8; %H=5,73:5,47; %N=10,38:10,48; %Cl=8,76:8,46; %Cl=8,76:8,02

Ejemplo 10. Hidrocloruro de 5-(5-fluoro-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=69,11:68,56; %H=5,8:5,31; %N=8,06:8,13; %Cl=5,1:4,68

Ejemplo 11. Hidrocloruro de 5-(5-fluoro-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-(3-hidroxipropil)-2-metil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Etapas A: 1-[3-(Benciloxi)propil]-5-(5-fluoro-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 10 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el

compuesto de la Preparación 2'' en la Etapa C.

Etapa B: Hidrocloruro de 5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-(3-hidroxipropil)-2-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

- 5 El compuesto de la Etapa A se somete a una reacción de desprotección según un protocolo análogo al descrito en la Etapa B del Ejemplo 23.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=68,24:67,96; %H=6,5:7,9; %N=7,58:7,61; %Cl=4,8:4,75

Masa de alta resolución (ESI+):

10 Fórmula bruta : C₄₂H₄₃FN₄O₅

[M+H]⁺ calculada : 703,3296

[M+H]⁺ medida : 703,33294

Ejemplo 12. Hidrocloruro de 5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

15

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=67,33:67,39; %H=5,65:5,18; %N=11,22:11,52; %Cl=4,73:3,82

Ejemplo 13. Hidrocloruro de N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

20

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=66,97:66,72; %H=5,62:5,21; %N=7,44:7,59; %Cl=4,71:4,54

Ejemplo 14. Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-indazol-5-il)-5-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

25

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=66,62:66,59; %H=5,59:4,67; %N=10,84:10,85; %Cl=4,57:4,24

Ejemplo 15. Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=68,28:67,07; %H=5,73:5,09; %N=7,77:7,75; %Cl=4,92:5,71

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₄₁H₄₀N₄O₆

[M+H]⁺ calculada : 685,3026

[M+H]⁺ medida : 685,3033

Ejemplo 16. Hidrocloruro de *N*-(3-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=66,62:66,11; %H=5,45:5,2; %N=7,58:7,89; %Cl=4,8:5,59

Ejemplo 17. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=67,51:66,91; %H=5,66:5,05; %N=7,87:7,88; %Cl=4,98:5,75

Ejemplo 18. Hidrocloruro de 1-(2-hidroxietil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-{{(3*S*)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Etapla A: 1-[2-(Benciloxi)etil]-N-[4-(benciloxi)fenil]-2-metil-5-(6-{{(3S)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 9 y la (3S)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (véase la Preparación 5') en la Etapa A, así como la 4-(benciloxi)-N-fenilnilina (véase la Preparación 8'') en la Etapa C.

Etapla B: Hidrocloruro de 1-(2-hidroxietil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-{{(3S)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto de la Etapa A se somete a una reacción de desprotección según un protocolo análogo al descrito en la Etapa B del Ejemplo 23.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₃₈H₄₀N₆O₅

15 [M+H]⁺ calculada : 729,3283

[M+H]⁺ medida : 729,3282

Ejemplo 19. Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

20 **Microanálisis elemental : (% teórico: medido)**

%C=69,63:69,45; %H=6,13:5,94; %N=7,92:7,79; %Cl=5,01:4,58

Ejemplo 20. Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2-{{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-N-(piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

25 **Microanálisis elemental : (% teórico: medido)**

%C=69,39:69,66; %H=5,66:5,46; %N=8,99:8,92; %Cl=5,69:5,29

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{36}H_{35}N_4O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 587,2653

$[M+H]^+$ medida : 587,2649

5 **Ejemplo 21.** Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(7- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=64,99:64,67; %H=5,86:5,67; %N=11,37:11,27; %Cl=4,8:4,71

10 **Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta : $C_{40}H_{43}N_6O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 703,3236

$[M+H]^+$ medida : 703,3239

15 **Ejemplo 22.** Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(7- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=68,61:67,97; %H=5,89:5,59; %N=7,62:7,55; %Cl=4,82:4,27

20 **Ejemplo 23.** 1-(2-Hidroxietil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6- $\{[(3R)$ -3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Etapa A: 1-[2-(Benciloxi)etil]-*N*-(4- $\{[terc$ -butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-2-metil-5-(6- $\{[(3R)$ -3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

25 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el

ácido de la Preparación 9 y el compuesto de la Preparación 1'' en la Etapa C.

Etapa B : *N-(4-{{terc-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-(6-{{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida*

5 A una disolución de 6,86 mg (8,19 mmoles) del compuesto de la Etapa A en 70 mL de metanol anhidro, se añaden 1,37 g de Pd/C 10%. El conjunto se desgasea durante 0,5 h y se agita a temperatura ambiente bajo presión de dihidrógeno (1,5 bares) durante 12 h. El medio de reacción se filtra y se concentra a sequedad. Se obtiene el producto esperado en la forma de un sólido.

10 **RMN¹H :** δ (500 MHz ; dms_o-d₆ ; 300K) : 7,7-7,4 (s, 1H, H pirrazol); 7,1-6,8 (s, 1H, H pirrazol); 7,3-6,9 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahydroisoquinolina) ; 7,0-6,7 (m, 2H, H aromáticos) ; 6,9-6,4 (m, 2H, H aromáticos) ; 6,8-6,4 (m, 2H, H aromáticos) ; 6,1 (m, 2H, OCH₂O) ; 5,2 , 5,0, 4,7 (4s, H, H-pirrol (presencia de conformeros) ; 5,15 (d, 1H, H alifático, H tetrahydroisoquinolina); 4,9 (m, 1H, H alifático, H tetrahydroisoquinolina); 4,9-
15 4,8 (m, 1H, CH₂OH) ; 4,7 (m, 1H, H alifático, H tetrahydroisoquinolina); 3,9 (d, 1H, H alifático, H tetrahydroisoquinolina) ; 3,85 (m, 1H, H alifático, H tetrahydroisoquinolina); 3,7 (m, 2H, H alifáticos, CH₂CH₂OH) ; 3,75 (2s, 3H,) ; 3,5-3,2 (m, 2H, H alifáticos, CH₂CH₂OH) ; 3,0-2,4 (m, 2H, H alifático, H tetrahydroisoquinolina); 2,4-2,3 (4s, 3H, CH₃-pirrol) ; 1,5, 0,95, 0,75 (4 d, 3H, CH₃-THIQ) ; 0,85 (ancho s, 9H,
20 Si(CH₃)₂(CH(CH₃)₂) ; 0,15 (m, 6H, Si(CH₃)₂(CH(CH₃)₂)
IR : ν : -OH : 3.346 cm⁻¹ ácido carboxílico ; ν : >C=O : 1.621 cm⁻¹

Etapa C : *1-(2-Hidroxietil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-{{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida*

25 La función fenol del compuesto de la Etapa B se desprotege según el procedimiento de la Etapa D del Ejemplo 1.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=68,23;68,12; %H=5,57;5,29; %N=11,05;10,79

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{36}H_{36}N_5O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 634,2662

$[M+H]^+$ medida : 634,2660

- 5 **Ejemplo 24.** Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,86:64,47; %H=6,09:5,88; %N=11,82:11,45; %Cl=4,98:6,7

- 10 ***Masa de alta resolución (ESI+):***

Fórmula bruta : $C_{39}H_{42}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 675,3289

$[M+H]^+$ medida : 675,3287

- 15 **Ejemplo 25.** Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=63,77:62,83; %H=5,63:5,83; %N=11,74:11,29; %Cl=4,95:5,42

- 20 **Ejemplo 26.** Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-1-[2-(metilamino)etil]-5-(6- $\{[(3R)$ -3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Se procede según las Etapas A, B y C del procedimiento del Ejemplo 30 reemplazando el nitrogenuro de sodio utilizado en la Etapa B por la metilamina. Después de purificar en gel de sílice (gradiente $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$), el derivado obtenido 0,3 g (0,46 mmoles) se solubiliza en 5 mL de metanol anhidro y se añaden, gota a gota, 0,464 mL (0,47 mmoles) de una disolución de éter clorhídrico 1M. El conjunto se agita durante 0,5 h a temperatura

ambiente. El precipitado así obtenido se filtra y se seca y se solubiliza en una mezcla $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ antes de liofilizarlo a baja temperatura. Se obtiene el producto esperado en la forma de un sólido.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

5 %C=65,05:64,64; %H=5,75:5,43; %N=12,3:12,3; %Cl=5,19:5,39

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_5$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada : 647,2903

$[\text{M}+\text{H}]^+$ medida : 647,2922

10 **Ejemplo 27. Hidrocloruro de 1-[2-(dimetilamino)etil]-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

Se procede según el procedimiento del Ejemplo 26 reemplazando la metilamina en la Etapa B por la dimetilamina.

15 **Microanálisis elemental : (% teórico: medido)**

%C=65,46:65,07; %H=5,93:5,87; %N=12,05:12,06; %Cl=5,08:5,55

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_5$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada : 661,3060

20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ medida : 661,3045

Ejemplo 28. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

25 %C=66,99:66,88; %H=5,14:5,28; %N=8,93:8,87; %Cl=5,65:4,98

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{35}H_{32}ClN_4O_3$

$[M+H]^+$ calculada : 591,2157

$[M+H]^+$ medida : 591,2178

5 **Ejemplo 29. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{[(3S)-3-{[2-(morfolin-4-il)etoxi]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida**

Etapa A: 5-(5-Cloro-2-{[(3S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

10 A una disolución de 4,9 g del compuesto de la Preparación 1 en una mezcla de 40 mL de dimetilformamida y 40 mL de tetrahidrofurano se añaden 2,73 g (1,1 equivalentes) de (3S)-3-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 7,95 mL de diisopropiletilamina, y 9,84 g (1,7 equivalentes) de HATU. Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lleva a sequedad, se recoge en acetato de etilo y se lava con una
15 disolución acuosa de ácido cítrico al 10% y de agua. Las fases acuosas reunidas se extraen con acetato de etilo. Las fases orgánicas así obtenidas se reúnen, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y etanol como eluyentes para dar lugar al compuesto del título.

20 **RMN¹H :** δ (500 MHz ; dmso-d₆ ; 300K) : 7,6-7,4 (m, 3H, Cl-Ph) ; 7,2-6,9 (m, 4H, Ar(THIQ) ; 6,5-6,15 (4s ancho, 1H, pirrol) ; 4,9-3,8 (6 d, 2H, NCH₂ THIQ) ; 4,85-3,6 (m, 1H, NCH THIQ) ; 4,2-4,0 (m, 2H, OCH₂ éster), 3,45-3,2 (3s, 3H, N-CH₃) ; 3,35-3,0 (3m, 2H, HOCH₂) ; 3,0-2,0 (m, 2H, THIQ) ; 2,5-2,1 (m, 3H, CH₃ pirrol) ; 1,25-1,1 (m, 3H, CH₃ éster)

25 **IR :** ν -OH : 3.388 cm^{-1} , ν >C=O : 1.693 cm^{-1} (éster conjugado), ν >C=O : 1.620 cm^{-1} (amida)

Etapa B : 5-(5-Cloro-2-((3S)-3-((2-(morfolin-4-il)etoxi)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

Una disolución de 1,7 g (3,2 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa anterior en 20 mL de dimetilformamida se añade, gota a gota a 0°C, sobre una suspensión de 0,280 g de NaH al 60% en aceite (2,2 equivalentes) en 10 mL de dimetilformamida. Después de 5 min de agitación a temperatura ambiente, se añade gota a gota una suspensión de 0,68 g de hidrobromuro de 4-(2-bromoetil)morfolina (1,1 equivalentes). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Después, se añaden, en dos etapas en 20 h, 2,2 equivalentes de hidrobromuro de 4-(2-bromoetil)morfolina y 3 equivalentes de NaH al 60% en aceite. El medio de reacción se vierte sobre una mezcla de cloruro de amonio acuoso al 10% y de acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lava sucesivamente con agua, con una disolución acuosa saturada de LiCl y disolución salina concentrada. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El aceite obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y etanol como eluyentes para suministrar el producto esperado.

RMN¹H : δ (500 MHz ; dmso-d₆ ; 300K) : 7,6-7,3 (m, 3H, Cl-Ph) ; 7,2-6,85 (m, 4H, Ar(THIQ) ; 6,5-6,15 (s ancho, 1H, pirrol) ; 5,25-3,8 (m, 2H, NCH₂ THIQ) ; 5,05-3,75 (m, 1H, NCH THIQ) ; 4,2-4,0 (m, 2H, OCH₂ éster), 3,5-3,25 (m, 3H, N-CH₃) ; 3,6-2,75 (m, 8H, OCH₂ morfolinoetoximetilo); 2,95-2,05 (m, 2H, THIQ); 2,55-2,15 (m, 6H, NCH₂ morfolinoetoximetilo); 2,55-2,05 (m, 3H, CH₃ pirrol), 1,25-1,1 (m, 3H, CH₃ éster)

IR : ν >C=O : 1.694 cm⁻¹ (éster conjugado), ν >C=O : 1.629 cm⁻¹ (amida)

Etapa C : Ácido 5-(5-Cloro-2-((3S)-3-((2-(morfolin-4-il)etoxi)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

A una disolución de 1,46 g del compuesto de la etapa anterior en 5 mL de dioxano se añaden 5 mL de una disolución acuosa de LiOH 1 M. El conjunto se calienta en un aparato microondas (100 W) a 100°C durante 2 h. El medio de reacción se vierte sobre agua y se extrae con éter etílico. La fase etérea se extrae de nuevo con 10 mL de agua. Las fases acuosas se acidifican a pH 5-6 por adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extraen 2 veces con diclorometano. La fase en diclorometano se seca sobre

Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un merengue.

RMN¹H : δ (500 MHz ; dms₂O-d₆ ; 300K) : 11,4 (s ancho, 1H, CO₂H), 7,6-7,3 (m, 3H, Cl-Ph) ; 7,2-6,8 (m, 4H, Ar(THIQ)) ; 6,5-6,2 (4s anchos, 1H, pirrol) ; 5,25-3,75 (m, 2H, NCH₂ THIQ) ; 5,05-3,7 (3m , 1H, NCH THIQ) ; 3,5-3,2 (3s, 3H, N-CH₃) ; 3,6-2,7 (m, 8H, OCH₂ morfolinoetoximetilo) ; 2,5-2,2 (m, 6H, NCH₂ morfolinoetoximetilo) ; 3,0-2,0 (m, 2H, THIQ), 2,5-2,0 (3s, 3H, CH₃ pirrol)

IR : ν -OH : 3.300-2.200 cm⁻¹, ν >C=O : 1.697-1.662 cm⁻¹ (banda desdoblada, ácido carboxílico), ν >C=O : 1.628 cm⁻¹ (amida)

10 ***Etapa D : N-(4-{{terc-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-5-(5-cloro-2-{{(3S)-3-{{2-(morfolin-4-il)etoxi}metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida***

El ácido obtenido en la Etapa C (1,48 g) se pone en suspensión en 15 mL de 1,2-dicloroetano. Se le añaden 1,1 equivalentes de 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina. Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, se añaden 15 mL de tolueno y 1,05 equivalentes del compuesto de la Preparación 2''. El medio de reacción se calienta durante 14 h a 110°C y se lleva a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y etanol como eluyentes para dar lugar al producto esperado.

15 RMN¹H : δ (500 MHz ; dms₂O-d₆ ; 300K) : 7,55-7,25 (m, 3H, Cl-Ph) ; 7,25-6,6 (m, 9H, Ar(THIQ)+fenilo) ; 6,8-6,5 (m, 2H, fenoxi) ; 7,0-6,6 (m, 2H, fenoxi) ; 5,7-5,05 (4s anchos, 1H, pirrol) ; 5,2-3,6 (8d, 2H, THIQ) ; 5,05-3,6 (4m, 1H, NCH THIQ), 3,6-2,9 (m, 8H, alifáticos morfolinoetoximetilo) ; 3,4-3,2 (3s anchos, 3H, N-CH₃) ; 3,0-2,1 (m, 2H, THIQ), 2,35 (m, 2H, NCH₂ morfolinoetoximetilo) ; 2,4-2,2 (m, 4H, NCH₂ morfolina) ; 2,4-2,15 (3s anchos, 3H, CH₃ pirrol) ; 0,8 (2s anchos, 9H, SiC(CH₃)₃) ; 0,1 (4s, 6 H, SiCH₃)

20 IR : ν >C=O : 1.635-1.595 cm⁻¹ (banda desdoblada), ν Si-O : 1.117 cm⁻¹, ν Si-C : 837 cm⁻¹

Etapla E : Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{{(3S)-3-{{2-(morfolin-4-il)etoxi}metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

A una disolución de 0,7 g del compuesto de la Etapa D en 5 mL de metanol se añaden 0,92 mL de una disolución de potasa 1M en metanol. Después de 1h10 de agitación a temperatura ambiente, se añade una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto que precipita se extrae con acetato de etilo y se lava con agua y disolución salina concentrada. Las fases acuosas resultantes se extraen de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas así obtenidas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y etanol que contiene amoniaco como eluyentes para suministrar 0,536 g del producto del título, en su forma base. Esta última se solubiliza en acetonitrilo y se salifica mediante una disolución acuosa de HCl 1 M. Después de una etapa de liofilización, se obtiene el producto esperado en la forma de un sólido.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=66,4(66,75);%H=5,98(5,87);%N=7,38(7,41);%Cl=9,42(9,38);%Cl=4,57(4,69)

Ejemplo 30. Hidrocloruro de 1-(2-aminoetil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-{{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Etapla A : Metanosulfonato de 2-{3-[(4-{{terc-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil]-2-metil-5-(6-{{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-1-il}etilo

Una disolución 4,65 g del compuesto obtenido en la Etapa B del Ejemplo 23 (6,22 mmoles) en 100 mL de THF anhidro se pone a 0°C. Se le añaden sucesivamente 3,5 mL (12,44 mmoles) de trietilamina, y, gota a gota, 0,722 mL de cloruro de metano sulfónico (9,33 mmoles) en disolución en 20 mL de THF. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 2 h. El medio de reacción se hidroliza por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Las fases

orgánicas se reagrupan, se secan sobre MgSO_4 y se concentran a sequedad. Se obtiene el compuesto esperado en la forma de un sólido vítreo.

RMN^1H : δ (500 MHz ; dmso-d_6 ; 300K) : 7,7-7,45 (s, 1H, H pirrazol); 7,1-6,9 (s, 1H, H pirrazol); 7,2-6,4 (m, 8H, H aromáticos) ; 6,95-6,65 (m, 2H, H aromáticos) ; 6,1 (m, 2H, OCH_2O) ; 5,2 , 4,6 (4s, H, H-pirrol (presencia de confórmers) ; 4,9, 4,6, 3,9, 3,8 (m, 1H), 5,05-3,75 (m, 1H, H alifático, H tetrahydroisoquinolina); 4,3-4,05 (m, 2H, H alifáticos, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$) ; 4,2-3,95 (m, 2H, H alifáticos, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$) ; 3,75-2,7 (2s, 3H, CH_3 -pirrazol) ; 3,0 (varios s, 3H, $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$) ; 3,05-2,5 (varios m, 2H, H alifáticos, H tetrahydroisoquinolina); 2,45-2,3 (varios s, 3H, CH_3 -pirrol) ; 1,05, 0,75 (varios d, 3H, CH_3 -tetraisoquinolina) ; 0,9 (varios s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$) ; 0,1 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$)

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1.626 cm^{-1} , ν : $-\text{SO}_2$: 1.349 y 1.172 cm^{-1}

Etapla B : 1-(2-Azidoetil)-N-(4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-2-metil-5-(6-{{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

A una disolución de 2 g (2,42 mmoles) de compuesto de la Etapa A en 20 mL de DMF anhidro, se añaden 0,472 g (7,26 mmoles) de nitruro de sodio. El conjunto se agita a 65°C durante 4h30. El medio de reacción se vierte en una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reagrupan y se lavan con una disolución acuosa saturada de LiCl , se secan sobre MgSO_4 y se concentran a sequedad. Después de purificar en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol que contiene amoníaco como eluyentes, se obtiene el producto esperado en la forma de una espuma.

RMN^1H : δ (500 MHz ; dmso-d_6 ; 300K) : 7,65-7,45 (varios s, 1H, H pirrazol); 7,1-6,9 (varios s, 1H, H pirrazol); 7,3-6,4 (varios m, 6H, H aromáticos); 7,1-6,9 (varios s, 1H, H aromáticos) ; 6,8, 6,5 (2m, 2H, H aromáticos) ; 6,1 (varios s, 2H, OCH_2O) ; 5,25- 4,65 (varios s, 1H, H-pirrol (presencia de confórmers) ; 4,9, 4,6,3,8 (varios m, 1H) ; 5,05-3,7 (varios m, 4H, H alifáticos, H-THIQ + $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$) ; 3,7 (varios s, 3H, H CH_3 -pirrazol) ; 3,5-3,25 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$) ; 3,1-2,4 (varios m, 3H, CH_3 -pirrol) ; 2,45-2,3 (varios s, 3H,

CH_3 -pirrol); 1,0-0,75 (varios d, 3H, CH_3 -THIQ); 0,9 (varios s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$); 0,1 (varios s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$)
IR : ν : $-\text{N}=\text{N}=\text{N}$: 2.100 cm^{-1} , ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1.630 cm^{-1} , ν : $-\text{Si}-\text{O}-$: 1.035 cm^{-1}

Etapas C : 1-(2-Azidoetil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-((3R)-3-metil-3,4-

dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

A una disolución de 1,12 g del compuesto obtenido en la Etapa B (14,49 mmoles) en 5 mL de metanol, se añaden, gota a gota, 7,24 mL de una disolución metanólica 1 M de hidróxido de potasio (72,45 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 3h. El medio de reacción se concentra a sequedad, se recoge con diclorometano, se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , y se extrae 2 veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con agua, se secan sobre MgSO_4 y se concentran a sequedad. Se obtiene el producto esperado en la forma de una espuma, utilizada directamente para la etapa siguiente.

RMN¹H : δ (500 MHz ; dmso- d_6 ; 300K) : 9,60((s, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) ; 7,65-7,45 (varios s, 1H, H pirrazol); 7,1-6,9 (varios s, 1H, H pirrazol); 7,3-6,4 (varios m, 6H, H aromáticos); 7,1-6,9 (varios s, 1H, H aromáticos) ; 6,8, 6,5 (2m, 2H, H aromáticos) ; 6,15 (varios s, 2H, OCH_2O) ; 5,35- 4,8 (varios s, 1H, H-pirrol (presencia de confórmeros) ; 4,9, 4,6,3,8 (varios m, 1H, H alifático, H tetrahidroisoquinolina) ; 3,7 (varios s, 3H, H CH_3 -pirazol) ; 3,5-3,25 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$) ; 3,1-2,4 (varios m, 3H, CH_3 -pirrol) ; 2,45-2,3 (varios s, 3H, H THIQ) ; 2,45-2,3 (varios s, 3H, CH_3 -pirrol) ; 1,0-0,75 (varios d, 3H, CH_3 -THIQ)
IR : ν : $-\text{OH}$: 3.171 cm^{-1} , ν : $-\text{N}=\text{N}=\text{N}$: 2.100 cm^{-1} , ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1.617 cm^{-1}

Etapas D : Hidrocloruro de 1-(2-aminoetil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

A una disolución de 1,27 g del compuesto obtenido en la etapa anterior (1,93 mmoles) en 15 mL de etanol anhidro, se añaden 0,154 g de Pd/C 10%. El conjunto se desgasea durante 0,5 h. Se agita durante 12 h a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno (1,5 bares). El medio de reacción se filtra y se concentra a sequedad. Después de purificar por

cromatografía en gel de sílice (gradiente CH_2Cl_2 / MeOH / NH_3), se obtiene un residuo aceitoso. Este último se pone en disolución en 10 mL de etanol anhidro y se salifica por la adición de dos equivalentes molares de una disolución etanólica de HCl 1N. El producto se lleva a sequedad antes de solubilizarlo en el mínimo de una mezcla de agua y de acetonitrilo. Después de una etapa de liofilización a baja temperatura, se obtiene el producto esperado en la forma de un sólido.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=64,62:63,84; %H=5,57:5,55; %N=12,56:12,36; %Cl=5,3:5,56

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_5$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada : 633,2820

$[\text{M}+\text{H}]^+$ medida : 633,2808

Ejemplo 31. *N*-(4-Hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=71,29:70,17; %H=5,98:5,98; %N=11,88:11,49

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_4$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada : 590,2762

$[\text{M}+\text{H}]^+$ medida : 590,2778

Ejemplo 32. (4-{4-[(4-Hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il}-3-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]bencil)carbamato de fenilo

Etapas A : *N*-(4-Benciloxifenil)-*N*,1,2-trimetil-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento es análogo al descrito en la Etapa A del Ejemplo 45.

Etapa B: *[4-(4-{[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil}-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-3-{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}bencil]carbamato de terc-butilo*

El compuesto de la Preparación II (1,5 g ; 2,96 mmoles) y el compuesto de la Etapa A (1,16 g ; 3,44 mmoles) se disuelve en dimetilacetamida (25 mL), y se pone a burbujear nitrógeno en la disolución durante 5 minutos. Se añaden acetato de potasio (0,586 g ; 5,92 mmoles) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,2 g ; 0,295 mmoles) a la mezcla que se calienta hasta 100 °C y, después de 20 minutos de agitación, se añade agua (10 µL). La agitación a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se continúa durante 2 horas suplementarias. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se evapora hasta un volumen de 15 mL. La mezcla resultante se filtra sobre una columna corta de celite y se purifica por HPLC preparativa utilizando agua-TFA y acetonitrilo como eluyentes. El pH de las fracciones apropiadas se ajusta a 7 con NaHCO₃ y el acetonitrilo se evapora bajo presión reducida. El residuo acuoso se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con disolución salina concentrada, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a sequedad para dar lugar al compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₀H₄₁N₅O₄

[M+H]⁺ calculada : 713,3705

[M+H]⁺ medida : 713,3709

Etapa C: *Hidrocloreuro de 5-[4-(aminometil)-2-{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida*

El compuesto de la etapa anterior (1,18 g, 1,66 mmoles) se disuelve/pone en suspensión en HCl a 4 M en dioxano (20 mL). La mezcla heterogénea se deja con agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente y se evapora a sequedad para proporcionar 1,19 g del compuesto del título utilizado en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa D: *(4-{4-[4-(4-Hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-3-{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}bencil)carbamato de fenilo*

El compuesto del título se obtiene a partir del compuesto de la etapa anterior según el procedimiento de la Etapa D del Ejemplo 45.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=72,83(72,88);%H=6,01(5,96);%N=8,02(8,72)

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₃₉H₃₈N₄O₅

5 [M+H]⁺ calculada : 643,2922

[M+H]⁺ medida : 643,2916

Ejemplo 33. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Microanálisis elemental : (%medido (teórico))**

%C=65,75(65,84);%H=5,38(5,39);%N=7,62(7,68);%Cl=9,77(9,72);%Cl=4,84(4,86)

Ejemplo 34. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(3-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Microanálisis elemental : (%medido (teórico))**

%C=65,61(65,84);%H=5,09(5,39);%N=7,76(7,68);%Cl=4,83(4,86)

Ejemplo 35. *N*-(4-Hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-5-(2-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-4-[[*(fenoxiacetil)amino*]metil]fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 32 utilizando en la Etapa D el cloruro de 2-fenoxiacetilo como agente acilante.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=72,53(73,15);%H=5,76(6,14);%N=8,31(8,53)

Masa de alta resolución (ESI+) :

25 Fórmula bruta : C₄₀H₄₀N₄O₅

$[M+H]^+$ calculada : 657,3079

$[M+H]^+$ medida : 657,3061

Ejemplo 36. 5-(4-{[(Etilcarbamoil)amino]metil}-2-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 32 utilizando en la Etapa D el isocianato de etilo como agente acilante.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=70,88(70,8);%H=6,02(6,62);%N=11,17(11,8)

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₃₅H₃₉N₅O₄

$[M+H]^+$ calculada : 594,3100

$[M+H]^+$ medida : 594,3083

Ejemplo 37. 5-(4-{[(Bencilcarbamoil)amino]metil}-2-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 32 utilizando en la Etapa D el isocianato de bencilo como agente acilante.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=73,21(73,26);%H=5,98(6,3);%N=10,23(10,68)

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₀H₄₁N₅O₄

$[M+H]^+$ calculada : 656,3239

$[M+H]^+$ medida : 656,3256

Ejemplo 38. 5-(5-Cloro-2-{[(3*S*)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=70,97(71,34);%H=5,2(5,32);%N=6,96(6,93)

Ejemplo 39. *N*-(4-Hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-((3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=69,81(69,64);%H=5,6(5,51);%N=11,55(11,6)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₃₅H₃₄N₅O₅

[M+H]⁺ calculada : 604,2554

[M+H]⁺ medida : 604,2565

Ejemplo 40. (3-{4-[(4-Hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il}-4-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}bencil)carbamato de fenilo

Etapas A: *N*-(4-Benciloxifenil)-*N*,1,2-trimetil-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento es análogo al descrito en la Etapa A del Ejemplo 45.

Etapas B: Hidrocloruro de 5-[5-(aminometil)-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil]-*N*-[4-(benciloxi)fenil]-*N*,1,2-trimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto de la Preparación III (1,84 g ; 3,99 mmoles) y el compuesto de la Etapa A (1,60 g ; 4,48 mmoles) se disuelven en dimetilacetamida (20 mL), y se pone a burbujear nitrógeno en la disolución durante 5 minutos. Se añaden acetato de potasio (0,78 g ; 7,48 mmoles) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,28 g ; 0,4 mmoles) a la mezcla que se calienta hasta 105°C y, después de 10 minutos de agitación, se añade agua (11 µL). La agitación a 105 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se continúa durante 6 horas suplementarias. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtra sobre una columna corta de celite y se purifica por HPLC preparativa utilizando agua-TFA y acetonitrilo como eluyentes. El pH de las fracciones

apropiadas se ajusta a 7 con NaHCO_3 y el acetonitrilo se evapora bajo presión reducida. El sólido precipitado se retira por filtración y se seca (5 mbares, 45 °C, 16 horas) para formar el [3-(4-{[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil}-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)-4-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}bencil]carbamato de *terc*-butilo que se disuelve/pone en suspensión en HCl 4 M en dioxano (35 mL). La mezcla heterogénea se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y se evapora a sequedad para dar lugar al compuesto del título que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula empírica: $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada : 613,3180

$[\text{M}+\text{H}]^+$ medida : 613,3194

IR : ν : N-H+: 2.854 cm^{-1} ; >C=O: 1.621 cm^{-1} ; C-O-C: 1.234, 1.120, 1.011 cm^{-1}

Etapla C: (3-{4-[(4-Hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il}-4-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}bencil)carbamato de fenilo

El compuesto del título se obtiene a partir del compuesto de la etapa anterior según el procedimiento de la Etapa D del Ejemplo 45.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=73,2(72,88); %H=5,83(5,96); %N=8,13(8,72)

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada : 643,2922

$[\text{M}+\text{H}]^+$ medida : 643,2902

Ejemplo 41. *N*-(3-Fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=71,44(71,95); %H=4,95(5,22); %N=6,8(6,8)

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{37}H_{33}FN_3O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 618,2399

$[M+H]^+$ medida : 618,2392

5 **Ejemplo 42.** *N*-(4-Hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6- $\{[(3R)$ -3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=71,32(71,65);%H=5,17(5,4);%N=10,67(10,71)

10 **Masa de alta resolución (ESI+) :**

Fórmula bruta : $C_{39}H_{36}N_5O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 654,2711

$[M+H]^+$ medida : 654,2710

15 **Ejemplo 43.** *N*-(4-Hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6- $\{[(3R)$ -3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=73,9(74,11);%H=5,16(5,55);%N=6,81(7,01)

Masa de alta resolución (ESI+) :

20 Fórmula bruta : $C_{37}H_{34}N_3O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 600,2493

$[M+H]^+$ medida : 600,2495

25 **Ejemplo 44.** Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=66,41(66,62);%H=5,08(5,59);%N=10,85(10,84);%Cl=4,68(4,57)

5 **Masa de alta resolución (ESI+) :**

Fórmula bruta : C₄₃H₄₂N₆O₆

[M+H]⁺ calculada : 739,3239

[M+H]⁺ medida : 739,3246

10 **Ejemplo 45. [2-(3-{4-[(4-Hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-4-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)etil]carbamato de fenilo**

Etapas A : N-(4-Benciloxifenil)-N,1,2-trimetil-pirrol-3-carboxamida

15 A una suspensión de ácido 1,2-dimetilpirrol-3-carboxílico (2,085 g ; 15 mmoles) en 1,2-dicloroetano (40 mL), se añade 1-cloro-N,N,2-trimetil-prop-1-en-1-amina (2,37 mL ; 17,9 mmoles) y la disolución formada se agita durante 1 hora. A esta disolución, se añade
20 gota a gota una disolución helada de 4-benciloxi-N-metil-anilina (3,73 g ; 15 mmoles) y de N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (7,75 mL ; 45 mmoles) en 1,2-dicloroetano (40 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluye con diclorometano (250 mL) y se lava con agua (2 x 30 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se
25 evapora. El producto bruto se tritura con dietiléter y el sólido formado se filtra para dar lugar al compuesto del título.

IR : ν : >C=O : 1.616 cm⁻¹; amida: 1.508 cm⁻¹; C-O-C: 1.230, 1.172, 1.009 cm⁻¹

25 **Etapas B : {2-[3-(4-{[4-(Benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-4-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)etil]carbamato de terc-butilo**

El compuesto de la Preparación I (0,869 g ; 1,67 mmoles) y el compuesto de la Etapa A (0,558 g ; 1,67 mmoles) se disuelven en dimetilacetamida (8 mL), y se pone a burbujear nitrógeno en la disolución durante 5 minutos. Se añaden acetato de potasio (0,33 g ;

3,34 mmoles) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,117 g ; 0,167 mmoles) a la mezcla que se calienta hasta 140 °C y, después de 10 minutos de agitación, se añade agua (80 µL). La agitación a 140 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se continúa durante 16 horas suplementarias. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se evapora. El residuo se reparte entre diclorometano (100 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se lava con agua (20 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El residuo se purificó por HPLC preparativa utilizando agua-TFA y acetonitrilo como eluyentes. El pH de las fracciones apropiadas se ajusta a 12 mediante una disolución acuosa de NaOH y el acetonitrilo se evapora bajo presión reducida. El residuo acuoso se extrae con diclorometano (2 x 100 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a sequedad para dar lugar al compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₄₅H₅₀N₄O₅

[M+H]⁺ calculada : 727,3861

[M+H]⁺ medida : 727,3852

IR : ν : >C=O : 1.705, 1.618 cm⁻¹; amida: 1.509 cm⁻¹; C-O-C: 1.242, 1.166, 1.012 cm⁻¹

Etapas C: Hidrocloruro de 5-[5-(2-aminoetil)-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto de la Etapa B (0,35 g ; 0,48 mmoles) se disolvió/puso en suspensión en HCl 4 M en dioxano (3 mL). La mezcla heterogénea se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y se evapora a sequedad para proporcionar el compuesto del título que se utiliza en la etapa siguiente sin ninguna purificación.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₄₀H₄₂N₄O₃

[M+H]⁺ calculada : 627,3337

[M+H]⁺ medida : 627,3309

IR : ν : C-H: 2.931 cm⁻¹; >C=O: 1.608 cm⁻¹; amida: 1.508 cm⁻¹; C-O-C: 1.233, 1.012 cm⁻¹

**Etapas D: 2-(3-{4-[(4-Hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-4-
{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)etil]carbamato de fenilo**

El compuesto de la Etapa C (0,10 g ; 0,15 mmoles) se pone en disolución en diclorometano. Se le añade carbonocloridato de fenilo (0,027 g ; 0,17 mmoles) y diisopropiletilamina (0,097 g, 0,75 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de diluir en diclorometano (100 mL), la fase orgánica se lava con agua (20 mL), se evapora y se concentra. El residuo se disuelve en etanol y se añade un catalizador Pd/C (10 mg). El medio de reacción se hidrogena a presión atmosférica a temperatura ambiente. Cuando la reacción ha terminado, el catalizador se elimina por filtración, el filtrado se concentra y el producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes, para dar lugar al producto del título.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=72,36(73,15);%H=6,15(6,14);%N=8,14(8,53)

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₀H₄₀N₄O₅

[M+H]⁺ calculada : 657,3077

[M+H]⁺ medida : 657,3062

Ejemplo 46. N-(4-Hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(2-{[(3R)-3-metil-3,4-

dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-{2-[(fenoxiacetil)amino]etil}fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 45 utilizando en la Etapa D el cloruro de 2-fenoxiacetilo como agente acilante.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=72,74(73,41);%H=6,38(6,31);%N=7,65(8,35)

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₁H₄₂N₄O₅

[M+H]⁺ calculada : 671,3235

[M+H]⁺ medida : 671,3226

Ejemplo 47. Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=64,25(64,59);%H=5,4(5,7);%N=11,41(11,59);%Cl=4,93(4,89)

Ejemplo 48. *N*-(4-Hidroxifenil)-*N*-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-5-(6- $\{[(3R)$ -3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=68,07(68,45);%H=5(5,27);%N=10,74(11,09)

Ejemplo 49. Dihidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Etapas A : *N*-(4- $\{[terc$ -Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 11 y la (3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (véase la Preparación 3') en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 11' en la Etapa C.

Etapas B : Dihidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

A una disolución de 0,21 g (0,2 mmoles) del compuesto de la Etapa A en 3 mL de ácido acético se añaden 85 mg de cianoborohidruro de sodio (5 equivalentes). El medio de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente y durante una noche a 50°C. Se añaden 2,6 equivalentes de cianoborohidruro de sodio y el medio de reacción se calienta a 50°C durante 3 h. La operación se reitera una segunda vez (adición de 2,6 equivalentes de cianoborohidruro de sodio y calentamiento a 50°C durante 3 h). Después de coevaporar el ácido acético en presencia de tolueno, el residuo se recoge en 3 mL de metanol. El pH de la disolución se ajusta a 12 mediante una disolución metanólica de potasa 1M. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte sobre una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica resultante se lava con disolución salina concentrada, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/etanol/amoniaco 94/6/0,6) y en columna RP18 Lichroprep (agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético). Después de evaporar el acetonitrilo, el producto se neutraliza con bicarbonato de sodio. Se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se solubiliza en acetonitrilo y se salifica con una disolución acuosa de HCl 1M. Después de liofilizar, el producto del título se obtiene en la forma de un sólido.

Masa de alta resolución (ESI⁺) :

Fórmula bruta : C₄₃H₄₄N₆O₆

[M+H]⁺ calculada : 741,3395

[M+H]⁺ medida : 741,3400

Ejemplo 50. Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-N-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-5-(6-([(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil))-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI⁺) :

Fórmula bruta : C₄₀H₄₀N₆O₇

[M+H]⁺ calculada : 717,3031

[M+H]⁺ medida : 717,3031

Ejemplo 51. 5-(5-(((Bencilcarbamoil)amino)metil)-2-(((3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 40 utilizando en la Etapa C el isocianato de bencilo como agente acilante.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=73,39(73,26);%H=6,16(6,3);%N=10,08(10,68)

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₀H₄₁N₅O₄

[M+H]⁺ calculada : 656,3239

[M+H]⁺ medida : 656,3226

Ejemplo 52. 5-(5-(((Etilcarbamoil)amino)metil)-2-(((3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 40 utilizando en la Etapa C el isocianato de etilo como agente acilante.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=71,4(70,8);%H=6,41(6,62);%N=11,24(11,8)

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₃₅H₃₉N₅O₄

[M+H]⁺ calculada : 594,3082

[M+H]⁺ medida : 594,3069

Ejemplo 53. *N*-(4-Hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-5-(2-(((3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-5-(((fenoxiacetil)amino)metil}fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 40 utilizando en la

Etapla C el cloruro de 2-fenoxiacetilo como agente acilante.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=72,32(73,15);%H=6,21(6,14);%N=7,84(8,53)

Masa de alta resolución (ESI+) :

5 Fórmula bruta : C₄₀H₄₀N₄O₅

[M+H]⁺ calculada : 657,3079

[M+H]⁺ medida : 657,3105

Ejemplo 54. *N*-(4-Hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(2-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-5-{[(fenoxiacetil)amino]metil}fenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=73,87(73,04);%H=5,47(5,74);%N=10,26(10,87)

Ejemplo 55. 5-(5-[2-({[2-(4-Fluorofenil)etil]sulfonil}amino)etil]-2-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 45 utilizando en la Etapa D el cloruro de 2-(4-fluorofenil)etanosulfonilo como agente acilante.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=67,42(68,12);%H=5,76(6);%N=7,27(7,75);S=3,68(4,44)

Masa de alta resolución (ESI+) :

20 Fórmula bruta : C₄₁H₄₃FN₄O₅S

[M+H]⁺ calculada : 723,3018

[M+H]⁺ medida : 723,3011

Ejemplo 56. 5-(5-{2-[(Bencilcarbamoil)amino]etil}-2-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-1*H*-

pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 45 utilizando en la Etapa D el isocianato de bencilo como agente acilante.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

5 %C=71,14(73,52);%H=6,47(6,47);%N=9,42(10,46)

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₁H₄₃N₅O₄

[M+H]⁺ calculada : 670,3395

[M+H]⁺ medida : 670,3390

10 **Ejemplo 57. N-(4-Hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(2-{[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-{2-[(fenilacetil)amino]etil}fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 45 utilizando en la Etapa D el cloruro de fenilacetilo como agente acilante.

15 **Microanálisis elemental : (%medido (teórico))**

%C=75,46(75,21);%H=6,11(6,46);%N=8,31(8,56)

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₁H₄₂N₄O₄

[M+H]⁺ calculada : 655,3286

20 [M+H]⁺ medida : 655,3285

Ejemplo 58. N-(4-Hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(2-{[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-{2-[(fenilcarbamoil)amino]etil}fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 45 utilizando en la Etapa D el isocianato de fenilo como agente acilante.

25

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=71,25(73,26);%H=6,12(6,3);%N=9,61(10,68)

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₀H₄₁N₅O₄

5 [M+H]⁺ calculada : 656,3239

[M+H]⁺ medida : 656,3226

Ejemplo 59. 5-(4-([2-(4-Fluorofenil)etil]sulfonil)amino)metil]-2-([(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

10 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 32 utilizando en la Etapa D el cloruro de 2-(4-fluorofenil)etanosulfonilo como agente de sulfonilación.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%H=5,19(5,83);%N=7,28(7,9);S=4,45(4,52);%C=66,17(67,78)

Masa de alta resolución (ESI+) :

15 Fórmula bruta : C₄₀H₄₁FN₄O₅S

[M+H]⁺ calculada : 709,2866

[M+H]⁺ medida : 709,2866

Ejemplo 60. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-([(3S)-3-{2-(dimetilamino)etoxi]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

20 Se utiliza el procedimiento del Ejemplo 29 reemplazando por una parte el hidrobromuro de 4-(2-bromoetil)morfolina utilizado en la Etapa B por el hidrocloruro de 2-cloroetildimetilamina, y añadiendo por otra parte una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio.

25 **Masa de alta resolución (ESI+) :**

Fórmula bruta : C₄₀H₄₁ClN₄O₄

$[M+H]^+$ calculada : 677,2890

$[M+H]^+$ medida : 677,2887

Ejemplo 61. Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{36}H_{32}N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 601,2445

$[M+H]^+$ medida : 601,2424

Ejemplo 62. 5-(5-Fluoro-4-metoxi-2-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=68,99(69,18);%H=5,89(5,64);%N=11,35(11,52)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{35}H_{34}FN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 608,2668

$[M+H]^+$ medida : 608,2640

Ejemplo 63. 5-(5-Cloro-2-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=70,48(70,85);%H=5,67(5,32);%N=11,2(10,87)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{38}H_{34}ClN_5O_3$

$[M+H]^+$ calculada : 666,2242

$[M+H]^+$ medida : 666,2235

Ejemplo 64. Hidrocloruro de *N*,1,2-trimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{38}H_{40}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 661,3133

$[M+H]^+$ medida : 661,3125

Ejemplo 65. Hidrocloruro de 1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{43}H_{42}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 723,3289

$[M+H]^+$ medida : 723,3287

Ejemplo 66. (4-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il}-3-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}bencil)carbamato de 4-metilfenilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 32 utilizando en la Etapa D el 4-metilfenilcarbonocloridato como agente acilante.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{40}H_{40}N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 657,3079

$[M+H]^+$ medida : 657,3076

Ejemplo 67. Hidrocloruro de 5-(5-fluoro-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

5 %C=65,69(65,28);%H=5,38(5,77);%N=11,18(12,02);%Cl=5,61(5,07)

Ejemplo 68. 5-(5-Fluoro-4-hidroxi-2-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 Una disolución de tribromoborano 1N (1,3 equivalente) en diclorometano se vierte rápidamente a temperatura ambiente sobre una disolución del compuesto del Ejemplo 62 en diclorometano. Esta operación se reitera 2 veces para terminar la reacción en 5 h. El medio de reacción se vierte sobre etanol anhidro a 5°C. Después de 10 min de agitación, se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrae con diclorometano, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica por 15 HPLC preparativa utilizando agua, TFA y acetonitrilo como eluyentes. El pH de las fracciones apropiadas se ajusta a 12 con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y el acetonitrilo se evapora bajo presión reducida. El residuo acuoso se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a sequedad para dar lugar al compuesto del título.

20 *Masa de alta resolución (ESI+):*

Fórmula bruta : C₃₄H₃₂FN₅O₄

[M+H]⁺ calculada : 594,2511

[M+H]⁺ medida : 594,2517

25 **Ejemplo 69.** Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[*(3S)*-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₄₄H₄₅N₇O₅

$[M+H]^+$ calculada : 752,3555

$[M+H]^+$ medida : 752,3552

Ejemplo 70. Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-{[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{41}H_{42}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 699,3289

$[M+H]^+$ medida : 699,3293

Ejemplo 71. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{42}H_{41}ClN_6O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 723,3289

$[M+H]^+$ medida : 723,3287

Ejemplo 72. 5-(5-Cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=68,90(69,17);%H=5,32(5,67);%N=11,40(11,52)

Ejemplo 73. Dihidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{40}H_{39}N_5O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 686,2973

$[M+H]^+$ medida : 686,2971

5 **Ejemplo 74.** Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{39}H_{38}ClN_5O_4$

10 $[M+H]^+$ calculada : 676,2685

$[M+H]^+$ medida : 676,2684

Ejemplo 75. Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Microanálisis elemental : (% teórico: medido)**

%C=60,12:59,77; %H=4,92:4,76; %N=10,79:10,39 %Cl=4,55:5,17

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{39}H_{37}F_3N_6O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 743,2799

20 $[M+H]^+$ medida : 742,2802

Ejemplo 76. 2-(Difluorometil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 77. *N*-(4-Hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-

25

benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 78. 2-(2,2-Difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil})-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 79.** *N*-(4-Hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil})-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 80. *N*-(4-Hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil})-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10

Ejemplo 81. Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-5-(6-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil})-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 Se procede según el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando en la Etapa A el compuesto de la Preparación 22. El producto obtenido se solubiliza finalmente en acetonitrilo y se salifica mediante una disolución acuosa de HCl 0,1 M. Después de una etapa de liofilización, se obtiene el compuesto esperado en la forma de un sólido.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₄₀ H₄₂ N₆ O₆

20 [M+H]⁺ calculada : 703,3239

[M+H]⁺ medida : 703,3236

Ejemplo 82. *N*-(4-Hidroxifenil)-1-metil-5-(6-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil})-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

25 Se procede según el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando en la Etapa A el compuesto de la Preparación 23.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₃₉ H₄₀ N₆ O₆

[M+H]⁺ calculada : 689,3082

[M+H]⁺ medida : 689,3085

5 **Ejemplo 83.** *N*-(4-Hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 84.** 2-(Difluorometil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 85. *N*-(4-Hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 86.** 2-(2,2-Difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 87. *N*-(4-Hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 88.** Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Se procede según el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando las preparaciones adecuadas. El producto obtenido se solubiliza finalmente en acetonitrilo y se salifica
25 mediante una disolución acuosa de HCl 0,1 M. Después de una etapa de liofilización, se

obtiene el compuesto esperado en la forma de un sólido.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,97:66,15; %H=5,78:5,46; %N=10,26:10,24; %Cl=4,33:4,76

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS) :

5 Fórmula bruta : C₄₅ H₄₆ N₆ O₇

[M+H]⁺ calculada : 783,3501

[M+H]⁺ medida : 783,3502

10 **Ejemplo 89.** *N*-(4-Hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(6-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 90. *N*-(4-Hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(6-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 91.** *N*-(4-Hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 92. Hidrocloruro de 1-etil-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 Se procede según el protocolo descrito en el Ejemplo 1, utilizando los compuestos resultantes de las Preparaciones 20 y 3' en la Etapa A y el compuesto resultante de la Preparación 1'' en la Etapa C. El producto obtenido se solubiliza finalmente en acetonitrilo y se salifica mediante una disolución acuosa de HCl 0,1 M. Después de una etapa de liofilización, se obtiene el compuesto esperado en la forma de un sólido.

25 **Microanálisis elemental : (% teórico: medido)**

%C=64,99:65,61; %H=5,86:5,39; %N=11,37:11,43; %Cl=4,80:4,42

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₄₀H₄₂N₆O₆

[M+H]⁺ calculada : 703,3239

[M+H]⁺ medida : 703,3236

5 **Ejemplo 93.** Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil})-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=64,01:64,10; %H=5,90:5,63; %N=10,92:10,88; %Cl=4,61:4,70.

10 ***Masa de alta resolución (ESI+):***

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₄ N₆ O₇

[M+H]⁺ calculada : 733,3344

[M+H]⁺ medida : 733,3345

15 **Ejemplo 94.** Hidrocloruro de 1-(2-fluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil})-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 Se procede según el protocolo descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1, utilizando los compuestos resultantes de las Preparaciones 21 y 3' en la Etapa A y el compuesto resultante de la Preparación 1'' en la Etapa C. El producto obtenido se solubiliza finalmente en acetonitrilo y se salifica mediante una disolución acuosa de HCl 0,1 M. Después de una etapa de liofilización, se obtiene el compuesto esperado en la forma de un sólido.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=63,44:63,25; %H=5,59:5,09; %N=11,10:11,02; %Cl=4,68:4,74

25

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₄₀H₄₁FN₆O₆

$[M+H]^+$ calculada : 721,3144

$[M+H]^+$ medida : 721,3147

Ejemplo 95. Hidrocloruro de 1-(2,2-difluoroetil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-{\[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 32 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 1'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=61,97;61,89; %H=5,33;5,04; %N=10,84;10,85; %Cl=4,57;4,55

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : C₄₀ H₄₀ F₂ N₆ O₆

$[M+H]^+$ calculada : 739,3050

$[M+H]^+$ medida : 739,3052

Ejemplo 96. Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-{\[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida

Etapa A: N-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-2-metil-5-[6-{\[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-morfolinoetil)]pirrol-3-carboxamida

El compuesto obtenido en la Etapa E del Ejemplo 99 se disuelve en 6 mL de tetrahidrofurano. Se añade yoduro de sodio (100 mg, 0,67 mmoles), seguido de morfolina (0,21 mL, 2,53 mmoles) gota a gota. El medio de reacción se calienta en matraz sellado a 90°C durante 72 h. Después de enfriar, la disolución se evapora a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes. Se obtiene el producto esperado en la forma de una espuma.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm : 7,7-7,45 (4 sl, 1 H), 7,2-6,9 (m, 4 H), 7,1-6,4 (m, 2 H), 7,1-6,9 (4 sl, 1 H), 7-6,8 (4 m, 2 H), 6,75/6,48 (d+sl, 2 H), 6,1 (4 sl, 2 H), 5,25-4,7 (4 sl, 1 H), 5,2-3,8 (m, 2 H), 4,9/4,65/3,8 (3 m, 1 H), 3,75 (4 s, 3 H), 3,5 (sl, 4 H), 3-2 (m, 10 H), 2,41/2,3 (2 sl, 3 H), 1,02/0,95/0,78 (3 dl, 3 H), 0,88 (m, 9 H), 0,1 (m, 6 H)

5 IR (ATR) cm⁻¹ : 1.626 δ >C=O amidas

Etapa B : Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida

10 Se procede según el protocolo descrito en la Etapa D del Ejemplo 1. El producto obtenido se somete finalmente a una etapa de salificación en presencia de HCl en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto esperado.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₀ H₄₂ N₆ O₆

[M+H]⁺ calculada : 703,3239

15 [M+H]⁺ medida : 703,3238

Ejemplo 97. Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

20 Se procede según el protocolo descrito en el Ejemplo 96 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' por el de la Preparación 2''.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=68,61:68,12; %H=5,89:5,23; %N=7,62:7,54; %Cl=4,82:4,66

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS) :

Fórmula bruta : C₄₂ H₄₂ N₄ O₆

25 [M+H]⁺ calculada : 699,3177

[M+H]⁺ medida : 699,3173

Ejemplo 98. Hidrocloruro de 1-[2-(dimetilamino)etil]-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

Se procede según el protocolo descrito en el Ejemplo 27 reemplazando el compuesto de la Preparación 1'' por el de la Preparación 2''. El producto obtenido se somete finalmente a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto esperado.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=69,30;69,20; %H=5,96;5,48; %N=8,08;8,08; %Cl=5,11;5,03

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS) :

Fórmula bruta : C₄₀ H₄₀ N₄ O₅

[M+H]⁺ calculada : 657,3071

[M+H]⁺ medida : 657,3066

Ejemplo 99. Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-1-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil}-2-metil-5-(6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Etapas A: 1-(2-Benciloxietil)-2-metil-5-[6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]pirrol-3-carboxilato de etilo

Se procede según el protocolo descrito en la Etapa A del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1 por el de la Preparación 19.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm : 7,35-6,95 (m, 9 H), 7-6,8 (varios s, 2 H), 6,35-5,85 (varios s, 1 H), 6,15 (varios s, 2 H), 5,15-3,5 (varios m, 4 H), 4,9/4,7/3,95 (varios m, 1 H), 4,4 (m, 2 H), 4,2-3,95 (m, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 3,1-2,35 (varios m, 2 H), 2,5-2,2 (varios s, 3 H), 1,25-1,1 (varios m, 3 H), 1,05-0,7 (varios d, 3 H)

Etapa B: Ácido 1-(2-benciloxietil)-2-metil-5-[6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]pirrol-3-carboxílico

Se procede según el protocolo descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

IR (ATR) cm^{-1} : 3.000-2.500 ν -OH, 1.675-1.625 ν -C=O ácido carboxílico + amida

5 **Etapa C:** 1-(2-Benciloxietil)-N-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-2-metil-5-[6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrol-3-carboxamida

Se procede según el protocolo descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

10 RMN ^1H (500 MHz, dmso- d_6) δ ppm : 7,7-7,5 (varios s, 1 H), 7,35-6,5 (varios m, 11 H), 7,1-6,9 (varios s, 1 H), 6,95-6,5 (varios s, 2 H), 6,8/6,5 (m, 2 H), 6,05 (varios s, 2 H), 5,25-4,7 (varios s, 1 H), 5,1-3,6 (varios m, 4 H), 4,85/4,6/3,75 (varios m, 1 H), 4,3 (m, 2 H), 3,7 (2xs, 3 H), 3,4 (m, 2 H), 3,05-2,4 (varios m, 2 H), 2,4-2,25 (varios s, 3 H), 1-0,75 (varios d, 3 H), 0,9 (varios s, 9 H), 0,1 (varios s, 6 H)

IR (ATR) cm^{-1} : 1.629 ν >C=O amidas

15 **Etapa D:** N-[4-[terc-Butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-[6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrol-3-carboxamida

20 En un reactor de hidrogenación, se disuelve el compuesto de la etapa anterior en 30 mL de metanol. La disolución se desgasea por burbujeo de argón y se añade paladio sobre carbón al 10% (550 mg). Esta suspensión se agita bajo una presión de 1 bar de hidrógeno durante 15 horas y se filtra sobre Whatman®. El catalizador se lava con metanol y el filtrado se evapora en vacío. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes. Se obtiene el producto esperado en la forma de un aceite.

25 RMN ^1H (500 MHz, piridina- d_5) δ ppm: 7,7-7,4 (4 s, 1 H), 7,3-6,9 (m, 4 H), 7,1-6,8 (4 s, 1 H), 7-6,7 (m, 2 H), 6,9-6,4 (m, 2 H), 6,8-6,4 (4 m, 2 H), 6,1 (m, 2 H), 5,2/5/4,7 (4 s, 1 H), 5,15-3,9 (8 d, 2 H), 4,9-4,8 (m, 1 H), 4,9/4,7/3,85 (3 m, 1 H), 3,9-3,7 (m, 2 H), 3,75 (2 s, 3

H), 3,5-3,2 (m, 2 H), 3-2,4 (m, 2 H), 2,4-2,3 (4 s, 3 H), 1,05/0,95/0,75 (4 d, 3 H), 0,85 (sl, 9 H), 0,15-0 (m, 6 H)

IR (ATR) cm^{-1} : 3.346 ν -OH alcohol primario, 1.621 ν -C=O amidas

Etapa E : *Metanosulfonato de 2-[3-[[4-[terc-Butil(dimetil)silil]oxifenil]-(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil]-2-metil-5-[6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]pirrol-1-il]etilo*

El compuesto de la etapa anterior (2,37g, 3,17 mmoles) se disuelve en 30 mL de tetrahidrofurano. El medio de reacción se enfría a 0°C y se añaden sucesivamente trietilamina (1,8 mL, 13,9 mmoles) y, gota a gota, cloruro de metanosulfonilo (0,40 mL, 5,17 mmoles). La reacción se agita durante 2 horas a 0°C. El medio de reacción se vierte en una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava 3 veces con disolución salina concentrada, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora a sequedad. El residuo de evaporación se aplica sin purificación en la etapa siguiente.

RMN ^1H (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm : 7,7-7,45 (varios s, 1 H), 7,25-6,4 (m, 8 H), 7,1-6,9 (varios s, 1 H), 6,95-6,65 (varios s, 2 H), 6,1 (varios s, 2 H), 5,2-4,6 (varios s, 1 H), 5,05-3,75 (varios d, 2 H), 4,9/4,6/3,9/3,8 (varios m, 1 H), 4,3-4,05 (m, 2 H), 4,2-3,95 (m, 2 H), 3,75/3,7 (2 s, 3 H), 3,05-2,5 (varios m, 2 H), 3 (varios s, 3 H), 2,45-2,3 (varios s, 3 H), 1,05-0,75 (varios d, 3 H), 0,9 (varios s, 9 H), 0,1 (varios s, 6 H)

IR (ATR) cm^{-1} : 1.626 ν -C=O, 1.349 ν -SO₂, 1.249 δ -CH₃, 1.172 ν -SO₂

Etapa F : *N-[4-[terc-Butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etil]-2-metil-5-[6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrol-3-carboxamida*

El compuesto de la etapa anterior (1,33 mg, 1,61 mmoles) se disuelve en 6 mL de tetrahidrofurano. Se añade yoduro de sodio (100 mg, 0,67 mmoles), seguido de dimetilamina (0,172 g, 1,932 mmoles) gota a gota. El medio de reacción se calienta en matraz sellado a 60°C durante 36 h. Después de enfriar, se evapora a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol que contiene amoníaco como eluyentes. Se obtiene el producto esperado en la forma de una espuma.

RMN ¹H (500 MHz, dms^o-d₆) δ ppm 7,7-7,45 (4 sl, 1 H), 7,2-6,9 (m, 4 H), 7,1-6,9 (4 sl, 1 H), 7-6,7 (4 m, 2 H), 7/6,45 (2 m, 2 H), 6,8/6,45 (2 m, 2 H), 6,1 (m, 2 H), 5,22/5,05/4,7 (4 sl, 1 H), 5,2-3,8 (m, 2 H), 4,91/4,65/3,9 (3 m, 1 H), 3,75 (2 sl, 3 H), 3,7 (m, 2 H), 3,2 (sl, 3 H), 3-2 (m, 2 H), 2,7-2 (ml, 6 H), 2,7-2 (m, 3 H), 2,45/2,35 (2 sl, 3 H), 1,05/0,95/0,8 (3 dl, 3 H), 0,9 (m, 9 H), 0,1 (m, 6 H)

IR (ATR) cm⁻¹ : 1.628 (hombro) δ -C=O amidas

Etapas G : Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-1-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etil]-2-metil-5-[6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrol-3-carboxamida

Se procede según el protocolo descrito en la Etapa D del Ejemplo 1. El producto obtenido se somete finalmente a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto esperado.

IR (ATR) cm⁻¹ : 2.000 a 3.500 ν -NH⁺/OH, 1.615 ν >C=O amidas, 1.237-1.161 δ >C-O-C<, 745 ν >CH-Ar

Masa de alta resolución (ESI⁺) :

Fórmula bruta : C₄₀ H₄₄ N₆ O₆

[M+H]⁺ calculada : 705,3395

[M+H]⁺ medida : 705,3391

Ejemplo 100. Hidrocloruro de 5-(5-fluoro-4-metoxi-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Se procede según el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando las preparaciones adecuadas. El producto obtenido se solubiliza finalmente en acetonitrilo y se salifica mediante una disolución acuosa de HCl 0,1 M. Después de una etapa de liofilización, se

obtiene el compuesto esperado en la forma de un sólido.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=64,23:64,31; %H=5,80:5,43; %N=11,52:11,46; %Cl=4,86:4,95

Masa de alta resolución (ESI+) :

5 Fórmula bruta : C₃₉ H₄₁ F N₆ O₅

[M+H]⁺ calculada : 693,3195

[M+H]⁺ medida : 693,3194

10 **Ejemplo 101.** Hidrocloruro de 5-(4-fluoro-5-metoxi-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 27 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 1'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

15 **Microanálisis elemental : (% teórico: medido)**

%C=64,23:63,12; %H=5,80:5,20; %N=11,52:11,38. %Cl=4,86:5,03

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : C₃₉ H₄₁ F N₆ O₅

[M+H]⁺ calculada : 693,3195

20 [M+H]⁺ medida : 693,3195

Ejemplo 102. Trihidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+) :

25 Fórmula bruta : C₄₃ H₄₄ Cl N₇ O₃

$[M+H]^+$ calculada : 742,3267

$[M+H]^+$ medida : 742,3268

Ejemplo 103. 5-(5-Cloro-2-[[{(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 104. N-(4-Hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-3,4-b)piridin-5-il)-5-(6-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 105. 5-(5-Cloro-2-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 106. 5-(5-Cloro-2-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

Se procede según el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando las preparaciones adecuadas, entendiéndose que la Etapa D no se efectúa. El producto esperado se obtiene en la forma de una base libre.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=70,72:69,77; %H=5,79:5,96; %N=11,78:11,43

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₂ H₄₁ Cl N₆ O₃

$[M+H]^+$ calculada : 713,3001

$[M+H]^+$ medida : 713,2998

Ejemplo 107. 5-(5-Cloro-2-([(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 108. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-([(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y la (3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (véase la Preparación 3') en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 19'' en la Etapa C. El producto obtenido se somete finalmente a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto esperado.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=64,95;65,09; %H=5,45;5,20; %N=11,36;11,26; %Cl=4,79;4,62

Masa de alta resolución (ESI/+):

Fórmula bruta : C₄₀ H₃₉ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 703,2794

[M+H]⁺ medida : 703,2789

Ejemplo 109. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-([(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(6-cianopiridin-2-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 23'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA/ HR, ESI-/FIA):

Fórmula bruta : C₄₀ H₃₇ Cl N₆ O₄

$[M+H]^+$ calculada : 701,2638

$[M+H]^+$ medida : 701,2639

Ejemplo 110. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-cianopiridin-2-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,13:65,72; %H=5,19:4,76; %N=11,39:12,04; %Cl=4,81:4,45

Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA/ HR, ESI-/FIA) :

Fórmula bruta : C₄₀ H₃₇ Cl N₆ O₄

$[M+H]^+$ calculada : 701,2638

$[M+H]^+$ medida : 701,2643

Ejemplo 111. 5-(5-Cloro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-cianopirimidin-2-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 112. 5-(5-Cloro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 113. 5-(5-Cloro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 114. 5-(5-Cloro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 115. Dihidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{{(3*S*)-3-[(9*aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 7' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 1'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=61,01:60,17; %H=5,74:5,09; %N=12,15:12,02; %Cl=8,78:9,81

Masa de alta resolución (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FLA) :

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₄ Cl N₇ O₄

[M+H]⁺ calculada : 734,3216

[M+H]⁺ medida : 734,3220

Ejemplo 116. Dihidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{{(3*S*)-3-[(9*aR*)-hexahidropirazino [2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 9' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 1'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=61,01:61,90; %H=5,74:5,65; %N=12,15:12,14; %Cl=13,15:11,51

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS) :

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₄ Cl N₇ O₄

[M+H]⁺ calculada : 734,3216

[M+H]⁺ medida : 734,3218

Ejemplo 117. 5-(5-Cloro-2-{[(3*S*)-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 118. 5-(5-Cloro-2-{[(3*S*)-3-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 119. 5-(5-Cloro-2-{[(3*S*)-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 120. 5-(5-Cloro-2-{[(3*S*)-3-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 121. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 122. 5-(5-Cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 28'' en la Etapa C.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=68,12;67,94; %H=5,86;5,77; %N=11,92;11,65

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : C₄₀ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 705,2951

[M+H]⁺ medida : 705,2952

Ejemplo 123. 5-(5-cloro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 124. 5-(5-cloro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 125. 5-(5-cloro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 126. 5-(5-Cloro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 26'' en la Etapa C.

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : C₄₀ H₄₁ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ calculada : 721,2900

[M+H]⁺ medida : 721,2902

Ejemplo 127. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el

compuesto de la Preparación 22'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

5 %C=63,81:63,63; %H=5,75:5,74; %N=10,89:10,71; %Cl=4,59:4,52

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₃ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ calculada : 735,3056

[M+H]⁺ medida : 735,3061

10 **Ejemplo 128. 5-(5-cloro-2-(((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

Ejemplo 129. 5-(5-Cloro-2-(((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

15 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 49 utilizando el Ejemplo 106 como materia prima, entendiéndose que el producto no se somete a la etapa de salificación.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

20 %C=70,53:70,51; %H=6,06:5,81; %N=11,75:11,71

Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA) :

Fórmula bruta : C₄₂ H₄₃ Cl N₆ O₃

[M+H]⁺ calculada : 715,3158

[M+H]⁺ medida : 715,3159

Ejemplo 130. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 131.** 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 132. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 133.** 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 134. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 135.** 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 136.** 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 137. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 138. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 139.** 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 140. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 141.** 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 142.** 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1-etil-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 143. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1-etil-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 144.** 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1-etil-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 145. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 146. 5-(5-cloro-2-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 147.** 5-(5-cloro-2-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 148. 5-(5-cloro-2-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-1-(2-fluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 149.** 5-(5-cloro-2-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-1-(2-fluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 150.** 5-(5-cloro-2-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-1-(2-fluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 151. 5-(5-cloro-2-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-1-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 152.** 5-(5-cloro-2-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-1-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 153. 5-(5-cloro-2-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-1-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 154. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 155.** 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 156. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 157.** 5-(5-cloro-2-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 158.** 5-(5-cloro-2-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 159. 5-(5-cloro-2-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 160.** 5-(5-cloro-2-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 161. 5-(5-cloro-2-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 162. 5-(5-cloro-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 163. 5-(5-cloro-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 164. 5-(5-cloro-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 165. 5-(5-cloro-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil}-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 166. 5-(5-cloro-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil}-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 167. 5-(5-cloro-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil}-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 168. 5-(5-cloro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 169. 5-(5-cloro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 170. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 171.** 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-2-(difluorometil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 172. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-2-(difluorometil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 173.** 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-2-(difluorometil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 174.** 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 175. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 176.** 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 177. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 178. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 179.** 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 180. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-2-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 181.** 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-2-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 182.** 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-2-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 183. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 184.** 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 185. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 186. 5-(5-cloro-2-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 187.** 5-(5-cloro-2-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 188. 5-(5-cloro-2-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 189.** 5-(5-cloro-2-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 190.** 5-(5-cloro-2-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 191. 5-(5-cloro-2-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 192.** 5-(5-cloro-2-{{(3*S*)-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 193. 5-(5-cloro-2-{{(3*S*)-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 194. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 195. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 196. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 197. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 198. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-[(9*aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 199. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-[(9*aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 200. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-[(9*aR*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 201. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-[(9*aR*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 202. 5-(2-{{(3*S*)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-5-clorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 203. 5-(2-{{(3*S*)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-5-clorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 204. 5-(2-{{(3*S*)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-5-clorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 205. 5-(5-cloro-2-{{(3*S*)-3-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 206. 5-(5-cloro-2-{{(3*S*)-3-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 207. 5-(5-Cloro-2-{{(3*S*)-3-(1-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 8' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 1'' en la Etapa C.

Masa de alta resolución (ESI⁺/FIA/HR, ESI⁻/FIA) :

Fórmula bruta : C₃₉ H₃₉ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 691,2794

[M+H]⁺ medida : 691,2796

Ejemplo 208. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(1-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 209. Hidrocloruro de 5-(5-fluoro-4-metoxi-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Se procede según el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando las preparaciones adecuadas. El producto obtenido se solubiliza finalmente en acetonitrilo y se salifica mediante una disolución acuosa de HCl 0,1 M. Después de una etapa de liofilización, se obtiene el compuesto esperado en la forma de un sólido.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=66,27:66,84; %H=5,69:5,15; %N=10,78:10,71; %Cl=4,55:4,46

Masa de alta resolución (ESI+/-FIA) :

Fórmula bruta : C₄₃ H₄₃ F N₆ O₅

[M+H]⁺ calculada : 743,3352

[M+H]⁺ medida : 743,3353

Ejemplo 210. Hidrocloruro de 5-(5-fluoro-4-metoxi-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Etapas A: 5-(5-fluoro-4-metoxi-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el compuesto de la Preparación 14 y la (3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (véase la Preparación 3') en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 11'' en la Etapa C.

Etap **B**: *Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida*

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 49 a partir del compuesto de la etapa anterior, entendiéndose que el producto se somete finalmente a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el producto esperado.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=60,12:59,77; %H=4,92:4,76; %N=10,79:10,39; %Cl=4,55:5,17

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS) :

Fórmula bruta : C₄₀ H₄₀ N₄ O₅

[M+H]⁺ calculada : 657,3071

[M+H]⁺ medida : 657,3066

Ejemplo 211. *5-(4-fluoro-5-metoxi-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida*

Ejemplo 212. *5-(4-fluoro-5-metoxi-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida*

Ejemplo 213. *N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-(5-fluoro-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida*

Ejemplo 214. *Hidrocloruro de N-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-5-(5-fluoro-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida*

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 28'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=66,24;66,53; %H=5,84;5,39; %N=10,59;10,92 %Cl=4,89;5,68

Ejemplo 215. 5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 216. N-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 217. 5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 218. 5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 219. 5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 220. 5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 221. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 222.** 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 223. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 224.** 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 225. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 226.** 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 227.** 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 228. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 229. 5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 230. Hidrocloruro de N-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-3-il)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 19'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=66,43:67,09; %H=5,57:5,21; %N=11,62:11,48 %Cl=4,90:4,75

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₄₀H₃₉FN₆O₄

[M+H]⁺ calculada : 687,3097

[M+H]⁺ medida : 687,3073

Ejemplo 231. 5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 232. 5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-bispiridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 233. 5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-bispiridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 234. 5-(5-fluoro-2-{{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 235.** 5-(5-fluoro-2-{{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 236. 5-(5-fluoro-2-{{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 237.** 1-etil-5-(5-fluoro-2-{{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 238.** 1-etil-5-(5-fluoro-2-{{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 239. 1-etil-5-(5-fluoro-2-{{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 240.** 5-(5-fluoro-2-{{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 241. 5-(5-fluoro-2-{{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 242. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 243. 1-(2-fluoroetil)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 244. 1-(2-fluoroetil)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 245. 1-(2-fluoroetil)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 246. 1-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 247. 1-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 248. 1-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 249. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 250. 5-(5-fluoro-2-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 251.** 5-(5-fluoro-2-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 252. 5-(5-fluoro-2-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 253.** 5-(5-fluoro-2-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 254.** 5-(5-fluoro-2-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 255. 5-(5-fluoro-2-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 256.** 1-[2-(dimetilamino)etil]-5-(5-fluoro-2-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 257. 1-[2-(dimetilamino)etil]-5-(5-fluoro-2-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 258. 1-[2-(dimetilamino)etil]-5-(5-fluoro-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 259. 1-[2-(dimetilamino)etil]-5-(5-fluoro-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 260. 5-(5-fluoro-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil}-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 261. 5-(5-fluoro-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil}-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 262. 5-(5-fluoro-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil}-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 263. 5-(5-fluoro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 264. 5-(5-fluoro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 265. 5-(5-fluoro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 266. 2-(difluorometil)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 267.** 2-(difluorometil)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 268. 2-(difluorometil)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 269.** 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 270.** 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 271. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 272.** 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 273. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 274. 5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 275. 2-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 276. 2-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 277. 2-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 278. 5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 279. 5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 280. 5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 281. 5-(5-fluoro-2-{[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 282. 5-(5-fluoro-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 283. 5-(5-fluoro-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 284. 5-(5-fluoro-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 285. 5-(5-fluoro-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 286. 5-(5-fluoro-2-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 287. 5-(5-fluoro-2-[(3*S*)-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 288. 5-(5-fluoro-2-[(3*S*)-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 289. 5-(5-fluoro-2-[(3*S*)-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 290. 5-(2-{{(3*S*)-3-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-5-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 291.** 5-(2-{{(3*S*)-3-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-5-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 292. 5-(2-{{(3*S*)-3-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-5-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 293.** 5-(5-fluoro-2-{{(3*S*)-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 294.** 5-(5-fluoro-2-{{(3*S*)-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 295. 5-(5-fluoro-2-{{(3*S*)-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 296.** 5-(5-fluoro-2-{{(3*S*)-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 297. 5-(5-fluoro-2-{{(3*S*)-3-[(9*aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 298. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-[(9*aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 299.** 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-[(9*aR*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 300. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-[(9*aR*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 301.** 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-[(9*aR*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 302.** 5-(2-{[(3*S*)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-5-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 303. 5-(2-{[(3*S*)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-5-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 304.** 5-(2-{[(3*S*)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-5-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 305. 5-(2-([(3*S*)-3-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-5-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 306. 5-(2-([(3*S*)-3-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-5-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 307. 5-(2-([(3*S*)-3-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-5-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 308. 5-(5-fluoro-2-([(3*S*)-3-(1-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 309. 5-(5-fluoro-2-([(3*S*)-3-(1-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 310. *N*-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-([(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 311. *N*-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-([(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 312. *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-([(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[1-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 313. *N*-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-
{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-
benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 314. *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-5-(6-
5 {[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-
benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 315. *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-
dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[1-(oxetan-3-il)-1*H*-
pirazol-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 316. *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-
10 dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[1-(tetrahidrofuran-3-
il)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 317. *N*-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-
dimetil-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-
15 1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 318. 1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-
(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-
fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 319. 1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-
20 {[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-
benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 320. *N*-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-
(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-
benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 321. *N*-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 322. *N*-(4-hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 323. *N*-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 324. *N*-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 325. *N*-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 326. *N*-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 327. *N*-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 328. *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 329. *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-
{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-
benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 330. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-
{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-
1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 331. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-
{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-
benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 332. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-
b]piridin-5-il)-5-(6-
{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-
il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 333. 1-etil-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-
b]piridin-5-il)-5-(6-
{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-
benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 334. 1-etil-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-
b]piridin-5-il)-5-(6-
{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-
il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 335. *N*-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-
b]piridin-5-il)-5-(6-
{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-
il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 336. *N*-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-
pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-
{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-
2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 337. 1-(2-fluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 338. 1-(2-fluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 339. 1-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 340. 1-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 341. *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 342. *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 343. *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 344. *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 345. *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 346. 1-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 347. 1-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 348. 1-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 349. *N*-(4-hidroxifenil)-1-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil}-2-metil-5-(6-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 350. *N*-(4-hidroxifenil)-1-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil}-2-metil-5-(6-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 351. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 352. 2-(difluorometil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 353. *N*-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 354. *N*-(4-Hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 355. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 356. *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 357. 2-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 358. Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 49 utilizando el Ejemplo 88 como materia prima, entendiéndose que el producto se solubiliza finalmente en acetonitrilo y se salifica mediante una disolución acuosa de HCl 0,1 M. Después de una etapa de liofilización, se obtiene el producto esperado en la forma de un sólido.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,80;64,71; %H=6,01;5,74; %N=10,23;10,03; %Cl=4,32;6,47

Masa de alta resolución (ESI/+):

Fórmula bruta : C₄₅ H₄₈ N₆ O₇

[M+H]⁺ calculada : 785,3657

[M+H]⁺ medida : 785,3658

5 **Ejemplo 359.** *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-5-(6-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 360.** *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-5-(6-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 361. *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 362.** *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 363. *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 364.** 5-(6-{[(3*S*)-3-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

25 **Ejemplo 365.** 5-(6-{[(3*S*)-3-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 366. 5-(6-{[(3*S*)-3-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 367.** 5-(6-{[(3*S*)-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 368. 5-(6-{[(3*S*)-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 369.** 5-(6-{[(3*S*)-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 370.** 5-(6-{[(3*S*)-3-[(9*aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 371. 5-(6-{[(3*S*)-3-[(9*aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 372.** 5-(6-{[(3*S*)-3-[(9*aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 373. 5-(6-{[(3*S*)-3-[(9*aR*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 374.** 5-(6-{[(3*S*)-3-[(9*aR*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 375.** 5-(6-{[(3*S*)-3-[(9*aR*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 376. 5-(6-{[(3*S*)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 377.** 5-(6-{[(3*S*)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 378. 5-(6-{[(3*S*)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 379.** 5-(6-{[(3*S*)-3-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

25 **Ejemplo 380.** 5-(6-{[(3*S*)-3-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 381. 5-(6-{{(3*S*)-3-[(3-cianoazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 382. *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(1-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 383. *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(1-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 384. Hidrocloruro de 5-(5-fluoro-2-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=67,28;67,73; %H=5,65;5,30; %N=10,06;9,41 %Cl=5,09;5,79

Ejemplo 385. Hidrocloruro de 5-(5-fluoro-2-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 713,3253

[M+H]⁺ medida : 713,3272

Ejemplo 386. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{-3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

5 **Etapas A:** N-[4-{terc-Butil(dimetil)silil}oxifenil]-5-[5-cloro-2-{(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil}fenil]-N-(5-ciano-1,2-dimetil-pirrol-3-il)-1,2-dimetil-pirrol-3-carboxamida

10 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18'' en la Etapa C.

IR : ν -CN- : 2.210 cm^{-1} ; ν -C=O-: 1.631 cm^{-1}

Etapas B: Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

15 El compuesto de la Etapa A se desprotege según el protocolo descrito en la Etapa D del Ejemplo 1. El producto así obtenido se somete finalmente a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el producto esperado.

20 RMN ^1H (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm : 11,2 (sl, 1H), 9,39 (sl, 1H), 7,83 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 7 (m, 2 H), 6,8 (d, 2 H), 6,62 (d, 2 H), 6,57 (sl, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 4,64/4,03 (AB, 2 H), 4,01/3,92 (2m, 4 H), 3,75/3,43/3,15/3,02 (4m, 4 H), 3,59 (s, 3 H), 3,3/3,15 (2m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,69/2,52 (dd+d, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,91 (s, 3 H)

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

25 %C=65,34:65,50; %H=5,62:5,15; %N=11,15:10,84 %Cl=4,70:4,44

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 717,2952

[M+H]⁺ medida : 717,2951

Ejemplo 387. Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-5-il)-5-(6-((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=66,62:66,36; %H=5,59:5,62; %N=10,84:10,72 %Cl=4,57:4,55

Masa de alta resolución (ESI⁺) :

Fórmula bruta : C₄₃ H₄₂ N₆ O₆

[M+H]⁺ calculada : 739,3239

[M+H]⁺ medida : 739,3241

Ejemplo 388. Dihidrocloruro de 5-(5-cloro-2-((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)carbonil)fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 49 utilizando el Ejemplo 71 como materia prima, entendiéndose que el producto se somete finalmente a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto esperado.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=62,73:62,96; %H=5,64:4,95; %N=10,45:10,32; %Cl=13,23:12,91

Masa de alta resolución (ESI⁺) :

Fórmula bruta : C₄₂ H₄₃ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 731,3107

[M+H]⁺ medida : 731,3111

Ejemplo 389. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

5 Se procede según el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando las preparaciones adecuadas. El producto obtenido se solubiliza finalmente en acetonitrilo y se salifica mediante una disolución acuosa de HCl 0,1 M. Después de una etapa de liofilización, se obtiene el compuesto esperado en la forma de un sólido.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,88:66,28; %H=5,53:5,15; %N=10,98:10,95; %Cl=4,63:4,47

10 **Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS) :**

Fórmula bruta : C₄₂ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 729,2951

[M+H]⁺ medida : 729,2954

15 **Ejemplo 390.** 5-(5-Cloro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

Se procede según el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando las preparaciones adecuadas, entendiéndose que la Etapa D no se efectúa. El producto esperado se obtiene en la forma de una base libre.

20 **Microanálisis elemental : (% teórico: medido)**

%C=70,72:69,77; %H=5,79:5,96; %N=11,78:11,43

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₂ H₄₁ Cl N₆ O₃

[M+H]⁺ calculada : 713,3001

25 [M+H]⁺ medida : 713,2998

Ejemplo 391. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

5 %C=65,88:65,69; %H=5,33:4,87; %N=10,98:10,86; %Cl=4,63:4,51

Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA) :

Fórmula bruta : C₄₂ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 729,2951

[M+H]⁺ medida : 729,2953

10 **Ejemplo 392.** Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{{(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=68,19:68,33; %H=6,00:5,49; %N=10,78:10,71; %Cl=4,55:4,46 ; %Cl = 9,58 :9,78

15 *Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA) :*

Fórmula bruta : C₄₂ H₄₃ Cl N₄ O₄

[M+H]⁺ calculada : 703,3046

[M+H]⁺ medida : 703,3042

20 **Ejemplo 393.** Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{{(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA) :

Fórmula bruta : C₄₄ H₄₅ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 757,3264

25 [M+H]⁺ medida : 757,3263

Ejemplo 394. 5-(5-Cloro-2-{[(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

5 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 49 utilizando el Ejemplo 393 como materia prima, entendiéndose que el producto no se somete a la etapa de salificación.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=69,60:69,56; %H=6,21:6,24; %N=11,07:11,08

Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA) :

10 Fórmula bruta : C₄₄ H₄₇ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 759,3420

[M+H]⁺ medida : 759,3422

Ejemplo 395. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil}fenil)-N-(3-ciano-4-metoxifenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

15

Se procede según el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando las preparaciones adecuadas. El producto obtenido se solubiliza finalmente en acetonitrilo y se salifica mediante una disolución acuosa de HCl 0,1 M. Después de una etapa de liofilización, se obtiene el compuesto esperado en la forma de un sólido.

20 **Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS) :**

Fórmula bruta : C₄₂ H₄₀ Cl N₅ O₅

[M+H]⁺ calculada : 730,2791

[M+H]⁺ medida : 730,2790

Ejemplo 396. Hidrocloruro de *N*-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 11 y la (3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (véase la Preparación 3') en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 20'' en la Etapa C. El producto obtenido se somete finalmente a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto esperado.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,79;65,43; %H=5,39;5,19; %N=11,31;11,21 ; %Cl=4,77 :4,34

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS) :

Fórmula bruta : C₃₉ H₃₉ F N₆ O₆

[M+H]⁺ calculada : 707,2988

[M+H]⁺ medida : 707,2988

Ejemplo 397. 5-(5-Cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₃₉ H₃₉ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ calculada : 707,2743

[M+H]⁺ medida : 707,2746

Ejemplo 398. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(3-cianofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=66,85:66,75; %H=5,34:5,42; %N=9,51:9,73; %Cl=9,62:9,67 ; %Cl=4,81:4,71

Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA/ HR, ESI-/FIA) :

Fórmula bruta : C₄₁ H₃₈ Cl N₅ O₄

5 [M+H]⁺ calculada : 700,2685

[M+H]⁺ medida : 700,2686

Ejemplo 399. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

10 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y la (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (véase la Preparación 3') en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 20'' en la Etapa C. El producto obtenido se somete finalmente a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla
15 acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto esperado.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=62,21:61,32; %H=5,36:5,18; %N=11,46:11,14; %Cl=9,66:10,16; %Cl=4,83:5,23

Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA/ HR, ESI-/FIA) :

Fórmula bruta : C₃₈ H₃₈ Cl F N₆ O₄

20 [M+H]⁺ calculada : 697,2700

[M+H]⁺ medida : 697,2704

Ejemplo 400. Hidrocloruro de 2-[[[5-(5-cloro-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil}(4-hidroxifenil)amino]piridina-4-carboxilato de metilo

25 El compuesto del título es un producto secundario que se forma a lo largo de la síntesis del Ejemplo 110 (en la última etapa antes de la etapa de salificación), debido a la hidrólisis de

la función nitrilo en éster metílico. El compuesto se separa del del Ejemplo 110 por cromatografía en gel de sílice en una mezcla de metanol y de diclorometano.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=63,90:64,43; %H=5,36:5,01; %N=9,09:9,34; %Cl=4,60:4,46

5 **Masa de alta resolución (ESI+/HR y ESI-/LR) :**

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₀ Cl N₅ O₆

[M+H]⁺ calculada : 734,2740

[M+H]⁺ medida : 734,2743

10 **Ejemplo 401. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,25:64,23; %H=5,07:4,71; %N=9,28:9,36; %Cl=9,40:9,59; %Cl=4,70:4,50

Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA/ HR, ESI-/FIA) :

15 Fórmula bruta : C₄₁ H₃₇ Cl F N₅ O₄

[M+H]⁺ calculada : 718,2591

[M+H]⁺ medida : 718,2593

20 **Ejemplo 402. Hidrocloruro de 5-(5-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-{1-[(3S o R)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrol-3-carboxamida**

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,20:65,92; %H=5,87:5,78; %N=11,13:10,36 %Cl=4,69 :4,79)

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₁H₄₃FN₆O₅

$[M+H]^+$ calculada : 719,3359

$[M+H]^+$ medida : 719,3362

y

5 **Ejemplo 403.** Hidrocloruro de 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-{1-[(3*R* o *S*)-tetrahydrofuran-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,20:66,04; %H=5,87:5,87; %N=11,13:10,62 ; %Cl⁻=4,69:4,76

Masa de alta resolución (ESI/+):

10 Fórmula bruta : C₄₁H₄₃FN₆O₅

$[M+H]^+$ calculada : 719,3359

$[M+H]^+$ medida : 719,3350

15 Los compuestos de los Ejemplos 402 y 403 se obtienen según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 22'' en la Etapa C. Los diastereoisómeros obtenidos se separan por cromatografía quiral, se salifican y se liofilizan tal como se describe en el procedimiento general para proporcionar los compuestos del título.

20 **Ejemplo 404.** Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(2-cianopirimidin-4-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 405. Dihidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-(piridazin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

25 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la

amina adecuada en la Etapa C, entendiéndose que la Etapa D no se efectúa. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI+/-/FLA/ HR, ESI-/FLA) :

5 Fórmula bruta : C₄₀ H₃₉ Cl N₈ O₃

[M+H]⁺ calculada : 715,2906

[M+H]⁺ medida : 715,2909

Ejemplo 406. Hidrocloruro de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(2-{{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida

10 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 25 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=68,46;68,27; %H=6,03;5,12; %N=11,68;11,75; %Cl=4,93;4,73

Masa de alta resolución (ESI/FLA/HR y MS/MS, ESI-/FLA) :

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₂ N₆ O₄

20 [M+H]⁺ calculada : 683,3340

[M+H]⁺ medida : 683,3334

Ejemplo 407. Hidrocloruro de N-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2-{{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

25 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 12 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 20'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y

liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=64,23:63,94; %H=5,80:5,00; %N=11,52:11,56; %Cl=4,86:4,99

5 **Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA/HR y MS/MS, ESI-/FIA) :**

Fórmula bruta : C₃₉ H₄₁ F N₆ O₅

[M+H]⁺ calculada : 693,3195

[M+H]⁺ medida : 693,3191

10 **Ejemplo 408. Hidrocloruro de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2-([(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 12 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y
15 liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=67,32:67,30; %H=6,05:5,28; %N=11,22:11,15; %Cl=4,73:4,59

Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA/HR y ESI-/FIA) :

20 Fórmula bruta : C₄₂ H₄₄ N₆ O₅

[M+H]⁺ calculada : 713,3446

[M+H]⁺ medida : 713,3443

25 **Ejemplo 409. Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-5-(2-([(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el

ácido de la Preparación 25 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 11'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

5 **Microanálisis elemental : (% teórico: medido)**

%C=68,98:68,95; %H=5,93:4,76; %N=11,49:11,43

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS) :

Fórmula bruta : C₄₂ H₄₂ N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 695,3340

10 [M+H]⁺ medida : 695,3341

Ejemplo 410. Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5-(2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida

15 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 49 utilizando el Ejemplo 409 como materia prima. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y ESI-/FIA) :

Fórmula bruta : C₄₂ H₄₄ N₆ O₄

20 [M+H]⁺ calculada : 697,3497

[M+H]⁺ medida : 697,3497

Ejemplo 411. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida

25 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 96 utilizando el ácido de la Preparación 30 y el compuesto de la Preparación 1', así como el compuesto de la Preparación 1''. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el

procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS) :

Fórmula bruta : C₃₉ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 693,2951

5 [M+H]⁺ medida : 693,2947

Ejemplo 412. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{[(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

10 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 6' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

15 %C=66,06:65,61; %H=5,93:5,22; %N=10,75:10,69; %Cl=4,53:4,68

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS, ESI/FIA) :

Fórmula bruta : C₄₃ H₄₅ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 745,3264

[M+H]⁺ medida : 745,3260

20 **Ejemplo 413. Hidrocloruro de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(7-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

25 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 13 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=66,44:66,40; %H=5,83:4,84; %N=10,81:10,79; %Cl=4,56:4,22

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS, ESI/FIA) :

Fórmula bruta : C₄₃ H₄₄ N₆ O₆

5 [M+H]⁺ calculada : 741,3395

[M+H]⁺ medida : 741,3397

Ejemplo 414. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

10 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

15 %C=64,23:64,38; %H=5,39:5,25; %N=12,79:12,62; %Cl=4,62:4,39

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS, ESI/FIA) :

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₀ Cl N₇ O₄

[M+H]⁺ calculada : 730,2903

[M+H]⁺ medida : 730,2904

20 **Ejemplo 415. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 3 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el
25 compuesto de la Preparación 18'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del

título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=64,95:65,14; %H=5,45:5,34; %N=11,36:11,36; %Cl=4,79:4,67

Masa de alta resolución (ESI+/-FIA/ HR, ESI-/FIA) :

5 Fórmula bruta : C₄₀ H₃₉ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 703,2794

[M+H]⁺ medida : 703,2795

Ejemplo 416. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(trideuteriometil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

10 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 25'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del
15 título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=63,51:63,41; %H=5,63:5,42; %N=11,69:11,61; %Cl=4,93:4,85

Masa de alta resolución (ESI+/-FIA/ HR, ESI-/FIA) :

Fórmula bruta : C₃₈ H₃₆ Cl D₃ N₆ O₄

20 [M+H]⁺ calculada : 682,2982

[M+H]⁺ medida : 682,2986

Ejemplo 417. Hidrocloruro de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-5-(4-metoxi-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

25 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 31 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el

compuesto de la Preparación 18'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

5 %C=67,32:67,56; %H=6,05:5,84; %N=11,22:11,21; %Cl=4,73:4,71

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS, ESI-/FIA) :

Fórmula bruta : C₄₂ H₄₄ N₆ O₅

[M+H]⁺ calculada : 713,3446

[M+H]⁺ medida : 713,3446

10 **Ejemplo 418. Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-5-(4-metoxi-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

15 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 31 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 1'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,86:65,51; %H=6,09:6,09; %N=11,82:11,73; %Cl=4,98:5,14

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR, ESI-/FIA) :

20 Fórmula bruta : C₃₉ H₄₂ N₆ O₅

[M+H]⁺ calculada : 675,3289

[M+H]⁺ medida : 675,3286

Ejemplo 419. Hidrocloruro de *N*-(3-cianofenil)-5-(5-fluoro-2-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 41'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{41}H_{38}FN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 684,2988

$[M+H]^+$ medida : 684,2975

Ejemplo 420. Hidrocloruro de 5-(5-fluoro-2-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-[1-(trideuteriometil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 25'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : $C_{38}D_3H_{36}FN_6O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 666,3285

$[M+H]^+$ medida : 666,3265

**Ejemplo 421. Hidrocloruro de *N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-5-(5-fluoro-2-
{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-
hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el
ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el
compuesto de la Preparación 18'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y
liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del
título.

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS) :

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₁ F N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 701,3246

[M+H]⁺ medida : 701,3282

**Ejemplo 422. Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-
il)-5-(2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-
1*H*-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el
ácido de la Preparación 25 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el
compuesto de la Preparación 1'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza
tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=67,00:67,47; %H=6,07:5,54; %N=12,34:12,46; %Cl=5,20:4,58

Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA/HR, ESI-/FIA) :

Fórmula bruta : C₃₈ H₄₀ N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 645,3184

[M+H]⁺ medida : 645,3182

Ejemplo 423. 5-(5-Fluoro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-[1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 26'' en la Etapa C.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=68,17:67,82; %H=5,86:5,97; %N=11,92:11,48

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS) :

Fórmula bruta : C₄₀H₄₁FN₆O₅

[M+H]⁺ calculada : 705,3202

[M+H]⁺ medida : 705,3207

Ejemplo 424. Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-5-(2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 25 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 12'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=66,05:65,63; %H=5,83:5,45; %N=11,85:11,93; %Cl=5,00:4,91

Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA/HR, ESI-/FIA) :

Fórmula bruta : C₃₉ H₄₀ N₆ O₅

[M+H]⁺ calculada : 673,3133

[M+H]⁺ medida : 673,3129

Ejemplo 425. Hidrocloruro de *N*-(3-ciano-5-metoxifenil)-5-(5-fluoro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=67,25;66,55; %H=5,51;5,28; %N=9,33;8,55 %Cl=4,73;4,67

10 **Ejemplo 426.** 5-(5-Fluoro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 12'' en la Etapa C.

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS) :

Fórmula bruta : C₃₉H₃₉FN₆O₅

[M+H]⁺ calculada : 691,3038

[M+H]⁺ medida : 691,3060

20 **Ejemplo 427.** Hidrocloruro de *N*-(3-ciano-4-metoxifenil)-5-(5-fluoro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=67,24:66,41; %H=5,51:5,35; %N=9,33:8,97 %Cl=4,73:4,81

**Ejemplo 428. Hidrocloruro de *N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-5-(4-fluoro-2-
5 {[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-
hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el
ácido de la Preparación 26 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el
compuesto de la Preparación 18'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y
10 liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del
título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=66,79:66,97; %H=5,74:5,36; %N=11,40:11,45; %Cl=4,81:4,53

Masa de alta resolución (ESI+/-/FLA/ HR, ESI-/FLA) :

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₁ F N₆ O₄

15 [M+H]⁺ calculada : 701,3246

[M+H]⁺ medida : 701,3245

**Ejemplo 429. Hidrocloruro de *N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-5-(4-fluoro-5-
20 metoxi-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-
N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el
ácido de la Preparación 27 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el
compuesto de la Preparación 18'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y
25 liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del
título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,75:65,43; %H=5,78:5,57; %N=10,95:10,81; %Cl=4,62:4,54

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS, ESI-/FIA) :

Fórmula bruta : C₄₂ H₄₃ F N₆ O₅

[M+H]⁺ calculada : 731,3352

[M+H]⁺ medida : 731,3351

5 **Ejemplo 430. 5-(5-Cloro-2-{[3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

10 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y la 3-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina racémica en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 11'' en la Etapa C.

Masa de alta resolución (ESI+/FIA/HR y MS/MS, ESI-/FIA) :

Fórmula bruta : C₃₈ H₃₁ Cl F₃ N₅ O₃

[M+H]⁺ calculada : 698,2140

[M+H]⁺ medida : 698,2144

15 **Ejemplo 431. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=64,19:64,37; %H=5,80:5,18; %N=11,52:11,55; %Cl=4,86:4,68

20 **Masa de alta resolución (ESI+/FIA/HR, ESI-/FIA) :**

Fórmula bruta : C₃₉ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 693,2951

[M+H]⁺ medida : 693,2952

y

Ejemplo 432. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

5 %C=64,19;64,43; %H=5,80;5,22; %N=11,52;11,60; %Cl=4,86;4,66

Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA/ HR, ESI-/FIA) :

Fórmula bruta : C₃₉ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 693,2951

[M+H]⁺ medida : 693,2953

10 Los compuestos de los Ejemplos 431 y 432 se obtienen según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la mezcla de la Preparación 27'' en la Etapa C. Al final de la Etapa D, los isómeros se separan por HPLC preparativa utilizando acetonitrilo y agua-TFA como eluyentes. Después de evaporar el disolvente y neutralizar con bicarbonato de sodio, los
15 productos se someten a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtienen los productos del título.

Ejemplo 433. Hidrocloruro de *N*-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 25 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 19'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del
25 título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=68,12;68,29; %H=5,86;5,40; %N=11,92;12,05; %Cl=5,03;4,92

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS) :

Fórmula bruta : C₄₀ H₄₀ N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 669,3184

[M+H]⁺ medida : 669,3184

5 **Ejemplo 434. Hidrocloruro de 5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 49 utilizando el Ejemplo 385 como materia prima. El compuesto obtenido se
10 salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=67,15 :68,03; %H=5,90:5,50; %N=11,19:10,59 %Cl=4,72:5,55

15 **Ejemplo 435. Hidrocloruro de N-(4-cianopiridin-2-il)-5-(5-fluoro-4-metoxi-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 14 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se
20 describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI⁺-/FIA/ HR, ESI-/FIA) :

Fórmula bruta : C₄₁ H₃₉ F N₆ O₅

[M+H]⁺ calculada : 715,3039

[M+H]⁺ medida : 715,3040

Ejemplo 436. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(5-cianotiofen-2-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=63,07:63,09; %H=5,02:4,78; %N=9,43:9,35; %S=4,32:4,09; %Cl=4,77:4,59

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS, ESI+/-FIA) :

Fórmula bruta : C₃₉ H₃₆ Cl N₅ O₄ S

[M+H]⁺ calculada : 706,2249;

[M+H]⁺ medida : 706,2250

Ejemplo 437. Hidrocloruro de N-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Masa de alta resolución (ES+) :

Fórmula bruta : C₄₁H₃₇F₂N₅O₄

[M+H]⁺ calculada : 702,2894

[M+H]⁺ medida : 702,2886

Ejemplo 438. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(pirazin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=63,95:63,96; %H=5,37:5,17; %N=11,78:11,61; %Cl=4,97:4,57

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : C₃₈ H₃₇ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 677,2638

[M+H]⁺ medida : 677,2639

Ejemplo 439. Hidrocloruro de 5-(5-fluoro-4-metoxi-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 14 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 12'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS, ESI-/FIA) :

Fórmula bruta : C₄₀ H₄₁ F N₆ O₆

[M+H]⁺ calculada : 721,3144

[M+H]⁺ medida : 721,3144

Ejemplo 440. Hidrocloruro de *N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-5-(5-fluoro-4-metoxi-2- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 14 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,75:65,98; %H=5,78:5,50; %N=10,95:10,87; %Cl=4,62:4,42

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : C₄₂ H₄₃ F N₆ O₅

[M+H]⁺ calculada : 731,3352

[M+H]⁺ medida : 731,3353

Ejemplo 441. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-1,2-dimetil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 29'' en la Etapa C, entendiéndose que la Etapa D no se efectúa. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=66,75:66,44; %H=5,74:5,59; %N=11,39:11,45; %Cl=4,81:4,43

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₁ Cl N₆ O₃

[M+H]⁺ calculada : 701,3001

$[M+H]^+$ medida : 701,2998

Ejemplo 442. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(5-cianotiofen-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

- 5 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 42'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

10 **Microanálisis elemental : (% teórico: medido)**

%C=63,07:63,14; %H=5,02:4,87; %N=9,43:9,41; %S=4,32:4,24; %Cl=4,77:4,57

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : C₃₉ H₃₆ Cl N₅ O₄ S

$[M+H]^+$ calculada : 706,2249

- 15 $[M+H]^+$ medida : 706,2252

Ejemplo 443. 5-(5-Fluoro-4-hidroxi-2- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

- 20 **Etapa A :** 5-(5-Fluoro-4-metoxi-2- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 (Etapas A a C) utilizando el ácido de la Preparación 28 y el compuesto resultante de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 30'' en la Etapa C.

Etapa B : 5-(5-Fluoro-4-hidroxi-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

5 A una disolución del compuesto de la Etapa A (1g ; 1,37 mmoles) en diclorometano anhidro (10 mL) se añade gota a gota a 0°C una disolución molar de tribromuro de boro en diclorometano (1,8 mL ; 1,8 mmoles). Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte gota a gota sobre una disolución de etanol (15 mL) a -10°C. Después de una hora de agitación, se añade una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el medio de reacción se extrae con diclorometano.
10 Después de secar con MgSO₄, el residuo se purifica en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de diclorometano y de metanol como eluyente para dar lugar al producto esperado.

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : C₄₂ H₄₁ F N₆ O₄

15 [M+H]⁺ calculada : 713,3246

[M+H]⁺ medida : 713,3244

Ejemplo 444. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(5-metoxipirazin-2-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

20 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico; medido)

25 %C=62,99;62,72; %H=5,42;5,24; %N=11,30;11,19; %Cl=4,77;4,67

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : C₃₉ H₃₉ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ calculada : 707,2743

$[M+H]^+$ medida : 707,2747

Ejemplo 445. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(trideuteriometil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida

5 **Etapas A:** 5-(5-Cloro-2- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(trideuteriometil)-1H-pirrol-3-carboxamida

El intermedio se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 31'' en la Etapa C.

Etapas B: Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2- $\{[(3S)$ -3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(trideuteriometil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida

Se procede según el protocolo descrito en la Etapa B del Ejemplo 49, entendiéndose que el producto se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el producto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,45:65,33; %H=5,78:5,59; %N=10,90:10,82; %Cl=4,60:4,28

20 **Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :**

Fórmula bruta : C₄₂ H₄₀ Cl D₃ N₆ O₄

$[M+H]^+$ calculada : 734,3295

$[M+H]^+$ medida : 734,3300

Ejemplo 446. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(5-fluoropirazin-2-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

5 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=62,28:62,16; %H=5,10:4,97; %N=11,04:11,35; %Cl=4,85:4,48

10 **Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :**

Fórmula bruta : C₃₈ H₃₆ Cl F N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 695,2543

[M+H]⁺ medida : 695,2545

15 **Ejemplo 447. Hidrocloruro de 5-(4-fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 26 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 1'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,28:65,27; %H=5,77:5,51; %N=12,02:1,90; %Cl=5,07:4,74

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : C₃₈ H₃₉ F N₆ O₄

25 [M+H]⁺ calculada : 663,3090

[M+H]⁺ medida : 663,3084

Ejemplo 448. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-[5-ciano-1-(trideuteriometil)-1H-pirrol-3-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 32'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=64,69:64,23; %H=5,45:5,47; %N=11,32:11,16; %Cl=4,77:4,56

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : C₄₀ H₃₆ Cl D₃ N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 706,2982

[M+H]⁺ medida : 706,2985

Ejemplo 449. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-[5-ciano-2-metil-1-(trideuteriometil)-1H-pirrol-3-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 33'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,07:64,55; %H=5,62:5,51; %N=11,11:10,98; %Cl=4,68:4,58

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : C₄₁ H₃₈ Cl D₃ N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 720,3139

$[M+H]^+$ medida : 720,3143

Ejemplo 450. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(3-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

5 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 34'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

10 **Microanálisis elemental : (% teórico: medido)**

%C=63,24:62,62; %H=5,31:5,09; %N=13,24:13,04; %Cl=4,79:4,37

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : C₃₉ H₃₈ Cl N₇ O₄

$[M+H]^+$ calculada : 704,2747

15 $[M+H]^+$ medida : 704,2747

Ejemplo 451. Hidrocloruro de 5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

20 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 17'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

25 %C=65,64:66,28; %H=5,51:5,45; %N=13,07:12,17 %Cl=4,73:5,51

Ejemplo 452. Hidrocloruro de *N*-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(5-fluoro-2-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

5 %C=65,68:64,77; %H=5,94:5,55; %N=11,78:10,69 %Cl=4,97:6,48

y

Ejemplo 453. Hidrocloruro de *N*-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(5-fluoro-2-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10 *Microanálisis elemental : (% teórico: medido)*

%C=65,68:65,43; %H=5,94:5,62; %N=11,78:10,95 %Cl=4,97:5,60

15 Los compuestos de los Ejemplos 452 y 453 se obtienen según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la mezcla de la Preparación 27'' en la Etapa C. Al final de la Etapa D, los isómeros se separan por HPLC preparativa utilizando acetonitrilo y agua-TFA como eluyentes. Después de evaporar el disolvente y neutralizar con bicarbonato de sodio, los productos se someten a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtienen los productos del título.

20 **Ejemplo 454.** 5-(5-Cloro-2-{{3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

25 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido resultante de la Preparación 1 y la 3-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina racémica en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18'' en la Etapa C.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=64,77:64,81; %H=4,55:4,52; %N=10,21:10,33

Masa de alta resolución (ESI+/HR) :

Fórmula bruta : $C_{37}H_{31}ClF_3N_5O_3$

5 $[M+H]^+$ calculada : 686,2140

$[M+H]^+$ medida : 686,2145

Ejemplo 455. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-{5-ciano-2-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-il}-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

10 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 1' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 35'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

15 **Microanálisis elemental : (% teórico: medido)**

%C=65,71:66,07; %H=5,78:5,82; %N=10,95:10,66; %Cl=4,62:4,45

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : $C_{42}H_{43}ClN_6O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 731,3107

20 $[M+H]^+$ medida : 731,3109

Ejemplo 456. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-{2-[2-(morfolin-4-il)etoxil]pirimidin-5-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

25 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 1' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 36'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y

liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=63,41:63,51; %H=5,59:5,26; %N=11,09:11,10; %Cl=4,68:4,46

5 **Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :**

Fórmula bruta : C₄₀ H₄₁ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ calculada : 721,2900

[M+H]⁺ medida : 721,2907

10 **Ejemplo 457. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(6-ciano-5-metoxipiridin-2-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=64,15:63,95; %H=5,25:4,79; %N=10,95:10,97; %Cl=4,62:4,22

Masa de alta resolución (ESI+/HR) :

Fórmula bruta : C₄₁ H₃₉ Cl N₆ O₅

20 [M+H]⁺ calculada : 731,2743

[M+H]⁺ medida : 731,2746

Ejemplo 458. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(5-ciano-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

25 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el

compuesto de la Preparación 37'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

5 %C=65,34:65,68; %H=5,62:5,31; %N=11,15:11,15; %Cl=4,70:4,33

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 717,2951

[M+H]⁺ medida : 717,2954

10 **Ejemplo 459. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-([(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(5-ciano-1-etil-2-metil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

15 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 38'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,71;65,29; %H=5,78:5,51; %N=10,95:10,95; %Cl=4,62:4,39

20 **Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :**

Fórmula bruta : C₄₂ H₄₃ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 731,3107

[M+H]⁺ medida : 731,3109

Ejemplo 460. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-([(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 6' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 22'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=64,58:64,24; %H=6,05:5,88; %N=10,51:10,53; %Cl=4,43:4,39

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

Fórmula bruta : C₄₃ H₄₇ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ calculada : 763,3369

[M+H]⁺ medida : 763,3371

Ejemplo 461. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-([(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 6' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 29'' en la Etapa C, entendiéndose que la Etapa D no se efectúa. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=67,44:66,68; %H=6,05:5,80; %N=10,97:10,95; %Cl=4,63:4,57

Masa de alta resolución (ESI+/HR) :

Fórmula bruta : C₄₃ H₄₅ Cl N₆ O₃

[M+H]⁺ calculada : 729,3314

$[M+H]^+$ medida : 729,3316

Ejemplo 462. 5-(5-Cloro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

- 5 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=67,10:66,64; %H=5,63:5,40; %N=10,30:10,24

- 10 *Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :*

Fórmula bruta : $C_{38} H_{38} Cl N_5 O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 680,2634

$[M+H]^+$ medida : 680,2637

- 15 **Ejemplo 463.** N-(2-Etoxipirimidin-5-il)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 39'' en la Etapa C.

- 20 *Microanálisis elemental : (% teórico: medido)*

%C=68,17:67,52; %H=5,86:5,60; %N=11,92:11,43

Ejemplo 464. Dihidrocloreuro de 5-(5-cloro-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(5-hidroxipiridin-2-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

- 25 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el

compuesto de la Preparación 40'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :

5 Fórmula bruta : C₄₁ H₄₀ Cl N₇ O₄

[M+H]⁺ calculada : 730,2903

[M+H]⁺ medida : 730,2907

10 **Ejemplo 465. Hidrocloruro de 5-(4-cloro-2-{-3*S*}-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 29 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,34:64,81; %H=5,62:5,27; %N=11,15:10,95 %Cl=4,70:5,09

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₁ Cl N₆ O₄

20 [M+H]⁺ calculada : 717,2951

[M+H]⁺ medida : 717,2952

Ejemplo 466. Hidrocloruro de 5-(4-cloro-2-{-3*S*}-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

25 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 29 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el

compuesto de la Preparación 1'' en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto del título.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=66,77:62,82; %H=5,63:5,29; %N=11,74:11,75; %Cl=5,01:5,23

5 ***Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR) :***

Fórmula bruta : C₃₈ H₃₉ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 679,2794

[M+H]⁺ medida : 679,2796

10 **Ejemplo 467. 5-(5-cloro-2-{{3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 2'' en la Etapa C.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

15 %C=72,97:72,93; %H=5,25:5,08; %N=7,29:7,34

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS) :

Fórmula bruta : C₃₅ H₃₀ Cl N₃ O₃

[M+H]⁺ calculada : 576,2048

[M+H]⁺ medida : 576,2067

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 etiquetada (histag-Bcl-2 tal como Bcl-2 corresponde al número de orden
5 primario UniProtKB® : P10415), a la concentración final de $2,50 \cdot 10^{-8} \text{M}$, se mezcla con un péptido fluorescente (Fluoresceína-REIGAQLRRMADDLNAQY), a la concentración final de $1,00 \cdot 10^{-8} \text{M}$ 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.

10 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*.

15 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).

20 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 : CI₅₀ 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	5,0	33,6	Ejemplo 29	6,6	47,5
Ejemplo 2	ND	1.660	Ejemplo 30	4,7	771
Ejemplo 3	24,6	94,9	Ejemplo 31	7,2	89,3
Ejemplo 4	ND	231	Ejemplo 32	13,3	240
Ejemplo 5	21,2	44,8	Ejemplo 33	10,9	57,8
Ejemplo 6	25,2	69	Ejemplo 34	8,2	47
Ejemplo 7	25,6	90,6	Ejemplo 35	50,0	560
Ejemplo 8	ND	255	Ejemplo 36	71,4	> 600
Ejemplo 9	22,4	87,5	Ejemplo 37	60,4	> 600
Ejemplo 10	16,2	205	Ejemplo 38	7,5	134
Ejemplo 11	14,2	202	Ejemplo 39	7,2	19,7
Ejemplo 12	5,5	39,6	Ejemplo 40	64,4	431
Ejemplo 13	4,4	19,8	Ejemplo 41	10,0	22,6
Ejemplo 14	3,7	8,23	Ejemplo 42	5,2	4,36
Ejemplo 15	11,1	69,4	Ejemplo 43	5,1	28,9
Ejemplo 16	12,6	22,7	Ejemplo 44	3,0	5,41
Ejemplo 17	8,0	75,2	Ejemplo 45	38,9	403
Ejemplo 18	3,9	27,6	Ejemplo 46	76,6	> 600
Ejemplo 19	6,0	65,5	Ejemplo 47	5,9	44,5
Ejemplo 20	4,9	164	Ejemplo 48	4,4	14,9
Ejemplo 21	4,7	79,9	Ejemplo 49	4,0	14,1
Ejemplo 22	6,6	45,7	Ejemplo 50	5,9	33,1
Ejemplo 23	3,6	25,4	Ejemplo 51	26,7	354
Ejemplo 24	6,2	79,1	Ejemplo 52	28,9	433
Ejemplo 25	4,0	33,3	Ejemplo 53	43,5	293
Ejemplo 26	4,1	541	Ejemplo 54	18,0	30,5
Ejemplo 27	5,2	93,4	Ejemplo 55	209,6	> 600
Ejemplo 28	7,5	95,3	Ejemplo 56	75,0	> 600

	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 57	80,0	> 600	Ejemplo 102	2	6,51
Ejemplo 58	133,3	> 600	Ejemplo 108	3,9	15,4
Ejemplo 59	134,0	> 600	Ejemplo 109	91,5	930
Ejemplo 60	ND	18,3	Ejemplo 110	8,5	39,5
Ejemplo 61	4,5	37,8	Ejemplo 115	3,6	18,3
Ejemplo 62	14,3	127	Ejemplo 116	3,4	47,8
Ejemplo 63	5,1	11,2	Ejemplo 122	3,4	82,4
Ejemplo 65	21,9	113	Ejemplo 126	4,2	49,2
Ejemplo 66	16,9	241	Ejemplo 127	5,3	111
Ejemplo 67	12,5	98,6	Ejemplo 129	18,1	275
Ejemplo 68	2,1	20,7	Ejemplo 207	4,6	32,2
Ejemplo 69	5,3	3,68	Ejemplo 209	7,4	25,4
Ejemplo 70	8,5	63,5	Ejemplo 210	8,8	47,2
Ejemplo 71	6,1	12,9	Ejemplo 214	6,3	236
Ejemplo 72	7,7	43,6	Ejemplo 230	5,1	18,3
Ejemplo 73	8	42,6	Ejemplo 358	14,8	165
Ejemplo 74	4	45,4	Ejemplo 384	9,7	216
Ejemplo 75	52,9	367	Ejemplo 385	5,7	28,7
Ejemplo 81	ND	249	Ejemplo 386	2,6	9,23
Ejemplo 82	19,5	427	Ejemplo 387	20,6	243
Ejemplo 88	15,9	69,6	Ejemplo 388	3,6	16,5
Ejemplo 92	8,4	37,8	Ejemplo 389	14,7	208
Ejemplo 93	19,7	368	Ejemplo 390	21,2	173
Ejemplo 94	8,6	104	Ejemplo 391	30,3	255
Ejemplo 95	7	174	Ejemplo 392	3,8	11,4
Ejemplo 96	13,5	161	Ejemplo 393	2,1	1,95
Ejemplo 97	19	98	Ejemplo 394	2,5	2,76
Ejemplo 98	7,6	68,3	Ejemplo 395	3,5	7,57
Ejemplo 99	6,4	108	Ejemplo 396	15,7	116
Ejemplo 100	22,9	193	Ejemplo 397	4,5	37,1
Ejemplo 101	21,1	743	Ejemplo 398	3,9	13,4

	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 399	9,9	155	Ejemplo 432	3,4	76,6
Ejemplo 400	49	469	Ejemplo 433	2,6	48,2
Ejemplo 401	8	24,3	Ejemplo 434	3,5	45,7
Ejemplo 402	26,1	241	Ejemplo 435	14,9	441
Ejemplo 403	24,2	289	Ejemplo 436	49,1	338
Ejemplo 404	24,4	85,5	Ejemplo 437	4,4	70,5
Ejemplo 406	4,2	10,6	Ejemplo 438	11,3	379
Ejemplo 407	20,6	150	Ejemplo 439	6,1	329
Ejemplo 408	5,4	4,46	Ejemplo 440	2,6	13,6
Ejemplo 409	12,2	41,9	Ejemplo 441	3,5	132
Ejemplo 410	9,9	61,6	Ejemplo 442	3	42,8
Ejemplo 411	5,5	32,8	Ejemplo 443	ND	57,9
Ejemplo 412	3,1	0,398	Ejemplo 444	5,5	181
Ejemplo 413	3,1	9,43	Ejemplo 445	2	19
Ejemplo 415	3,8	29,9	Ejemplo 446	7,8	249
Ejemplo 416	2,9	42,5	Ejemplo 447	20	> 600
Ejemplo 417	3	11	Ejemplo 448	2,4	12,1
Ejemplo 418	10,1	159	Ejemplo 449	1,7	11,9
Ejemplo 419	2,8	15,8	Ejemplo 450	2,7	53,2
Ejemplo 420	6,1	51,8	Ejemplo 451	2,9	102
Ejemplo 421	2,5	3,73	Ejemplo 452	8,3	112
Ejemplo 422	9,2	101	Ejemplo 453	6,9	99,9
Ejemplo 423	11,7	344	Ejemplo 454	6,5	158
Ejemplo 424	13,6	102	Ejemplo 455	1,9	11,8
Ejemplo 425	4,2	62	Ejemplo 456	2,7	80,6
Ejemplo 426	5,2	139	Ejemplo 457	ND	80,4
Ejemplo 427	2,2	23,3	Ejemplo 458	10,5	197
Ejemplo 428	3,5	59,2	Ejemplo 459	2,5	5,93
Ejemplo 429	3,1	109	Ejemplo 460	2,8	22,9
Ejemplo 430	19,9	328	Ejemplo 461	3,1	18,6
Ejemplo 431	3	89	Ejemplo 462	13,3	368

	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 463	ND	40,8	Ejemplo 466	ND	493
Ejemplo 464	36,6	723	Ejemplo 467	19,2	188
Ejemplo 465	ND	50,6			

ND : no determinado

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.

- 5 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.

- 10 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 muestran que los compuestos de la invención son capaces de inducir apoptosis en las células tumorales RS4;11 *in vivo*.

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.

- 20 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. 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 muestran que los compuestos de la invención son capaces de inducir apoptosis en las células tumorales RS4;11 *in vivo*.

Tabla 2: 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	Tiempo al cabo del cual se toma el tumor (T)	Factor de activación ± SEM (frente al control)
Ejemplo 25	2 h	45,7 ± 2,0 (25 mg/kg)
Ejemplo 28	2 h	72,3 ± 5,4 (12,5 mg/kg)
Ejemplo 47	2 h	12,3 ± 2,4 (25 mg/kg)
Ejemplo 61	2 h	76,0 ± 5,2 (12,5 mg/kg)
Ejemplo 67	2 h	29,8 ± 4,0 (25 mg/kg)
Ejemplo 71	2 h	46,8 ± 16,1 (25 mg/kg)
Ejemplo 74	2 h	24,5 ± 7,4 (12,5 mg/kg)
Ejemplo 108	2 h	22,6 ± 2,4 (12,5 mg/kg)
Ejemplo 230	2 h	42,2 ± 9,3 (25 mg/kg)
Ejemplo 386	2 h	52,0 ± 8,6 (12,5 mg/kg)
Ejemplo 388	2 h	85,7 ± 3,7 (25 mg/kg)
Ejemplo 421	2 h	38,7 ± 10,7 (12,5 mg/kg)
Ejemplo 449	2 h	50,5 ± 3,4 (12,5 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 mm³, 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.

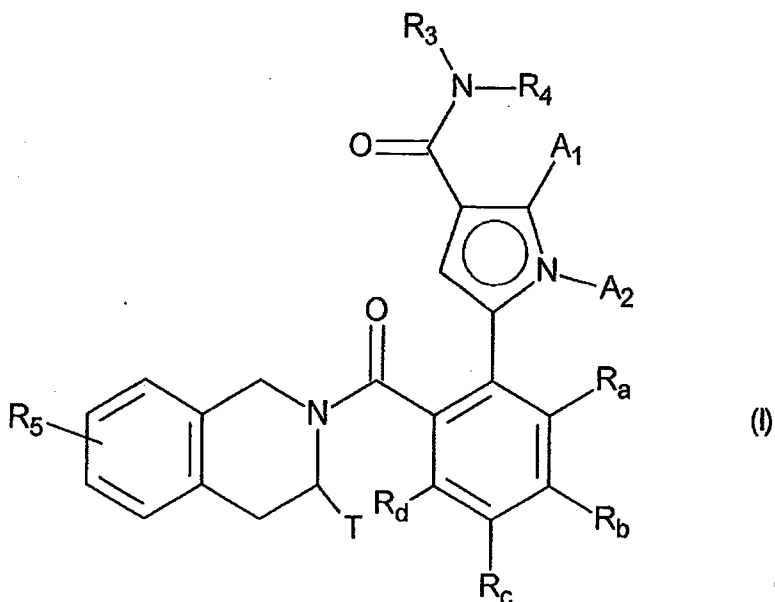
- 5 Los resultados obtenidos muestran por lo tanto que los compuestos de la invención son capaces de inducir una regresión tumoral significativa que puede ser completa durante el periodo de tratamiento.

EJEMPLO F : Composición farmacéutica : Comprimidos

	1.000 comprimidos con dosis de 5 mg de un compuesto elegido entre los ejemplos 1 a 467	5 g
10	Almidón de trigo	20 g
	Almidón de maíz	20 g
	Lactosa	30 g
	Estearato de magnesio	2 g
	Sílice	1 g
15	Hidroxipropilcelulosa	2 g

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 5
- ♦ A₁ y A₂ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno, un polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo,
 - ♦ T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C₁-C₄)-NR₁R₂, o un grupo alquil(C₁-C₄)-OR₆,
 - ♦ R₁ y R₂ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,
o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo,
 - ♦ R₃ representa un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, alquenilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, alquinilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquil(C₃-C₁₀)alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos
- 10
- 15

ANEXO No. 2

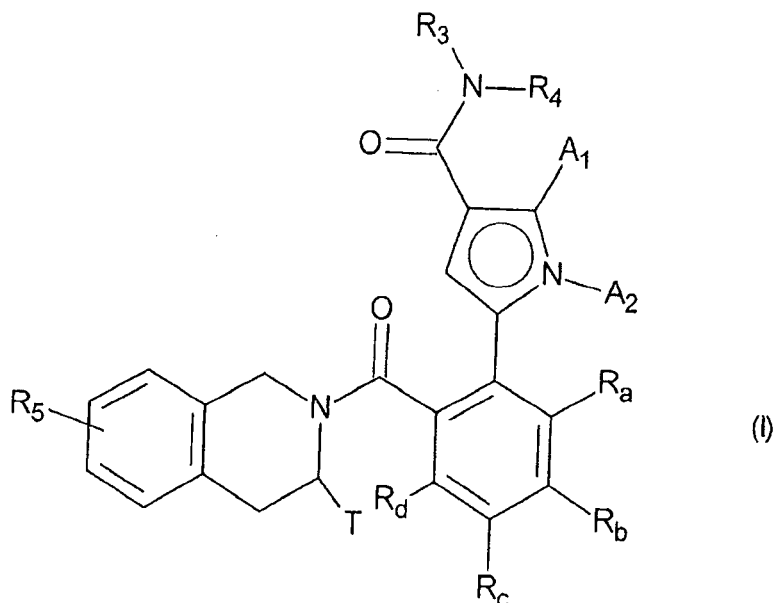
REIVINDICACIONES

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

LES LABORATOIRES SERVIER

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

- ♦ A₁ y A₂ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno, un polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo,
- ♦ T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C₁-C₄)-NR₁R₂, o un grupo alquil(C₁-C₄)-OR₆,
- ♦ R₁ y R₂ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo,
- ♦ R₃ representa un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₆) lineal o ramificado, alquino (C₂-C₆) lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquil(C₃-C₁₀)alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos

anteriores, o de sus sustituyentes opcionales, puede(n) estar deuterado(s),

♦ R_4 representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores, o de sus sustituyentes opcionales, puede(n) estar deuterado(s),

5 ♦ R_5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado,

♦ R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

10 ♦ R_a , R_b , R_c y R_d representan independientemente los unos de los otros R_7 , un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo trifluorometoxi, $-NR_7R_7'$, nitro, $R_7-CO-alquil(C_0-C_6)-$, $R_7-CO-NH-alquil(C_0-C_6)-$, $NR_7R_7'-CO-alquil(C_0-C_6)-$, $NR_7R_7'-CO-alquil(C_0-C_6)-O-$, $R_7-SO_2-NH-alquil(C_0-C_6)-$, $R_7-NH-CO-NH-alquil(C_0-C_6)-$, $R_7-O-CO-NH-alquil(C_0-C_6)-$, un grupo heterocicloalquilo, 15 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 2 heteroátomos elegidos entre oxígeno y azufre, entendiéndose también que uno o varios átomos de carbono del ciclo definido anteriormente puede(n) estar deuterado(s) o sustituidos con uno a 3 grupos elegidos entre halógeno o alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, 20

♦ R_7 y R_7' representan independientemente el uno del otro un hidrógeno, un alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un alqueno (C_2-C_6) lineal o ramificado, un alquino (C_2-C_6) lineal o ramificado, un arilo o un heteroarilo, o bien R_7 y R_7' forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo constituido por 5 a 7 eslabones, 25

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 4 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno (incluyendo los nitrógenos cuaternarios), 30

- por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene 3 a 10 eslabones,
- por "heterocicloalquilo", se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico, fusionado o espiro, constituido por 3 a 10 eslabones, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, SO, SO₂ o nitrógeno,

pudiendo estar sustituidos los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, con 1 a 3 grupos elegidos entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, espiro (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, alquil(C₁-C₆)-S-, hidroxí, oxo (o *N*-óxido llegado el caso), nitro, ciano, -COOR', -OCOR', NR'R'', polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, halógeno, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo, ariloxi, ariltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno o grupos alquilos, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente,

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 A₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2 en el que A₂ representa un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con un grupo elegido entre halógeno, hidroxí, alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, NR'R'' y morfolina.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2 en el que A₂ representa un polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo ciclopropilo.

5. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3 en el que A₁ y A₂ representan los dos un grupo metilo.

6. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5 en el que T representa un metilo, un grupo aminometilo, (morfolin-4-il)metilo, (4-metilpiperazin-1-il)metilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, [2-(morfolin-4-il)etoxi]metilo, hidroximetilo, [2-(dimetilamino)etoxi]metilo, hexahidropirazino[2,1-c][1,4] oxazin-8(1*H*)-ilmetilo, 1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ilmetilo, 3-(morfolin-4-il)propilo, o trifluorometilo.

7. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6 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, un grupo 1,4-dioxano, o bien R_a , R_c y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y R_b representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo metoxi.

8. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6 en el que: R_a y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno, R_b representa un átomo de hidrógeno o de halógeno y R_c un grupo hidroxilo o metoxi, o bien: R_a y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno, R_b representa un grupo hidroxilo o metoxi y R_c un átomo de halógeno.

9. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6 en el que R_a , R_b y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y R_c representa un grupo elegido entre R_7 -CO-NH-alkuil(C_0 - C_6)-, R_7 -SO₂-NH-alkuil(C_0 - C_6)-, R_7 -NH-CO-NH-alkuil(C_0 - C_6)- o R_7 -O-CO-NH-alkuil(C_0 - C_6)-.

10. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 9 en el que R_4 representa un grupo fenilo, 4-hidroxifenilo, 3-fluoro-4-hidroxifenilo, 2-hidroxipirimidina ó 3-hidroxipiridina.

11. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 10 en el que R_3 representa un grupo arilo o heteroarilo.

12. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 10 en el que R_3 representa un grupo elegido entre metilo, fenilo, 1*H*-pirazol, 1*H*-indol, 1*H*-indazol,

piridina, pirimidina, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1*H*-bencimidazol, 1*H*-pirrol, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina, 5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina, tiofeno, pirazina, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina, 1,2-oxazol, pirazolo[1,5-*a*]pirimidina, conteniendo estos grupos opcionalmente uno o varios
5 sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, ciano, ciclopropilo, oxetano, tetrahidrofurano, -CO-O-CH₃, trideuteriométilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, ó 2-(morfolin-4-il)etoxi.

13. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 10 en el que R₃ representa un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un heteroarilo sustituido opcionalmente con un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado y R₄ representa un grupo 4-hidroxifenilo.

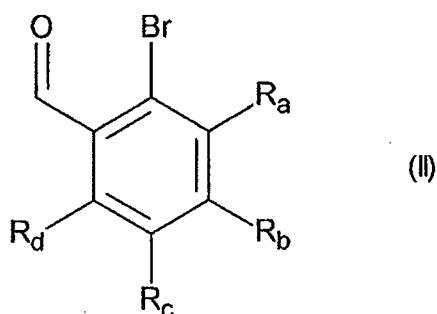
14. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 elegido entre el grupo siguiente:

- 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil} fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 5-(5-cloro-2-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil} fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil} fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil} fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil} fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,

- 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- *N*-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- *N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-[5-ciano-2-metil-1-(trideuteriometil)-1*H*-pirrol-3-il]-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida,

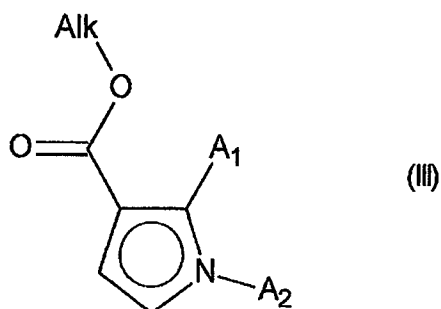
sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

15. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II):



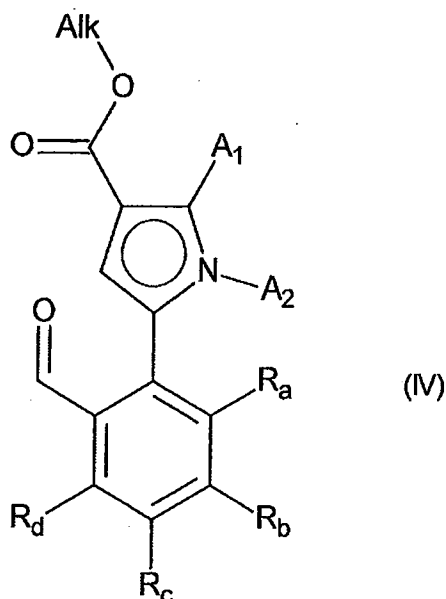
en la que R_a , R_b , R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I),

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):



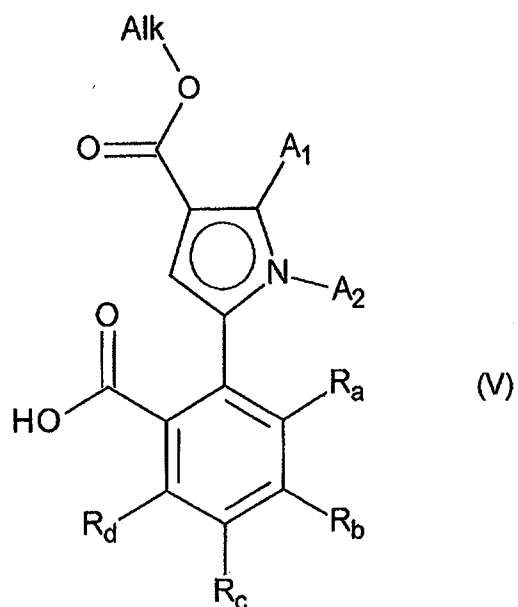
- 5 en la que los grupos A_1 y A_2 son tales como se han definido en la fórmula (I) y Alk representa un alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado,

para obtener el compuesto de fórmula (IV):



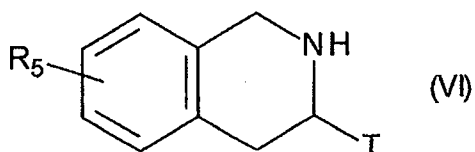
- 10 en la que A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I) y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

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



en la que A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I) y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

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

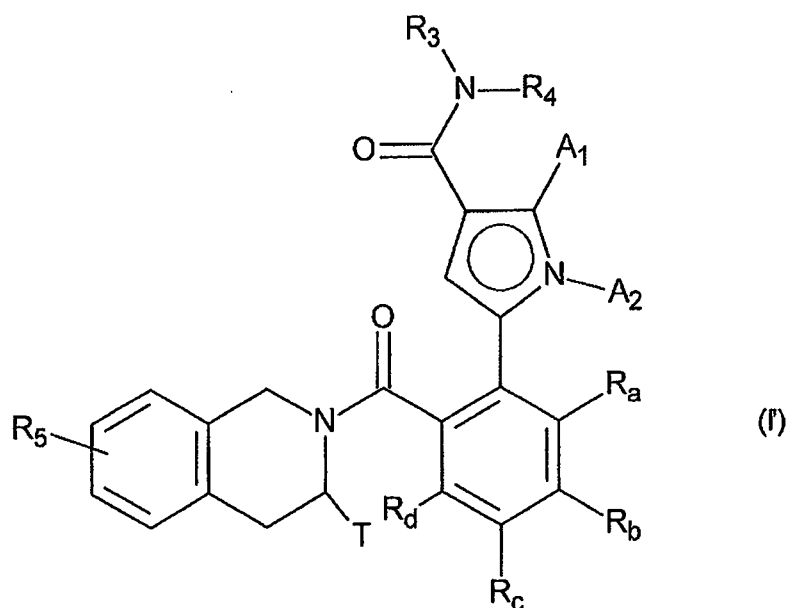


en la que T y R_5 son tales como se han definido en la fórmula (I), para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):

—

—

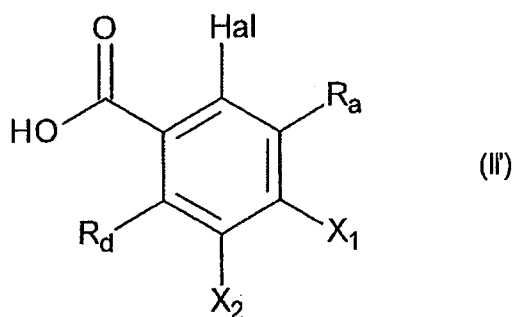
1



en los que:

- A₁, A₂, R_a, R_d, R₃, R₄, T y R₅ son tales como se han definido en la fórmula (I),
- R_b y R_c son tales que uno representa un hidrógeno y el otro un grupo elegido entre R₇-CO-NH-alquil(C₀-C₆)-, R₇-SO₂-NH-alquil(C₀-C₆)-, R₇-NH-CO-NH-alquil(C₀-C₆)- o R₇-O-CO-NH-alquil(C₀-C₆)-, siendo R₇ tal como se ha definido en la fórmula (I),

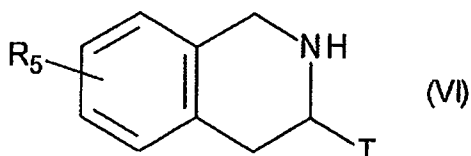
procedimiento de preparación que utiliza como producto de partida un compuesto de fórmula (II'):



en la que:

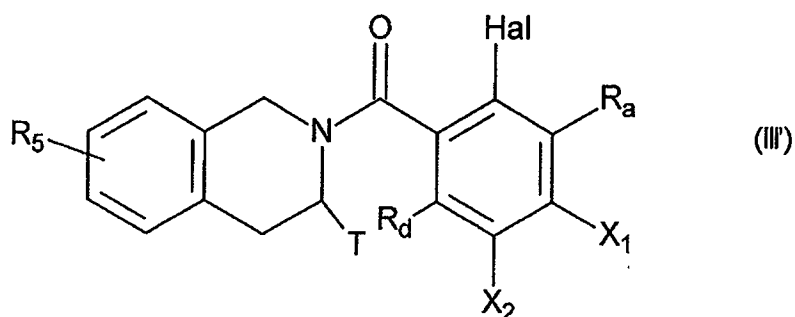
- R_a y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I),
- Hal representa un átomo de halógeno,
- X₁ y X₂ son tales que uno representa un grupo alquil(C₀-C₆)-NH₂ mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno,

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



en la que T y R₅ son tales como se han definido en la fórmula (I),

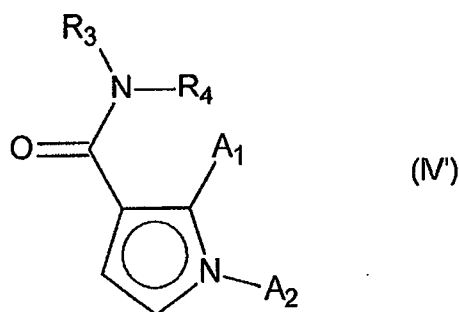
5 para dar lugar al compuesto de fórmula (III'):



en la que:

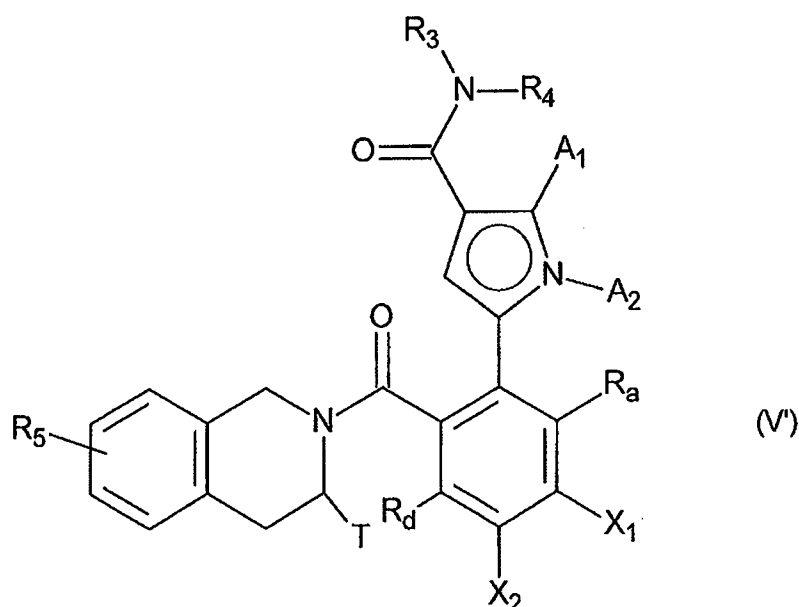
- R_a, R_d, T y R₅ son tales como se han definido en la fórmula (I),
- Hal representa un átomo de halógeno,
- X₁ y X₂ son tales que uno representa un grupo alquil(C₀-C₆)-NH₂ mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno,

10 compuesto de fórmula (III') 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 de un compuesto de fórmula (IV'):



en la que A_1 , A_2 , R_3 y R_4 son tales como se han definido en la fórmula (I),

para formar el compuesto de fórmula (V'):



5 en la que :

- A_1 , A_2 , R_a , R_d , R_3 , R_4 , T y R_5 son tales como se han definido en la fórmula (I),
- X_1 y X_2 son tales que uno representa un grupo alquil(C_0 - C_6)- NH_2 mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno,

10 compuesto de fórmula (V') que se somete a una reacción de acilación o de sulfonilación 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 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 para las necesidades de la síntesis.

17. Procedimiento de preparación según la reivindicación 15 ó 16 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.

18. Composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

19. Composición farmacéutica según la reivindicación 18 para su utilización como agente pro-apoptótico.

20. Composición farmacéutica según la reivindicación 18 para su utilización en el tratamiento de los cánceres, de las enfermedades auto-inmunes y del sistema inmunitario.

21. Composición farmacéutica según la reivindicación 18 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 no hodgkinianos, 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.

22. Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 18 para la fabricación de un medicamento útil como agente pro-apoptótico.

23. Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 18 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres, de las enfermedades inmunitarias y auto-inmunes.

24. Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 18 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 no hodgkinianos, 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.

25. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 14, 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 no hodgkinianos, 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.

26. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 14, 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 no hodgkinianos, 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.

5 **27.** Asociación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 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.

28. Composición farmacéutica que contiene una asociación según la reivindicación 27 en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

29. Asociación según la reivindicación 27 para su utilización en el tratamiento de los cánceres.

10 **30.** Utilización de una asociación según la reivindicación 27 para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de los cánceres.

31. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su utilización en asociación con una radioterapia en el tratamiento de los cánceres.

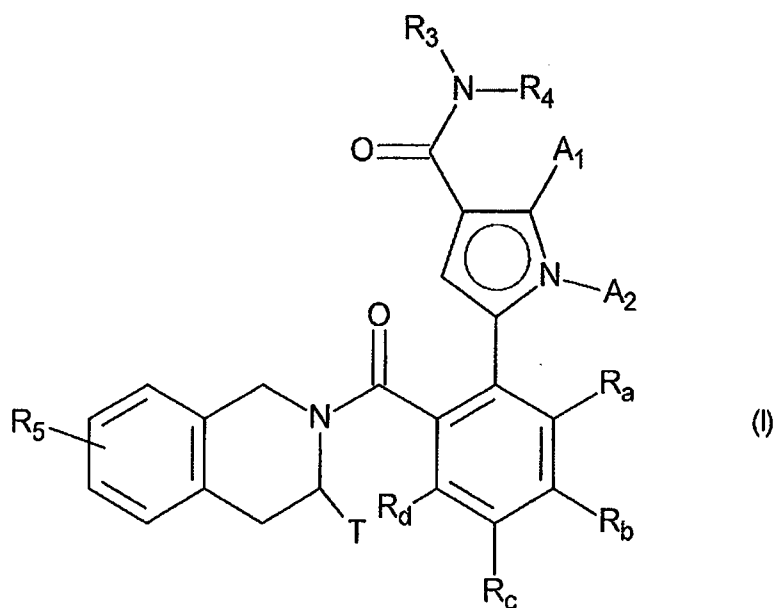
ANEXO No. 3

RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACION

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

LES LABORATOIRES SERVIER

5 Compuestos de fórmula (I):



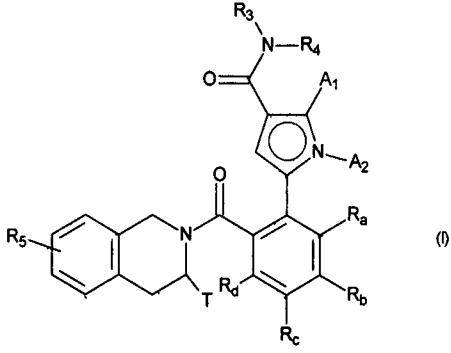
Medicamentos.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT
---	---

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 18/07/2014 (31) No. Prioridad 13/57258 (32) Fecha 23/07/2013 (33) País FRANCIA	(51) Clasificación (71) Solicitante(s) LES LABORATOIRES SERVIER (72) Inventor(es) LE TIRAN Arnaud, LE DIGUARHER Thierry, STARCK Jérôme-Benoît, HENLIN Jean-Michel, GILLOUZIC Anne-Francoise, DE NANTEUIL Guillaume, GENESTE Olivier, FEJES Imre, TATAI Janos, NYERGES Miklos, DAVIDSON James Edward Paul, MURRAY James Brooke, CHEN I.Jen, DURAND Didier. (74) Apoderado (s) JUAN DAVID CASTRO GARCÍA
--	---

(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL, 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: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: No. De Presentación:	(87) Publicación Internacional Fecha: No. Publicación:

Resumen reivindicación (es): Compuestos de fórmula (I):  en la que A₁, A₂, R_a, R_b, R_c, R_d, R₃, R₄, R₅ y T son tales como se han definido en la descripción. Medicamentos.

ANEXO No. 4

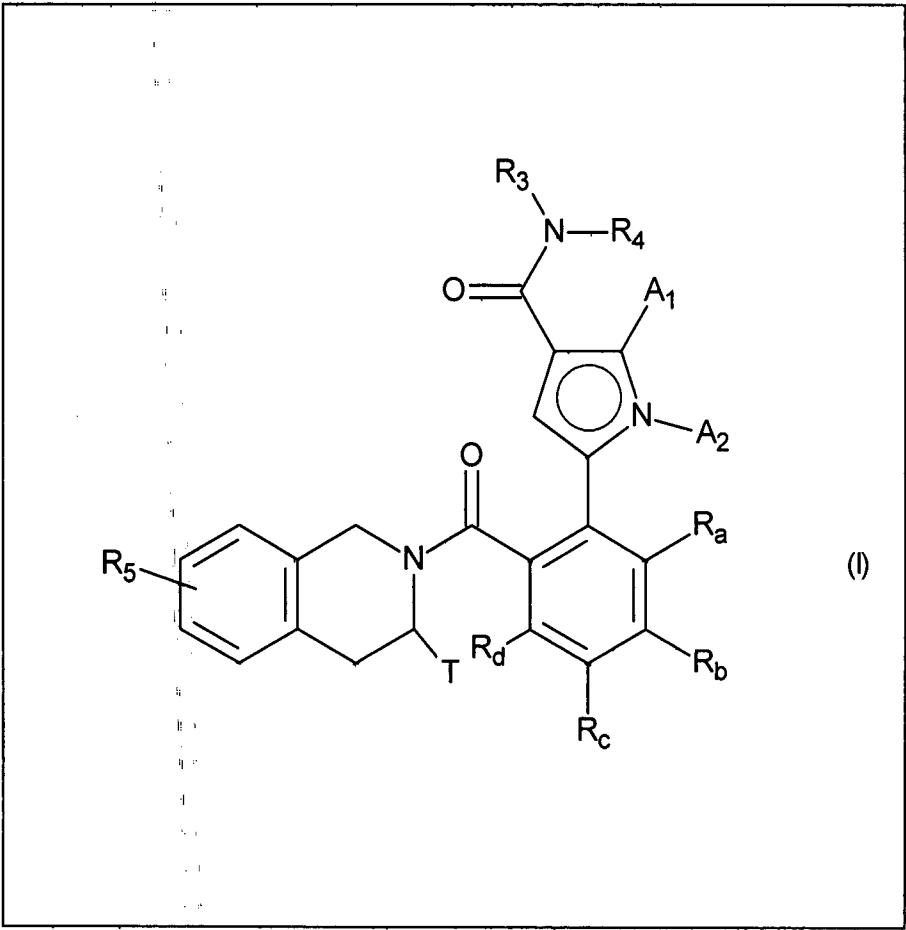
ARTES 12x12

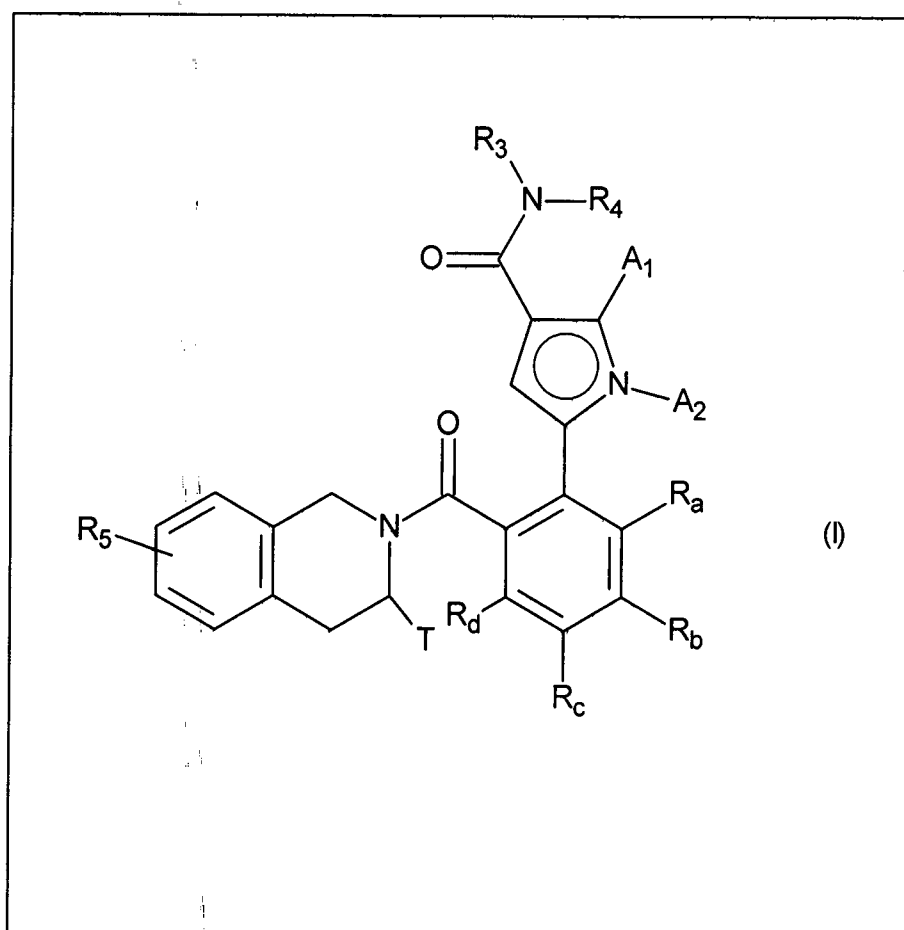
**NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

LES LABORATOIRES SERVIER

ARTES FINALES

12 X 12





ANEXO 5.

INFORMACION DE LOS INVENTORES

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

LES LABORATOIRES SERVIER

Los inventores son los siguientes:

Inventor / Cedente	Domicilio
LE TIRAN Arnaud	14, rue Van Gogh 78290 Croissy sur Seine - Fran-ia
LE DIGUARHER Thierry	22, rue de Faux Juif 45550 Saint Denis de l'Hôtel - Fran-ia
STARCK Jérôme-Benoît	35, rue des Chailles 92500 Rueil Malmaison - Fran-ia
HENLIN Jean-Michel	50, rue des Carrières 92150 Suresnes - Fran-ia
GUILLOUZIC Anne-Francoise	52, rue Henri Barbusse 92000 Nanterre - Fran-ia
DE NANTEUIL Guillaume	12, rue du Chemin Vert 92150 Suresnes - Fran-ia
GENESTE Olivier	bat A, 17, rue Crevel Duval 92500 Rueil Malmaison - Fran-ia
FEJES Imre	Attila út 117.3/5 1012 Budapest - Hungría
TATAI Janos	Szigeti Jozsef utca 23.8/49 1041 Budapest - Hungría
NYERGES Miklos	14, Pincehegyi ut 2016 Leanyfalu - Hungría
DAVIDSON James Edward Paul	2 Granta Terrace, Great Shelford, Cambridge. CB22 5DJ - Inglaterra
MURRAY James Brooke	21 Parsonage Way, Linton, Cambridgeshire, CB21 4YL - Inglaterra
CHEN I-Jen	50 Natal road, Cambridge, CB1 3NY - Inglaterra
DURAND Didier	9, Allée de la Résidence 78240 Chambourcy - Francia

ANEXO No. 6

COMPROBANTES DE PAGO DE TASA OFICIAL POR SOLICITUD DE PATENTE + PRIORIDAD + 21 REIVINDICACIONES ADICIONALES

NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL, 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 - 0075890

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. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	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. 14-155955-00000-0000

Fecha: 2014-07-18 14:25:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 18 de 2014 - 13:55:20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0075893

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. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	180.000.00	180.000.00
			\$180.000.00

SON: **CIENTO OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-155955-00000-0000

Fecha: 2014-07-18 14:25:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: Info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 18 de 2014 - 13:55:20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0075895

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. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
21	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	651.000.00
				\$651.000.00

SON: **SEISCIENTOS CINCUENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-155955- -00000-0000

Fecha: 2014-07-18 14:25:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 18 de 2014 - 13:55:20



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-155955-00000-0000

Fecha: 2014-07-18 14:25:14

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR 3

Tra. 2 PATENTES

Eve: 1 REGDEPOSITO

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 138

PATENTE DE INVENCION ☐

MODE ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐