CONMUTADOR: (57-1) 742-0191
Fax: (57-1) 742-0193
Calle 122 # 48 - 11
Bogota D.C., Colombia
www.estrategiajuridica.net

Estrategia Juridica

Bogotá D.C., 17 de septiembre de 2014

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-155955- -00002-0000

Fecha 2014-09-18 15:02:12 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 158

Doctor:
José Luis Salazar López
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
Ciudad

Radicado No.: 14 - 155955
Patente de Invención: NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN
Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER
Referencia: Contestación a requerimiento Oficio No. 10033

JUAN DAVID CASTRO GARCÍA, domiciliado en ésta ciudad, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.403.331 de Bogotá portador de la tarjeta profesional No. 76.330 del C.S. de la J., en mi calidad de apoderado de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, tal y como consta en sustitución de poder anexa al expediente No. 2012 – 69442, por medio de la presente me dirijo a Usted para dar respuesta al requerimiento de la referencia dentro del término concedido., adjuntando los siguientes documentos:

- Poder debidamente otorgado por el solicitante y la sustitución del mismo a mi nombre.
- Copia Certificada de Prioridad Francesa No. 13/57258 del 23 de julio de 2013, junto con su correspondiente traducción al español.
- Contrato de Cesión de la invención, otorgada por los inventores a favor de la sociedad solicitante, junto con su correspondiente traducción al español.

Anexo lo enunciado en 157 folios.

Recibiré notificaciones en la secretaria de su Despacho, en la Calle 112 No.5 A – 12 de esta ciudad y/o en el correo electrónico jdcastro@estrategiajuridica.net.

Atentamente,

Juan David Castro García
C.C. No. 79.403.331 de Bogotá.
T.P.A. No. 76.330 del C.S de la J.

7" 700199 " 146055

№ 2025

ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO: 2.025 ----

DOS MIL VEINTICINCO ----------

FECHA: TRECE (13) DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DOCE (2.012) ----------

OTORGADA EN LA NOTARIA ONCE (11) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C. ----------

ACTO: PROTOCOLIZACIÓN DE DOCUMENTO ----------

OTORGANTE:

NATALIA CABRERA MARTINEZ C.C. No. 52.961.772

En la Ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los trece (13) dias del mes de Julio del año dos mil doce (2.012), ante el Despacho de la Notaria Once (11) del Circulo de Bogotá D.C, cuyo Notario es el Doctor **GUILLERMO CHAVEZ CRISTANCHO,** se otorgó Escritura Pública que se consigna en los siguientes términos:----------

---

COMPARECIÓ: NATALIA CABRERA MARTINEZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá, D.C., identificada con cédula de ciudadanía No. **52.961.772** de Bogotá, abogada en ejercicio con Tarjeta Profesional de Abogada Nº **198.677** del C S. de la J, manifestó: ----------

PRIMERO: Que presenta para su guarda y protocolización en esta Notaria, los siguientes documentos: ----------

1.- Copia autenticada de la **Sustitución del Poder** de **CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ,** mayor de edad, domiciliada en Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número **51.722.517** expedida en Bogotá, abogada en ejercicio, portadora de la tarjeta profesional No. **57.111** del C.S. de la J, actuando en calidad de apoderada principal de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER,** conforme a la escritura pública número tres mil ochocientos noventa y tres (3893) del quince (15) de octubre de dos mil (2000) de la Notaria Once (11) del circulo de Bogotá, a **NATALIA CABRERA MARTINEZ,** mayor de edad, domiciliada en Bogotá, D.C. identificada con la cédula de ciudadanía número **52.961.772** de Bogotá, portadora de la Tarjeta profesional No. **198.677** del C.S. de la J., en una (1) hoja útil. ----------

2.- Copia autentica No. 14 de la escritura pública número tres mil ochocientos

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

IMPRESO EN MARZO DE 2013 POR POLYFORM EDITORIAL LTDA. - NIT 830.030.

noventa y tres (3893) del quince (15) de octubre de dos mil diez (2010) otorgada en la Notaria once (11) de Bogotá D.C., en catorce (14) hojas útiles.----------
SEGUNDO: En consecuencia, el suscrito Notario declara protocolizado(s) dicho(s) documento(s) para que surta(n) los efectos legales y puedan los interesados solicitar las copias que de él(ellos) se necesite(n). ----------

---

EL COMPARECIENTE HACE CONSTAR QUE: 1.- Ha verificado cuidadosamente sus nombres y apellidos, estado civil, el número de su documento de identificación y aprueba este instrumento sin reserva alguna, en la forma como quedó redactado. 2.- Las declaraciones consignadas en este instrumento corresponden a la verdad y en consecuencia, asume la responsabilidad de lo manifestado en caso de utilizarse esta escritura con fines ilegales. 3.- Conoce la ley y sabe que el notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los otorgantes, ni de la autenticidad de los documentos que forma parte de este instrumento. 4.- Solo solicitare correcciones o modificaciones al texto de la presente escritura en la forma y en los casos previstos por la Ley. ----------
ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído el presente instrumento por el compareciente y advertido sobre las formalidades legales, lo aprobó y firma conmigo el Notario que doy fé. ----------
Decreto Ley 1681/96 (Resolución 11439 del 29 de diciembre de 2011) Superintendencia de Notariado y Registro. ----------
Derechos Notariales $ 45.320 ----------
IVA:$ 25.568 ----------
Fondo Nacional del Notariado $ 4.250 ----------
Superintendencia de Notariado y Registro $ 4.250 ----------
Se empleo(aron) la(s) hoja(s) de papel notarial con código de barras número: ---
7 700199 146055, 7 700199 146062. ----------

ESCRITURACIÓN- RESPONSABLES Radicó _____ Digitó Elizabeth
Liquidó _____ Rev / Legal _____ Facturó _____
Identif / Huellas _____ Cerró _____

CONMUTADOR: (57-1) 742-0191
Fax: (57-1) 742-0193
Calle 122 # 48 - 11
Bogota D.C., Colombia
www.estrategiajuridica.net

Estrategia Juridica

SUSTITUCION DE PODER

Yo, **CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ**, mayor de edad, domiciliada en la ciudad de Bogota, identificada con la cedula de ciudadanía No. 51.722.517 de Bogotá, abogada en ejercicio, portadora de la tarjeta profesional No. 57.111 del C.S. de la J., actuando en calidad de apoderada principal de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER.,** conforme obra en la Escritura Pública No. 3893 del 15 de Octubre de 200 de la Notaría Once (11) del Círculo de Bogotá, por medio del presente escrito manifiesto que **REASUMO** el poder general a mi conferido. Así mismo manifiesto que **SUSTITUYO** con idénticas facultades que me fueron otorgadas en el poder a **NATALIA CABRERA MARTINEZ**, mayor de edad, domiciliada en Bogotá D.C., identificada con cedula de ciudadanía numero 52.961.772 de Bogotá, portadora de la tarjeta profesional No. 198.677 del C. S. de la J.

Atentamente,

CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ
C.C. No. 51.722.517 de Bogotá
T.P. No. 57.111 del C.S. de la J

Acepto,

NATALIA CABRERA MARTINEZ
C.C. No. 52.961.772 de Bogotá
T.P. No. 198.677 del C.S. de la J.

SUSTITUCION DE PODER

Estrategia Jurídica Nacional e Internacional
Carrera 11 No. 84-42 Int. 9
Tels. +57 (1) 5300936 – Fax +57 (1) 5300958
Bogotá D.C. – Colombia
www.estrategiajuridica.com

F 3893

PODER GENERAL

Yo, abajo firmado,_____
Actuando con _____
de_____
domiciliado en_____

por el presente confiero poder a CLAUDETTE VERNOT, tps. 57.111;GUSTAVO PALACIO, tps. 82082; domiciliados en la Carrera 11 No.84-42 Interior (9). Bogotá, Colombia, para: (1) Administren los bienes de la poderdante, recauden sus productos y celebre toda clase de contratos relativos a la administración de ellos; (2) exijan, cobren o perciban cualesquiera cantidad de dinero o de otras especies, que se adeuden a la poderdante, expidan los recibos y hagan las cancelaciones correspondientes; (3) paguen a los acreedores de la poderdante y hagan con ellos los arreglos sobre los términos de pago de sus respectivas acreencias; (4) exijan y admitan cauciones, reales o personales, para asegurar los créditos reconocidos, o que se reconozcan a favor de la poderdante; (5) por cuenta de los créditos reconocidos o que se reconozcan a la poderdante, admitan a los deudores en pago bienes distintos de los que están obligados a dar, y para que reciban tales bienes en juicio; (6) exijan cuentas a quienes tienen obligación de rendirlas a la poderdante, aprobarlas o improbarlas, pagar o percibir, según el caso, el saldo respectivo, y otorgar el finiquito correspondiente; (7) enajenen a título oneroso los bienes muebles o inmuebles de la poderdante y que estos tengan ya adquiridos o adquieran en lo futuro; (8) aseguren las obligaciones contraídas por la poderdante o que se contraigan en su nombre con prenda de sus bienes muebles; (9) transijan los pleitos, dudas o diferencias que ocurran, relativos a los derechos y a las obligaciones de la poderdante; (10) tomen para la poderdante dinero en mutuo y estipulen la tasa de interés, ya a plazo fijo, ya como crédito flotante; (11) representen a la poderdante en las sociedades anónimas o de otra clase en que la poderdante sea accionista; para que constituyan sociedades de cualquier clase o las transformen, para que lleve la voz y emita el voto en las respectivas asambleas o juntas de accionistas; y para que paguen los instalamentos y reciban los dividendos o utilidades que correspondan a la poderdante, (12) representen a la poderdante ante cualquiera corporaciones, funcionarios o empleados del orden judicial o del administrativo en cualesquiera juicios y actuaciones, actos, diligencias o gestiones en que la poderdante tenga que intervenir directa o indirectamente, sea como demandante, o como demandada, o como coadyuvante de cualesquiera de las partes; sea para iniciar o seguir tales juicios, actuaciones, actos diligencias o gestiones, (13) en general asuman la personería de la poderdante siempre que lo estimen conveniente de manera que en ningún tiempo quede sin representación en asuntos que le interesen; y (14) para obtener la protección de la poderdante en sus asuntos, a cuyo efecto autorizamos a dicha apoderada para que nos represente ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial; (15) y para que en todos los asuntos antes mencionados, pueda sustituir este mandato, otorgar, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir y renunciar.

GENERAL POWER OF ATTORNEY

I, the undersigned___LES LABORATOIRES SERVIER,_____
Acting as_____
of_____
domiciled at __12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE

hereby grant to CLAUDETTE VERNOT, tps. 57.111;GUSTAVO PALACIO, tps. 82082, domicilied at Carrera 11 No 84-42 Interior (9), Bogotá, Colombia, Power of Attorney to (1) administer the assets of the grantor, receive its products and enter into all kind of contracts relating to its administration; (2) request, collect or receive any monies or goods due to the grantor giving the necessary receipts and cancellations; (3) pay the creditors of the grantor and agree with them the terms of payment of their respective credit; (4) request and receive bonds, real or personal, in order to assure the credits recognized or to be recognized to the grantor; (5) to receive on account of recognized credits in favour of the grantor other different goods than those to which the obligation refer, and to make a forced sale of them in Court; (6) to request accounts from those obliged to render them to the grantor, to approve or disapprove them, pay or receive the balance according to case and to give the quittance thereof; (7) to sell for a consideration the assets of the grantor, whether movables or real estate, either those already in its possession or those to be acquired in the future; (8) to guarantee the obligations of the grantor or those taken on its name with chattel mortage of its movables; (9) to settle the suits, doubts or differences occurring with respect to rights and obligations of the grantor; (10) to receive money loans for the grantor stipulating the interest thereof, being them at term of as an exigible credit; (11) represent the grantor in corporations or other companies where the grantor is shareholder or partner, to form corporations or companies of any kind, or transform them; to represent and vote in the corresponding shareholders meetings; and to pay the instalments and receive the dividends or profits of the grantor; (12) to represent the grantor before any corporations, officials or employees of the Courts or the administration in any suits and proceedings or acts where the grantor has to intervene as plaintiff or defendant or as adjuvant of any party, be it to institute or follow up with those suits or proceedings or acts; (13) in general, to represent the grantor whenever it is considered convenient so as to assure that the grantor would not remain unrepresented in the matters of its interest; and (14) to obtain the protection of the grantor in your matters, which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial; and (15) final in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit of the facts of the case, desist, cancel, receive and renounce

Dado y firmado hoy /Given and signed this 6 March 2002

En / In Caudebec

Por / by _____

Firma / Signature Odile OSTERMANN proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

NOTARIO TRENTA Y SEIS DE BOGOTÁ D.C. JOHN FLOREZ GONZALEZ 17 ABR 2002 ENCARGADO

Certification
de la signature de Mme OSTERMANN
apposée ci-contre

Me Yves ROBERT, Notaire
ST-VALERY-EN-CAUX (Seine-Maritime)

4

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française
publié COLOMBIE
2. Me YVES ROBERT
3. agissant en qualité de NOTAIRE A
4. est revêtu(e) de la signature de SÈVRES

Atteste

5. à VERSAILLES
6. le - 2 AVR. 2007
7. par Le Greffier en Chef de la Cour d'appel de Versailles
8. sous le n° 7823/07
9. Sceau/timbre
10. Signature

"Cette apostille atteste seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre dont le document est revêtu. Elle ne signifie pas que le contenu du document est exempt de toute erreur ou que la République française approuve son contenu."

Cour d'appel de Versailles

NOTARIO TRIENTAY SESTO DEL CIRCULO
EMBAJADA

7 700199 146062

3

ESTA HOJA HACE PARTE DE LA ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO: **2.025** ----------

DE FECHA: TRECE (13) DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DOCE (2.012) ----------

OTORGADA EN LA NOTARIA ONCE (11) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C. ----------

NATALIA CABRERA MARTINEZ

C.C. No. 52961772 de Bogotá

DIRECCIÓN Calle 122 No. 48 - 11

TELÉFONO: 7420191

ACTIVIDAD ECONÓMICA

(Resolución 044 de 2007 UIAF)

ESTADO CIVIL

Autorizada esta firma fuera del Despacho Notarial (Art. 12 del Decreto 2148 de 1.983).

REPUBLICA DE COLOMBIA

Guillermo Chavez Cristancho

GUILLERMO CHAVEZ CRISTANCHO

NOTARIO ONCE (11) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.

CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

IMPRESO EN MARZO DE 2012 POR POLYGRAF EDITORIAL LTDA. - NIT 830.029.994-3

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

ES FIEL Y PRIMERA COPIA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 2025 DE FECHA 13 DE JULIO DE 2012, CON DESTINO A

EL INTERESADO

EN 17 HOJAS BOGOTA D.C. ---------- 17 JUL 2012

GUILLERMO CHAVEZ CRISTANCHO
NOTARIO ONCE (11) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIA 11 DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

CONMUTADOR: (57-1) 483 8562
Calle 112 # 5A - 12
Bogota D.C., Colombia
www.estrategiajuridica.net

Estrategia Juridica

SUSTITUCIÓN DE PODER

Yo, **CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ,** identificada con la cedula de ciudadanía No. 51.722.517 de Bogotá, abogada en ejercicio, portadora de la tarjeta profesional No. 57.111 del C. S. de la J. actuando en calidad de apoderada principal de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER** conforme obra en la *Escritura Pública No.* 2025 del 13 de Julio de 2012 de la Notaría Once (11) del Círculo de Bogotá, por medio del presente escrito manifiesto que **REASUMO** el poder general a mi conferido. Así mismo manifiesto que sustituyo con idénticas facultades dicho poder a **JUAN DAVID CASTRO GARCÍA**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con cedula de ciudadanía No. 79.403.331 de Bogotá, abogado en ejercicio, portador de la tarjeta profesional No. 76.330 del C.S. de la J.

Atentamente,

CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ
C.C. No. 51.722.517 de Bogotá
T.P. No. 57.111 del C. S. de la J.

Acepto,

JUAN DAVID CASTRO GARCÍA
C.C. No. 79.403.331 de Bogotá.
T.P. No. 76.330 del C. S. de la J.

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

personalmente por Claudette Venet Hernandez

quien exhibió la c.c. 51.920.[illegible] y Tarjeta Profesional No. 37.111 C.S.J. 08 JUL 2014

Fecha

Guillermo Chávez Cristancho

NOTARIO

REPUBLICA DE COLOMBIA

Guillermo Chávez Cristancho

NOTARIA 11 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

personalmente por Juan David Costa Garcia

quien exhibió la c.c. 79.[illegible]0333 y Tarjeta Profesional No. 176330 C.S.J. 08 JUL 2014

Fecha

Guillermo Chávez Cristancho

NOTARIO

REPUBLICA DE COLOMBIA

Guillermo Chávez Cristancho

NOTARIA 11 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

CESION DE DERECHOS

Testifico por medio de la presente el Acuerdo de Cesión de Derechos suscrito por y entre **1/ Arnaud LE TIRAN, 2/ Thierry LE DIGUARHER, 3/ Jérôme-Benoît STARCK, 4/ Jean-Michel HENLIN, 5/ Anne-Françoise GUILLOUZIC, 6/ Guillaume DE NANTEUIL, 7/ Olivier GENESTE, 8/ Imre FEJES, 9/ Janos TATAI, 10/ Miklos NYERGES, 11/ James Edward Paul DAVIDSON, 12/ James Brooke MURRAY, 13/ I-Jen CHEN, 14/ Didier DURAND**, por un lado, 1/ LES LABORATOIRES SERVIER, domiciliada para estos efectos en Francia, debidamente representada por la señora Christine BRUNEL, y por otro lado 2/ VERNALIS (R&D) LIMITED, domiciliada para estos efectos en el Reino Unido, debidamente *representada por ..... bajo los siguientes términos y condiciones:*

PREAMBULO

1. **1/ Arnaud LE TIRAN, 2/ Thierry LE DIGUARHER, 3/ Jérôme-Benoît STARCK, 4/ Jean-Michel HENLIN, 5/ Anne-Françoise GUILLOUZIC, 6/ Guillaume DE NANTEUIL, 7/ Olivier GENESTE, 8/ Imre FEJES, 9/ Janos TATAI, 10/ Miklos NYERGES, 11/ James Edward Paul DAVIDSON, 12/ James Brooke MURRAY, 13/ I-Jen CHEN, 14/ Didier DURAND**, son los autores de la patente:

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

2. **1/ Arnaud LE TIRAN, 2/ Thierry LE DIGUARHER, 3/ Jérôme-Benoît STARCK, 4/ Jean-Michel HENLIN, 5/ Anne-Françoise GUILLOUZIC, 6/ Guillaume DE NANTEUIL, 7/ Olivier GENESTE, 8/ Imre FEJES, 9/ Janos TATAI, 10/ Miklos NYERGES, 11/ James Edward Paul DAVIDSON, 12/ James Brooke MURRAY, 13/ I-Jen CHEN, 14/ Didier DURAND**, han decidido ceder todos sus derechos sobre la patente previamente mencionada en la anterior clausula.

3. 1/ LES LABORATOIRES SERVIER y 2/ VERNALIS (R&D) LIMITED desean adquirir la explotación de los derechos económicos sobre la patente referida en la Clausula 1.

ACUERDOS

1. **1/ Arnaud LE TIRAN, 2/ Thierry LE DIGUARHER, 3/ Jérôme-Benoît STARCK, 4/ Jean-Michel HENLIN, 5/ Anne-Françoise GUILLOUZIC, 6/ Guillaume DE NANTEUIL, 7/ Olivier GENESTE, 8/ Imre FEJES, 9/ Janos TATAI, 10/ Miklos NYERGES, 11/ James Edward Paul DAVIDSON, 12/ James Brooke MURRAY, 13/ I-Jen CHEN, 14/ Didier DURAND**, ceden a favor de **1/ LES LABORATOIRES SERVIER y 2/ VERNALIS (R&D) LIMITED** sin reserva ni limitación alguna, todos los derechos sobre la patente referida en la Clausula 1 del Preámbulo.

2. La cesión se hace de forma gratuita.

3. Ambas partes acuerdan que ESTRATEGIA JURIDICA está facultada para presentar la solicitud de patente relacionada en la Clausula 1 del Preámbulo, ante la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

Este documento se otorga en Berkshire el 24 de julio de 2014.

CEDENTES

1/ Arnaud LE TIRAN,
14, rue Van Gogh 78290 Croissy sur Siene (FR)

2/ Thierry LE DIGUARHER
22 rue de Faux Juif 45550 Saint Denis de l'Hôtel (FR)

3/ Jérôme-Benoît STARCK
35, rue des Chailles 92500 Rueil Malmaison (FR)

4/ Jean-Michel HENLIN
50, rue des Carriéres 92150 Suresnes (FR)

5/ Anne-Françoise GUILLOUZIC
52, rue Henru Barbusse 92000 Nanterre (FR)

6/ Guiliaume DE NANTEUIL
12, rue du Chemin Vert 92150 Suresnes (FR)

7/ Olivier GENESTE
bat A, 17, rue Crevel Duval 92500 Rueil Mamaison (FR)

8/ Imre FEJES
Attila út 117.3/5 1012 Budapest (HU)

9/ Janos TATAI
Szigeti Jozsef utca 23. 8/49 1041 Budapest (HU)

10/ Miklos NYERGES
14, Pincehegyi ut 2016 Leanyfalu (HU)

11/ James Edward Paul DAVIDSON
2 Granta Terrace, Great Shelford, Cambridge,
CB22 5 DJ (UK)

12/ James Brooke MURRAY
21 Parsonage Way, Linton, Cambridgeshire,
CB21 4YL (UK)

13/ I-Jen CHEN
14, James Court, Cambridge CB13JJ (UK)

14/ Didier DURAND
9, Allée de la Résidence 78240 Chambourcy (FR)

CESIONARIO

1. Christine BRUNEL en representación de
LES LABORATOIRES SERVIER

2. KEVIN PATRICK KISSANT en representación de
VERNALIS (R&D) Ltd

CERTIFICATE

BE IT KNOWN that I SUKHPAL MATHAROO of One Friar Street, Reading, Berkshire RG1 1DA, England, Notary Public duly authorised admitted and sworn and practising within the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland do hereby CERTIFY only that the attached document has been signed on behalf of Vernalis (R & D) Limited a company operating and existing under the laws of England and Wales with registered number 01985479 and with a registered address at 100 Berkshire Place, Wharfedale Road, Winnersh, Wokingham, Berkshire, RG41 5RD England ("the Company") by KEVIN PATRICK KISSANE, whose identity I attest and who is the Company Secretary of the Company and by the following individuals, all of whose identities I hereby attest:

1 JAMES EDWARD PAUL DAVIDSON;
2 JAMES BROOKE MURRAY; and
3 I-JEN CHEN

Signed and sealed and recorded at One Friar Street, Reading, Berkshire RG1 1DA this 30th day of July 2014.

.....

SUKHPAL MATHAROO 19/9/14
Notary Public
Reading
England

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Country:** Pays/País	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
This public document Le présent acte public / El presente documento público	
2. **Has been signed by** a été signé par ha sido firmado por	Sukhpal Matharoo
3. **Acting in the capacity of** agissant en qualité de quien actúa en calidad de	Notary Public
4. **Bears the seal/stamp of** est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	The Said Notary Public
Certified Attesté / Certificado	
5. **at** á / en: London	6. **the** le / el dia: 06 August 2014
7. **by** par / por	Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs
8. **Number** sous no / bajo el número	K176851
9. **Seal / stamp:** Sceau / timbre: Sello / timbre:	10. **Signature:** J. Farrell Signature: Firma

This Apostille is not to be used in the UK and only confirms the authenticity of the signature, seal or stamp on the attached UK public document. It does not confirm the authenticity of the underlying document. Apostilles attached to documents that have been photocopied and certified in the UK confirm the signature of the UK public official who conducted the certification only. It does not authenticate either the signature on the original document or the contents of the original document in any way.

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5th October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

To verify this apostille go to www.verifyapostille.service.gov.uk

N + ATP?
J+ Inv

ASSIGNMENT OF RIGHTS

Witnesseth hereby, the Assignment of Rights Agreement entered into by and between **1) Arnaud LE TIRAN, 2) Thierry LE DIGUARHER, 3) Jérôme-Benoît STARCK, 4) Jean-Michel HENLIN, 5) Anne-Françoise GUILLOUZIC, 6) Guillaume DE NANTEUIL, 7) Olivier GENESTE, 8) Imre FEJES, 9) Janos TATAI, 10) Miklos NYERGES, 11) James Edward Paul DAVIDSON, 12) James Brooke MURRAY, 13) I-Jen CHEN, 14) Didier DURAND** on the one hand **1/ Les Laboratoires Servier** domiciled for these purposes in France, duly represented by Christine BRUNEL and on the other hand **2/ Vernalis (R&D) Ltd** domiciled for these purposes in United Kingdom , duly represented by.....in the following terms and conditions:

PREAMBLE

1. **1) Arnaud LE TIRAN, 2) Thierry LE DIGUARHER, 3) Jérôme-Benoît STARCK, 4) Jean-Michel HENLIN, 5) Anne-Françoise GUILLOUZIC, 6) Guillaume DE NANTEUIL, 7) Olivier GENESTE, 8) Imre FEJES, 9) Janos TATAI, 10) Miklos NYERGES, 11) James Edward Paul DAVIDSON, 12) James Brooke MURRAY, 13) I-Jen CHEN, 14) Didier DURAND** are the authors of the patent

"NEW PYRROLE COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM"

2. 1) Arnaud **LE TIRAN, 2) Thierry LE DIGUARHER, 3) Jérôme-Benoît STARCK, 4) Jean-Michel HENLIN, 5) Anne-Françoise GUILLOUZIC, 6) Guillaume DE NANTEUIL, 7) Olivier GENESTE, 8) Imre FEJES, 9) Janos TATAI, 10) Miklos NYERGES, 11) James Edward Paul DAVIDSON, 12) James Brooke MURRAY, 13) I-Jen CHEN, 14) Didier DURAND** have decided to assign all their rights over the patent referred in the above-mentioned clause.

3. **1/ LES LABORATOIRES SERVIER, 2/ Vernalis (R&D) Ltd** wishes to acquire the rights for the economic exploitation of the design referred to in clause 1).

AGREEMENTS

1) **1) Arnaud LE TIRAN, 2) Thierry LE DIGUARHER, 3) Jérôme-Benoît STARCK, 4) Jean-Michel HENLIN, 5) Anne-Françoise GUILLOUZIC, 6) Guillaume DE NANTEUIL, 7) Olivier GENESTE, 8) Imre FEJES, 9) Janos TATAI, 10) Miklos NYERGES, 11) James Edward Paul DAVIDSON, 12) James Brooke MURRAY, 13) I-Jen CHEN, 14)** Didier DURAND assign in favor of **1/ LES LABORATOIRES SERVIER, 2/ Vernalis (R&D) Ltd**, without reserve and limitation whatsoever, all their rights over the patent referred to in clause 1) of the Preamble.

2) The assignment is made on gratuitous basis.

3) Both parties agree that ESTRATEGIA JURIDICA can file the application for registration of the patent referred to in clause 1) of the Preamble, before the Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

In witness whereof, this document is executed at Berkshire On July 24, 2014.

Assignor	Assignor
1/ Arnaud LE TIRAN **14, rue Van Gogh 78290 Croissy sur Seine (FR)**	**2/ Thierry LE DIGUARHER** **22, rue de Faux Juif 45550 Saint Denis de l'Hôtel (FR)**
Assignor	**Assignor**
3/ Jérôme-Benoît STARCK **35, rue des Chailles 92500 Rueil Malmaison (FR)**	**4/ Jean-Michel HENLIN** **50, rue des Carrières 92150 Suresnes (FR)**

10

Assignor	Assignor
5/ Anne-Françoise GUILLOUZIC 52, rue Henri Barbusse 92000 Nanterre (FR)	6/ Guillaume DE NANTEUIL 12, rue du Chemin Vert 92150 Suresnes (FR)
Assignor	**Assignor**
7/ Olivier GENESTE bat A, 17, rue Crevel Duval 92500 Rueil Malmaison (FR)	8/ Imre FEJES Attila út 117.3/5 1012 Budapest (HU)
Assignor	**Assignor**
9/ Janos TATAI Szigeti Jozsef utca 23. 8/49 1041 Budapest (HU)	10/ Miklos NYERGES 14, Pincehegyi ut 2016 Leanyfalu (HU)
Assignor	**Assignor**
11/ James Edward Paul DAVIDSON 2 Granta Terrace, Great Shelford ,Cambridge, CB22 5DJ (UK)	12/ James Brooke MURRAY 21 Parsonage Way, Linton, Cambridgeshire, CB21 4YL (UK
Assignor	**Assignor**
13/ I-Jen CHEN ~~51 Natal road, Cambridge, CB1 3NY (UK)~~ 14 JANES COURT, CAMBRIDGE CB1 3TJ	14/ Didier DURAND 9, Allée de la Résidence 78240 Chambourcy (FR)

Assignee
1. Christine BRUNEL proxy for LES LABORATOIRES SERVIER
2. ..... proxy for Vernalis (R&D) Ltd

R E P U B L I C A F R A N C E S A

inpi
INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

Patente de invención

Certificado de utilidad

COPIA OFICIAL

El Director General del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial certifica que el documento anejo es la copia certificada conforme de una solicitud de título de propiedad industrial solicitada en el Instituto.

Hecho en Courbevoie, el 06 MAYO 2014

Por el Director General del Instituto
Nacional de la Propiedad Industrial
El Director de Patentes

(firma)

Philippe CADRE

DB 267 - 10/2012

Sede : 15 rue des Minimes - CS 50001 - 92677 COURBEVOIE Cedex - Teléfono : 0820 213 213 - Fax : +33 (0)1 56 65 86 00 - www.inpi.fr - contact@inpi.fr

Establecimiento público nacional creado por la ley nº 51-444 del 19 abril 1951

INPI

INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

cerfa

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08
Para su información: INPI Direct 0 820 210 211
Para presentación por fax: 33 (0)1 53 04 52 65

PETICIÓN DE CONCESIÓN

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS 23/07/2013 1357258 **FECHA** **Nº DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI** **FECHA DE PRESENTACIÓN OTORGADA POR EL INPI**	**1 NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO A QUIEN DEBE DIRIGIRSE LA CORRESPONDENCIA** LES LABORATOIRES SERVIER Caroline Sultanem 35 rue de Verdun 92284 SURESNES FR
Sus referencias para este expediente 64032-C	

2 TIPO DE SOLICITUD	
Tipo	Patente de invención
3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN	
Título	NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN
4 PRIORIDAD	
5-1 SOLICITANTE	Persona jurídica
Nombre	LES LABORATOIRES SERVIER
Responsable del expediente	Caroline Sultanem
Calle	35 rue de Verdun
Código postal y ciudad	92284 SURESNES
País	FR
Nacionalidad	FR
Forma de sociedad	SAS (sociedad por acciones simplificada)
Nº SIREN	085 480 796
Código APE-NAF	21.20Z
Nº de teléfono	01 55 72 60 00
Nº de fax	01 55 72 57 72
Correo electrónico	marie.thomas@fr.netgrs.com
5-2 SOLICITANTE	Persona jurídica
Nombre	VERNALIS (R&D) Ltd
Responsable del expediente	

Calle	100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire			
Código postal y ciudad	RG41 5RD WINNERSH			
País	GB			
Nacionalidad	GB			
Forma de sociedad	Sociedad inglesa			
Nº SIREN				
Código APE-NAF				
Nº de teléfono				
Nº de fax				
Correo electrónico				
6 MANDATARIO				
7 INFORME DE BÚSQUEDA				
Tipo de establecimiento	Establecimiento inmediato			
8 REDUCCIÓN DEL NIVEL DE TASAS				
9 DEPÓSITO DE MATERIAL BIOLÓGICO				
10 SECUENCIAS DE NUCLEÓTIDOS Y/O AMINOÁCIDOS				
11 DOCUMENTOS Y ARCHIVOS ADJUNTOS	Archivo electrónico	Detalles		
Inventor	Design.PDF			
Archivo del cuerpo de texto	textebrevet.pdf	página(s) 136, D 123, R 12, AB 1		
12 MODO DE PAGO				
Modo de pago Nº de cuenta	Débito de la cuenta del cliente 3066			
13 TASAS ADJUNTAS	Moneda	Tarifa	Nº	Monto a pagar
062 Presentación de solicitud electrónica	EURO	26	1	26
063 Informe de búsqueda	EURO	500	1	500
068 Reivindicaciones a partir de la 11º reivindicación	EURO	40	15	600
Total	EURO			1126
14 NOTA				
15 FECHA Y FIRMA				
Firmado numéricamente por	Individuo: FR, LES LABORATOIRES SERVIER, Marie			

	THOMAS; Emitido por: FR, INPI, INPI-EN-LIGNE 1.1
Fecha	23 de Julio 2013
Firmante	Mandatario

Conforme a las disposiciones de la Ley nº 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI. Los datos de carácter personal que está obligado(a) a proporcionar en este formulario se utilizan exclusivamente para identificar al titular de la solicitud y a su opcional mandatario.

inpi
INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN
CERTIFICADO DE UTILIDAD

Acuse electrónico de presentación

Está certificado por la presente que una solicitud de patente (o de certificado de utilidad) ha sido recibido por el sistema seguro de presentación electrónica del INPI. Después de recibido, un número de recibido y fecha de recibido fueron automáticamente otorgados.

Nº de solicitud	1357258	
Nº de presentación	1000202099	
Fecha de recibido	23 de julio 2013	
Sus referencias	64032-C	
Solicitante	LES LABORATOIRES SERVIER	
País	FR	
Título de la invención	NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN	
Documentos enviados	package-data.xml	requetefr.xml
	application-body.xml	fr-fee-sheet.xml
	requetefr.pdf (3 p.)	validation-log.xml
	comment.pdf (1 p.)	indication-bio-deposit.xml
	design.pdf (4 p.)	fr-office-specific-info.xml
	textebrevet.pdf (136 p.)	
Presentado por	EMAIL=marie.thomas@fr.netgrs.com,CN=Marie THOMAS O=LES LABORATOIRES SERVIER,C=FR	
Método de presentación	Presentación electrónica	
Fecha y hora de recibido electrónico	23 de julio 2013, 16:28:19 (CEST)	
Registro oficial de presentación	2D:E3:8D:3B:D7:9D:37:BD:C9:DE:93:30:DD:35:31:5F:02:12:7C:30	

/INPI, Departamento de Presentación/

INPI
INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

15 rue des Minimes
- CS 50001-92677 COURBEVOIE Cedex

Para su información: INPI Direct 0 820 210 211
Para presentación por fax: +33 (0)1 56 65 86 00

PATENTE DE INVENCIÓN
CERTIFICADO DE UTILIDAD

cerfa No. 11235*03

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)

Página Nº 1 / 5

(Se ha de proporcionar si los solicitantes y los inventores no son las mismas personas)

Este impreso se ha de cumplimentar con tinta negra DB 113 -01/2014

Sus referencias para este expediente *(optativo)*	64032-C
Nº DE REGISTRO NACIONAL	13/57258

TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximo)

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

EL (LOS) SOLICITANTE(S):

1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, Francia
2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Reino Unido

DESIGNA(N) COMO INVENTORE(S) :

❶ Apellido		LE TIRAN
Nombre(s)		Arnaud
Dirección	Calle	14 rue Van Gogh
	Código postal y ciudad	78290 CROISSY SUR SEINE
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*		
❷ Apellido		LE DIGUARHER
Nombre(s)		Thierry
Dirección	Calle	2 rue Jean de la Fontaine
	Código postal y ciudad	92500 RUEIL MALMAISON, Francia
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*		
❸ Apellido		STARCK
Nombre(s)		Jérôme-Benoît
Dirección	Calle	35 rue des Chailles
	Código postal y ciudad	92500 RUEIL MALMAISON, Francia
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*		

Si hay más de tres inventores, utilizar más formularios. Indicar en el extremo superior derecho el nº de la página seguido por el número total de páginas.

FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO

Nombre: Caroline Sultanem **Firma: (firmado)**

Título: Ingeniero de patentes

Conforme a las disposiciones de la Ley nº 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI

INPI
INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

15 rue des Minimes
- CS 50001-92677 COURBEVOIE Cedex

Para su información: INPI Direct 0 820 210 211
Para presentación por fax: +33 (0)1 56 65 86 00

PATENTE DE INVENCIÓN *cerfa*
CERTIFICADO DE UTILIDAD No. 11235*03
Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)

(Se ha de proporcionar si los solicitantes y los inventores no son las mismas personas)

Este impreso se ha de cumplimentar con tinta negra DB 113 -01/2014

Sus referencias para este expediente *(optativo)*	64032-C
Nº DE REGISTRO NACIONAL	13/57258

TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximo)

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

EL (LOS) SOLICITANTE(S):

1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, Francia
2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Reino Unido

DESIGNA(N) COMO INVENTORE(S) :

❶ Apellido		HENLIN
Nombre(s)		Jean-Michel
Dirección	Calle	50 rue des Carrières
	Código postal y ciudad	92150 SURESNES, Francia
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*		
❷ Apellido		GUILLOUZIC
Nombre(s)		Anne-Françoise
Dirección	Calle	52 rue Henri Barbusse
	Código postal y ciudad	92000 NANTERRE, Francia
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*		
❸ Apellido		DE NANTEUIL
Nombre(s)		Guillaume
Dirección	Calle	12 rue du Chemin Vert
	Código postal y ciudad	92150 SURESNES, Francia
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*		

Si hay más de tres inventores, utilizar más formularios. Indicar en el extremo superior derecho el nº de la página seguido por el número total de páginas.

FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO

Nombre: Caroline Sultanem **Firma: [firmado]**

Título: Ingeniero de patentes

Conforme a las disposiciones de la Ley nº 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI.

INPI
INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

15 rue des Minimes
- CS 50001-92677 COURBEVOIE Cedex

Para su información: INPI Direct 0 820 210 211
Para presentación por fax: +33 (0)1 56 65 86 00

PATENTE DE INVENCIÓN *cerfa*
CERTIFICADO DE UTILIDAD No. 11235*03

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)

(Se ha do proporcionar si los solicitantes y los inventores no son las mismas personas)

Este impreso se ha de cumplimentar con tinta negra DB 113 -01/2014

Sus referencias para este expediente *(optativo)*	64032-C
Nº DE REGISTRO NACIONAL	13/57258

TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximo)

"NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN"

EL (LOS) SOLICITANTE(S):

1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, Francia
2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Reino Unido

DESIGNA(N) COMO INVENTORE(S) :

❶ Apellido		GENESTE	
Nombre(s)		Olivier	
Dirección	Calle	17 rue Crevel Duval	
	Código postal y ciudad	92500	RUEIL MALMAISON, Francia
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*			
❷ Apellido		FEJES	
Nombre(s)		Imre	
Dirección	Calle	Attila út 117.3/5	
	Código postal y ciudad	1012	BUDAPEST 01, Hungría
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*			
❸ Apellido		TATAI	
Nombre(s)		Janos	
Dirección	Calle	Szigeti Jozsef utca 23. 8/49	
	Código postal y ciudad	1041	BUDAPEST, Hungría
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*			

Si hay más de tres inventores, utilizar más formularios. Indicar en el extremo superior derecho el nº de la página seguido por el número total de páginas.

FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO

Nombre: Caroline Sultanem **Firma: [firmado]**

Título: Ingeniero de patentes

Conforme a las disposiciones de la Ley nº 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia do un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI

INPI
INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

15 rue des Minimes
- CS 50001-92677 COURBEVOIE Cedex

Para su información: INPI Direct 0 820 210 211
Para presentación por fax: +33 (0)1 56 65 86 00

PATENTE DE INVENCIÓN
CERTIFICADO DE UTILIDAD

cerfa
No. 11235*03

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)

Página Nº 4 / 5

(Se ha de proporcionar si los solicitantes y los inventores no son las mismas personas)

Este impreso se ha de cumplimentar con tinta negra DB 113 -01/2014

Sus referencias para este expediente *(optativo)*	64032-C
Nº DE REGISTRO NACIONAL	13/57258

TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximo)

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

EL (LOS) SOLICITANTE(S):

1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, Francia
2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Reino Unido

DESIGNA(N) COMO INVENTORE(S) :

❶ Apellido		NYERGES
Nombre(s)		Miklos
Dirección	Calle	14 Pincehegyi ut
	Código postal y ciudad	2016 LEANYFALU, Hungría
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*		
❷ Apellido		DAVIDSON
Nombre(s)		James Edward Paul
Dirección	Calle	2 Granta Terrace Great Shelford
	Código postal y ciudad	CB22 5DJ CAMBRIDGE, Reino Unido
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*		
❸ Apellido		MURRAY
Nombre(s)		James Brooke
Dirección	Calle	21 Parsonage Way
	Código postal y ciudad	CB21 4YL LINTON, Reino Unido
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*		

Si hay más de tres inventores, utilizar más formularios. Indicar en el extremo superior derecho el nº de la página seguido por el número total de páginas.

FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO

Nombre: Caroline Sultanem **Firma: [firmado]**

Título: Ingeniero de patentes

Conforme a las disposiciones de la Ley nº 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI

INPI
INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

15 rue des Minimes
- CS 50001-92677 COURBEVOIE Cedex

Para su información: INPI Direct 0 820 210 211
Para presentación por fax: +33 (0)1 56 65 86 00

PATENTE DE INVENCIÓN
CERTIFICADO DE UTILIDAD

cerfa
No. 11235*03

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)

Página Nº 5 / 5

(Se ha de proporcionar si los solicitantes y los inventores no son las mismas personas)

Este impreso se ha de cumplimentar con tinta negra DB 113 -01/2014

Sus referencias para este expediente *(optativo)*	64032-C
Nº DE REGISTRO NACIONAL	13/57258

TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximo)

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

EL (LOS) SOLICITANTE(S):

1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, Francia
2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Reino Unido

DESIGNA(N) COMO INVENTORE(S) :

❶ Apellido		CHEN
Nombre(s)		I-Jen
Dirección	Calle	51 Natal Road
	Código postal y ciudad	CB1 3NY CAMBRIDGE, Reino Unido
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*		
❷ Apellido		DURAND
Nombre(s)		Didier
Dirección	Calle	1 place de la Mairie
	Código postal y ciudad	78240 CHAMBOURCY, Francia
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*		
❸ Apellido		
Nombre(s)		
Dirección	Calle	
	Código postal y ciudad	
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*		

Si hay más de tres inventores, utilizar más formularios. Indicar en el extremo superior derecho el nº de la página seguido por el número total de páginas.

FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO

Nombre: Caroline Sultanem **Firma: [firmado]**

Título: Ingeniero de patentes

Conforme a las disposiciones de la Ley nº 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI

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

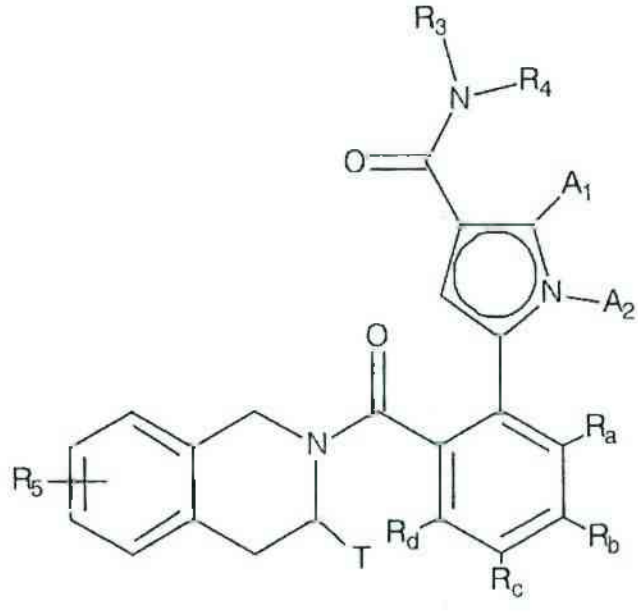
Los compuestos de la presente invención son nuevos y presentan características farmacológicas muy interesantes en el campo de la apoptosis y de la cancerología.

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

Las proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2 están asociadas a numerosas patologías. La implicación de las proteínas de la familia Bcl-2 está descrita en numerosos tipos de cáncer, tal como cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, cáncer de la próstata, leucemia linfoide crónica, linfoma folicular, mieloma, cáncer de la próstata... La sobreexpresión de las proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2 está implicada en la tumorogénesis, 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.

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



(I)

en la que:

- A_1 y A_2 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno, un polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo,
- T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C_1-C_4)-NR_1R_2, o un grupo alquil(C_1-C_4)-OR_6,
- R_1 y R_2 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
  o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo,
- R_3 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_6) lineal o ramificado, alquinilo (C_2-C_6) lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquil(C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, arilo o heteroarilo,

entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores 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 puede(n) estar deuterado(s),
- 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,
- 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 hidroxi, 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)-, 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, 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,
- R_7 y R_7' representan independientemente el uno del otro un hidrógeno, un alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un alquenilo (C_2-C_6) lineal o ramificado, un alquinilo (C_2-C_6) lineal o ramificado, un arilo o un heteroarilo,

entendiéndose que:

- por "arilo", se entiende un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- por "heteroarilo", se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 eslabones, que posee al menos una parte aromática, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno,
- por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene 3 a 10 eslabones,

- por "heterocicloalquilo", se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico, fusionado o espiro, que contiene 3 a 10 eslabones y que puede contener 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, SO, SO_2 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 (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, espiro (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquil(C_1-C_6)-S-, hidroxi, oxo (o *N*-óxido llegado el caso), nitro, ciano, -COOR', NR'R'', polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, halógeno, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo, ariloxi, arilsulfuro, cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente,

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

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

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

De manera ventajosa, A_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Por otra parte, A_2 representa preferentemente un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con un grupo elegido entre hidroxi, alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado y NR'R''.

Más preferentemente aún, A_1 y A_2 representan los dos un grupo metilo.

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.

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 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.

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-SO_2-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)-.

El grupo R_d preferido es un 4-hidroxifenilo.

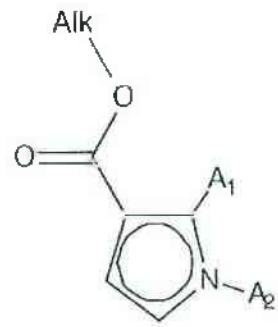
La invención engloba igualmente el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II):



(II)

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

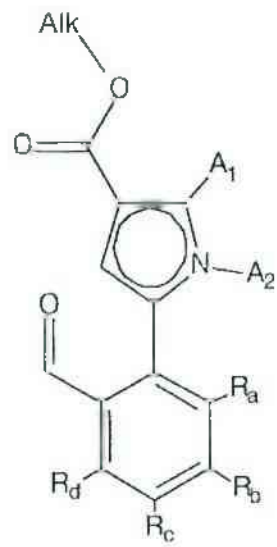
compuesto de fórmula (II) que se somete a una reacción de Heck, en medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio, de una base, de una fosfina y del compuesto de fórmula (III):



(III)

en la que los grupos 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,

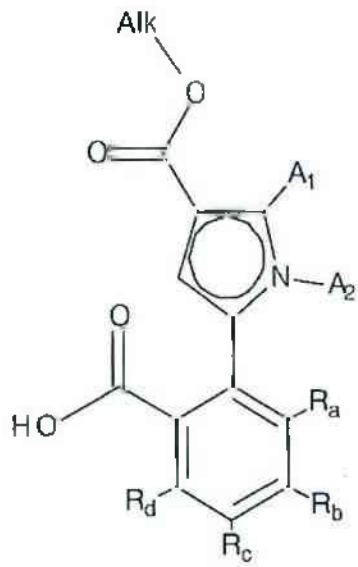
para obtener el compuesto de fórmula (IV):



(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,

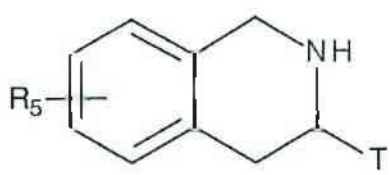
compuesto de fórmula (IV) cuya función aldehído se oxida en ácido carboxílico para formar el compuesto de fórmula (V):



(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,

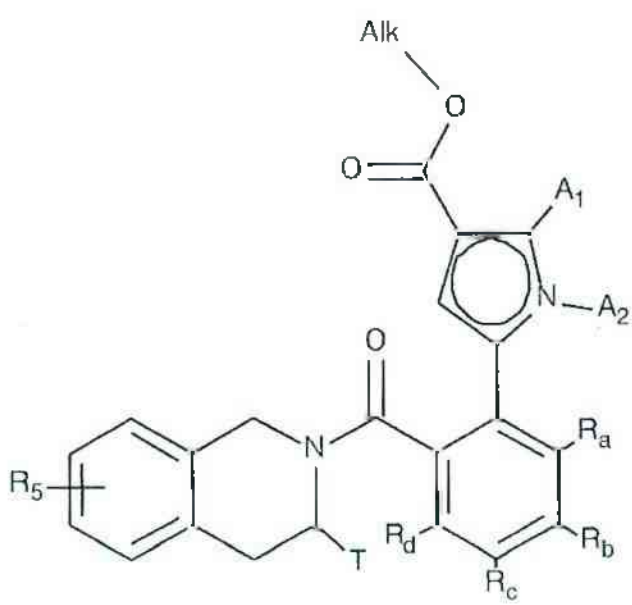
compuesto de fórmula (V) que experimenta un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (VI):



(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):



(VII)

en la que A_1, A_2, R_a, R_b, R_c, R_d, T y R_5 son tales como se han definido en la fórmula (I) y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

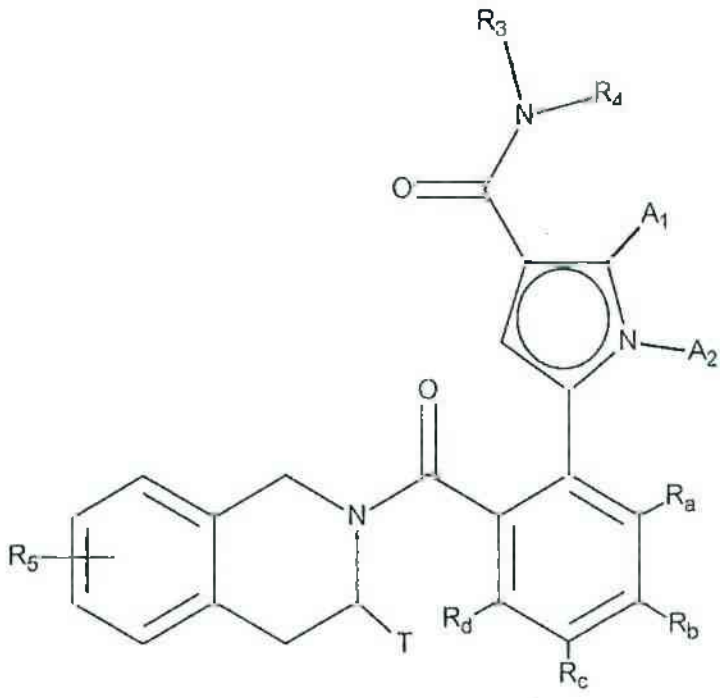
compuesto de fórmula (VII) cuya función éster se hidroliza para dar lugar al ácido carboxílico o al carboxilato correspondiente, el cual puede convertirse en un derivado de ácido tal como el cloruro de acilo o el anhídrido correspondiente, antes de acoplarse con una amina NHR_3R_4, en la que R_3 y R_4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

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

entendiéndose que en cualquier momento 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 hidroxi, ésta última puede someterse previamente a una reacción de protección antes de cualquier acoplamiento con el ácido carboxílico del compuesto de fórmula (VII), o con uno de los derivados de ácido correspondiente, el compuesto de fórmula (I) protegido resultante experimenta una reacción de desprotección y se convierte opcionalmente en una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

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:

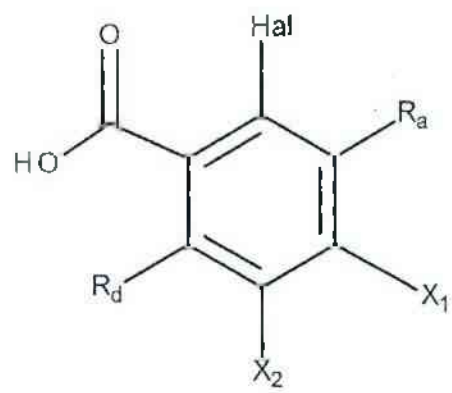


(I')

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-alquil(C_0-C_6)-, R_7-SO_2-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)-,

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

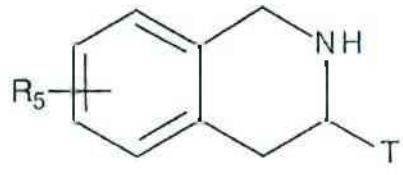


(II')

en la que:

- R_a y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I),
- Hal representa un átomo de halógeno,
- 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,

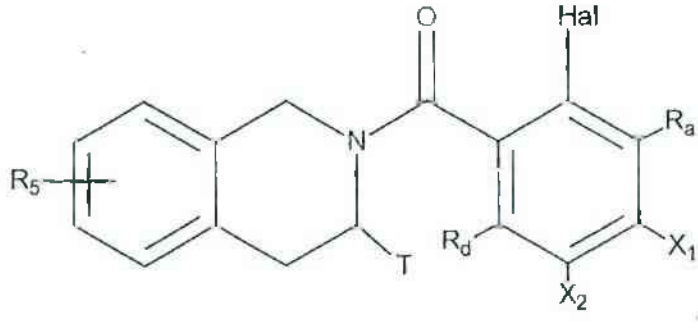
compuesto de fórmula (II') que experimenta un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (VI):



(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'):

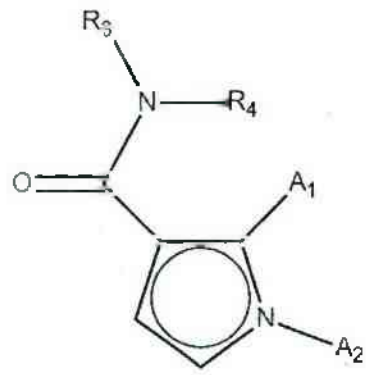


(III')

en la que:

- 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,

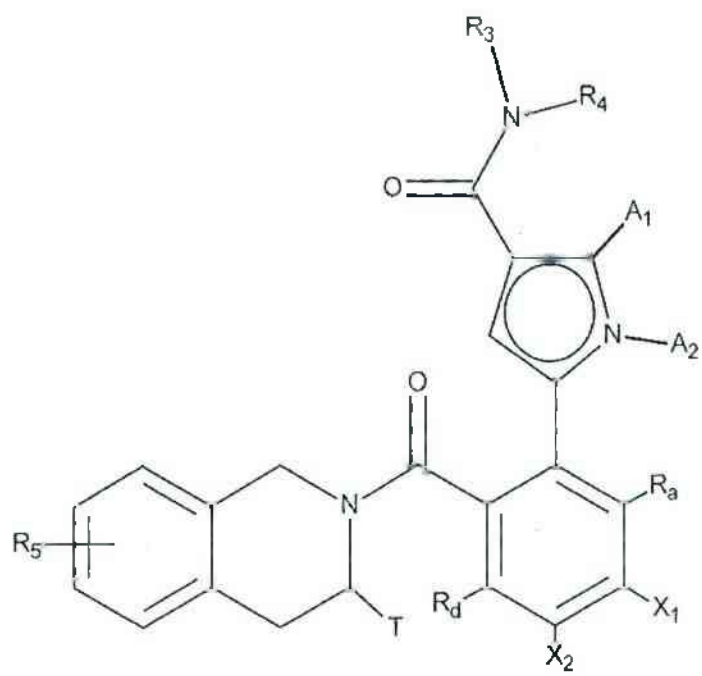
compuesto de fórmula (III') que se somete a una reacción de Heck, en medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio, de una base, de una fosfina y de un compuesto de fórmula (IV'):



(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'):



(V')

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 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.

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 radiorresistentes, 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.

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

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

<u>Etapa A</u> : 1,2-Dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una disolución de 10 g de 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (65,3 mmoles) y 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 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 HCl 0,1 M, una disolución saturada de LiCl y disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo/ AcOEt).

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 6,65 (d, 1H, pirrol) ; 6,3 (1d, 1H pirrol) ; 4,1 (1q, 2H, OCH_2CH_3); 3,5 (s, 3H N-pirrol); 2,4 (s, 3H pirrol) ; 1,5 (1t, 3H OCH_2CH_3)
IR : ν : >C=O : 1.688 cm^{-1} ; ν : C-O-C : 1.172 cm^{-1}

<u>Etapa B</u> : 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 se agita bajo argón durante 20 minutos. Se añaden 2,2 g de catalizador de paladio $PdCl_2(Ph_3)_2$ (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 sulfato de magnesio y se concentra a 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 ^{1}H : 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, OCH_2CH_3); 3,4 (s, 3H, CH_3-N-pirrol) ; 2,55 (s, 3H pirrol) ; 1,28 (t, 3H, OCH_2CH_3)

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-buteno 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 $NaClO_2$ (147 mmoles) y 14,5 g de $NaHPO_4$ (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 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.

RMN^{1}H : 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, OCH_2CH_3) ; 3,25 (s, 3H, CH_3-N-pirrol); 2,5 (s, 3H, CH_3-pirrol) ; 1,25 (t, 3H, OCH_2CH_3)

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-1*H*-pirrol-2-il]benzoico

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 2-bromo-benzaldehído.

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

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

IR : ν : -OH : 2.727-2.379 cm^{-1} ácido; ν : >C=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-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

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.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 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 : >C=O : 1.689 cm^{-1}

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

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.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 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-**CH_2**-Ph) ; 4,15 (q, 2H, H alifáticos, O-**CH_2**-CH_3) ; 3,9 (m, 2H, H alifáticos,

CH_2-**CH_2**-O-CH_2-Ph) ; 3,40 (t, 2H, H alifáticos, **CH_2**-CH_2-O-CH_2-Ph) ; 2,50 (s, 3H, **CH_3**-pirrol) ; 1,25 (t, 3H, H alifáticos, O-CH_2-**CH_3**)

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

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

Se procede según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo utilizado en la Etapa A 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-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-1*H*-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-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 7-bromo-2,3-dihidro-

1,4-benzodioxina-6-carbaldehído.

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

Preparación 14 : Ácido 4-fluoro-5-metoxi-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-fluoro-5-metoxibenzaldehído.

Preparación 15: Ácido 4-fluoro-5-hidroxi-2-[4-(metoxicarbonil)-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-4-fluoro-5-hidroxi-benzaldehído.

Preparación 16: Ácido 6-[4-(etoxicarbonil)-1-metil-5-trifluorometil-1*H*-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-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo por el 2-(trifluorometil)-1*H*-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-(etoxicarbonil)-1-etil-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 yoduro de etilo (véase el protocolo descrito en US 6.258.805 B1).

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

Etapa A : 4-Metilbencenosulfonato de {(3S)-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-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*-trietilamina (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 saturada de $NaHCO_3$, y una disolución saturada de NCl hasta la neutralidad. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, 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 ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 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 tetrahidroisoquinolina) ; 4,4-4,15 (dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina) ; 4,25 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina); 4,0-3,8 (2dd, 2H, H alifáticos, **CH_2**-O-tosilo) ; 2,7 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina) ; 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}

<u>Etapa B</u> : (3R)-3-Metil-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

A una suspensión de 8,15 g (214,8 mmoles) de $LiAlH_4$ 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 ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 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 tetrahidroisoquinolina) ; 4,4 (m, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,3 (m, 1H, H

alifático, tetrahidroisoquinolina); 2,85-2,51 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahidro isoquinolina) ; 2,35 (s, 3H, *N*-SO_2-Ph- **CH_3**) ; 0,90 (d, 3H, tetrahidroisoquinolina-**CH_3**)

IR : ν : -SO_2 : 1.332-1.154 cm^{-1}

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

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 columna en gel de sílice (diclorometano(EtOH/NH_4OH), se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7,05 (m, 4H, H aromáticos tetrahidroisoquinolina) ; 3,90 (m, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 2,85 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina); 2,68-2,4 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina) ; 1,12 (d, 3H, tetrahidroisoquinolina-**CH_3**); 2,9-2,3 (m, ancho, 1H, **H**N(tetrahidroisoquinolina))

IR : ν : -NH : 3.248 cm^{-1}

Etapa D* : *Hidrocloruro de (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

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-d6 ; 300K) : 9,57 (m, ancho, 2H, **NH_2^+**(tetrahidro isoquinolina).7,22 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,27 (s, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 3,52 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina); 3,03 -2.85 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina) ; 1,39 (d, 3H, tetrahidroisoquinolina-**CH_3**)

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

<u>Preparación 2'</u> : [(3*S*)-1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]carbamato de *terc*-butilo

<u>Etapa A</u> : (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 (3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetanol (91,9 mmoles) en presencia de cloroformato de bencilo y de trietilamina en disolución en diclorometano. Después de purificar en gel de sílice (gradiente éter de petróleo/ AcOEt), el producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN^{1}H : δ (300 MHz ; DMSO-d6 ; 300K) : 7,33 (m, 5H, H aromáticos, O-Bencilo); 7,15 (s, 4H, H aromáticos, H tetrahidroisoquinolina) ; 5,13 (s, 2H, **CH$_2$**-Ph) ; 4,73 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina) ; 4,47 (m, H, **CH$_2$OH**) ; 4,36 (m, 1H, H tetrahidroisoquinolina) ; 4,28 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina) ; 3,39 (dd, 1H, **CH$_2$OH**) ; 3,23 (dd, 1H, , **CH$_2$OH**) ; 2,93 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina) ; 2,86 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina)

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

<u>Etapa B</u> : (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 en gel de sílice (gradiente éter de petróleo/ AcOEt), el producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; DMSO-d6 ; 300K) : 7,36 (m, 5H, H aromáticos, O-Bencilo); 7,19 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahidroisoquinolina) ; 5,16 (s, 2H, **CH$_2$**-Ph) ; 4,76 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina) ; 4,53 (m, 1H, H tetrahidroisoquinolina) ; 4,30 (m, 1H, H tetrahidroisoquinolina) ; 3,28 (m, 2H, , **CH$_2$N$_3$**) ; ; 3,06 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina) ; 2,78 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina)

IR : ν : N$_3$: 2.095 cm^{-1} ; ν : <C=O :1.694 cm^{-1} ; ν : >C-H aromático: 754 cm^{-1}

<u>Etapa C</u> : (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 (gradiente CH_2Cl_2/MeOH). Se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; DMSO-d6 ; 300K) : 7,40 (m, 5H, H aromáticos, O-Bencilo); 7,20 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahidroisoquinolina) ; 5,15 (s, 2H, **CH_2**-Ph) ; 4,75-4,3 (m, 2H, H tetrahidroisoquinolina) ; 4,30 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina) ; 2,90 (m, 2H, , **CH_2NH_2**) ; 2,45 (m, 2H, H tetrahidroisoquinolina) ; 1,40 (m, 2H, NH_2)

IR : ν :NH_2 : 3.400-3.300 cm^{-1} ; ν : <C=O : 1.688 cm^{-1}

<u>Etapa D</u> : (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*-butil 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, una disolución saturada de NaCl, una disolución saturada de $NaHCO_3$, y una disolución saturada de NaCl. Después de secar, concentrar a sequedad y purificar por cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo /AcOEt), el producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; DMSO-d6 ; 300K) : 7,35 (m, 5H, H aromáticos, O-Bencilo); 7,15 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahidroisoquinolina) ; 6,51 (m, 1H, **NH**Boc) ; 5,12 (s, 2H, **CH_2**-Ph) ; 4,76 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina) ; 4,51 (m, 1H, H tetrahidroisoquinolina) ; 4,36 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina) ; 2,95 (m, 3H, H tetrahidroisoquinolina + **CH_2**NHBoc) ; 2,71 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina) ; 1,34 (s, 9H, NH**Boc**)

IR : ν : NH : 3.351 cm^{-1} ; ν : <C=O : 1.686 cm^{-1}

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

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.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; DMSO-d6 ; 300K) : 7,15 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahidro isoquinolina) ; 6,85 (t, 1H, **NH**Boc) ; 3,90 (m, 2H, H tetrahidroisoquinolina) ; 3,00 (m, 2H, **CH_2**NHBoc) ; 2,80 (m, 1H, H tetrahidroisoquinolina) ; 2,65 (dd, 1H, H tetrahidro isoquinolina) ; 2,40 (dd, 1H, H tetrahidro isoquinolina) ; 1,40 (s, 9H, NH**Boc**)

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

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

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

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 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

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

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 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}

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

A una disolución de 4,9 g del compuesto de la Etapa B (13,4 mmoles) en 67 mL de etanol se añaden 0,980 g de dihidróxido de paladio (20% másico) a temperatura ambiente. El medio de reacción se pone bajo 1,2 bares de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se pasa sobre un filtro 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.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-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' : (3*S*)-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 (3*S*)-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 terc-butilo

A una disolución de 3 g (10,30 mmoles) de ácido [(3*S*)-2-(*terc*-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 1,2-diclorometano y 1,70g (1,68 mmoles) de 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 saturada de $NaHCO_3$, y una disolución saturada de NaCl hasta la neutralidad. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a sequedad. Después de purificar por columna cromatográfica en gel de sílice (diclorometano /MeOH), se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-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, CH_2 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, CH_2CO) ; 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-d6 ; 300K) : 9,80-9,50 (m, 2H, NH_2^+); 7,30-7,10 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina) ; 4,30 (m, 2H, H alifáticos, CH_2 en alfa de N tetrahidroisoquinolina); 3,80 (m, 1H, H alifáticos, CH tetrahidroisoquinolina); 3,70 -3.40 (2m, 8H, H alifáticos, morfolina); 3,15 y 2,8 (m, 4H, H alifático, CH_2 tetrahidroisoquinolina y CH_2CO)

IR : ν : $-NH_2^+$: 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-tetrahidroisoquinolina

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 tetrahidrofurano. 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-d6 ; 300K) : 11,35 + 9,80 (2m, 2H, NH_2^+); 10,00 (m, H,

NH^+); 7,20 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina) ; 4,30 (s, 2H, H alifáticos, CH_2 en alfa de N tetrahidroisoquinolina); 4,00 + 3,85 (2m, 4H, H alifáticos, CH_2 en alfa de N morfolina); 3,70 (m, 1H, H alifáticos, CH tetrahidroisoquinolina); 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 tetrahidroisoquinolina) ; 3,10 (m, 2H, H alifático, CH en alfa de O morfolina) ; 2,90 (dd, 1H, H alifático, CH_2 tetrahidroisoquinolina) ; 2,30 + 2,15 (2m, 2H, H alifático, CH_2-tetrahidroisoquinolina)

IR : ν : NH^+ / $-NH_2^+$: entre 3.500 y 2.250 cm^{-1} ; ν : C=C : débil 1.593 cm^{-1} ; ν : C-H aromático: 765 cm^{-1}

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

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

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

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 6,45-6,55 (dd, 4H, H aromáticos); 4,60 (m, 2H, NH_2-Ph) ; 0,90 (s, 9H, Si $(CH_2)_2CH(CH_3)_2$); 0,10 (s, 6H, Si $(CH_2)_2CH(CH_3)_2$)

IR : ν : $-NH_2^+$: 3.300-3.400 cm^{-1}

Etapa B :* *N-[4-[terc-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 *terc*-butilato de sodio (0,310 moles), 4,55 g de $Pd_2(dba)_3$ (también denominado tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)) (4,96 mmoles), 4,81 g de 2-di-*terc*-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 (gradiente CH_2Cl_2/AcOEt) para suministrar el producto esperado en la forma de un sólido.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7,55 (s, 1H, pirazol); 7,23 (s, 1H, pirazol); 7,18 (ancho s, 1H, NH_2-Ph) ;6.64 (m, 4H, H aromáticos); 3,77 (s, 3H, CH_3-pirazol); 0,90 (s, 9H, Si $(CH_2)_2CH(CH_3)_2$); 0,12 (s, 6H, Si $(CH_2)_2CH(CH_3)_2$)

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

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

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

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 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 : >NH : 3.403 cm^{-1} ; ν :>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 ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 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-1H-indazol.

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

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 Cs_2CO_3 (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 cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo / AcOEt). El producto del título se obtiene en la forma de un sólido incoloro.

RMN ^{1}H : 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}

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**

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}

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**

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**

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*-bencimidazol.

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

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-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-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por la 6-bromopirazolo[1,5-*a*]pirimidina.

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**

preparada según la bibliografía (Diefenbacher, Clive Gedeon et al **WO 2006052568**) a partir de la 2-metil pirazol-3-amina y del 2-bromopropanodial comerciales en ácido acético a reflujo.

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-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).

Las aminas NHR_3R_4 en las que R_3 y R_4 representan independientemente el uno del otro un grupo arilo o heteroarilo se obtienen según los procedimientos descritos en la bibliografía (Surry D.S. et al., Chemical Science, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. et al., Organic Letters, 2005, 7, 3965-3968). La reacción de protección de la función hidroxi del 4-anilinofenol descrita en la Preparación 1'' puede aplicarse a diversas aminas secundarias NHR_3R_4 (tales como se han definido anteriormente), que contienen una o varias funciones hidroxi, cuando éstas están disponibles comercialmente. Alternativamente, las aminas secundarias que contienen al menos un sustituyente hidroxi pueden sintetizarse directamente en una forma protegida, es decir, a partir de reactivos cuya función hidroxi se ha protegido previamente.

Entre los grupos protectores, son particularmente preferidos el *terc*-butilsililoxi y el benciloxi.

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

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

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

Etapa A : Ácido 4-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil]benzoico

Se disolvió carbonato de *terc*-butoxicarbonilo (1,64 g ;7,5 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) y la disolución se añadió 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 dejó con agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El 1,4-dioxano se eliminó por evaporación en vacío y se añadió al residuo acetato de etilo (200 mL). El pH de la fase acuosa se ajustó a 1,5 mediante ácido clorhídrico acuoso 2 M. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron hasta un volumen de 10 mL. Se añadió heptano al residuo y el precipitado sólido se filtró para dar lugar al compuesto del título.

^{1}H-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, CH_2), 2,75 (t, 2H, CH_2), 1,35 y 1,31 (2 x br s, 9H, Bu^t); **^{13}C-RMN (125 MHz, dmso-d6, 300 K):** 167,8 (q), 156,0 (CH), 145,3 (q), 129,8 (2 x CH), 129,3 (2 xCH), 129,1 (q), 78,0 (q), 41,5 (CH_2), 35,9 (CH_2), 28,7 (CH_3)

Etapa B : Ácido 4-[2-(terc-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 tetrabutilamonio (1,22 g ; 3,31 mmoles), yodo (0,84 g ; 3,31 mmoles) y diacetoxipaladio (0,04 g ;0,165 mmoles) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (8 mL), y la mezcla se calentó en un reactor con microondas a 80 °C durante 90 minutos. La mezcla enfriada se repartió entre una disolución saturada de Na_2CO_3 (30 mL) y el

disolvente de origen. La fase orgánica se separó y el residuo acuoso se extrajo con dietiléter (2 x 15 mL). El pH de la disolución acuosa resultante se ajustó a 2 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía flash para proporcionar la mezcla de regioisómeros que se separaron por HPLC preparativa (H_2O-TFA/acetonitrilo; elución en gradiente). El pH de las fracciones apropiadas combinadas se ajustó a 5 con $NaHCO_3$ y el acetonitrilo se eliminó bajo presión reducida. El precipitado se recuperó por filtración y se secó para dar lugar al compuesto del título.

RMN-^{1}H (500 MHz, dmso-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, CH_2), 2,69 (t, 1H , CH_2), 1,35 (s, 9H, Boc)

<u>Etapa C :</u> [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 agitaron en diclorometano (20 mL) durante 5 minutos y se añadió (3*R*)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,282 g ; 1,92 mmoles) (véase la Preparación 1'). La mezcla se dejó con agitación durante tres horas suplementarias. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 mL), se lavó con agua (25 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano / metanol, gradiente de 0% a 10%) para dar lugar al compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{24}H_{29}IN_2O_3$

$[M+H]^+$ calculada : 521,1303

$[M+H]^+$ medida : 521,1282

IR : ν : C-H: 2.931 cm^{-1}; >C=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

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

Se disolvieron 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 calentó en un tubo de presión a 85°C durante 1 hora y 45 minutos. La disolución enfriada se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano / metanol, gradiente de 0% a 5%) 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 disolvió en metanol anhidro (100 mL), y se añadió gota a gota $SOCl_2$ (3,6 mL, 49 mmoles) a la disolución bien agitada. La disolución se calentó a reflujo durante 18 horas y se evaporó hasta un volumen de 25 mL que se vertió en hielo machacado (100 g). La mezcla resultante se extrajo con dietiléter (2 x 75 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de $NaHCO_3$, con disolución salina concentrada, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad para dar lugar al compuesto del título.

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 disolvieron en tetracloruro de carbono (40 mL) y se calentaron a reflujo durante 5 horas. A continuación, se añadió una nueva parte de N-bromosuccinimida (1,0 g ; 5,6 mmoles) y de dibenzoilperóxido (0,05 g ; 0,2 mmoles) y el calentamiento continuó durante 4 horas suplementarias. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Las partes insolubles se retiraron por filtración y el filtrado concentrado se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (heptano / acetato de etilo, gradiente de 0% a 2%) para dar lugar al compuesto del título.

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

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

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

Se disolvió hidrobromuro de 5-(aminometil)-2-yodo-benzoato de metilo (0,56 g ; 1,5 mmoles) en piridina (10 mL), se añadió carbonato de *terc*-butoxicarbonilo y *terc*-butilo (0,80 g ; 3,6 mmoles) y la mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y se evaporó a sequedad. El residuo se redisolvió en metanol (10 mL), y se añadieron una disolución acuosa de NaOH 2 M (3 mL) y 2 mL de agua. La disolución resultante se dejó con agitación durante 2 horas a 50^0C, se diluyó con agua (20 mL) y el metanol se eliminó bajo presión reducida. El pH de la disolución acuosa resultante se ajustó a 3 mediante HCl acuoso 2 M y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El producto bruto se trituró con DCM. El sólido formado se recuperó por filtración para dar lugar al compuesto del título.

RMN-^{1}H (500 MHz, dmso-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-^{13}C (125 MHz, dmso-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 (CH_3)

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 dejaron con agitación en DCM (50 mL) durante 5 minutos, se añadió (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,76 g ; 5,15 mmoles) (véase la Preparación 1') y la mezcla se dejó con agitación durante 15 minutos suplementarios. Las partes insolubles se retiraron por filtración y el filtrado concentrado se purificó por cromatografía flash en gel

de sílice (diclorometano / metanol, gradiente de 0% a 5%) para dar lugar al compuesto del título.

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 añadió gota a gota a una disolución bien agitada de amoniaco en metanol (7 M ; 315 mL) a temperatura ambiente y la disolución se dejó con agitación durante 3 horas. Todos los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano / metanol, gradiente de 0% a 10%) para dar lugar al compuesto del título.

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

El compuesto de la etapa anterior (4,04 g ;16,6 mmoles) se disolvió en piridina (55 mL), se añadió carbonato de *terc*-butoxicarbonilo y *terc*-butilo (5,43 g ; 24,9 mmoles) y la mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 16 horas y se evaporó a sequedad. El residuo se redisolvió en metanol (100 mL), y se añadió una disolución acuosa de NaOH 1 M (54 mL). La disolución resultante se dejó con agitación durante 1,5 horas a 50 °C y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El pH de la disolución se ajustó a 7 mediante HCl acuoso 2 M y el metanol se eliminó bajo presión reducida. La disolución acuosa resultante se diluyó con agua (50 mL) y el pH se ajustó a 3 mediante HCl acuoso 2 M. El producto se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad para dar lugar al compuesto del título que se utilizó 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 agitaron en diclorometano (100 mL) durante 5 minutos, se añadió (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,98 g, 13,44 mmoles) (véase la Preparación 1') y la mezcla se dejó con agitación durante 1 hora suplementaria. Las partes insolubles se retiraron por filtración y el filtrado concentrado se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano / metanol, gradiente de 0% a 10%) para dar lugar al compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula empírica: $C_{23}H_{27}BrN_2O_3$

$[M+H]^+$ calculada : 459,1285

$[M+H]^+$ medida : 459,1282

RMN-^{1}H (500 MHz, dmso-d6, 300K, presencia de rotámeros de amida) : 7,66-6,87 (m, 7H, aromático), 5,34 y 4,12 (d, 2H, CH_2-isoquinolina), 5,02 y 4,97 y 3,87 y 3,83 (m, 1H, CH_2-isoquinolina), 4,17 (d, 2H, CH_2-bencilo), 3,18-2,48 (m, 1H, CH_2-isoquinolina), 1,16 y 1,14 y 1,10 y 0,98 (d, 3H, isoquinolina CH_3), 1,31 y 1,41 (s, 9H, Boc).

Ejemplo 1. 5-(5-Cloro-2-{[(3*R*)-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

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 hidroxibenzotriazol (5,22 mmoles), 0,81 g de hidrocloruro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (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 saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/ metanol).

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7,6-7,3(m, 3H, H aromáticos, 4-clorofenilo); 7,2-6,85 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 6,45-6,3 (m, 1H, H pirrol); 5,0-4,8-3,8 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina) ; 5,3-3,75 (dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina) ; 4,2-4,0 (m, 2H, OCH_2CH_3) ; 3,25 (s, 3H, CH_3-N-pirrol); 3,0-2,2 (m, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina) ;2,5 (s, 3H, CH_3-pirrol) ; 1,25 (t, 3H, OCH_2CH_3); 1,05 (d, 3H, tetrahidroisoquinolina-CH_3)

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

<u>Etapa B</u> : 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 saturada de NH_4Cl. La fase orgánica se lava con agua, con una disolución saturada de NaCl, 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.

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 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, tetrahidroisoquinolina) ; 6,45-6,2 (m, 1H, H alifático, H pirrol) ; 5,3-3,75 (dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina) ; 5,0-4,8-3,8 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina) ; 3,5-3,2 (s, 3H, CH_3-N-pirrol); 3,0-2,1 (H alifáticos, CH_3-tetraisoquinolina); 2,5-2,4-1,98 (m, 3H, CH_3-pirrol) ; 1,05-0,52 (m, 3H, H alifáticos, CH_3-tetraisoquinolina)

IR : ν : -OH : 3.500-2.000 cm^{-1} ácido carboxílico ; ν : >C=O : 1.699 + 1.658 cm^{-1} ácido carboxílico ; ν : >C=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 diclorometano 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 saturada de $NaHCO_3$. 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 1M de hidróxido de potasio (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 HCl 1M, una disolución de $NaHCO_3$ saturada, y una disolución de NaCl saturada hasta la neutralidad. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol). 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 : $C_{34}H_{32}ClN_5O_3$

$[M+H]^+$ calculada : 594,2266

$[M+H]^+$ medida : 594,2289

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

Etapa A : ***{[(3S)-2-{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 [(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]carbamato de *terc*-butilo (véase la Preparación 2') en la Etapa A, así como la *N*-fenilanilina en la Etapa C.

Etapa 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 acetonitrilo/H_2O 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(1*H*)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1*H*-indol-5-il)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida**

Etapa 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 (3*S*)-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.

<u>Etapa B</u> : 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 $NaHCO_3$ y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/ metanol) 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

<u>Ejemplo 4.</u> *N*-(4-Hidroxifenil)-*N*-(1*H*-indol-5-il)-1-metil-5-(6-{[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-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 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

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 17 y (ii) el derivado de tetrahidroisoquinolina apropiado obtenido según una de las Preparaciones 1' a 5', así como en la Etapa C : (iii) la amina NHR_3R_4 adecuada (una lista no exhaustiva se propone en las Preparaciones 1'' a 17''.

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

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{44}H_{45}ClN_6O_3$

$[M+H]^+$ calculada : 741,3320

$[M+H]^+$ medida : 741,3326

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

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{45}H_{45}ClN_6O_3$

$[M+H]^+$ calculada : 753,3320

$[M+H]^+$ medida : 753,3306

Ejemplo 8. **5-(5-Cloro-2-{[(3*S*)-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+) :

Fórmula bruta : $C_{45}H_{47}ClN_6O_3$

$[M+H]^+$ 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-{[(3*S*)-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-{[(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=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-{[(3*S*)-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**

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

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=6:5,79; %N=7,58:7,61; %Cl-=4,8:4,75

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{42}H_{43}FN_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 703,3296

$[M+H]^+$ medida : 703,33294

Ejemplo 12. **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*-indazol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida**

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-{[(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=66,97:66,72; %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-1*H*-indazol-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=66,62:66,59; %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

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**

Etapa 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 (3*S*)-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*-fenilanilina (véase la Preparación 8'') en la Etapa C.

Etapa 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 : $C_{38}H_{40}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 729,3283

$[M+H]^+$ medida : 729,3282

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

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-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida**

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

Ejemplo 21. **Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(7-{[(3*S*)-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

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{40}H_{43}N_6O_6$

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

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

Ejemplo 22. **Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(7-{[(3*S*)-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

Ejemplo 23. **1-(2-Hidroxietil)-*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**

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(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-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 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

A una disolución de 6,86 g (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.

RMN ^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-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 tetrahidroisoquinolina) ; 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, OCH_2O) ; 5,2 , 5,0, 4,7 (4s, H, H-pirrol (presencia de confórmeros) ; 5,15 (d, 1H, H

alifático, H tetrahidroisoquinolina); 4,9 (m, 1H, H alifático, H tetrahidroisoquinolina); 4,9-4,8 (m, 1H, CH_2OH) ; 4,7 (m, 1H, H alifático, H tetrahidroisoquinolina); 3,9 (d, 1H, H alifático, H tetrahidroisoquinolina) ; 3,85 (m, 1H, H alifático, H tetrahidroisoquinolina); 3,7 (m, 2H, H alifáticos, $\mathbf{CH_2}CH_2OH$) ; 3,75 (2s, 3H) ; 3,5-3,2 (m, 2H, H alifáticos, $CH_2\mathbf{CH_2}OH$) ; 3,0-2,4 (m, 2H, H alifático, H tetrahidroisoquinolina); 2,4-2,3 (4s, 3H, $\mathbf{CH_3}$-pirrol) ; 1,5, 0,95, 0,75 (4 d, 3H, $\mathbf{CH_3}$-THIQ) ; 0,85 (ancho s, 9H, $Si(CH_3)_2(\mathbf{CH(CH_3)_2})$; 0,15 (m, 6H, $Si(\mathbf{CH_3})_2(CH(CH_3)_2)$

IR : ν : -OH : 3.346 cm^{-1} ácido carboxílico ; ν : >C=O : 1.621 cm^{-1}

<u>Etapa C</u> : 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

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

<u>Ejemplo 24.</u> **Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2-{[(3*S*)-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

<u>Ejemplo 25.</u> **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*-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

Ejemplo 26. **Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-1-[2-(metilamino)etil]-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**

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 CH_3CN/H_2O antes de liofilizarlo a baja temperatura. Se obtiene el producto esperado en la forma de un sólido.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%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 : $C_{37}H_{38}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 647,2903

$[M+H]^+$ medida : 647,2922

Ejemplo 27. **Hidrocloruro de 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**

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

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 : $C_{38}H_{40}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 661,3060

$[M+H]^+$ medida : 661,3045

Ejemplo 28. Hidrocloruro de 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

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%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

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

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 (3*S*)-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 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 sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/etanol 98/2 a 96/4) para dar lugar al compuesto del título.

RMN^{1}H : 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, NCH_2 THIQ) ; 4,85-3,6 (m , 1H, NCH THIQ) ; 4,2-4,0 (m, 2H, OCH_2 éster), 3,45-3,2 (3s, 3H, N-CH_3) ; 3,35-3,0 (3m, 2H, $HOCH_2$); 3,0-2,0 (m, 2H, THIQ); 2,5-2,1 (m, 3H, CH_3 pirrol); 1,25-1,1 (m, 3H, CH_3 éster)

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

<u>Etapa B</u> : 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 hidruro de sodio 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 hidruro de sodio 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 saturada de LiCl y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El aceite obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/etanol 97/3 a 93/7) para suministrar el producto esperado.

RMN^{1}H : 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, NCH_2 THIQ) ; 5,05-3,75 (m , 1H, NCH THIQ) ; 4,2-4,0 (m, 2H, OCH_2 éster), 3,5-3,25 (m, 3H, N-CH_3) ; 3,6-2,75 (m, 8H, OCH_2 morfolinoetoximetilo); 2,95-2,05 (m, 2H, THIQ); 2,55-2,15 (m, 6H, NCH_2 morfolinoetoximetilo); 2,55-2,05 (m, 3H, CH_3 pirrol), 1,25-1,1 (m, 3H, CH_3 éster)

IR : ν >C=O : 1.694 cm^{-1} (éster conjugado), ν >C=O : 1.629 cm^{-1} (amida)

<u>Etapa C :</u> 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 cloruro de amonio y se extraen 2 veces con diclorometano. La fase en diclorometano se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un merengue.

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 11,4 (s ancho, 1H, CO_2H), 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, NCH_2 THIQ) ; 5,05-3,7 (3m , 1H, NCH THIQ) ; 3,5-3,2 (3s, 3H, N-CH_3) ; 3,6-2,7 (m, 8H, OCH_2 morfolinoetoximetilo); 2,5-2,2 (m, 6H, NCH_2 morfolinoetoximetilo); 3,0-2,0 (m, 2H, THIQ), 2,5-2,0 (3s, 3H, CH_3 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)

<u>Etapa D</u> : 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 1''. 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 (diclorometano/etanol 95/5) para dar lugar al producto esperado.

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-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-CH_3); 3,0-2,1 (m, 2H, THIQ), 2,35 (m, 2H, NCH_2 morfolinoetoximetilo); 2,4-2,2 (m, 4H, NCH_2 morfolina); 2,4-2,15 (3s anchos, 3H, CH_3 pirrol);.0,8 (2s anchos, 9H, $SiC(CH_3)_3$); 0,1 (4s, 6 H, $SiCH_3$)

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}

***Etapa 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 saturada de bicarbonato de sodio. El producto que precipita se extrae con acetato de etilo y se lava con agua y disolución saturada de NaCl. Las fases acuosas resultantes se extraen de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas así obtenidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/etanol/amoniaco 95/5/0,5) 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 1 M de ácido clorhídrico. 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-{[(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

Etapa 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 saturada de $NaHCO_3$, 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 ^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 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 confórmeros) ; 4,9, 4,6, 3,9, 3,8 (m, 1H), 5,05-3,75 (m, 1H, H alifático, H tetrahidroisoquinolina); 4,3-4,05 (m, 2H, H alifáticos, $CH_2CH_2OSO_2CH_3$) ;4,2-3,95 (m, 2H, H alifáticos, $CH_2CH_2OSO_2CH_3$) ; 3,75-2,7 (2s, 3H, CH_3-pirazol) ; 3,0 (varios s, 3H, $CH_2OSO_2CH_3$) ; 3,05-2,5 (varios m, 2H, H alifáticos, H tetrahidroisoquinolina); 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, $Si(CH_3)_2(CH(CH_3)_2)$; 0,1 (m, 6H, $Si(CH_3)_2(CH(CH_3)_2)$

IR : ν : >C=O : 1.626 cm^{-1}, ν : -SO_2 : 1.349 y 1.172 cm^{-1}

Etapa 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 nitrogenuro de sodio. El conjunto se agita a

65°C durante 4h30. El medio de reacción se vierte en una disolución saturada de $NaHCO_3$, y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reagrupan y se lavan con una disolución saturada de LiCl, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a sequedad. Después de purificar en gel de sílice (gradiente CH_2Cl_2/MeOH/NH_3), se obtiene el producto esperado en la forma de una espuma.

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 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, O**CH$_2$**O) ; 5,25- 4,65 (varios s, 1H, H-pirrol (presencia de confórmeros) ; 4,9, 4,6,3,8 (varios m, 1H) ; 5,05-3,7 (varios m, 4H, H alifáticos, H-THIQ + **CH$_2$**CH$_2$N$_3$) ; 3,7 (varios s, 3H, H **CH$_3$**-pirazol) ; 3,5-3,25 (m, 2H, CH$_2$**CH$_2$**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, Si(CH$_3$)$_2$(CH(**CH$_3$**)$_2$) ; 0,1 (varios s, 6H, Si(**CH$_3$**)$_2$(CH(CH$_3$)$_2$)

IR : ν :-N=N=N : 2.100 cm^{-1}, ν : >C=O : 1.630 cm^{-1}, ν : -Si-O- : 1.035 cm^{-1}

<u>Etapa C</u> : ***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 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.

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 9,60((s, 1H, CH$_2$CH$_2$**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, O**CH$_2$**O) ; 5,35- 4,8 (varios s, 1H, H-pirrol (presencia de confórmeros) ; 4,9, 4,6,3,8

(varios m, 1H, H alifático, H tetraisoquinolina) ; 3,7 (varios s, 3H, H CH_3-pirazol) ; 3,5-3,25 (m, 2H, $CH_2CH_2N_3$) ; 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 : -OH : 3.171 cm^{-1}, ν :-N=N=N : 2.100 cm^{-1}, ν : >C=O : 1.617 cm^{-1}

Etapa 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 1N de ácido clorhídrico. 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 : $C_{36}H_{36}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 633,2820

$[M+H]^+$ medida : 633,2808

Ejemplo 31. *N*-(4-Hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2-{[(3*R*)-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 : $C_{35}H_{36}N_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 590,2762

$[M+H]^+$ medida : 590,2778

Ejemplo 32. (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 fenilo

Etapa 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 disolvieron en dimetilacetamida (25 mL), y se puso a burbujear nitrógeno en la disolución durante 5 minutos. Se añadieron 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 calentó hasta 100 °C y, después de 20 minutos de agitación, se añadió agua (10 µL). La agitación a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se continuó durante 2 horas suplementarias. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta un volumen de 15 mL. La mezcla resultante se filtró sobre una columna corta de celite y se purificó por HPLC preparativa (H_2O-TFA/acetonitrilo; elución con gradiente). El pH de las fracciones apropiadas se ajustó a 7 con $NaHCO_3$ y el acetonitrilo se eliminó bajo presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad para dar lugar al compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula empírica: $C_{40}H_{41}N_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 713,3705

$[M+H]^+$ medida : 713,3709

Etapa C : Hidrocloruro 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 disolvió/puso en suspensión en HCl a 4 M en dioxano (20 mL). La mezcla heterogénea se dejó con agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad para proporcionar 1,19 g del compuesto del título que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa D : (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 : $C_{39}H_{38}N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 643,2922

$[M+H]^+$ medida : 643,2916

Ejemplo 33. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-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

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-{[(3*S*)-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

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-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-4-{[(fenoxiacetil)amino]metil}fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida**

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+) :

Fórmula bruta : $C_{40}H_{40}N_4O_5$

$[M+H]^+$ 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 : $C_{35}H_{39}N_5O_4$

$[M+H]^+$ 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 : $C_{40}H_{41}N_5O_4$

$[M+H]^+$ 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 : $C_{35}H_{34}N_5O_5$

$[M+H]^+$ 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**

Etapa 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 : ***Hidrocloruro de 5-[5-(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 Preparación III (1,84 g ; 3,99 mmoles) y el compuesto de la Etapa A (1,60 g ; 4,48 mmoles) se disolvieron en dimetilacetamida (20 mL), y se puso a burbujear nitrógeno en la disolución durante 5 minutos. Se añadieron 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 calentó hasta 105°C y, después de 10 minutos de agitación, se añadió agua (11 µL). La agitación a 105 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se continuó durante 6 horas suplementarias. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró sobre una columna corta de celite y se purificó por HPLC preparativa (H_2O-TFA/acetonitrilo; elución en gradiente). El pH de las fracciones apropiadas se ajustó a 7 con $NaHCO_3$ y el acetonitrilo se eliminó bajo presión reducida. El sólido precipitado se retiró por filtración y se secó (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 disolvió/puso en suspensión en HCl 4 M en dioxano (35 mL). La mezcla heterogénea se dejó con agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad para dar lugar al compuesto del título que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula empírica: $C_{39}H_{40}N_4O_3$

$[M+H]^+$ calculada : 613,3180

$[M+H]^+$ 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}

Etapa C : (3-{4-[(4-Hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-4-{[(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=73,2(72,88);%H=5,83(5,96);%N=8,13(8,72)

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{39}H_{38}N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 643,2922

$[M+H]^+$ 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

Ejemplo 42. ***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*-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)

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{39}H_{36}N_5O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 654,2711

$[M+H]^+$ medida : 654,2710

Ejemplo 43. ***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*-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+) :

Fórmula bruta : $C_{37}H_{34}N_3O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 600,2493

$[M+H]^+$ medida : 600,2495

Ejemplo 44. **Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-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**

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=66,41(66,62);%H=5,08(5,59);%N=10,85(10,84);%Cl-=4,68(4,57)

Ejemplo 45. **[2-(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}fenil)etil]carbamato de fenilo**

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

A una suspensión de ácido 1,2-dimetilpirrol-3-carboxílico (2,085 g ; 15 mmoles) en 1,2-dicloroetano (40 mL), se añadió 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetil-prop-1-en-1-amina (2,37 mL ; 17,9 mmoles) y la disolución formada se dejó con agitación durante 1 hora. A esta disolución, se añadió 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 dejó con agitación a temperatura

ambiente durante 1 hora, se diluyó con diclorometano (250 mL) y se lavó con agua (2 x 30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto bruto se trituró con dietiléter y el sólido formado se filtró 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}

Etapa 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 disolvieron en dimetilacetamida (8 mL), y se puso a burbujear nitrógeno en la disolución durante 5 minutos. Se añadieron 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 calentó hasta 140 °C y, después de 10 minutos de agitación, se añadió agua (80 µL). La agitación a 140 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se continuó durante 16 horas suplementarias. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se repartió entre diclorometano (100 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se lavó con agua (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa (H_2O-TFA/acetonitrilo; elución en gradiente). El pH de las fracciones apropiadas se ajustó a 12 mediante una disolución acuosa de NaOH y el acetonitrilo se eliminó bajo presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad para dar lugar al compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{45}H_{50}N_4O_5$

$[M+H]^+$ 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}

Etapa 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 ácido clorhídrico 4 M en dioxano (3 mL). La mezcla heterogénea se dejó con agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título que se utilizó en la etapa siguiente sin ninguna purificación.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{40}H_{42}N_4O_3$

$[M+H]^+$ 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}

Etapa 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) está 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 flash en gel de sílice (diclorometano/metanol, gradiente 1-10%), 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 : $C_{40}H_{40}N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 657,3077

$[M+H]^+$ medida : 657,3062

Ejemplo 46. ***N*-(4-Hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-5-(2-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-5-{2-[(fenoxiacetil)amino]etil}fenil)-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-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 : $C_{41}H_{42}N_4O_5$

$[M+H]^+$ 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-{[(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 : (%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-{[(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=68,07(68,45);%H=5(5,27);%N=10,74(11,09)

Ejemplo 49. **Bishidrocloruro de *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-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida**

Etapa A: ***N-(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-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***

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 13'' en la Etapa C.

Etapa B : *Bishidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-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*

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 saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4, 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 Na_2SO_4, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se solubiliza en acetonitrilo y se salifica con una disolución 1M de

ácido clorhídrico. Después de liofilizar, el producto del título se obtiene en la forma de un sólido.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{43}H_{44}N_6O_6$

$[M+H]^+$ calculada : 741,3395

$[M+H]^+$ medida : 741,3400

<u>Ejemplo 50.</u> Hidrocloruro de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(2-metoxipirimidin-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)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{40}H_{40}N_6O_7$

$[M+H]^+$ calculada : 717,3031

$[M+H]^+$ medida : 717,3031

<u>Ejemplo 51.</u> 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 : $C_{40}H_{41}N_5O_4$

$[M+H]^+$ 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 : $C_{35}H_{39}N_5O_4$

$[M+H]^+$ 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 Etapa 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+) :

Fórmula bruta : $C_{40}H_{40}N_4O_5$

$[M+H]^+$ 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+) :

Fórmula bruta : $C_{41}H_{43}FN_4O_5S$

$[M+H]^+$ 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))

%C=71,14(73,52);%H=6,47(6,47);%N=9,42(10,46)

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{41}H_{43}N_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 670,3395

$[M+H]^+$ medida : 670,3390

Ejemplo 57. ***N*-(4-Hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-5-(2-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-5-{2-[(fenilacetil)amino]etil}fenil)-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 fenilacetilo como agente acilante.

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 : $C_{41}H_{42}N_4O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 655,3286

$[M+H]^+$ medida : 655,3285

Ejemplo 58. ***N*-(4-Hidroxifenil)-*N*,1,2-trimetil-5-(2-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidrolsoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-5-{2-[(fenilcarbamoil)amino]etil}fenil)-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 fenilo como agente acilante.

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 : $C_{40}H_{41}N_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 656,3239

$[M+H]^+$ medida : 656,3226

Ejemplo 59. **5-(4-[({[2-(4-Fluorofenil)etil]sulfonil}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 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+) :

Fórmula bruta : $C_{40}H_{41}FN_4O_5S$

$[M+H]^+$ calculada : 709,2866

$[M+H]^+$ medida : 709,2866

Ejemplo 60. Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-{[2-(dimetilamino)etoxi]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{40}H_{41}ClN_4O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 677,2890

$[M+H]^+$ medida : 677,2887

Ejemplo 61. Hidrocloruro de *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

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-{[(3*R*)-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**

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-{[(3*R*)-3-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**

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-{[(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**

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%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-{[(3*R*)-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**

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 $NaHCO_3$. La mezcla se extrae con diclorometano, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se purifica por HPLC preparativa (H_2O-TFA/acetonitrilo; elución en gradiente). El pH de las fracciones apropiadas se ajusta a 12 con una disolución acuosa de $NaHCO_3$ y el acetonitrilo se elimina bajo presión reducida. El residuo acuoso se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a sequedad para dar lugar al compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{34}H_{32}FN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 594,2511

$[M+H]^+$ medida : 594,2517

<u>Ejemplo 69.</u> 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*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{44}H_{45}N_7O_5$

$[M+H]^+$ calculada : 752,3555

$[M+H]^+$ medida : 752,3552

<u>Ejemplo 70.</u> 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-{[(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*-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. **Bishidrocloruro 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

Ejemplo 74. **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*-(piridin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida**

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{39}H_{38}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculada : 676,2685

$[M+H]^+$ medida : 676,2684

Ejemplo 75. ***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-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida**

Ejemplo 76. **2-(Difluorometil)-*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 77. ***N*-(4-Hidroxifenil)-2-(metoximetil)-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 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**

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**

Ejemplo 81. ***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**

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**

Ejemplo 83. ***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-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida**

Ejemplo 84. **2-(Difluorometil)-*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 85. ***N*-(4-Hidroxifenil)-2-(metoximetil)-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 86. **2-(2,2-Difluoroetil)-*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 87. ***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 88. ***N*-(4-Hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-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 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**

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. **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**

Ejemplo 93. ***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**

Ejemplo 94. **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**

Ejemplo 95. **1-(2,2-Difluoroetil)-*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 96. ***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-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida**

Ejemplo 97. ***N*-(4-Hidroxifenil)-2-metil-5-(6-{[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida**

Ejemplo 98. **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*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida**

Ejemplo 99. *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*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 100. 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*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 101. 5-(4-Fluoro-5-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*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 102. 5-(5-Cloro-2-{[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-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 103. 5-(5-Cloro-2-{[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-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

Ejemplo 104. *N*-(4-Hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*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 105. 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

Ejemplo 106. 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*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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. 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

Ejemplo 109. 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

Ejemplo 110. 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

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. 5-(5-Cloro-2-{[(3*S*)-3-[(9a*S*)-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 116. 5-(5-Cloro-2-{[(3*S*)-3-[(9a*R*)-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 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

Ejemplo 123. 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-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 124. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 125. 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-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 126. 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-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 127. 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-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 128. 5-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 129. 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-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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-[(9a*S*)-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-[(9a*S*)-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-[(9a*R*)-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-[(9a*R*)-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

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. 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

Ejemplo 210. 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

Ejemplo 211. 5-(4-fluoro-5-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

Ejemplo 212. 5-(4-fluoro-5-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

Ejemplo 213. *N*-(1-etil-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

Ejemplo 214. *N*-(1-ciclopropil-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

Ejemplo 215. 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-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 216. *N*-[1-(difluorometil)-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

Ejemplo 217. 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-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 218. 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

Ejemplo 219. 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-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 220. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-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

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

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

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

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-{[(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

Ejemplo 230. *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

Ejemplo 231. 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 232. 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 233. 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 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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-{[(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 275. 2-(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)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 276. 2-(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)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 277. 2-(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)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 278. 5-(5-fluoro-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

Ejemplo 279. 5-(5-fluoro-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 280. 5-(5-fluoro-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 281. 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-(morfolin-4-ilmetil)-1*H*-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

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

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

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

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-[(9a*S*)-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-[(9a*S*)-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 299. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-[(9a*R*)-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-[(9a*R*)-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 301. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-[(9a*R*)-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 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

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-dihidroisoquimolin-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-{[(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-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}-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-{[(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. ***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**

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**

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**

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**

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**

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**

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**

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**

Ejemplo 370. **5-(6-{[(3*S*)-3-[(9a*S*)-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-[(9a*S*)-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

Ejemplo 372. 5-(6-{[(3*S*)-3-[(9a*S*)-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-[(9a*R*)-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 374. 5-(6-{[(3*S*)-3-[(9a*R*)-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

Ejemplo 375. 5-(6-{[(3*S*)-3-[(9a*R*)-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

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

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

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

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

EJEMPLO A : Inhibición de Bcl-2 por la técnica de polarización de fluorescencia

Los ensayos de polarización de fluorescencia se realizaron en microplacas (384 pocillos). La proteína Bcl-2, a la concentración final de $2{,}50.10^{-8}$M, se mezcla con un péptido fluorescente (Fluoresceína-REIGAQLRRMADDLNAQY), a la concentración final de $1{,}00.\ 10^{-8}$M en una disolución tampón (Hepes 10 mM, NaCl 150 mM, Tween20 0,05%, pH 7,4), en presencia o en ausencia de concentraciones crecientes de compuestos a ensayar. Después de una incubación de 2 horas, se mide la polarización de fluorescencia.
Los resultados se expresan en CI_{50} (concentración de compuesto que inhibe un 50% la polarización de fluorescencia) y se presentan en la tabla 1 siguiente.

Los resultados muestran que los compuestos de la invención inhiben la interacción entre la proteína Bcl-2 y el péptido fluorescente descrito anteriormente.

EJEMPLO B : Citotoxicidad *in vitro*.

Los estudios de citotoxicidad se realizaron sobre la línea tumoral de leucemia RS4 ;11.
Las células se reparten en microplacas y se exponen a los compuestos a ensayar durante 48 horas. La viabilidad celular se cuantifica por un ensayo colorimétrico, el Ensayo de Microcultivo con Tetrazolio (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).
Los resultados se expresan en CI_{50} (concentración de compuesto que inhibe un 50% la viabilidad celular) y se presentan en la tabla 1 siguiente.

Los resultados muestran que los compuestos de la invención son citotóxicos.

Tabla 1 : CI_{50} de inhibición de Bcl-2 (ensayo de polarización de fluorescencia) y de citotoxicidad para las células RS4 ;11

	CI_{50} (nM) Bcl-2 FP	CI_{50} (nM) MTT RS4;11		CI_{50} (nM) Bcl-2 FP	CI_{50} (nM) MTT RS4;11
Ejemplo 1	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 60**	ND	18,3
Ejemplo 58	133,3	> 600	**Ejemplo 61**	4,5	37,8
Ejemplo 59	134,0	> 600	**Ejemplo 62**	14,3	127

EJEMPLO C : Inducción de la actividad caspasa *in vivo.*

La capacidad de los compuestos de la invención para activar la caspasa 3 se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células leucémicas RS4 ;11.

Se injertan 1.10^7 células RS4 ;11 por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). 25 a 30 días después del injerto, los animales se tratan por vía oral con los diferentes compuestos. Dieciséis horas después del tratamiento, las masas tumorales se recuperan, se lisan y se mide la actividad caspasa 3 en los lisados tumorales.

Esta medida enzimática se realiza dosificando la aparición de un producto de escisión fluorogénico (actividad DEVDasa, Promega). Ésta se expresa en la forma de un factor de activación correspondiente a la relación entre las dos actividades caspasas : la de los ratones tratados dividida por la de los ratones controles.

Los resultados 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.

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.*

EJEMPLO E : Actividad anti-tumoral *in vivo.*

La actividad anti-tumoral de los compuestos de la invención se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células leucémicas RS4 ;11.
Se injertan 1.10^7 células RS4 ;11 por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). 25 a 30 días después del injerto, cuando la masa tumoral ha alcanzado aproximadamente 150 mm^3, los ratones se tratan por vía oral con los diferentes compuestos en 2 esquemas diferentes (tratamiento diario durante cinco días por semana durante dos semanas, o dos tratamientos por semana durante dos semanas). La masa tumoral se mide 2 veces por semana desde el inicio del tratamiento.

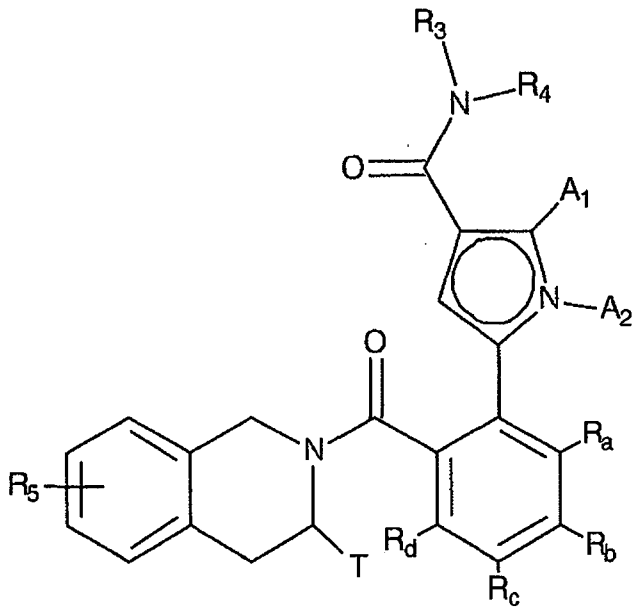
Los resultados obtenidos muestran por lo tanto que los compuestos de la invención son capaces de inducir una regresión tumoral significativa durante el periodo de tratamiento.

EJEMPLO F : Composición farmacéutica : Comprimidos

1.000 comprimidos con dosis de 5 mg de un compuesto elegido entre los ejemplos 1 a 119	5 g
Almidón de trigo	20 g
Almidón de maíz	20 g
Lactosa	30 g
Estearato de magnesio	2 g
Sílice	1 g
Hidroxipropilcelulosa	2 g

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

- A_1 y A_2 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno, un polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo,
- T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C_1-C_4)-NR_1R_2, o un grupo alquil(C_1-C_4)-OR_6,
- R_1 y R_2 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
  o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo,
- R_3 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_6) lineal o ramificado, alquinilo (C_2-C_6) lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquil(C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores 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 puede(n) estar deuterado(s),
- ♦ 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,
- ♦ 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 hidroxi, 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)-, 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, 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,
- ♦ R_7 y R_7' representan independientemente el uno del otro un hidrógeno, un alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un alquenilo (C_2-C_6) lineal o ramificado, un alquinilo (C_2-C_6) lineal o ramificado, un arilo o un heteroarilo,

entendiéndose que:

- por "arilo", se entiende un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- por "heteroarilo", se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 eslabones, que posee al menos una parte aromática, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno,
- por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene 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 puede

contener de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, SO, SO_2 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 (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, espiro (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquil(C_1-C_6)-S-, hidroxi, oxo (o *N*-óxido llegado el caso), nitro, ciano, -COOR', NR'R'', polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, halógeno, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo, ariloxi, arilsulfuro, cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado 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 A_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que A_2 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con un grupo elegido entre hidroxi, alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado y NR'R''.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que A_1 y A_2 representan los dos un grupo metilo.

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que T representa un metilo, un grupo aminometilo, (morfolin-4-il)metilo, (4-metilpiperazin-1-il)metilo ó 2-(morfolin-4-il)etilo.

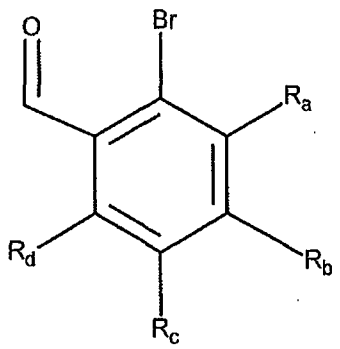
6. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que R_a y R_d representan

cada uno un átomo de hidrógeno y (R_b,R_c) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo 1,3-dioxolano, 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 hidrógeno, un halógeno o un grupo metoxi.

7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 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-alquil(C_0-C_6)-, R_7-SO_2-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)-.

8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que R_4 representa un grupo 4-hidroxifenilo.

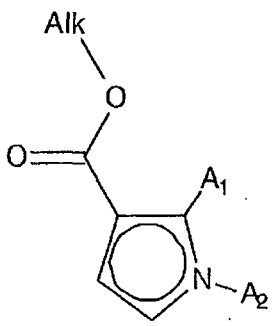
9. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II):



(II)

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

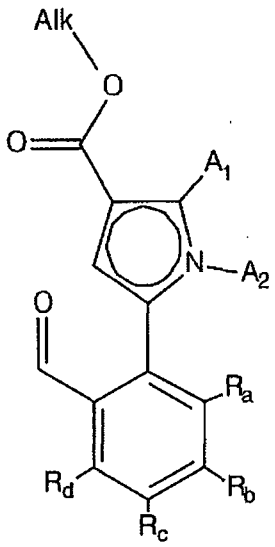
compuesto de fórmula (II) que se somete a una reacción de Heck, en medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio, de una base, de una fosfina y del compuesto de fórmula (III):



(III)

en la que los grupos 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,

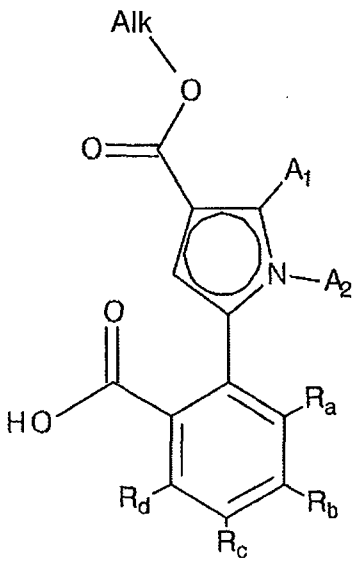
para obtener el compuesto de fórmula (IV):



(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,

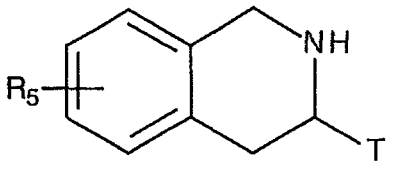
compuesto de fórmula (IV) cuya función aldehído se oxida en ácido carboxílico para formar el compuesto de fórmula (V):



(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,

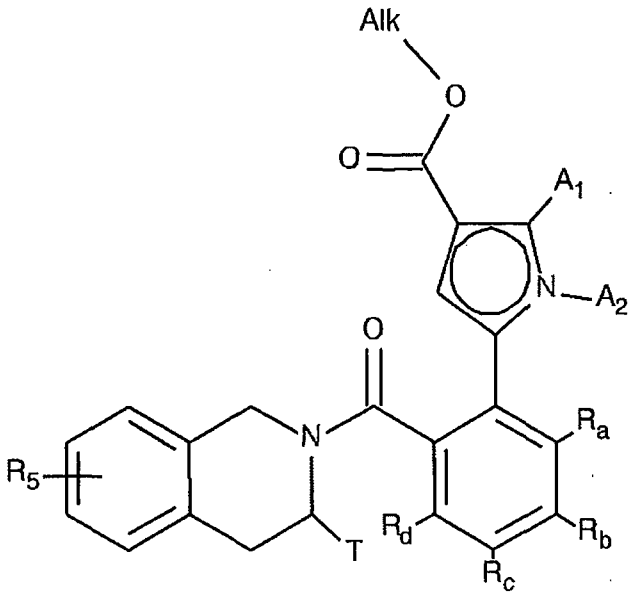
compuesto de fórmula (V) que experimenta un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (VI):



(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):



(VII)

en la que A_1, A_2, R_a, R_b, R_c, R_d, A_1, A_2, T y R_5 son tales como se han definido en la fórmula (I) y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

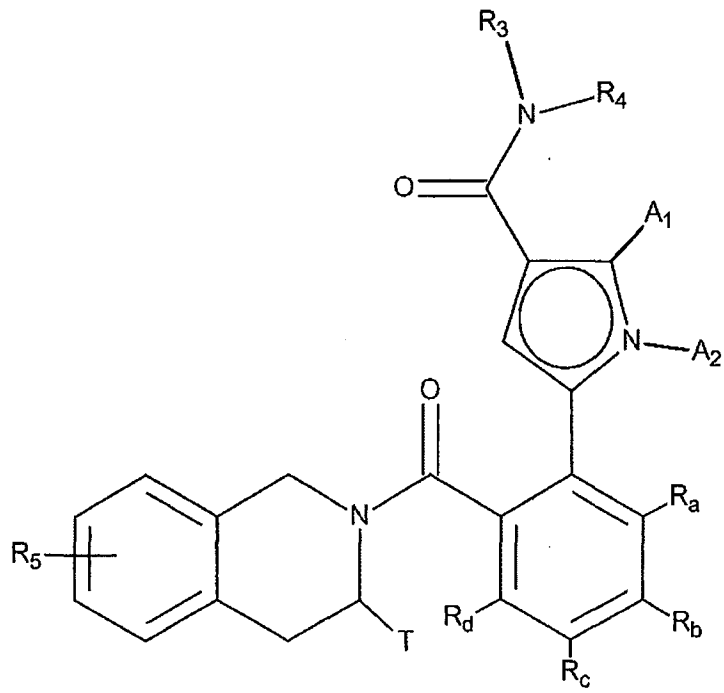
compuesto de fórmula (VII) cuya función éster se hidroliza para dar lugar al ácido carboxílico o al carboxilato correspondiente, el cual puede convertirse en un derivado de ácido tal como el cloruro de acilo o el anhídrido correspondiente, antes de acoplarse con una amina NHR_3R_4, en la que R_3 y R_4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

compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación,

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

entendiéndose que en cualquier momento 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.

10. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I'), casos particulares de los compuestos de fórmula (I), tales como se definen a continuación:

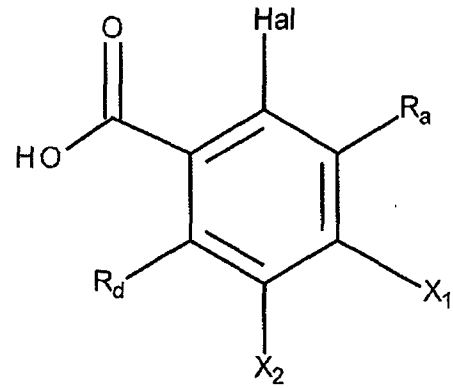


(I')

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-alquil(C_0-C_6)-, R_7-SO_2-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)-,

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

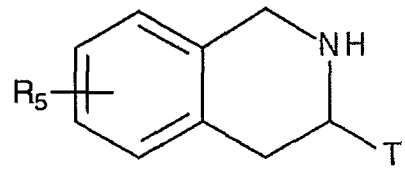


(II')

en la que:

- R_a y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I),
- Hal representa un átomo de halógeno,
- 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,

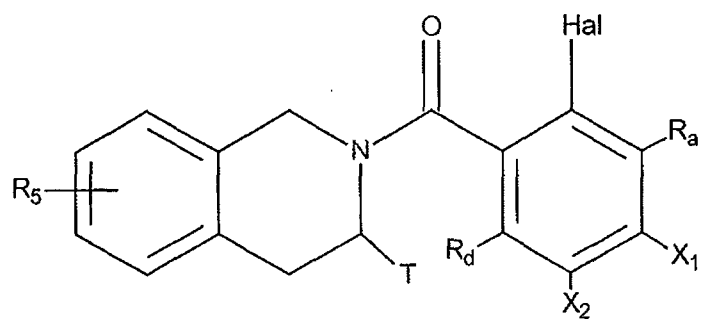
compuesto de fórmula (II') que experimenta un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (VI):



(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'):

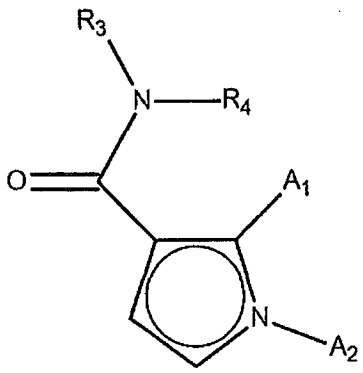


(III')

en la que:

- 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,

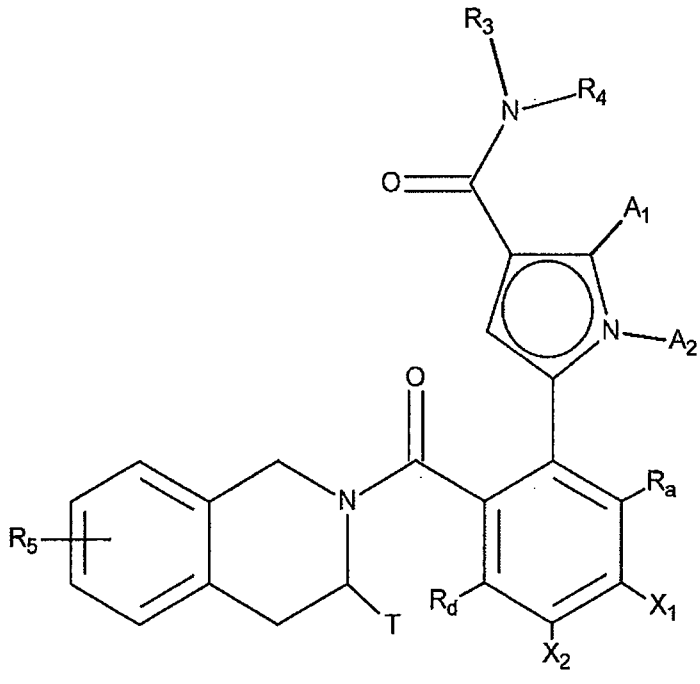
compuesto de fórmula (III') que se somete a una reacción de Heck, en medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio, de una base, de una fosfina y de un compuesto de fórmula (IV'):



(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'):



(V')

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 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.

11. Procedimiento de preparación según la reivindicación 9 ó 10 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.

12. Composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12 para su utilización como agente pro-apoptótico.

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 12 para su utilización en el tratamiento de los cánceres, de las enfermedades auto-inmunes y del sistema inmunitario.

15. Composición farmacéutica según la reivindicación 12 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.

16. Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 12 para la fabricación de un medicamento útil como agente pro-apoptótico.

17. Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 12 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres, de las enfermedades inmunitarias y auto-inmunes.

18. Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 12 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.

19. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, para su utilización en el tratamiento de los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas 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.

20. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas 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.

21. Asociación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con un agente anticanceroso elegido entre los agentes genotóxicos, los venenos mitóticos, los anti-metabolitos, los inhibidores del proteasoma, los inhibidores de quinasas o los anticuerpos.

22. Composición farmacéutica que contiene una asociación según la reivindicación 21 en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

23. Asociación según la reivindicación 21 para su utilización en el tratamiento de los cánceres.

24. Utilización de una asociación según la reivindicación 21 para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de los cánceres.

25. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su utilización en asociación con una radioterapia en el tratamiento de los cánceres.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

d'invention

Certificat d'utilité

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Courbevoie, le _____

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Directeur des brevets

Philippe CADRE

DB 267 – 10/2012

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI Direct 0820 210 211

Pour déposer par télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

REMISE DES PIÈCES DATE	23/07/2013
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	1357258
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI	
Vos références pour ce dossier	64032-C

1NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

LES LABORATOIRES SERVIER
Caroline Sultanem
35 rue de Verdun
92284 SURESNES
FR

2 NATURE DE LA DEMANDE	
Nature	Brevet d'invention
3 TITRE DE L'INVENTION	
Titre	NOUVEAUX DERIVES DE PYRROLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT
4-PRIORITÉ	
5-1 DEMANDEUR	**Personne morale**
Nom	LES LABORATOIRES SERVIER
Affaire suivie par	Caroline Sultanem
Rue	35 rue de Verdun
Code postal et ville	92284 SURESNES
Pays	FR
Nationalité	FR
Forme juridique	Société par actions simplifiées (SAS)
N° SIREN	085 480 796
Code APE-NAF	21.20Z
N° de téléphone	01 55 72 60 00
N° de télécopie	01 55 72 57 72
Courrier électronique	marie.thomas@fr.netgrs.com
5-2 DEMANDEUR	**Personne morale**
Nom	VERNALIS (R&D) Ltd
Affaire suivie par	

86

Rue	100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire
Code postal et ville	RG41 5RD WINNERSH
Pays	GB
Nationalité	GB
Forme juridique	Société anglaise
N° SIREN	
Code APE-NAF	
N° de téléphone	
N° de télécopie	
Courrier électronique	
6 MANDATAIRE	
7 RAPPORT DE RECHERCHE	
Type d'établissement	Établissement immédiat
8 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES	
9 DÉPÔT DE MATIÈRE BIOLOGIQUE	
10 SEQUENCES DE NUCLÉOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS	

11 DOCUMENTS ET FICHIERS JOINTS	Fichier électronique	Détails
Inventeur	Design.PDF	
Fichier corps du texte	textebrevet.pdf	page(s) 136, D 123, R 12, AB 1

12 MODE DE PAIEMENT	
Mode de paiement	Prélèvement du compte client
Numéro du compte	3066

13 REDEVANCES JOINTES	Devise	Taux	Quantité	Montant à payer
062 Dépôt d'une demande électronique	EURO	26	1	26
063 Rapport de recherche	EURO	500	1	500
068 Revendication à partir de la 11ème	EURO	40	15	600
Total	EURO			1126

14 ANNOTATION	
15 DATE ET SIGNATURE	
Signé numériquement par	Subject: FR, LES LABORATOIRES SERVIER, Marie THOMAS; Issuer: FR,

	INPI, INPI-EN-LIGNE 1.1
Date	23 July 2013
Signataire	Mandataire

Conformément aux dispositions de la loi n° 78-17 du 6.01.1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI. Les données à caractère personnel que vous êtes tenu(e) de nous fournir dans ce formulaire sont exclusivement utilisées pour identifier le titulaire de la demande et son éventuel mandataire.

87

R E P U B L I Q U E F R A N C A I S E

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITE

Réception électronique de la soumission

Il est certifié par la présente qu'une demande de brevet (ou d'un certificat d'utilité) a été reçue par le biais du dépôt électronique sécurisé de l'INPI. Après réception, un numéro d'enregistrement et une date de réception ont été automatiquement attribués.

Numéro de demande	1357258	
Numéro de soumission	1000202099	
Date de réception	23 juillet 2013	
Vos références	64032-C	
Demandeur	LES LABORATOIRES SERVIER	
Pays	FR	
Titre de l'invention	NOUVEAUX DERIVES DE PYRROLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT	
Documents envoyés	package-data.xml	requetefr.xml
	application-body.xml	fr-fee-sheet.xml
	requetefr.pdf (3 p.)	validation-log.xml
	comment.pdf (1 p.)	indication-bio-deposit.xml
	design.pdf (4 p.)	fr-office-specific-info.xml
	textebrevet.pdf (136 p.)	
Déposé par	EMAIL=marie.thomas@fr.netgrs.com,CN=Marie THOMAS,O=LES LABORATOIRES SERVIER,C=FR	
Méthode de dépôt	Dépôt électronique	
Date et heure de réception électronique	23 juillet 2013, 16:28:19 (CEST)	
Empreinte officielle du dépôt	2D:E3:8D:3B:D7:9D:37:BD:C9:DE:93:30:DD:35:31:5F:02:12:7C:30	

/INPI, section dépôt/

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

15 rue des Minimes - CS 50001 - 92677 COURBEVOIE Cedex
Pour vous informer : INPI Direct 0820 210 211
Pour déposer par télécopie : +33 (0)1 56 65 86 00

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

cerfa N° 11235*03

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Veuillez remplir ce formulaire à l'encre noire

DB 113 - 01/2014

Vos références pour ce dossier *(facultatif)*	64032-C
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	13/57258

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

"NOUVEAUX DERIVES DE PYRROLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT"

LE(S) DEMANDEUR(S) :

1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, France

2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Grande-Bretagne

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom		LE TIRAN
Prénoms		Arnaud
Adresse	Rue	14 rue Van Gogh
	Code postal et ville	7 8 2 9 0 CROISSY SUR SEINE
Société d'appartenance *(facultatif)*		
2 Nom		LE DIGUARHER
Prénoms		Thierry
Adresse	Rue	2 rue Jean de la Fontaine
	Code postal et ville	9 2 5 0 0 RUEIL MALMAISON, France
Société d'appartenance *(facultatif)*		
3 Nom		STARCK
Prénoms		Jérôme-Benoît
Adresse	Rue	35 rue des Chailles
	Code postal et ville	9 2 5 0 0 RUEIL MALMAISON, France
Société d'appartenance *(facultatif)*		

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

Nom : Caroline Sultanem

Qualité : Ingénieur Brevets

Signature :

Conformément aux dispositions de la loi n° 78-17 du 6.01.1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

15 rue des Minimes - CS 50001 - 92677 COURBEVOIE Cedex
Pour vous informer : INPI Direct 0820 210 211
Pour déposer par télécopie : +33 (0)1 56 65 86 00

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

cerfa N° 11235*03

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Veuillez remplir ce formulaire à l'encre noire

DB 113 - 01/2014

Vos références pour ce dossier *(facultatif)*	64032-C
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	13/57258

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

"NOUVEAUX DERIVES DE PYRROLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT"

LE(S) DEMANDEUR(S) :

1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, France

2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Grande-Bretagne

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom		HENLIN
Prénoms		Jean-Michel
Adresse	Rue	50 rue des Carrières
	Code postal et ville	9 2 1 5 0 SURESNES, France
Société d'appartenance *(facultatif)*		
2 Nom		GUILLOUZIC
Prénoms		Anne-Françoise
Adresse	Rue	52 rue Henri Barbusse
	Code postal et ville	9 2 0 0 0 NANTERRE, France
Société d'appartenance *(facultatif)*		
3 Nom		DE NANTEUIL
Prénoms		Guillaume
Adresse	Rue	12 rue du Chemin Vert
	Code postal et ville	9 2 1 5 0 SURESNES, France
Société d'appartenance *(facultatif)*		

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

Nom : Caroline Sultanem

Qualité : Ingénieur Brevets

Signature :

C Sultanem

Conformément aux dispositions de la loi n° 78-17 du 6.01.1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

15 rue des Minimes - CS 50001 - 92677 COURBEVOIE Cedex
Pour vous informer : INPI Direct 0820 210 211
Pour déposer par télécopie : +33 (0)1 56 65 86 00

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

cerfa N° 11235*03

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Veuillez remplir ce formulaire à l'encre noire

DB 113 - 01/2014

Vos références pour ce dossier *(facultatif)*	64032-C
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	13/57258

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

"NOUVEAUX DERIVES DE PYRROLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT"

LE(S) DEMANDEUR(S) :

1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, France

2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Grande-Bretagne

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom		GENESTE
Prénoms		Olivier
Adresse	Rue	17 rue Crevel Duval
	Code postal et ville	|9|2|5|0|0| RUEIL MALMAISON. France
Société d'appartenance *(facultatif)*		
2 Nom		FEJES
Prénoms		Imre
Adresse	Rue	Attila út 117.3/5
	Code postal et ville	|1|0|1|2| BUDAPEST 01. Hongrie
Société d'appartenance *(facultatif)*		
3 Nom		TATAI
Prénoms		Janos
Adresse	Rue	Szigeti Jozsef utca 23. 8/49
	Code postal et ville	|1|0|4|1| BUDAPEST, Hongrie
Société d'appartenance *(facultatif)*		

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

Nom : Caroline Sultanem

Qualité : Ingénieur Brevets

Signature :

Conformément aux dispositions de la loi n° 78-17 du 6.01.1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

15 rue des Minimes - CS 50001 - 92677 COURBEVOIE Cedex
Pour vous informer : INPI Direct 0820 210 211
Pour déposer par télécopie : +33 (0)1 56 65 86 00

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

cerfa N° 11235*03

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Page 4/5

Veuillez remplir ce formulaire à l'encre noire

DB 113 - 01/2014

Vos références pour ce dossier *(facultatif)*	64032-C
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	13/57258

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

"NOUVEAUX DERIVES DE PYRROLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT"

LE(S) DEMANDEUR(S) :

1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, France

2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Grande-Bretagne

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom		NYERGES
Prénoms		Miklos
Adresse	Rue	14 Pincehegyi ut
	Code postal et ville	2 0 1 6 LEANYFALU. Hongrie
Société d'appartenance *(facultatif)*		
2 Nom		DAVIDSON
Prénoms		James Edward Paul
Adresse	Rue	2 Granta Terrace Great Shelford
	Code postal et ville	CB22 5DJ CAMBRIDGE. Grande-Bretagne
Société d'appartenance *(facultatif)*		
3 Nom		MURRAY
Prénoms		James Brooke
Adresse	Rue	21 Parsonage Way
	Code postal et ville	CB21 4YL LINTON, Grande-Bretagne
Société d'appartenance *(facultatif)*		

S'il y a plus de trois Inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

Nom : Caroline Sultanem

Qualité : Ingénieur Brevets

Signature :

Conformément aux dispositions de la loi n° 78-17 du 6.01.1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

inpi
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

15 rue des Minimes - CS 50001 - 92677 COURBEVOIE Cedex
Pour vous informer : INPI Direct 0820 210 211
Pour déposer par télécopie : +33 (0)1 55 65 86 00

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

cerfa N° 11235*03

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Page 5/5

Veuillez remplir ce formulaire à l'encre noire

DB 113 - 01/2014

Vos références pour ce dossier *(facultatif)*	64032-C
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	13/57258

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

"NOUVEAUX DERIVES DE PYRROLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT"

LE(S) DEMANDEUR(S) :

1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, France

2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Grande-Bretagne

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom		CHEN
Prénoms		I-Jen
Adresse	Rue	51 Natal Road
	Code postal et ville	CB1 3NY CAMBRIDGE, Grande-Bretagne
Société d'appartenance *(facultatif)*		
2 Nom		DURAND
Prénoms		Didier
Adresse	Rue	1 place de la Maine
	Code postal et ville	72240 CHAMBOURCY, France
Société d'appartenance *(facultatif)*		
3 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance *(facultatif)*		

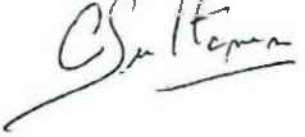
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

Nom : Caroline Sultanem

Qualité : Ingénieur Brevets

Signature :



Conformément aux dispositions de la loi n° 78-17 du 6.01.1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de pyrrole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont nouveaux et présentent des caractéristiques pharmacologiques très intéressantes dans le domaine de l'apoptose et de la cancérologie.

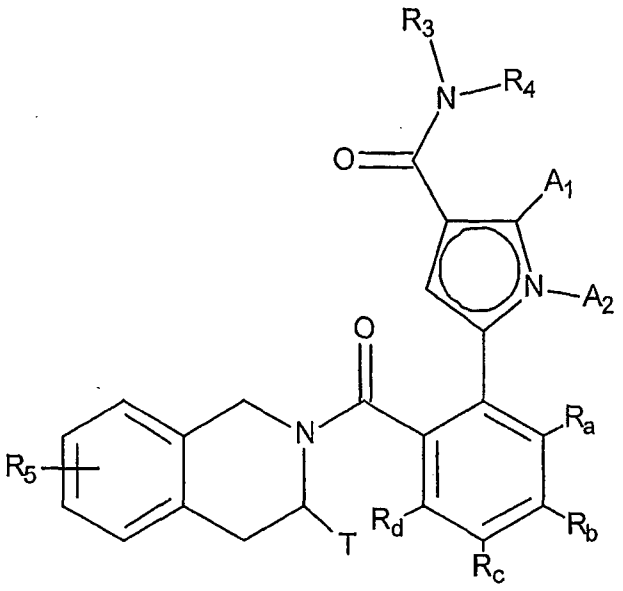
L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est un processus physiologique crucial pour le développement embryonnaire et le maintien de l'homéostasie tissulaire.
La mort cellulaire de type apoptotique fait intervenir des changements morphologiques, tels que la condensation du noyau, la fragmentation de l'ADN, ainsi que des phénomènes biochimiques, tels que l'activation des caspases qui vont dégrader des composants structuraux clés de la cellule pour induire son désassemblage et sa mort. La régulation du processus d'apoptose est complexe et implique l'activation ou la répression de plusieurs voies de signalisation intracellulaire (Cory S. et al., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).
Des dérégulations de l'apoptose sont impliquées dans certaines pathologies. Une apoptose accrue est liée aux maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et l'ischémie. Inversement, des déficiences dans l'exécution de l'apoptose jouent un rôle important dans le développement des cancers et leur chimiorésistance, des maladies auto-immunes, des maladies inflammatoires et des infections virales. Ainsi, l'échappement à l'apoptose fait partie des signatures phénotypiques du cancer (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70).

Les protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2 sont associées à de nombreuses pathologies. L'implication des protéines de la famille Bcl-2 est décrite dans de nombreux types de cancer, tel que le cancer colorectal, le cancer du sein, le cancer du poumon à petites cellules, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la vessie, le cancer de l'ovaire, le cancer de la prostate, la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome folliculaire, le myélome, le cancer de la prostate... La surexpression des protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2 est impliquée dans la tumorogenèse, dans la résistance à la chimiothérapie et dans le pronostique clinique des patients atteints de cancer. Il existe donc

un besoin thérapeutique de composés inhibant l'activité anti-apoptotique des protéines de la famille Bcl-2.

Les composés de la présente invention outre leur nouveauté, présentent des propriétés pro-apoptotiques permettant de les utiliser dans les pathologies impliquant un défaut d'apoptose, comme par exemple dans le traitement du cancer, des maladies auto-immunes et du système immunitaire.

La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- A_1 et A_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou un groupement cycloalkyle,
- T représente un atome d'hydrogène, un alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un à trois atomes d'halogène, un groupement alkyl(C_1-C_4)-NR_1R_2, ou un groupement alkyl(C_1-C_4)-OR_6,
- R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
  ou bien R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle,
- R_3 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkényle (C_2-C_6)

linéaire ou ramifié, alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkyl(C_3-C_{10})alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle, étant entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone des groupements précédents peut(vent) être deutéré(s),

- R_4 représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, étant entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone des groupements précédents peut(vent) être deutéré(s),
- R_5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- R_a, R_b, R_c et R_d représentent indépendamment les uns des autres R_7, un atome d'halogène, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupe hydroxy, un groupement polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupe trifluorométhoxy, -NR_7R_7', nitro, R_7-CO-alkyl(C_0-C_6)-, R_7-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-, NR_7R_7'-CO-alkyl(C_0-C_6)-, R_7-SO_2-NH-alkyl(C_0-C_6)-, R_7-NH-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-, R_7-O-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-, un groupement hétérocycloalkyle, ou bien les substituants de l'un des couples (R_a,R_b), (R_b,R_c) ou (R_c,R_d) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle constitué de 5 à 7 chaînons, pouvant contenir de un à 2 hétéroatomes choisis parmi oxygène et soufre, étant aussi entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone du cycle précédemment défini peut(vent) être deutéré(s) ou substitués par un à 3 groupements choisis parmi halogène ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- R_7 et R'_7 représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un aryle ou un hétéroaryle,

étant entendu que :

- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphtyle, biphényle ou indényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement mono ou bi-cyclique constitué de 5 à 10 chaînons, possédant au moins une partie aromatique, et contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote,

- par "cycloalkyle", on entend tout groupement carbocyclique non aromatique, mono ou bi-cyclique, contenant 3 à 10 chaînons,
- par "hétérocycloalkyle", on entend tout groupement non aromatique mono ou bi-cyclique, fusionné ou spiro, contenant 3 à 10 chaînons et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre, SO, SO_2 ou azote,

les groupements aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle ainsi définis et les groupements alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, spiro (C_3-C_6), alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, (C_1-C_6)alkyl-S-, hydroxy, oxo (ou *N*-oxyde le cas échéant), nitro, cyano, -COOR', NR'R'', polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trifluorométhoxy, (C_1-C_6)alkylsulfonyl, halogène, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle, aryloxy, arylsulfide, cycloalkyle, hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, étant entendu que R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*butylamine, etc...

De manière avantageuse, A_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle.

Par ailleurs, A_2 représente préférentiellement un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6)

linéaire ou ramifié et NR'R''.

Plus préférentiellement encore, A_1 et A_2 représentent tous les deux un groupement méthyle.

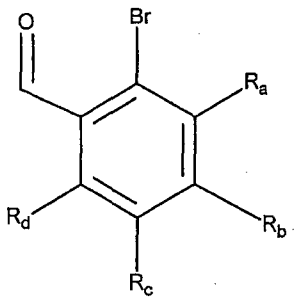
Dans les composés préférés de l'invention, T représente un méthyle, un groupement aminométhyle, (morpholin-4-yl)méthyle, (4-méthylpipérazin-1-yl)méthyle, 2-(morpholin-4-yl)éthyle.

De manière préférentielle, R_a et R_d représentent chacun un atome d'hydrogène et (R_b,R_c) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupe 1,3-dioxolane, un groupe 1,4-dioxane, ou bien R_a, R_c et R_d représentent chacun un atome d'hydrogène et R_b représente un hydrogène, un halogène ou un groupement méthoxy.

Alternativement, R_a, R_b et R_d représentent avantageusement chacun un atome d'hydrogène et R_c représente un groupement choisi parmi R_7-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-, R_7-SO_2-NH-alkyl(C_0-C_6)-, R_7-NH-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)- ou R_7-O-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-.

Le groupement R_4 préféré est un 4-hydroxyphényle.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :

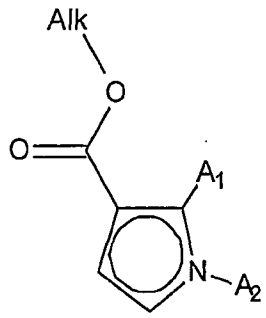


(II)

dans laquelle R_a, R_b, R_c et R_d sont tels que définis dans la formule (I),

composé de formule (II) qui est soumis à une réaction de Heck, en milieu aqueux ou organique, en présence d'un catalyseur au palladium, d'une base, d'une phosphine et du

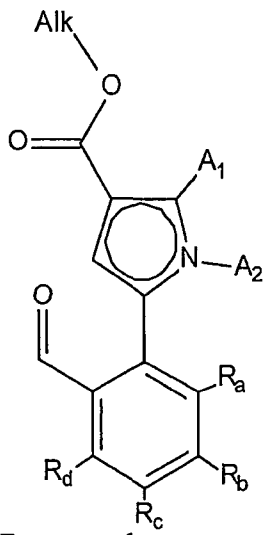
composé de formule (III) :



(III)

dans laquelle les groupements A_1 et A_2 sont tels que définis dans la formule (I) et Alk représente un alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

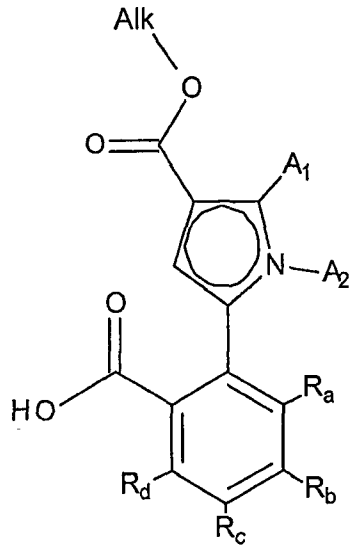
pour obtenir le composé de formule (IV) :



(IV)

dans laquelle A_1, A_2, R_a, R_b, R_c et R_d sont tels que définis dans la formule (I) et Alk est tel que défini précédemment,

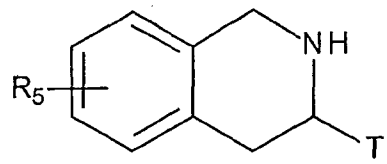
composé de formule (IV) dont la fonction aldéhyde est oxydée en acide carboxylique pour former le composé de formule (V) :



(V)

dans laquelle A_1, A_2, R_a, R_b, R_c et R_d sont tels que définis dans la formule (I) et Alk est tel que défini précédemment,

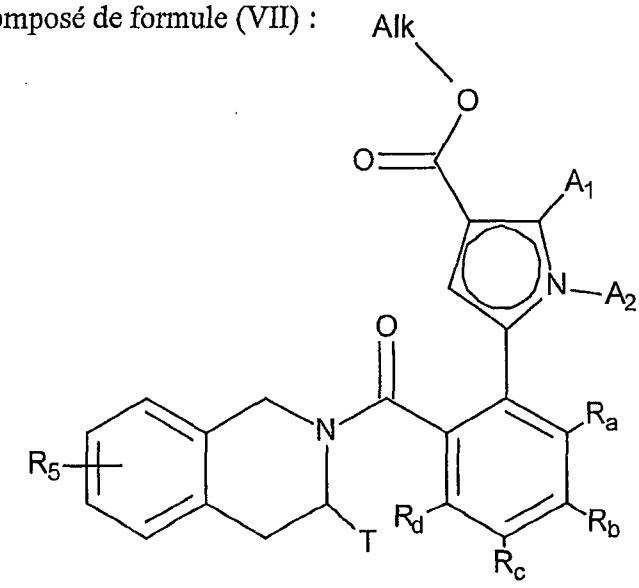
composé de formule (V) qui subit ensuite un couplage peptidique avec un composé de formule (VI) :



(VI)

dans laquelle T et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (VII) :



(VII)

dans laquelle A_1, A_2, R_a, R_b, R_c, R_d, T et R_5 sont tels que définis dans la formule (I) et Alk est tel que défini précédemment,

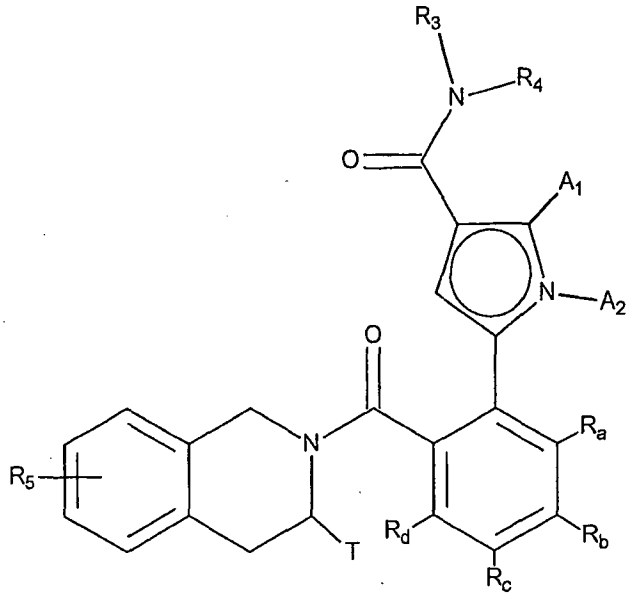
composé de formule (VII) dont la fonction ester est hydrolysée pour conduire à l'acide carboxylique ou au carboxylate correspondant, lequel peut être converti en un dérivé d'acide tel que le chlorure d'acyle ou l'anhydride correspondant, avant d'être couplé avec une amine NHR_3R_4, dans laquelle R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I),

composé de formule (I) qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation,

étant entendu qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, certains groupements (hydroxy, amino...) des réactifs ou intermédiaires de synthèse peuvent être protégés puis déprotégés pour les besoins de la synthèse.

Plus particulièrement, lorsque l'un des groupements R_3 ou R_4 de l'amine NHR_3R_4 est substitué par une fonction hydroxy, cette dernière peut être préalablement soumise à une réaction de protection avant tout couplage avec l'acide carboxylique du composé de formule (VII), ou avec l'un des dérivés d'acide correspondant, le composé de formule (I) protégé résultant subit ensuite une réaction de déprotection, puis est éventuellement converti en l'un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention concerne également un procédé de préparation alternatif des composés de formule (I'), cas particuliers des composés de formule (I), tels que définis ci-dessous :

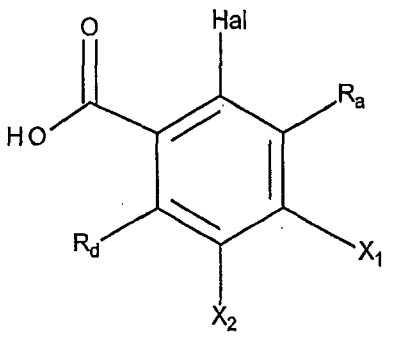


(I')

dans lesquels :

- A_1, A_2 R_a, R_d, R_3, R_4, T et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),
- R_b et R_c sont tels que l'un représente un hydrogène et l'autre un groupement choisi parmi R_7-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-, R_7-SO_2-NH-alkyl(C_0-C_6)-, R_7-NH-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)- ou R_7-O-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-,

procédé de préparation qui utilise comme produit de départ un composé de formule (II'):



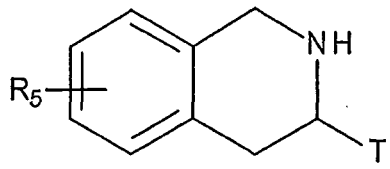
(II')

dans laquelle :

- R_a et R_d sont tels que définis dans la formule (I),
- Hal représente un atome d'halogène,
- X_1 et X_2 sont tels que l'un représente un groupement (C_0-C_6)alkyl-NH_2 tandis que

l'autre représente un atome d'hydrogène,

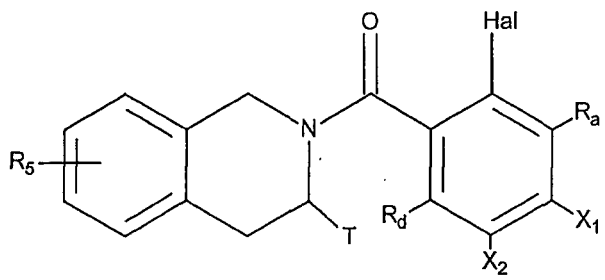
composé de formule (II') qui subit ensuite un couplage peptidique avec un composé de formule (VI) :



(VI)

dans laquelle T et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (III')

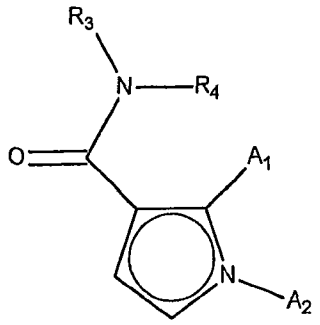


(III')

dans laquelle :

- R_a, R_d, T et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),
- Hal représente un atome d'halogène,
- X_1 et X_2 sont tels que l'un représente un groupement $(C_0\text{-}C_6)$alkyl-NH_2 tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène,

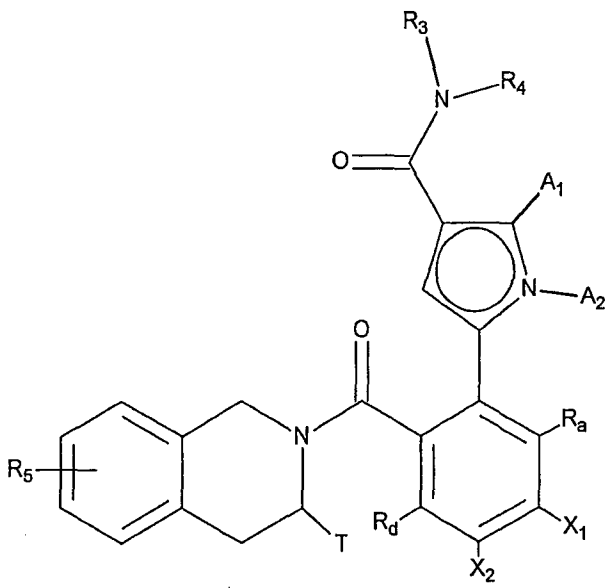
composé de formule (III') qui est soumis à une réaction de Heck, en milieu aqueux ou organique, en présence d'un catalyseur au palladium, d'une base, d'une phosphine et d'un composé de formule (IV') :



(IV')

dans laquelle A_1, A_2, R_3 et R_4 sont tels que définis dans la formule (I),

pour former le composé de formule (V') :



(V')

dans laquelle :

- A_1, A_2 R_a, R_d, R_3, R_4, T et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),
- X_1 et X_2 sont tels que l'un représente un groupement $(C_0\text{-}C_6)$alkyl-NH_2 tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène,

composé de formule (V') qui est ensuite soumis à une réaction d'acylation ou de sulfonylation pour conduire au composé de formule (I'),

composé de formule (I') qui peut être purifié selon une technique classique de séparation,

que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation,
étant entendu qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, certains groupements (hydroxy, amino...) des réactifs ou intermédiaires de synthèse peuvent être protégés puis déprotégés pour les besoins de la synthèse.

Les composés de formules (II), (III), (II'), (IV'), (VI), ainsi que l'amine NHR_3R_4, sont soit commerciaux, soit accessibles à l'homme du métier par des réactions chimiques classiques et décrites dans la littérature.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a montré qu'ils possédaient des propriétés pro-apoptotiques. La capacité à réactiver le processus apoptotique dans les cellules cancéreuses représente un intérêt thérapeutique majeur dans le traitement des cancers, des maladies auto-immunes et du système immunitaire.

Plus particulièrement, les composés selon l'invention seront utiles dans le traitement des cancers chimio ou radiorésistants, ainsi que dans les hémopathies malignes et le cancer du poumon à petites cellules.
Parmi les traitements des cancers envisagés on peut citer, sans s'y limiter, le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes non hodgkiniens, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules. Parmi les lymphomes non hodgkiniens, on peut citer plus préférentiellement les lymphomes folliculaires, les lymphomes des cellules du manteau, les lymphomes diffus à grandes cellules B, les petits lymphomes lymphocytiques et les lymphomes à cellules B de la zone marginale.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) en combinaison avec un ou plusieurs excipients

pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,01 mg et 1 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Par ailleurs, la présente invention concerne également l'association d'un composé de formule (I) avec un agent anticancéreux choisi parmi les agents génotoxiques, les poisons mitotiques, les anti-métabolites, les inhibiteurs du protéasome, les inhibiteurs de kinase, ou les anticorps, ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant ce type d'association et leur utilisation pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement du cancer.

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés en association avec une radiothérapie dans le traitement du cancer.

Les Préparations et Exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

<u>Préparation 1</u> : Acide 4-chloro-2-[4-(éthoxycarbonyl)-1,5-diméthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]benzoïque

<u>Stade A</u> : 1,2-Diméthyl-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

A une solution de 10 g de 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle (65,3 mmol) et 8,95 mL (130,6 mmol) d'iodure de méthyle dans 70 mL de diméthylformamide placée à

0°C, on ajoute en trois portions 2,61 g (65,3 mmol) d'hydure de sodium à 60% . L'ensemble est ensuite agité à 0°C pendant 1 heure. Puis, le milieu réactionnel est hydrolysé par l'addition de 420 mL d'eau glacée. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle, lavé successivement avec une solution HCl 0,1 M, une solution saturée de LiCl, puis une solution saturée de NaCl. La phase organique est alors séchée sur $MgSO_4$, filtrée, concentrée à sec, et purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient éther de pétrole/ AcOEt).

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 6.65 (d, 1H pyrrole) ; 6.3 (1d, 1H pyrrole) ; 4.1 (1q, 2H, OCH_2CH_3); 3.5 (s, 3H N-pyrrole); 2.4 (s, 3H pyrrole) ; 1.5 (1t, 3H OCH_2CH_3)
IR : ν : >C=O: 1688 cm^{-1} ; ν : C-O-C: 1172 cm^{-1}

Stade B* : *5-(5-Chloro-2-formylphényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

A une solution de 10,5 g du composé obtenu au Stade A (62,8 mmol) dans 65 mL de *N,N*-diméthylacétamide, on ajoute successivement 15,2 g de 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde (69 mmol), 12,3 g d'acétate de potassium (125,6 mmol), puis l'ensemble est agité sous argon pendant 20 minutes. On ajoute alors 2,2 g de catalyseur au palladium $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,14 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 130°C pendant la nuit. On laisse le milieu revenir à température ambiante, puis on le dilue avec du dichloromethane. On ajoute du noir animal (2 g par g de produit) et l'ensemble est agité à température ambiante pendant 1 heure, puis filtré. La phase organique est alors lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient éther de pétrole/ AcOEt). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 9.8 (s, 1H, formyle) ; 7,91-7,69-7,61 (d, 3H aromatiques); 6,5 (s, 1H pyrrole); 4,2 (q, 2H, OCH_2CH_3); 3,4 (s, 3H, CH_3-N-pyrrole) ; 2,55 (s, 3H pyrrole) ; 1,28 (t, 3H, OCH_2CH_3)

Stade C* : *Acide 4-chloro-2-[4-(éthoxycarbonyl)-1,5-diméthyl-1H-pyrrol-2-yl]benzoïque

On prépare une solution contenant 12,85 g du composé obtenu au Stade B (42 mmol) et 35,7 mL (336 mmol) de 2-méthyl-2-butène dans un mélange constitué de 20 mL d'acétone

et 20 mL de tétrahydrofurane. On ajoute, goutte à goutte, 200 mL d'une solution aqueuse contenant un mélange de 13,3 g de $NaClO_2$ (147 mmol) et de 14,5 g de $NaHPO_4$ (105 mmol). L'ensemble est ensuite agité énergiquement à température ambiante durant 7 heures. Puis, le milieu réactionnel est concentré pour éliminer l'acétone. On ajoute de l'acétate d'éthyle et on lave à l'eau la phase organique, puis on concentre à sec. Le résidu est ensuite repris dans un minimum d'éther éthylique. Le solide alors obtenu est filtré, lavé à l'éther puis séché sous vide à 40°C pendant une nuit. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide, qui est utilisé pour la suite sans autre purification.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 13 (m, 1H COO**H**), ; 7.85-7.6-7.41(d,dd,df, 3H, H aromatiques) ; 6.3 (s, 1H, H pyrrole) ; 4.15 (q, 2H, O**CH_2**CH_3) ; 3.25 (s, 3H, **CH_3**-N-pyrrole); 2.5 (s, 3H, **CH_3**-pyrrole) ; 1.25 (t, 3H, OCH_2**CH_3**)

IR : ν : -OH : 3100-2500 cm^{-1} acide ; ν : >C=O : 1681 cm^{-1} ester + acide

<u>Préparation 2</u> : Acide 2-[4-(éthoxycarbonyl)-1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant d'une part le 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle utilisé au Stade A par le 1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle, et d'autre part le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde utilisé au Stade B par le 2-bromo-benzaldéhyde.

<u>Préparation 3</u> : Acide 4-chloro-2-[4-(éthoxycarbonyl)-1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle utilisé au Stade A par le 1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle.

<u>Préparation 4</u> : Acide 6-[4-(éthoxycarbonyl)-1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant d'une part le 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle utilisé au Stade A par le 1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle, et d'autre part le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde utilisé au Stade B par le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde.

IR : ν : -OH : 3500-2300 cm^{-1} acide ; ν : >C=O : 1688-1670 cm^{-1} ester + acide

Préparation 5 : Acide 4-chloro-2-[4-(éthoxycarbonyl)-1-éthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant au Stade A d'une part le 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle par le 1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle, d'autre part l'iodure de méthyle par l'iodure d'éthyle (voir le protocole décrit dans US 6,258,805 B1).

Préparation 6 : Acide 4-chloro-2-[1-cyclopropyl-4-(éthoxycarbonyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant au Stade A d'une part le 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle par le 1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle, d'autre part l'iodure de méthyle par l'acide cyclopropylboronique (voir le protocole décrit dans Bénard S. *et al*, Journal of Organic Chemistry 73(16), 6441-6444, **2008**).

Préparation 7 : Acide 4-chloro-2-[4-(éthoxycarbonyl)-1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrrol-2-yl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant au Stade A d'une part le 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle par le 1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle, d'autre part l'iodure de méthyle par l'iodure d'isopropyle (voir le protocole décrit dans Okada E. *et al*, Heterocycles 34(7), 1435-1441, **1992**).

Préparation 8 : Acide 4-fluoro-2-[4-(méthoxycarbonyl)-1,5-diméthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant au Stade A le 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle par le 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate de méthyle, ainsi que le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde utilisé au Stade B par le 2-bromo-4-fluorobenzaldéhyde.

IR : ν : -OH : 2727-2379 cm^{-1} acide ; ν : >C=O: 1687 cm^{-1}

Préparation 9 : Acide 6-{1-[2-(benzyloxy)éthyl]-4-(éthoxycarbonyl)-5-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl}-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

Stade A : 1-[2-(benzyloxy)éthyl]-2-méthyl-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

On procède selon le procédé du Stade A de la Préparation 1 en remplaçant l'iodure de méthyle utilisé comme agent alkylant par le 2-bromoéthyl éther de benzyle.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7.32 (t, 2H, H aromatiques, H *méta* benzyle éther) ; 7.3 (t, 1H, H aromatiques, H *para* benzyle éther) ; 7.23 (d, 2H, H aromatiques, H *ortho* benzyle éther) ; 6.72 (d, 1H, H- pyrrole) ; 6.35 (d, 1H, H- pyrrole) ; 4.48 (s, 2H, H aliphatiques, O-**CH_2**-Ph) ; 4.15 (q, 2H, H aliphatiques, O-**CH_2**-CH_3) ; 4.1 (t, 2H, H aliphatiques, **CH_2**-O-CH_2-Ph) ; 3.7 (t, 2H, H aliphatiques, **CH_2**-CH_2-O-CH_2-Ph) ; ; 2.45 (s, 3H, **CH_3**- pyrrole) ; 1.25 (t, 3H, H aliphatiques, O-CH_2-**CH_3**)
IR : ν : >C=O : 1689 cm^{-1}

Stade B : Acide 6-{1-[2-(benzyloxy)éthyl]-4-(éthoxycarbonyl)-5-méthyl-1H-pyrrol-2-yl}-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

On procède selon les procédés des Stades B et C de la Préparation 1 en remplaçant le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde par le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7.35 (s, 1H, H aromatique, H benzodioxole) ; 7.30 (m, 3H, H aromatiques, H benzyle éther) ; 7.25 (s, 1H, H aromatique, H benzodioxole) ; 7.10 (d, 2H, H aromatiques, H *ortho* benzyle éther) ; 12.55 (s large , 1H, COO**H**) ; 6.75 (s, 1H, H- pyrrole) ; 6.15 (s large, 2H, H aliphatiques, O-**CH_2**-O) ; 4.30 (s, 2H, H aliphatiques, O-**CH_2**-Ph) ; 4.15 (q, 2H, H aliphatiques, O-**CH_2**-CH_3) ; 3.9 (m, 2H, H aliphatiques, CH_2-**CH_2**-O-CH_2-Ph) ; 3.40 (t, 2H, H aliphatiques, **CH_2**-CH_2-O-CH_2-Ph) ; 2.50 (s, 3H, **CH_3**- pyrrole) ; 1.25 (t, 3H, H aliphatiques, O-CH_2-**CH_3**)
IR : ν : -OH : 3200-2300 cm^{-1} acide ; ν : >C=O : 1687 cm^{-1} acide

Préparation 10 : Acide 2-{1-[3-(benzyloxy)propyl]-4-(éthoxycarbonyl)-5-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl}-4-fluorobenzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 9 en remplaçant le 2-bromoéthyl éther de

benzyle utilisé au Stade A par le 3-bromopropyl éther de benzyle, ainsi que le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade B par le 2-bromo-4-fluorobenzaldéhyde.

IR : ν : -OH : 3200-2305 cm^{-1} acide ; ν : >C=O : 1690 cm^{-1} acide

Préparation 11 : Acide 6-[4-(éthoxycarbonyl)-1,5-diméthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde utilisé au Stade B par le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde.

Préparation 12 : Acide 4-méthoxy-2-[4-(méthoxycarbonyl)-1,5-diméthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle utilisé au Stade A par le 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate de méthyle, ainsi que le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde utilisé au Stade B par le 2-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde.

IR : ν : -OH : 3000-2500 cm^{-1} acide ; ν : >C=O: 1693 + 1670 cm^{-1} acide + ester

Préparation 13 : Acide 7-[4-(méthoxycarbonyl)-1,5-diméthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carboxylique

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant au Stade A le 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle par le 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate de méthyle, ainsi que le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde utilisé au Stade B par le 7-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carbaldéhyde.

IR : ν : -OH : 3100-2500 cm^{-1} acide ; ν : >C=O : 1690 + 1674 cm^{-1} acide + ester

Préparation 14 : Acide 4-fluoro-5-méthoxy-2-[4-(méthoxycarbonyl)-1,5-diméthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant au Stade A le 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle par le 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate de méthyle, ainsi

que le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde utilisé au Stade B par le 2-bromo-4-fluoro-5-méthoxybenzaldéhyde.

Préparation 15: Acide 4-fluoro-5-hydroxy-2-[4-(méthoxycarbonyl)-1,5-diméthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde utilisé au Stade B par le 2-bromo-4-fluoro-5-hydroxy-benzaldéhyde.

Préparation 16: Acide 6-[4-(éthoxycarbonyl)-1-méthyl-5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrol-2-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant au Stade A le 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle par le 2-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle, ainsi que le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde utilisé au Stade B par le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde.

Préparation 17: Acide 6-[4-(éthoxycarbonyl)-1-éthyl-5-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

On procède selon le procédé de la Préparation 11 en remplaçant l'iodure de méthyle par l'iodure d'éthyle (voir le protocole décrit dans US 6,258,805 B1).

Préparation 1' : Chlorhydrate de (3*R*)-3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

Stade A : {(3S)-2-[(4-Méthylphényl)sulfonyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-yl}méthyl 4-méthylbenzènesulfonate

A une solution de 30,2 g de [(3*S*)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-yl]méthanol (185 mmol) dans 750 mL de dichlorométhane sont ajoutés successivement 91,71 g de chlorure de tosyle (481 mmol), puis, au goutte à goutte, 122,3 mL de *N,N,N*-triéthylamine (740 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante durant 20 h. Il est ensuite dilué avec du dichlorométhane, lavé successivement avec une solution HCl 1M, une solution saturée de NaHCO3, puis une solution saturée de NaCl jusqu'à neutralité. La phase organique est alors séchée sur $MgSO_4$, filtrée, concentrée à sec. Le solide obtenu est

alors solubilisé dans un volume minimum de dichlorométhane, puis est ajouté du cyclohexane jusqu'à formation d'un précipité. Ce précipité est alors filtré et lavé avec du cyclohexane. Après séchage, le produit du titre est obtenu sous forme de cristaux.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7.75 (d, 2H , H aromatiques, *ortho* O-tosyle); 7.6 (d, 2H , H aromatiques, *ortho N*-tosyle); 7.5 (d, 2H , H aromatiques, *méta* O-tosyle); 7.3 (d, 2H , H aromatiques, *méta N*-tosyle); 7.15-6.9 (m, 4H, H aromatiques, tétrahydro isoquinoline); 4.4-4.15 (dd, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 4.25 (m, 1H, H aliphatique, tétrahydroisoquinoline); 4.0-3.8 (2dd, 2H, H aliphatiques, **CH_2**-O-tosyle) ; 2.7 (2dd, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 2.45 (s, 3H, O-SO_2-Ph- **CH_3**); 2.35 (s, 3H, *N*-SO_2-Ph- **CH_3**)

IR : ν : -SO_2 : 1339-1165 cm^{-1}

<u>Stade B</u> : (3R)-3-Méthyl-2-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

A une suspension de 8,15 g (214,8 mmol) de $LiAlH_4$ dans 800 mL de méthyl *tert*-butyl éther (MTBE), on ajoute 101,2 g du dérivé ditosylé obtenu au Stade A (214,8 mmol) en solution dans 200 mL de MTBE. L'ensemble est ensuite chauffé à 50°C pendant 2h. On laisse refroidir et on se place à 0°C, puis on ajoute, goutte à goutte, 12 mL d'une solution de NaOH 5N. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 45 minutes. Le solide ainsi obtenu est alors filtré, lavé avec du MTBE puis avec du dichlorométhane. Le filtrat est ensuite concentré à sec. On obtient alors le produit du titre sous la forme d'un solide

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7.70 (d, 2H , H aromatiques, *ortho N*-tosyle); 7.38 (d, 2H , H aromatiques, *méta N*-tosyle); 7.2-7.0 (m, 4H, H aromatiques, tétrahydroisoquinoline); 4.4 (m, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 4.3 (m, 1H, H aliphatique, tétrahydroisoquinoline); 2.85-2.51 (2dd, 2H, H aliphatiques, tétrahydro isoquinoline); 2.35 (s, 3H, *N*-SO_2-Ph- **CH_3**) ; 0.90 (d, 3H, , tétrahydroisoquinoline-**CH_3**)

IR : ν : -SO_2 : 1332-1154 cm^{-1}

<u>Stade C</u> : (3R)-3-Méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

A une solution de 31,15 g (103,15 mmol) du dérivé monotosylé obtenu au Stade B dans 500 mL de méthanol anhydre, on ajoute 3,92g (161 mmol) de tournure de magnésium par

pelletés. L'ensemble est agité en présence d'ultra-sons pendant 96 h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré et le solide est lavé plusieurs fois avec du méthanol. Le filtrat est ensuite concentré à sec. Après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (dichlorométhane /EtOH /NH_4OH), on obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7.05 (m, 4H, H aromatiques, tétrahydroisoquinoline); 3.90 (m, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 2.85 (m, 1H, H aliphatique, tétrahydroisoquinoline); 2.68-2.4 (2dd, 2H, H aliphatiques, tétrahydro isoquinoline); 1.12 (d, 3H, tétrahydroisoquinoline-**CH_3**) ; 2.9-2.3 (m, large, 1H, **HN**(tétrahydroisoquinoline))

IR : ν : -NH : 3248 cm^{-1}

<u>Stade D</u> : Chlorhydrate de (3R)-3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

A une solution de 14,3 g (97.20 mmol) du composé obtenu au Stade C dans 20 mL d' éthanol anhydre, on ajoute ,goutte à goutte, 100 mL d'une solution d'éther chlorhydrique 1M. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 1h, puis filtré. Les cristaux ainsi obtenus sont lavés avec de l'éther éthylique. Après séchage, le produit du titre sous la forme de cristaux.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 9.57 (m, large, 2H, **NH_2^+**(tétrahydro isoquinoline).7.22 (m, 4H, H aromatiques, tétrahydroisoquinoline); 4.27 (s, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 3.52 (m, 1H, H aliphatique, tétrahydroisoquinoline); 3.03--2.85 (2dd, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 1.39 (d, 3H, tétrahydro isoquinoline-**CH_3**)

IR : ν : -NH_2^+ : 3000-2300 cm^{-1} ; ν : -CH aromatique : 766 cm^{-1}

<u>Préparation 2'</u> : [(3*S*)-1,2,3,4-Tétrahydroisoquinolin-3-ylméthyl]carbamate de *tert*-butyle

<u>Stade A</u> : (3S)-3-(Hydroxyméthyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylate de benzyle

Ce dérivé est obtenu en utilisant un protocole de la littérature (R. B. Kawthekar *et al South Africa Journal of Chemistry* 63, 195, **2009**) à partir de 15 g de (3*S*)-1,2,3,4-

tétrahydroisoquinolin-3-ylméthanol (91,9 mmol) en présence de chloroformate de benzyle et de triéthylamine en solution dans le dichlorométhane. Après purification sur gel de silice (gradient éther de pétrole/ AcOEt), le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN^{1}H : δ (300 MHz ; DMSO-d6 ; 300K) : 7.33 (m, 5H, H aromatiques, O-Benzyl); 7.15 (s, 4H, H aromatiques, H tétrahydroisoquinoline) ; 5.13 (s, 2H, **CH_2**-Ph) ; 4.73 (d, 1H, H tétrahydroisoquinoline) ; 4.47 (m, H, CH_2**OH**) ; 4.36 (m, 1H, H tétrahydroisoquinoline) ; 4.28 (d, 1H, H tétrahydroisoquinoline) ; 3.39 (dd, 1H, **CH_2**OH) ; 3.23 (dd, 1H, , **CH_2**OH) ; 2.93 (dd, 1H, H tétrahydroisoquinoline) ; 2.86 (dd, 1H, H tétrahydroisoquinoline)
IR : ν : OH : 3416 cm^{-1} ; ν : <C=O 1694 cm^{-1} ; ν : >C-H aromatique: 754 cm^{-1}

Stade B* : *(3S)-3-(Azidométhyl)-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate de benzyle
Ce dérivé est obtenu utilisant un protocole de la littérature (D. Pagé *et al J. Med. Chem*, 44, 2387, **2001**) à partir de 23 g du composé obtenu au Stade A (77,3 mmol) en présence de diphénylphosphorylazide et de triphénylphosphine en solution dans le THF. Après purification sur gel de silice (gradient éther de pétrole/ AcOEt), le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; DMSO-d6 ; 300K) : 7.36 (m, 5H, H aromatiques, O-Benzyl); 7.19 (m, 4H, H aromatiques, H tétrahydroisoquinoline) ; 5.16 (s, 2H, **CH_2**-Ph) ; 4.76 (d, 1H, H tétrahydroisoquinoline) ; 4.53 (m, 1H, H tétrahydroisoquinoline) ; 4.30 (m, 1H, H tétrahydroisoquinoline) ; 3.28 (m, 2H, , **CH_2N_3**) ; ; 3.06 (dd, 1H, H tétrahydroisoquinoline) ; 2.78 (dd, 1H, H tétrahydroisoquinoline)
IR : ν : N_3 : 2095 cm^{-1} ; ν : <C=O :1694 cm^{-1} ; ν : >C-H aromatique : 754 cm^{-1}

Stade C* : *(3S)-3-(Aminométhyl)-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate de benzyle
A une solution de 20, 9 g (64,5 mmol) du dérivé azido obtenu au Stade B dans 650 mL de THF, on ajoute successivement 25,5g (97,2 mmol) de triphénylphosphine et 157 mL d'eau. L'ensemble est porté à reflux pendant 2h30. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec, puis l'huile résiduelle est repris avec de l'éther isopropylique. Un précipité blanc apparait ; il est filtré et lavé avec de l'éther isopropylique. Le filtrat est alors concentré à

sec puis purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient CH_2Cl_2/MeOH). On obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; DMSO-d6 ; 300K) : 7.40 (m, 5H, H aromatiques, O-Benzyl); 7.20 (m, 4H, H aromatiques, H tétrahydroisoquinoline) ; 5.15 (s, 2H, **CH_2**-Ph) ; 4.75-4.3 (m, 2H, H tétrahydroisoquinoline) ; 4.30 (d, 1H, H tétrahydroisoquinoline) ; 2.90 (m, 2H, , **CH_2NH_2**) ; 2.45 (m, 2H, H tétrahydroisoquinoline) ; 1.40 (m, 2H, NH_2)
IR : ν : NH_2 : 3400-3300 cm^{-1} ; ν : <C=O : 1688 cm^{-1}

Stade D : (3S)-3-{[(tert-Butoxycarbonyl)amino]méthyl}-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate de benzyle

A une solution de 18,4 g (62,1 mmol) du composé obtenu au Stade C dans 630 mL de dichlorométhane, on ajoute successivement 17,5 mL (124 mmol) de triéthylamine et, par pelletés, 14,9 g (68,3 mmol) de di-*tert*-butyl dicarbonate. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 2 h. On concentre ensuite le milieu réactionnel, puis on ajoute de l'actétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement avec une solution HCl 1M, une solution saturée de NaCl, une solution saturée de $NaHCO_3$, puis une solution de saturée de NaCl. Après séchage, concentration à sec et purification par chromatographie sur gel de silice (gradient éther de pétrole/ AcOEt), le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; DMSO-d6 ; 300K) : 7.35 (m, 5H, H aromatiques, O-Benzyl); 7.15 (m, 4H, H aromatiques, H tétrahydroisoquinoline) ; 6.51 (m, 1H, **NH**Boc) ; 5.12 (s, 2H, **CH_2**-Ph) ; 4.76 (d, 1H, H tétrahydroisoquinoline) ; 4.51 (m, 1H, H tétrahydroisoquinoline) ; 4.36 (d, 1H, H tétrahydroisoquinoline) ; 2.95 (m, 3H, H tétrahydroisoquinoline + **CH_2**NHBoc) ; 2.71 (d, 1H, H tétrahydroisoquinoline) ; 1.34 (s, 9H, NH**Boc**)
IR : ν : NH : 3351 cm^{-1} ; ν : <C=O : 1686 cm^{-1}

Stade E : [(3S)-1,2,3,4-Tétrahydroisoquinolin-3-ylméthyl]carbamate de tert-butyle

A une solution de 21 g (53 mmol) du composé obtenu au Stade D dans 600 mL d'acétate d'éthyle, on ajoute 2,1 g de palladium sur charbon 10%. L'ensemble est agité à

température ambiante sous 1,3 bar de pression de dihydrogène pendant 5 h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré, puis concentré à sec. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; DMSO-d6 ; 300K) : 7.15 (m, 4H, H aromatiques, H tétrahydro isoquinoline) ; 6.85 (t, 1H, **NH**Boc) ; 3.90 (m, 2H, H tétrahydroisoquinoline) ; 3.00 (m, 2H, **CH_2**NHBoc) ; 2.80 (m, 1H, H tétrahydroisoquinoline) ; 2.65 (dd, 1H, H tétrahydro isoquinoline) ; 2.40 (dd, 1H, H tétrahydro isoquinoline) ; 1.40 (s, 9H, NH**Boc**)

IR : ν : NH : 3386-3205 cm^{-1} (NH amide); ν : <C=O : 1688 cm^{-1} ; ν : NH : 1526 cm^{-1} (NH amine)

<u>Préparation 3'</u> : (3*S*)-3-(4-Morpholinylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

<u>Stade A</u> : (3S)-3-(4-Morpholinylcarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoline carboxylate de benzyle

A une solution de 5 g d'acide (3*S*)-2-[(benzyloxy)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydro-3-isoquinolinecarboxylique (16 mmol) dans 160 mL de dichlorométhane sont ajoutés 1,5 mL de morpholine (17,6 mmol), puis 9 mL de *N,N,N*-triéthylamine (64 mmol), 3,3 g de 1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)-carbodiimide (EDC) (19,2 mmol), et 2,6 g d'hydroxybenzotriazole (HOBT) (19,2 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit, puis il est versé sur une solution de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et évaporée à sec. Le produit brut ainsi obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/ méthanol). Le produit est obtenu sous la forme d'une mousse.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 353K) : 7.30 (m, 5H benzyl); 7.15 (m, 4H aromatiques) ; 5.2-5.0 (m, 3H, 2H benzyl, 1H dihydroisoquinoline); 4.75-4.5 (2d, 2H dihydroisoquinoline); 3.55-3.3 (m, 8H morpholine); 3.15-2.9 (2dd, 2H dihydroisoquinoline)

IR : ν : >C=O : 1694 ;1650 cm^{-1}

Stade B *: (3S)-3-(4-Morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoline carboxylate de benzyle*

A une solution de 5,3 g du produit obtenu au Stade A (13,9 mmol) dans 278 mL de tétrahydrofurane sont ajoutés 14 mL de BH_3Me_2S (27,8 mmol) à température ambiante. Le tout est chauffé pendant 4 heures à 80°C. On laisse revenir à température ambiante, puis on ajoute 7 mL (14 mmol) de BH_3Me_2S. Le milieu réactionnel est de nouveau chauffé à 80°C pendant 2 heures. On évapore ensuite le tétrahydrofurane, puis on ajoute lentement du méthanol, puis 5,6 mL d'acide chlorhydrique 5N (27,8 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit, puis à 80°C pendant 1h. On ajoute ensuite une solution de $NaHCO_3$ saturée sur le milieu réactionnel placé à 0°C jusqu'à atteindre un pH=8, puis on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et évaporée à sec. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 353K) : 7.43-7.30 (massif, 5H benzyl) ; 7.19 (m, 4H aromatiques) ; 5.16 (m, 2H, 2H benzyl) ; 4.79-4.29 (d, 2H dihydroisoquinoline) ; 4.58 (m, 1H dihydroisoquinoline) ; 3.50 (m, 4H morpholine) ; 3.02-2.80 (dd, 2H dihydroisoquinoline) ; 2.42-2.28 (massif, 5H, 4H morpholine, 1H morpholine) ; 2.15 (dd, 1H morpholine)

IR : ν : >CH : 2810 cm^{-1} ; ν : >C=O : 1694 cm^{-1} ; ν : >C-O-C< : 1114 cm^{-1} ; ν : >CH-Ar : 751 ; 697 cm^{-1}

Stade C *: (3S)-3-(4-Morpholinylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline*

A une solution de 4,9 g du composé du Stade B (13,4 mmol) dans 67 mL d'éthanol est ajouté 0,980 g de dihydroxyde de palladium (20% massique) à température ambiante. Le milieu réactionnel est placé sous 1,2 bar de d'hydrogène à température ambiante pendant 4 heures. Il est ensuite passé sur une filtre Wathman, puis le palladium est rincé plusieurs fois avec de l'éthanol. Le filtrat est évaporé à sec. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7.12-7.0 (massif, 4H aromatiques) ; 3.92 (s, 2H tétrahydroisoquinoline) ; 3.60 (t, 4H morpholine) ; 2.98 (m, 1H tétrahydroisoquinoline) ;

2.68 (dd, 1H tétrahydroisoquinoline) ; 2.5-2.3 (massif, 8H, 1H tétrahydroisoquinoline, 6H morpholine, 1H NH)

IR : ν : >NH : 3322 cm^{-1} ; ν : >C-O-C< : 1115 cm^{-1} ; ν : >CH-Ar : 742 cm^{-1}

Préparation 4' : (3*S*)-3-[(4-Méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 3' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 1-méthyl-pipérazine.

Préparation 5' : Chlorhydrate de (3*S*)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

Stade A : (3S)-3-(2-Morpholino-2-oxo-éthyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylate de tert-butyle

A une solution de 3 g (10,30 mmol) d'acide [(3*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-yl]acétique dans 100mL de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte 1,10 mL (11,32 mmol) de morpholine, toujours goutte à goutte 4,3 mL (30,9 mmol) de triéthylamine, 2,20 g (12,40 mmol) de 1,2-dichlorométhane et 1,70g (1,68 mmol) d'hydroxybenzotriazole. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 15 h. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec du dichlorométhane, lavé successivement avec une solution HCl 1M, une solution saturée de $NaHCO_3$, puis une solution saturée de NaCl jusqu'à neutralité. La phase organique est alors séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec. Après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (dichlorométhane /MeOH), on obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7.20-7.10 (m, 4H, H aromatiques, tétrahydroisoquinoline); 4.70 (m, 1H, H aliphatiques, CH tétrahydroisoquinoline); 4.75-4.20 (2m, 2H, H aliphatiques, CH_2 en alpha de N tétrahydroisoquinoline); 3.60 (m, 8H, H aliphatiques, morpholine); 3.00 et 2.70 (2dd, 2H, H aliphatique, tétrahydroisoquinoline); 2.50-2.20 (2d, 2H, H aliphatiques, CH_2CO); 1.40 (s, 9H, ^{t}Bu)

IR : ν : C=O : 1687; 1625 cm^{-1}

Stade B : Chlorhydrate de 1-(morpholin-4-yl)-2-[(3S)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-yl]ethanone

A une solution de 2,88 g (7,18 mmol) du composé obtenu au Stade A dans 16 mL de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte 80 mL (80 mmol) d'une solution d'éther chlorhydrique 1M. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 15 h, puis la suspension est filtrée et le précipité lavé à l'éther. Après séchage, on obtient le produit du titre sous la forme d'un solide.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 9.80-9.50 (m, 2H, NH_2^+); 7.30-7.10 (m, 4H, H aromatiques, tétrahydroisoquinoline); 4.30 (m, 2H, H aliphatiques, CH_2 en alpha de N tétrahydroisoquinoline); 3.80 (m, 1H, H aliphatiques, CH tétrahydroisoquinoline); 3.70-3.40 (2m, 8H, H aliphatiques, morpholine); 3.15 et 2.8 (m, 4H, H aliphatique, CH_2 tétrahydroisoquinoline et CH_2CO)

IR : ν : $-NH_2^+$: 2800-1900 cm^{-1} ; ν : C=O : 1620 cm^{-1}

Stade C : Chlorhydrate de (3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On prépare une solution de 2,2 g (7,44 mmol) du composé obtenu au Stade B dans 22 mL de MTBE et 5 mL de dichlorométhane. Après refroidissement dans un bain de glace à 0°C, on y ajoute goutte à goutte 15 mL (15 mmol) d'une solution de $LiAlH_4$ 1M dans le tétrahydrofurane. L'ensemble est ensuite agité à température ambiante pendant 6 h. On se place à 0°C, puis on ajoute goutte à goutte 1 mL d'une solution de NaOH 5M. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 45 minutes. Le solide est alors filtré et lavé avec du MTBE, puis avec du dichlorométhane et le filtrat est concentré à sec. L'huile ainsi obtenue est diluée au dichlorométhane et on ajoute goutte à goutte 6,3 mL d'une solution d'éther chlorhydrique 1M. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 1h, puis filtré. Les cristaux ainsi obtenus sont lavés avec de l'éther éthylique. Après séchage, on obtient le produit du titre sous la forme d'un solide.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 11.35 + 9.80 (2m, 2H, NH_2^+); 10.00 (m, H, NH^+); 7.20 (m, 4H, H aromatiques, tétrahydroisoquinoline); 4.30 (s, 2H, H aliphatiques, CH_2 en alpha de N tétrahydroisoquinoline); 4.00 + 3.85 (2m, 4H, H aliphatiques, CH_2 en

alpha de N morpholine); 3.70 (m, 1H, H aliphatiques, CH tétrahydroisoquinoline); 3.55-3.30 (m, 4H, H aliphatiques, CH en alpha de O morpholine et CH_2-Morpholine); 3.15 (dd, 1H, H aliphatique, CH_2 tétrahydroisoquinoline); 3.10 (m, 2H, H aliphatique, CH en alpha de O morpholine) ; 2.90 (dd, 1H, H aliphatique, CH_2 tétrahydroisoquinoline); 2.30 + 2.15 (2m, 2H, H aliphatique, CH_2-tétrahydroisoquinoline)

IR : ν : NH^+ / $-NH_2^+$: entre 3500 et 2250 cm^{-1} ; ν : C=C : faible 1593 cm^{-1} ; ν : C-H aromatique :765 cm^{-1}

Préparation 1'' : ***N*-[4-[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxyphényl]-1-méthyl-pyrazol-4-amine**

***Stade A :* 4-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}aniline**

Le composé du titre est obtenu à partir de la 4-aminophénol dans le THF en présence d'imidazole et de chlorure de *tert*-butyl(diméthyl)silyl selon le protocole décrit dans la littérature (S. Knaggs *et al*, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 3(21), 4002-4010; **2005).**

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 6.45-6.55 (dd, 4H, H aromatiques); 4.60 (m, 2H, NH_2-Ph) ; 0.90 (s, 9H, Si $(CH_2)_2CH(CH_3)_2$); 0.10 (s, 6H, Si $(CH_2)_2CH(CH_3)_2$)

IR : ν : $-NH_2^+$: 3300-3400 cm^{-1}

***Stade B :* N-[4-[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxyphényl]-1-méthyl-pyrazol-4-amine**

A une solution de 30,8g (0,137 mol) du composé du Stade A dans 525 mL de toluène anhydre, on ajoute successivement 29,8g de *tert*-butylate de sodium (0,310 mol), 4,55 g de $Pd_2(dba)_3$ (aussi appelé tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)) (4,96 mmol), 4,81 g de 2-di-*ter*-butylphosphino-2',4',6'-tri-isopropyl-1,1'-biphényl (9,91 mmol) et 12,8 mL de 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole (0,124 mol). L'ensemble est dégazé sous argon durant 30 mn puis chauffé à reflux pendant 3 h. On laisse refroidir. Le milieu réactionnel est concentré à sec, puis repris dans le dichlorométhane, filtré sur célite, puis de nouveau concentré à sec. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient CH_2Cl_2/AcOEt) pour fournir le produit attendu sous la forme d'un solide.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7.55 (s, 1H, pyrazole); 7.23 (s, 1H, pyrazole); 7.18 (large s, 1H, **NH_2**-Ph) ;6.64 (m, 4H, H aromatiques); 3.77 (s, 3H, **CH_3**-pyrazole); 0.90 (s, 9H, Si $(CH_2)_2CH(\mathbf{CH_3})_2$); 0.12 (s, 6H, Si $(\mathbf{CH_2})_2CH(CH_3)_2$)

IR : ν -NH^+ : 3275 cm^{-1}; ν Ar et C=N : 1577et 1502 cm^{-1}; ν -Si-C-: 1236 cm^{-1}; ν -Si-O-: 898 cm^{-1}; ν -Si-C-: 828, 774 cm^{-1}

Préparation 2'' : 4-{[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-phénylaniline

A une solution de 12 g de 4-anilinophénol (64,7 mmol) dans 200 mL d'acétonitrile sont ajoutés à température ambiante 6,7 g d'imidazole (97,05 mmol) et 11,7 g de *tert*-butyl(chloro)diméthylsilane (77,64 mmol). L'ensemble est mis sous agitation à 70°C pendant 4 heures. Puis, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et extrait avec de l'éther. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et évaporée à sec. Le produit brut ainsi obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient éther de pétrole / dichlorométhane). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une poudre.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7.84 (s, 1H NH) ; 7.17 (t, 2H aniline) ; 6.98 (d, 2H phénoxy) ; 6.94 (d, 2H aniline) ; 6.76 (d, 2H phénoxy) ; 6.72(t, 1H aniline) ; 0.95 (s, 9H *tert*-butyl) ; 0.15 (s, 6H diméthyl)

IR : ν : >NH : 3403 cm^{-1} ; ν :>Ar : 1597 cm^{-1}

Préparation 3'' : 5-[(4-{[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)amino]-1*H*-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle

On procède selon le procédé de la Préparation 1'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole utilisé au Stade B par le 5-bromo-1*H*-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle.

RMN ^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 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)

Préparation 4'' : *N*-(4-{[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine

On procède selon le procédé de la Préparation 1'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-

pyrazole utilisé au Stade B par le 5-bromo-1-méthyl-1*H*-indole.

Préparation 5'' : ***N*-(4-{[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indazol-5-amine**

On procède selon le procédé de la Préparation 1'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole utilisé au Stade B par le 5-bromo-1-méthyl-1*H*-indazole.

Préparation 6'' : ***N*-(4-{[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-fluoro-4-méthylaniline**

On procède selon le procédé de la Préparation 1'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole utilisé au Stade B par le 4-bromo-2-fluoro-1-méthylbenzène.

Préparation 7'' : ***N*-(4-{[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-fluoroaniline**

On procède selon le procédé de la Préparation 1'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole utilisé au Stade B par le 1-bromo-3-fluorobenzène.

Préparation 8'' : **4-Benzyloxy-*N*-phényl-aniline**

A une solution de 4-hydroxy-*N*-phényl-aniline (30 g ; 162 mmol) dans de l'acétonitrile (400 mL), on ajoute 58 g de Cs2CO3 (178 mmol) et on agite pendant 15 minutes à température ambiante. Le bromure de benzyle (22.5 mL ; 178 mmol) est ensuite ajouté au goutte-à-goutte puis le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 4 h. Après filtration et rinçage à l'acétonitrile, le filtrat est concentré et chromatographié sur gel de silice (gradient éther de pétrole / AcOEt). Le produit du titre est alors obtenu sous la forme d'un solide incolore.

RMN^{1}H : δ (400 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7.80 (m, 1H, NH) ; 7.45 (m, 2H, aryl) ; 7.40 (m, 2H, aryl) ; 7.30 (m, 1H, aryl) ; 7.15 (s, 2H, aryl); 7.05 (d, 2H, aryl) ; 6.9-7.0 (m, 4H, aryl) ; 6.70 (t, 1H, aryl) ; 5.05 (s, 2H, benzyle).

IR : ν : >NH : 3408 cm^{-1}

Préparation 9'': ***N*-(4-{[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)pyridin-4-amine**

On procède selon le procédé de la Préparation 1'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-

pyrazole utilisé au Stade B par la 4-bromopyridine.

IR : ν -NH- : 3200 et 2500 cm^{-1}; ν :-Si-O-: 902 cm^{-1}; ν :-Si-C-: 820 cm^{-1}

Préparation 10'': N-(4-{[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-4-fluoroaniline

On procède selon le procédé de la Préparation 1'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole utilisé au Stade B par le 1-bromo-4-fluorobenzène.

Préparation 11'' : *N*-(4-{[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-amine

On procède selon le procédé de la Préparation 1'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole utilisé au Stade B par la 5-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (obtenue selon un protocole de la littérature : *Heterocycles*, 60(4), 865, **2003**).

IR : ν :-NH- : 3278 cm^{-1}; ν :-C=C- aromatiques: 1605 cm^{-1}

Préparation 12'' : *N*-(4-{[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-2-méthoxypyrimidin-5-amine

On procède selon le procédé de la Préparation 1'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole utilisé au Stade B par la 5-bromo-2-méthoxypyrimidine.

Préparation 13'' : *N*-(4-{[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-amine

On procède selon le procédé de la Préparation 1'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole utilisé au Stade B par la 5-bromo-1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine.

Préparation 14'' : *N*-(4-{[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-benzimidazol-5-amine

On procède selon le procédé de la Préparation 1'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole utilisé au Stade B par le 5-bromo-1-méthyl-1*H*-benzimidazole.

Préparation 15'' : ***N*^{4}-(4-{[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-*N*^{2},*N*^{2}-diméthylpyridine-2,4-diamine**

On procède selon le procédé de la Préparation 1'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole utilisé au Stade B par le 4-bromo-*N*,*N*-diméthylpyridin-2-amine.

Préparation 16'' : ***N*-(4-{[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-6-amine**

On procède selon le procédé de la Préparation 1'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole utilisé au Stade B par le 6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine.

IR : ν -NH- : 3272 cm^{-1}; ν -C=N-: 1634 cm^{-1}; ν -C=C-: 1616 cm^{-1}

Préparation 17'' : ***N*-[4-[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxyphényl]-1-méthyl-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-amine**

préparée selon la littérature (Diefenbacher, Clive Gedeon et al **WO 2006052568**) à partir de la 2-méthyl pyrazol-3-amine et du 2-bromopropanedial commerciaux dans l'acide acétique à reflux.

On procède selon le procédé de la Préparation 1'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole utilisé au Stade B par la 5-bromo-1-méthyl-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (obtenue selon un protocole de la littérature : WO 2006/052568 à partir de la 2-méthyl-pyrazol-3-amine et du 2-bromopropanedial).

Les amines NHR_3R_4 dans lesquelles R_3 et R_4 représentent indépendamment l'une de l'autre un groupement aryle ou hétéroaryle sont obtenues selon les procédés décrits dans la littérature (Surry D.S et al., Chemical Science, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. et al., Organic Letters, 2005, 7, 3965-3968). La réaction de protection de la fonction hydroxy du 4-anilinophénol décrite à la Préparation 1'' peut être appliquée à diverses amines secondaires NHR_3R_4 (telles que définies précédemment), comportant une ou plusieurs fonctions hydroxy, lorsque celles-ci sont disponibles commercialement. Alternativement, les amines secondaires comportant au moins un substituant hydroxy peuvent être synthétisées directement sous une forme protégée, i.e. à partir de réactifs dont la fonction hydroxy a été

préalablement protégée. Parmi les groupements protecteurs, le *tert*-butylsilyloxy et le benzyloxy sont particulièrement préférés.

Parmi les amines NHR_3R_4 comportant un substituant hydroxy qui sont utilisées pour synthétiser les composés de l'invention, on peut citer : le 4-(4-toluidino)phénol, le 4-(4-chloroanilino)phénol, le 4-(3-fluoro-4-méthylanilino)phénol, le 4-[4-(trifluorométhoxy)anilino]phénol, le 4-[4-hydroxyanilino]phénol, le {4-[(1-méthyl-1*H*-indol-6-yl)amino]phényl}méthanol, le 4-(2,3-dihydro-1*H*-indol-6-ylamino)phénol, le 4-[(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)amino]phénol, 4-[(1-méthyl-1*H*-indol-6-yl)amino]phénol, le 4-[(1-méthyl-1*H*-indol-6-yl)amino]cyclohexanol, le 4-[(1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinyl)amino]phénol, le 4-[(4-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)amino]phénol, le 4-[4-(diéthylamino)anilino]phénol, le 4-(2,3-dihydro-1*H*-indén-5-ylamino)phénol, le 4-[(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)amino]phénol, le 4-[(1'-méthyl-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5'-yl)amino]phénol, le 4-[(1,3,3-triméthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl) amino] phénol, le 4-[4-méthoxy-3-(trifluorométhyl)anilino]phénol, le 4-[4-(méthylsulfanyl)-3-(trifluorométhyl) anilino]phénol, le 2-fluoro-4-[(1-méthyl-1H-indol-5-yl)amino]phénol, le 4-[(1-éthyl-1*H*-indol-5-yl)amino]phénol, le 4-[(1-éthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)amino]phénol, le 4-[(1-isopropyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)amino]phénol, le 4-(butylamino)phénol, le 3-[(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-1-propanol, le 4-[(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-1-butanol, le 4-[(3-fluoro-4-méthylphényl)amino]phénol, 4-[(3-chloro-4-méthylphényl)amino]phénol, 4-[(4-fluorophényl)amino]phénol, 4-[(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)amino]phénol, 4-[(4-fluorophényl)amino]phénol, 4-[(2-fluorophényl)amino]phénol, 4-[(3-fluorophényl)amino]phénol, 4-[(2,4-difluorophényl) amino]phénol, 4-[(3,4-difluorophényl)amino]phénol, 3-[(4-hydroxyphényl)amino] benzonitrile, 4-[(3-méthoxyphényl)amino]phénol, 4-[(3,5-difluorophényl)amino]phénol, 4-[(3-méthylphényl)amino]phénol, 4-[(4-hydroxyphényl)amino]benzonitrile, 4-[(3-chlorophényl)amino]phénol, 4-(pyrimidin-2-ylamino)phénol, 4-[(cyclobutylméthyl) amino]phénol, 2-[(4-hydroxyphényl)amino]benzonitrile, 4-{[(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)méthyl]amino}phénol, 4-[(cyclopropylméthyl)amino]phénol, 4-{[(1-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)méthyl]amino}phénol, 4-(but-2-yn-1-ylamino)phénol, 4-(pyrazin-2-ylamino) phénol, 4-(pyridin-2-ylamino)phénol, 4-(pyridazin-3-ylamino)phénol, 4-(pyrimidin-5-ylamino)phénol, 4-(pyridin-3-ylamino)phénol, 4-[(3,5-difluoro-4-méthoxyphényl)

amino]phénol, 4-(pyridin-4-ylamino)phénol, 4-[(3-fluoro-4-méthoxyphényl)amino] phénol, 2-(phénylamino)pyrimidin-5-ol, 5-[(4-hydroxyphényl)amino]-2-méthoxy benzonitrile, 4-{[3-(trifluorométhyl)phényl]amino}phénol, le 4-(méthylamino)phénol.

La ou les fonction(s) hydroxy des amines secondaires listées ci-dessus est (sont) préalablement protégée(s) par un groupement protecteur adapté avant tout couplage à un dérivé d'acide du composé de formule (VII) tel que défini dans le procédé général précédent.

Préparation I : [2-(3-Iodo-4-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)éthyl]carbamate de *tert*-butyle

Stade A :* *Acide 4-[2-(tert-butoxycarbonylamino)éthyl]benzoïque

Du carbonate de *tert*-butoxycarbonyle et de *tert*-butyle (1,64 g ;7,5 mmol) a été dissous dans du 1,4-dioxanne (5 mL) et la solution a été ajoutée à une solution bien agitée d'acide 4-(2-aminoéthyl)benzoïque (1,0 g ; 5 mmol) dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 1 M (25 mL) et de 1,4-dioxanne (10 mL), puis le mélange a été laissé sous agitation à température ambiante pendant 3 heures. Le 1,4-dioxanne a été éliminé par évaporation sous vide, puis de l'acétate d'éthyle (200 mL) a été ajouté au résidu. Le pH de la phase aqueuse a été ajusté à 1,5 au moyen d'acide chlorhydrique aqueux à 2 M. La phase organique a été séparée, puis la phase aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (100 mL). Les extraits organiques combinés ont été lavés avec de l'eau, séchés sur Na_2SO_4 et évaporés jusqu'à un volume de 10 mL. De l'heptane a été ajouté au résidu, puis le précipité solide a été filtré pour conduire au composé du titre.

^{1}H-NMR (500 MHz, dmso-d6, 300K): 12.81 (br s, 1H, COOH), 7.85 (m, 2H, Ar-2' and 6'H), 7.31 (m, 2H, Ar-3' and 5'H), 6.91 and 6.51 (2x br s, 1H, NH), 3.16 (m, 2H, CH_2), 2.75 (t, 2H, CH_2), 1.35 and 1.31 (2 x br s, 9H, Bu^t); **^{13}C-NMR (125 MHz, dmso-d6, 300 K):** 167.8 (q), 156.0 (CH), 145.3 (q), 129.8 (2 x CH), 129.3 (2 xCH), 129.1 (q), 78.0 (q), 41.5 (CH_2), 35.9 (CH_2), 28.7 (CH_3)

Stade B :* *Acide 4-[2-(tert-butoxycarbonylamino)éthyl]-2-iodo-benzoïque

Le composé du stade précédent (0,88 g ; 3,31 mmol), du diacétate d'iodobenzène (1,07 g ; 3,31 mmol), de l'iodure de tétrabutylammonium (1,22 g ; 3,31 mmol), de l'iode (0,84 g ; 3,31 mmol) et du diacétoxypalladium (0,04 g ;0,165 mmol) ont été dissous dans du 1,2-dichloroéthane (8 mL), puis le mélange a été chauffé dans un réacteur à micro-ondes à 80 °C pendant 90 minutes. Le mélange refroidi a été partagé entre une solution saturée en Na_2CO_3 (30 mL) et le solvant d'origine. La phase organique a été séparée et le résidu aqueux a été extrait avec du diéthyléther (2 x 15 mL). Le pH de la solution aqueuse résultante a été ajusté à 2 par de l'acide chlorhydrique aqueux 2 M, puis le produit a été extrait avec de l'acétate d'éthyle (2 x 75 mL). La phase organique a été séchée sur Na_2SO_4 et évaporée. Le produit brut a été purifié par chromatographie flash pour donner le mélange de régioisomères qui ont été séparés par CLHP préparative (H_2O-TFA/acétonitrile ; élution en gradient). Le pH des fractions appropriées combinées a été ajusté à 5 avec du $NaHCO_3$, puis l'acétonitrile a été éliminé sous pression réduite. Le précipité a été récupéré par filtration, puis séché pour conduire au composé du titre.

RMN-^{1}H (500 MHz, dmso-d6, 300K) : 13,16 (s large, 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, CH_2), 2,69 (t, 1H , CH_2), 1,35 (s, 9H, Boc)

Stade C : [2-(3-Iodo-4-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl} phényl)éthyl]carbamate de tert-butyle

Le composé du stade précédent (0,714 g ;1,82 mmol), du TBTU (0,73 g ; 2,28 mmol), de la *N*-éthyl-*N*-isopropyl-propan-2-amine (0,94 mL ; 5,46 mmol) et de la *N,N*-diméthylpyridin-4-amine (22 mg) ont été agités dans du dichlorométhane (20 mL) pendant 5 minutes, puis de la (3*R*)-3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline (0,282 g ; 1,92 mmol) (*cf.* Préparation 1') a été ajoutée. Le mélange a été laissé sous agitation pendant trois heures supplémentaires. Le mélange réactionnel a été dilué avec du dichlorométhane (150 mL), puis il a été lavé avec de l'eau (25 mL), séché sur Na_2SO_4 et évaporé. Le produit brut a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (dichlorométhane / méthanol, gradient de 0 % à 10 %) pour conduire au composé du titre.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute: $C_{24}H_{29}IN_2O_3$

$[M+H]^+$ calculé: 521.1303

$[M+H]^+$ mesuré: 521.1282

IR: ν : C-H: 2931 cm^{-1}; >C=O: 1706, 1627 cm^{-1}; amide: 1505 cm^{-1}; C-O-C: 1248, 1166 cm^{-1}

Préparation II : (4-Iodo-3-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}benzyl)carbamate de *tert*-butyle

Stade A : Acide 2-iodo-5-méthyl-benzoïque

De l'acide 3-méthylbenzoïque (6,12 g ; 45 mmol), du diacétate d'iodobenzène (14,49 g ;45 mmol), de l'iodure de tétrabutylammonium (16,62 g, 45 mmol), de l'iode (11,43 g ; 45 mmol) et du diacétoxypalladium (0,5 g ; 2,2 mmol) ont été dissous dans du 1,2-dichloroéthane, puis le mélange a été chauffé dans un tube de pression à 85°C pendant 1 heure et 45 minutes. La solution refroidie a été purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (dichlorométhane / méthanol, gradient de 0 % à 5 %) pour conduire au composé du titre.

Stade B : 2-Iodo-5-méthyl-benzoate de méthyle

Le composé du stade précédent (6,25 g, 23,9 mmol) a été dissous dans du méthanol anhydre (100 mL), puis du $SOCl_2$ (3,6 mL, 49 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte à la solution bien agitée. La solution a été chauffée à reflux pendant 18 heures, puis évaporée jusqu'à un volume de 25 mL qui a ensuite été versé dans de la glace pillée (100 g). Le mélange résultant a été extrait avec du diéthyléther (2 x 75 mL). La phase organique a été lavée avec une solution saturée en $NaHCO_3$ puis de la saumure, séchée sur Na_2SO_4 et évaporée à sec pour conduire au composé du titre.

Stade C : 5-(Bromométhyl)-2-iodo-benzoate de méthyle

Le composé du stade précédent (5,7 g ; 20,7 mmol), du *N*-bromo-succinimide (3,67 g ; 20,7 mmol) et du dibenzoylperoxyde (0,24 g ; 1 mmol) ont été dissous dans du tétrachlorure de carbone (40 mL) puis chauffés à reflux pendant 5 heures. Ensuite, une

nouvelle portion de N-bromosuccinimide (1,0 g ; 5,6 mmol) et de dibenzoylperoxyde (0,05 g ; 0,2 mmol) a été ajoutée et le chauffage a été poursuivi pendant 4 heures supplémentaires. Le mélange réactionnel a été laissé à refroidir jusqu'à température ambiante. Les parties insolubles ont été retirées par filtration, puis le filtrat concentré a été purifié par chromatographie flash sur silice (heptane / acétate d'éthyle, gradient de 0 % à 2 %) pour conduire au composé du titre.

Stade D : ***5-(Aminométhyl)-2-iodo-benzoate de méthyle***

Le composé du stade précédent (0,53 g ; 1,5 mmol) a été dissous dans de l'ammoniaque méthanolique 7 M (20 mL), puis laissé sous agitation à température ambiante pendant 1 heure. La solution a été évaporée à sec pour conduire au composé du titre qui a été utilisé dans l'étape suivante sans purification.

Stade E : ***Acide 5-[(tert-butoxycarbonylamino)méthyl]-2-iodo-benzoïque***

Du bromhydrate de 5-(aminométhyl)-2-iodo-benzoate de méthyle (0,56 g ; 1,5 mmol) a été dissous dans de la pyridine (10 mL), puis du carbonate de *tert*-butoxycarbonyle et de *tert*-butyle (0,80 g ; 3,6 mmol) a été ajouté et le mélange a été laissé sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes, puis il a été évaporé à sec. Le résidu a été redissous dans du méthanol (10 mL), puis une solution aqueuse de NaOH à 2 M (3 mL) et 2 mL d'eau ont été ajoutés. La solution résultante a été laissée sous agitation pendant 2 heures à 50 °C, puis elle a été diluée avec de l'eau (20 mL) et le méthanol a été éliminé sous pression réduite. Le pH de la solution aqueuse résultante a été ajusté à 3 au moyen d'HCl aqueux 2 M, puis le produit a été extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique a été lavée avec de la saumure, puis séchée sur Na_2SO_4 et évaporée à sec. Le produit brut a été trituré avec du DCM. Le solide formé a été récupéré par filtration pour conduire au composé du titre.

RMN-^{1}H (500 MHz, dmso-d6, 300 K) : 13,24 (s large, 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-^{13}C (125 MHz, dmso-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 (CH_3)

Stade F : (4-Iodo-3-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl} benzyl)carbamate de tert-butyle

Le composé du stade précédent (1,62 g ; 4,3 mmol), du TBTU (2,76 g ; 8,59 mmol), de la *N*-éthyl-*N*-isopropyl-propan-2-amine (1,48 mL ; 8,59 mmol) et de la *N,N*-diméthylpyridin-4-amine (10 mg) ont été laissés sous agitation dans du DCM (50 mL) pendant 5 minutes, puis de la (3R)-3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline (0,76 g ; 5,15 mmol) (*cf.* Préparation 1') a été ajoutée et le mélange a été laissé sous agitation pendant 15 minutes supplémentaires. Les parties insolubles ont été retirées par filtration, puis le filtrat concentré a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (dichlorométhane / méthanol, gradient de 0 % à 5 %) pour conduire au composé du titre.

Préparation III : (3-Bromo-4-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}benzyl)carbamate de *tert*-butyle

Stade A : 4-(Aminométhyl)-2-bromo-benzoate de méthyle

Une solution de 2-bromo-4-(bromométhyl)benzoate de méthyle (4,57 g ; 14,84 mmol) dans 50 mL de méthanol a été ajoutée goutte-à-goutte à une solution bien agitée d'ammoniaque dans le méthanol (7 M ; 315 mL) à température ambiante, puis la solution a été laissée sous agitation pendant 3 heures. Tous les solvants ont été évaporés et le résidu a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (dichlorométhane / méthanol, gradient de 0 % à 10 %) pour conduire au composé du titre.

Stade B : Acide 2-bromo-4-[(tert-butoxycarbonylamino)méthyl]benzoïque

Le composé du stade précédent (4,04 g ;16,6 mmol) a été dissous dans de la pyridine (55 mL), puis du carbonate de *tert*-butoxycarbonyle et de *tert*-butyle (5,43 g ; 24,9 mmol) a été ajouté et le mélange a été laissé sous agitation à température ambiante pendant 16 heures, puis il a été évaporé à sec. Le résidu a été redissous dans du méthanol (100 mL), puis une solution aqueuse de NaOH à 1 M (54 mL) a été ajoutée. La solution résultante a été laissée sous agitation pendant 1,5 heure à 50 °C, puis elle a été laissée à refroidir jusqu'à température ambiante. Le pH de la solution a été ajusté à 7 au moyen d'HCl aqueux 2 M, puis le méthanol a été éliminé sous pression réduite. La solution aqueuse résultante a été diluée avec de l'eau (50 mL), puis le pH a été ajusté à 3 au moyen d'HCl

aqueux 2 M. Le produit a été extrait avec du dichlorométhane (2 x 100 mL). La phase organique a été lavée avec de la saumure, puis séchée sur Na_2SO_4 et évaporée à sec pour conduire au composé du titre qui a été utilisé dans l'étape suivante sans purification.

IR: ν : N-H: 3359 cm^{-1}; C-H: 2983 cm^{-1}; >C=O: 1685, 1603 cm^{-1}; amide: 1519 cm^{-1}; C-O-C: 1248, 1162, 1057 cm^{-1}

Stade C : ***(3-bromo-4-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl} benzyl)carbamate de tert-butyle***

Le composé du stade précédent (3,7 g ; 11,2 mmol), du TBTU (7,19 g ; 22,4 mmol), de la *N*-éthyl-*N*-isopropyl-propan-2-amine (3,86 mL ; 22,4 mmol) et de la *N,N*-diméthylpyridin-4-amine (48 mg) ont été agités dans du dichlorométhane (100 mL) pendant 5 minutes, puis de la (3R)-3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline (1,98 g, 13,44 mmol) (cf. Préparation 1') a été ajoutée, et le mélange a été laissé sous agitation pendant 1 heure supplémentaire. Les parties insolubles ont été retirées par filtration, puis le filtrat concentré a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (dichlorométhane / méthanol, gradient de 0 % à 10 %) pour conduire au composé du titre.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule empirique : $C_{23}H_{27}BrN_2O_3$

$[M+H]^+$ calculé : 459,1285

$[M+H]^+$ mesuré : 459,1282

RMN-^{1}H (500 MHz, dmso-d6, 300K, présence de rotamères d'amide) : 7,66-6,87 (m, 7H, aromatique), 5,34 et 4,12 (d, 2H, CH_2-isoquinoline), 5,02 et 4,97 et 3,87 et 3,83 (m, 1H, CH_2-isoquinoline), 4,17 (d, 2H, CH_2-benzyle), 3,18-2,48 (m, 1H, CH_2-isoquinoline), 1,16 et 1,14 et 1,10 et 0,98 (d, 3H, isoquinoline CH_3), 1,31 et 1,41 (s, 9H, Boc).

Exemple 1. 5-(5-Chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Stade A : ***5-(5-Chloro-2-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl} phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle***

A une solution de 1,4 g de composé obtenu à la Préparation 1 (4,35 mmol) dans 50 mL de dichlorométhane, on ajoute successivement 0,7 g du composé obtenu à la Préparation 1' (4,79 mmol), 0,7 g d'hydroxybenzotriazole (HOBT) (5,22 mmol), 0,81 g de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)-carbodiimide (EDC) (5,22 mmol) et 1,6 mL de triéthylamine (21,7 mmol). L'ensemble est ensuite agité pendant une nuit à température ambiante. Puis, le milieu réactionnel est dilué avec du dichlorométhane, lavé 3 fois avec une solution saturée de $NaHCO_3$. La phase organique est alors séchée sur $MgSO_4$, filtrée, concentrée à sec, puis purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/ méthanol).

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7.6-7.3(m, 3H, H aromatiques, 4-chlorophényl); 7,2-6,85 (m, 4H, H aromatiques, tétrahydroisoquinoline); 6.45-6.3 (m, 1H, H pyrrole) ; 5.0-4.8-3.8 (m, 1H, H aliphatique, tétrahydroisoquinoline) ; 5.3-3.75 (dd, 2H, H aliphatiques tétrahydroisoquinoline); 4.2-4.0 (m, 2H, OCH_2CH_3) ; 3.25 (s, 3H, CH_3-N-pyrrole); 3.0-2.2 (m, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 2.5 (s, 3H, CH_3-pyrrole) ; 1.25 (t, 3H, OCH_2CH_3); 1.05 (d, 3H, tétrahydroisoquinoline-CH_3)

IR : ν : >C=O : 1693 cm^{-1} ester ; ν : >C=O : 1625 cm^{-1} amide

Stade B : ***Acide 5-(5-chloro-2-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrole-3-carboxylique***

A une solution de 1,7 g du composé obtenu au Stade A (3,77 mmol) dans 5 mL de dioxane, on ajoute 0,317 g de LiOH (7,5 mmol) en solution dans 5 mL d'eau. L'ensemble est chauffé dans un appareil micro-ondes pendant 4 h à 100°C (puissance 140 W). Le milieu réactionnel est ensuite filtré et concentré à sec. Le résidu ainsi obtenu est repris dans le dichlorométhane (50 mL), puis on y ajoute une solution saturée de NH_4Cl. La phase organique est lavée à l'eau, puis avec une solution saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée à sec. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide et est utilisé directement pour l'étape suivante.

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 11.05 (large s, 1H, COO**H**), 7.5-7.2 (m, 3H, H aromatiques, 4-Chlorophényl) ; 7.2-6.9 (m, 4H, H aromatiques, tétrahydroisoquinoline); 6.45-6.2 (m, 1H, H aliphatique, H pyrrole) ; 5.3-3.75 (dd, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 5.0-4.8-3.8 (m, 1H, H aliphatique, tétrahydroisoquinoline) ; 3.5-3.2 (s, 3H, **CH$_3$**-N-pyrrole); 3.0-2.1 (H aliphatiques, **CH$_3$**-tétraisoquinoline); 2.5-2.4-1.98 (m, 3H, **CH$_3$**-pyrrole) ; 1.05-0.52 (m, 3H, H aliphatiques, **CH$_3$**-tétraisoquinoline)

IR : ν : -OH : 3500-2000 cm^{-1} acide carboxylique ; ν : >C=O : 1699 + 1658 cm^{-1} acide carboxylique ; ν : >C=N- : 1625 cm^{-1} amide

Stade C : N-(4-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-5-(5-chloro-2-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-1,2-diméthyl-N-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide

A une solution de 0,65 g du composé obtenu au Stade B (1,54 mmol) dans 15 mL de dichlorométhane est ajouté, au goutte à goutte, 0,244 mL de 1-chloro-*N,N*,2-triméthyl-prop-1-èn-1-amine. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure, puis on ajoute 0,56 g du composé de la Préparation 1'' (1,84 mmol), 10 mL de dichlorométhane et 0,376 g de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) (3,07 mmol). L'ensemble est agité à 110°C pendant une nuit. Le milieu réactionnel est concentré, mis en solution dans le dichlorométhane et lavé par une solution saturée de $NaHCO_3$. Le produit du titre est obtenu sous forme d'une huile et est utilisé directement pour l'étape suivante.

Stade D : 5-(5-Chloro-2-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-N-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-N-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide

A une solution de 0,8 g du composé obtenu au Stade C (1,03 mmol) dans 2 mL de méthanol, on ajoute 1,55 mL d'une solution méthanolique 1M d'hydroxyde de potassium (1,55 mmol). L'ensemble est agité à température ambiante pendant 30 min. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans le dichlorométhane et lavé successivement avec une solution HCl 1M, une solution de $NaHCO_3$ saturée, puis une solution de NaCl saturée jusqu'à neutralité. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice

(dichlorométhane/méthanol). Le solide ainsi obtenu est dissout dans un mélange eau / acétonitrile jusqu'à solubilisation totale, filtré, puis est lyophilisé.

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)
%C=68.74:68.25; %H=5.43:5.69; %N=11.79:11.66; %Cl=5.97:5.95

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{34}H_{32}ClN_5O_3$
$[M+H]^+$ calculé : 594.2266
$[M+H]^+$ mesuré : 594.2289

Exemple 2. 5-(2-{[(3*S*)-3-(Aminométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1-méthyl-*N*,*N*-diphényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Stade A : {[(3S)-2-{2-[4-(Diphénylcarbamoyl)-1-méthyl-1H-pyrrol-2-yl]benzoyl}-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-yl]méthyl}carbamate de tert-butyle
Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1 en utilisant l'acide de la Préparation 2 et le [(3*S*)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-ylméthyl]carbamate de *tert*-butyle (voir Préparation 2') au Stade A, ainsi que la *N*-phénylaniline au Stade C.

Stade B : 5-(2-{[(3S)-3-(Aminométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-1-méthyl-N,N-diphényl-1H-pyrrole-3-carboxamide
Une solution du dérivé NH-Boc du Stade A dans le dichlorométhane est placée à 0°C. On y ajoute, goutte à goutte, 10 équivalents molaires d'acide trifluoroacétique. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 4 h jusqu'à totale disparition du produit de départ. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec, repris et co-évaporé 2 fois avec du toluène, puis repris avec un mélange acétonitrile/H_2O et enfin lyophilisé. Le produit du titre est ensuite obtenu après une étape de neutralisation.

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)
%C=77.75:77.27; %H=5.97:5.73; %N=10.36:10.44

Exemple 3. **5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1*H*-indol-5-yl)-1-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Stade A : ***5-[(4-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl){[5-(5-chloro-2-{[(3S)-3-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-1-méthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl}amino]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle***

Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1 en utilisant l'acide de la Préparation 3 et la (3*S*)-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline (voir Préparation 4') au Stade A, ainsi que le composé de la Préparation 3'' au Stade C.

Stade B : ***5-(5-Chloro-2-{[(3S)-3-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-N-(4-hydroxyphényl)-N-(1H-indol-5-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-3-carboxamide***

A une solution de 455 mg (0,49 mmol) du produit obtenu au Stade A dans 5 mL de méthanol, est ajouté 135 mg (2,5 mmol) de KOH. Après 3 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré, traité par une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ et extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec. Le produit brut ainsi obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/ méthanol) pour donner le produit attendu sous la forme d'une mousse.

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=70.72:68.54; %H=5.79:5.37; %N=11.78:11.41; %Cl=4.97:4.79

Exemple 4. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-*N*-(1*H*-indol-5-yl)-1-méthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 3 en utilisant le composé de la Préparation 4 au Stade A.

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=71.45:69.32; %H=5.86:5.22; %N=11.63:11.08

Sauf mention contraire, les composés des Exemples suivants sont synthétisés selon le procédé de l'Exemple 1 en utilisant au Stade A : (i) l'acide approprié obtenu selon l'une des Préparation 1 à 17 et (ii) le dérivé de tétrahydroisoquinoline approprié obtenu selon l'une des Préparations 1' à 5', ainsi qu'au Stade C : (iii) l'amine NHR_3R_4 adéquate (une liste non exhaustive est proposée aux Préparations 1'' à 17''.

Exemple 5. **Chlorhydrate de 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%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

Exemple 6. **5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1-éthyl-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{44}H_{45}ClN_6O_3$

$[M+H]^+$ calculé : 741.3320

$[M+H]^+$ mesuré : 741.3326

Exemple 7. **5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1-cyclopropyl-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{45}H_{45}ClN_6O_3$

$[M+H]^+$ calculé : 753.3320

$[M+H]^+$ mesuré : 753.3306

Exemple 8. **5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{45}H_{47}ClN_6O_3$

$[M+H]^+$ calculé : 755.3476

$[M+H]^+$ mesuré : 755.3466

Exemple 9. **Chlorhydrate de *N*-(4-Hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%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

Exemple 10. **Chlorhydrate de 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=69.11:68.56; %H=5.8:5.31; %N=8.06:8.13; %Cl-=5.1:4.68

Exemple 11. **Chlorhydrate de 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-(3-hydroxypropyl)-2-méthyl-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Stade A : ***1-[3-(Benzyloxy)propyl]-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-N-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-N-phényl-1H-pyrrole-3-carboxamide***

Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1 en utilisant l'acide de la Préparation 10 et le composé de la Préparation 3' au Stade A, ainsi que le composé de la Préparation 2'' au Stade C.

<u>Stade B</u> : Chlorhydrate de 5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-N-(4-hydroxyphényl)-1-(3-hydroxypropyl)-2-méthyl-N-phényl-1H-pyrrole-3-carboxamide

Le composé du Stade A est soumis à une réaction de déprotection selon un protocole analogue à celui décrit au Stade B de l'Exemple 23.

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=68.24:67.96; %H=6:5.79; %N=7.58:7.61; %Cl-=4.8:4.75

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{42}H_{43}FN_4O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 703.3296

$[M+H]^+$ mesuré : 703.33294

<u>Exemple 12.</u> Chlorhydrate de 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=67.33:67.39; %H=5.65:5.18; %N=11.22:11.52; %Cl-=4.73:3.82

<u>Exemple 13.</u> Chlorhydrate de *N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=66.97:66.72; %H=5.62:5.21; %N=7.44:7.59; %Cl-=4.71:4.54

<u>Exemple 14.</u> Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)
%C=66.62:66.59; %H=5.59:4.67; %N=10.84:10.85; %Cl-=4.57:4.24

Exemple 15. **Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)
%C=68.28:67.07; %H=5.73:5.09; %N=7.77:7.75; %Cl-=4.92:5.71

Exemple 16. **Chlorhydrate de *N*-(3-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)
%C=66.62:66.11; %H=5.45:5.2; %N=7.58:7.89; %Cl-=4.8:5.59

Exemple 17. **Chlorhydrate de 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)
%C=67.51:66.91; %H=5.66:5.05; %N=7.87:7.88; %Cl-=4.98:5.75

Exemple 18. **Chlorhydrate de 1-(2-hydroxyéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Stade A : 1-[2-(Benzyloxy)éthyl]-N-[4-(benzyloxy)phényl]-2-méthyl-5-(6-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phényl-1H-pyrrole-3-carboxamide

Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1 en utilisant l'acide de la Préparation 9 et la (3*S*)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline (voir Préparation 5') au Stade A, ainsi que la 4-(benzyloxy)-*N*-phénylaniline (voir Préparation

8'') au Stade C.

<u>Stade B</u> : Chlorhydrate de 1-(2-hydroxyéthyl)-N-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phényl-1H-pyrrole-3-carboxamide

Le composé du Stade A est soumis à une réaction de déprotection selon un protocole analogue à celui décrit au Stade B de l'Exemple 23.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{38}H_{40}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 729.3283

$[M+H]^+$ mesuré : 729.3282

<u>Exemple 19.</u> Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-5-(5-méthoxy-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1,2-diméthyl-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=69.63:69.45; %H=6.13:5.94; %N=7.92:7.79; %Cl-=5.01:4.58

<u>Exemple 20.</u> Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-5-(5-méthoxy-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1,2-diméthyl-*N*-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=69.39:69.66; %H=5.66:5.46; %N=8.99:8.92; %Cl-=5.69:5.29

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{36}H_{35}N_4O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 587.2653

$[M+H]^+$ mesuré : 587.2649

<u>Exemple 21.</u> Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-

pyrazol-4-yl)-5-(7-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)
%C=64.99:64.67; %H=5.86:5.67; %N=11.37:11.27; %Cl-=4.8:4.71

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{40}H_{43}N_6O_6$
$[M+H]^+$ calculé : 703.3236
$[M+H]^+$ mesuré : 703.3239

Exemple 22. Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(7-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)
%C=68.61:67.97; %H=5.89:5.59; %N=7.62:7.55; %Cl-=4.82:4.27

Exemple 23. 1-(2-Hydroxyéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Stade A : 1-[2-(Benzyloxy)éthyl]-N-(4-{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide

Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1 en utilisant l'acide de la Préparation 9 et le composé de la Préparation 1'' au Stade C.

Stade B : N-(4-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-(2-hydroxyéthyl)-2-méthyl-5-(6-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide

A une solution de 6,86 g (8,19 mmol) du composé du Stade A dans 70 mL de méthanol anhydre, on ajoute 1,37 g de Pd/C 10%. L'ensemble est dégazé pendant 0,5 h, puis agité à

température ambiante sous pression de dihydrogène (1,5 bar) pendant 12 h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré puis concentré à sec. On obtient le produit attendu sous la forme d'un solide.

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7.7-7.4 (s, 1H, H pyrrazole); 7.1-6.8 (s, 1H, H pyrrazole); 7.3-6.9 (m, 4H, H aromatiques, H tétrahydroisoquinoline); 7.0-6.7 (m, 2H, H aromatiques) ; 6.9-6.4 (m, 2H, H aromatiques) ; 6.8-6.4 (m, 2H, H aromatiques) ; 6.1 (m, 2H, O**CH$_2$**O) ; 5.2 , 5.0, 4.7 (4s, H, H-pyrrole (présence de conformères) ; 5.15 (d, 1H, H aliphatique, H tétrahydroisoquinoline); 4.9 (m, 1H, H aliphalitique, H tétrahydroisoquinoline); 4.9-4.8 (m, 1H, CH$_2$**OH**) ; 4.7 (m, 1H, H aliphalitique, H tétrahydroisoquinoline); 3.9 (d, 1H, H aliphalitique, H tétrahydroisoquinoline) ; 3.85 (m, 1H, H aliphalitique, H tétrahydroisoquinoline); 3.7 (m, 2H, H aliphatiques, **CH$_2$**CH$_2$OH) ; 3.75 (2s, 3H,) ; 3.5-3.2 (m, 2H, H aliphatiques, CH$_2$**CH$_2$**OH) ; 3.0-2.4 (m, 2H, H aliphalitique, H tétrahydroisoquinoline); 2.4-2.3 (4s, 3H, **CH$_3$**-pyrrole) ; 1.5, 0.95, 0.75 (4 d, 3H, **CH$_3$**-THIQ) ; 0.85 (large s, 9H, Si(CH$_3$)$_2$(**CH**(**CH$_3$**)$_2$) ; 0.15 (m, 6H, Si(**CH$_3$**)$_2$(CH(CH$_3$)$_2$)

IR : ν : -OH : 3346 cm^{-1} acide carboxylique ; ν : >C=O : 1621 cm^{-1}

<u>Stade C</u> : 1-(2-Hydroxyéthyl)-N-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide

La fonction phénol du composé du Stade B est déprotégée suivant le procédé du Stade D de l'Exemple 1.

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=68.23:68.12; %H=5.57:5.29; %N=11.05:10.79

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{36}H_{36}N_5O_6$

$[M+H]^+$ calculé : 634.2662

$[M+H]^+$ mesuré : 634.2660

Exemple 24. **Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-5-(5-méthoxy-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=65.86:64.47; %H=6.09:5.88; %N=11.82:11.45; %Cl-=4.98:6.7

Exemple 25. **Chlorhydrate de 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=63.77:62.83; %H=5.63:5.83; %N=11.74:11.29; %Cl-=4.95:5.42

Exemple 26. **Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-1-[2-(méthylamino)éthyl]-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

On procède selon les Stades A, B et C du procédé de l'Exemple 30 en remplaçant l'azoture de sodium utilisé au Stade B par la méthylamine. Après purification sur gel de silice (gradient CH_2Cl_2/MeOH/NH_3), le dérivé obtenu 0,3 g (0,46 mmol) est solubilisé dans 5 mL de méthanol anhydre, et on ajoute, goutte à goutte, 0,464 mL (0,47 mmol) d'une solution d'éther chlorhydrique 1M. L'ensemble est agité pendant 0,5 h à température ambiante. Le précipité ainsi obtenu est filtré et séché, puis solubilisé dans un mélange CH_3CN/H_2O avant d'être lyophilisé à basse température. On obtient le produit attendu sous la forme d'un solide.

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=65.05:64.64; %H=5.75:5.43; %N=12.3:12.3; %Cl-=5.19:5.39

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{37}H_{38}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 647.2903

$[M+H]^+$ mesuré : 647.2922

Exemple 27. **Chlorhydrate de 1-[2-(diméthylamino)éthyl]-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

On procède selon le procédé de l'Exemple 26 en remplaçant la méthylamine au Stade B par la diméthylamine.

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=65.46:65.07; %H=5.93:5.87; %N=12.05:12.06; %Cl-=5.08:5.55

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{38}H_{40}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 661.3060

$[M+H]^+$ mesuré : 661.3045

Exemple 28. **Chlorhydrate de 5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=66.99:66.88; %H=5.14:5.28; %N=8.93:8.87; %Cl-=5.65:4.98

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{35}H_{32}ClN_4O_3$

$[M+H]^+$ calculé : 591.2157

$[M+H]^+$ mesuré : 591.2178

Exemple 29. **Chlorhydrate de 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-{[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Stade A: 5-(5-Chloro-2-{[(3S)-3-(hydroxyméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrole-3-carboxylate de méthyle

A une solution de 4,9 g du composé de la Préparation 1 dans un mélange de 40 mL de diméthylformamide et 40 mL de tétrahydrofurane sont ajoutés 2,73 g (1,1 équivalent) de (3*S*)-3-hydroxyméthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline, 7,95 mL de diisopropyléthylamine, et 9,84 g (1,7 équivalent) de HATU. Après 2 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est mis à sec, repris dans l'acétate d'éthyle, puis lavé avec une solution aqueuse d'acide citrique à 10% et de l'eau. Les phases aqueuses réunies sont extraites à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques ainsi obtenues sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/éthanol 98/2 à 96/4) pour conduire au composé du titre.

RMN^{1}H : 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 large, 1H, pyrrole) ; 4,9-3,8 (6 d, 2H, NCH_2 THIQ) ; 4,85-3,6 (m , 1H, NCH THIQ) ; 4,2-4,0 (m, 2H, OCH_2 ester), 3,45-3,2 (3s, 3H, N-CH_3) ; 3,35-3,0 (3m, 2H, HO**CH_2**); 3,0-2,0 (m, 2H, THIQ); 2,5-2,1 (m, 3H, CH_3 pyrrole); 1,25-1,1 (m, 3H, CH_3 ester)

IR : ν -OH : 3388 cm^{-1}, ν >C=O : 1693 cm^{-1} (ester conjugué), ν >C=O : 1620 cm^{-1} (amide)

<u>Stade B</u>: 5-(5-Chloro-2-{[(3S)-3-{[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrole-3-carboxylate de méthyle

Une solution de 1,7 g (3,2 mmol) du composé obtenu au stade précédent dans 20 mL de diméthylformamide est additionnée, goutte à goutte à 0°C, sur une suspension de 0,280 g d''hydrure de sodium à 60% dans l'huile (2,2 équivalents) dans 10 mL de diméthylformamide. Après 5 min d'agitation à température ambiante, une suspension de 0,68 g de bromhydrate de 4-(2-bromoéthyl)morpholine (1,1 équivalent) est ajoutée au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 45 min. Puis, on ajoute, en deux étapes sur 20 h, 2,2 équivalents de bromhydrate de 4-(2-bromoéthyl)morpholine, puis 3 équivalents d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile. Le milieu réactionnel est alors versé sur un mélange de chlorure d'ammonium aqueux à 10% et d'acétate d'éthyle. La phase organique résultante est lavée successivement avec de l'eau, puis avec une solution saturée de LiCl et une solution saturée de NaCl. Elle est ensuite

séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/éthanol 97/3 à 93/7) pour fournir le produit attendu.

RMN^{1}H : 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 large, 1H, pyrrole) ; 5,25-3,8 (m, 2H, NCH_2 THIQ) ; 5,05-3,75 (m , 1H, NCH THIQ) ; 4,2-4,0 (m, 2H, OCH_2 ester), 3,5-3,25 (m, 3H, N-CH_3) ; 3,6-2,75 (m, 8H, OCH_2 morpholinoéthoxyméthyl); 2,95-2,05 (m, 2H, THIQ); 2,55-2,15 (m, 6H, NCH_2 morpholinoéthoxyméthyl); 2,55-2,05 (m, 3H, CH_3 pyrrole), 1,25-1,1 (m, 3H, CH_3 ester)
IR : ν >C=O : 1694 cm^{-1} (ester conjugué), ν >C=O : 1629 cm^{-1} (amide)

Stade C: ***Acide 5-(5-Chloro-2-{[(3S)-3-{[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrole-3-carboxylique***
A une solution de 1,46 g du composé du stade précédent dans 5 mL de dioxane sont ajoutés 5 mL d'une solution aqueuse de LiOH 1 M. L'ensemble est chauffé dans un appareil à micro-ondes (100 W) à 100°C pendant 2 h. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau, puis extrait à l'éther éthylique. La phase éthérée est extraite de nouveau avec 10 mL d'eau. Les phases aqueuses sont acidifiées à pH 5-6 par ajout de chlorure d'ammonium, puis extraites 2 fois avec du dichlorométhane. La phase dans le dichlorométhane est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une meringue.

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 11,4 (s large, 1H, CO_2H), 7,6-7,3 (m, 3H, Cl-Ph) ; 7,2-6,8 (m, 4H, Ar(THIQ) ; 6,5-6,2 (4s larges, 1H, pyrrole) ; 5,25-3,75 (m, 2H, NCH_2 THIQ) ; 5,05-3,7 (3m , 1H, NCH THIQ) ; 3,5-3,2 (3s, 3H, N-CH_3) ; 3,6-2,7 (m, 8H, OCH_2 morpholinoéthoxyméthyl); 2,5-2,2 (m, 6H, NCH_2 morpholinoéthoxyméthyl); 3,0-2,0 (m, 2H, THIQ), 2,5-2,0 (3s, 3H, CH_3 pyrrole)
IR : ν -OH : 3300-2200 cm^{-1}, ν >C=O : 1697-1662 cm^{-1} (bande dédoublée, acide carboxylique), ν >C=O : 1628 cm^{-1} (amide)

Stade D *: N-(4-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-5-(5-chloro-2-{[(3S)-3-{[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-1,2-diméthyl-N-phényl-1H-pyrrole-3-carboxamide*

L'acide obtenu au Stade C (1,48 g) est mis en suspension dans 15 mL de 1,2-dichloroéthane. On y ajoute 1,1 équivalent de 1-chloro-*N,N*,2-triméthylpropènylamine. Après 1 h d'agitation à température ambiante, sont ajoutés 15 mL de toluène et 1,05 équivalent du composé la Préparation 1''. Le milieu réactionnel est chauffé pendant 14 h à 110°C, puis mis à sec. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/éthanol 95/5) pour conduire au produit attendu.

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7,55-7,25 (m, 3H, Cl-Ph) ; 7,25-6,6 (m, 9H, Ar(THIQ)+phényl) ; 6,8-6,5 (m, 2H, phénoxy) ; 7,0-6,6 (m, 2H, phénoxy) ; 5,7-5,05 (4s larges, 1H, pyrrole) ; 5,2-3,6 (8d, 2H, THIQ) ; 5,05-3,6 (4m, 1H, NCH THIQ), 3,6-2,9 (m, 8H, aliphatiques morpholinoéthoxyméthyl); 3,4-3,2 (3s larges, 3H, N-CH_3); 3,0-2,1 (m, 2H, THIQ), 2,35 (m, 2H, NCH_2 morpholinoéthoxyméthyl); 2,4-2,2 (m, 4H, NCH_2 morpholine); 2,4-2,15 (3s larges, 3H, CH_3 pyrrole);.0,8 (2s larges, 9H, $SiC(CH_3)_3$); 0,1 (4s, 6 H, $SiCH_3$)

IR : ν >C=O : 1635-1595 cm^{-1} (bande dédoublée), ν Si-O : 1117 cm^{-1} , ν Si-C : 837 cm^{-1}

Stade E *: Chlorhydrate de 5-(5-chloro-2-{[(3S)-3-{[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-N-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-N-phényl-1H-pyrrole-3-carboxamide*

A une solution de 0,7 g du composé du Stade D dans 5 mL de méthanol est ajoutée 0,92 mL d'une solution de potasse 1M dans le méthanol. Après 1h10 d'agitation à température ambiante, une solution saturée de bicarbonate de sodium est additionnée. Le produit qui précipite est extrait à l'acétate d'éthyle, puis lavé avec de l'eau et une solution saturée de NaCl. Les phases aqueuses résultantes sont extraites de nouveau à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques ainsi obtenues sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/éthanol/ammoniaque 95/5/0,5) pour fournir 0,536 g du produit du titre, sous sa forme base. Cette dernière est solubilisée dans l'acétonitrile et salifiée à l'aide

d'une solution 1 M d'acide chlorhydrique. Après une étape de lyophilisation, on obtient le produit attendu sous la forme d'un solide.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))
%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)

Exemple 30. Chlorhydrate de 1-(2-aminoéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Stade A* : *2-{3-[(4-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl]-2-méthyl-5-(6-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrrol-1-yl}éthyl méthanesulfonate

Une solution 4,65 g du composé obtenu au Stade B de l'Exemple 23 (6,22 mmol) dans 100 mL de THF anhydre est placée à 0°C. On y ajoute successivement 3,5 mL (12,44 mmol) de triéthylamine, puis, goutte à goutte, 0,722 mL de chlorure de méthane sulfonique (9,33 mmol) en solution dans 20 mL de THF. L'ensemble est ensuite agité à température ambiante pendant 2 h. Le milieu réactionnel est hydrolysé par addition d'une solution saturée de $NaHCO_3$, puis extraite 2 fois avec l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées à sec. On obtient le composé attendu sous la forme d'un solide vitreux.

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7.7-7.45 (s, 1H, H pyrrazole); 7.1-6.9 (s, 1H, H pyrrazole); 7.2-6.4 (m, 8H, H aromatiques); 6.95-6.65 (m, 2H, H aromatiques) ; 6.1 (m, 2H, O**C**$\mathbf{H_2}$O) ; 5.2 , 4.6 (4s, H, H-pyrrole (présence de conformères) ; 4.9, 4.6, 3.9, 3.8 (m, 1H), 5.05-3.75 (m, 1H, H aliphalitique, H tétrahydroisoquinoline); 4.3-4.05 (m, 2H, H aliphatiques, $CH_2\mathbf{CH_2}OSO_2CH_3$) ;4.2-3.95 (m, 2H, H aliphatiques, $\mathbf{CH_2}CH_2OSO_2CH_3$) ; 3.75-2.7 (2s, 3H, $\mathbf{CH_3}$-pyrazole) ; 3.0 (plusieurs s, 3H, $CH_2OSO_2\mathbf{CH_3}$) ; 3.05-2.5 (plusieurs m, 2H, H aliphalitiques, H tétrahydroisoquinoline); 2.45-2.3 (plusieurs s, 3H, $\mathbf{CH_3}$-pyrrole) ; 1.05, 0.75 (plusieurs d, 3H, $\mathbf{CH_3}$-tétraisoquinoline) ; 0.9 (plusieurs s, 9H, $Si(CH_3)_2(\mathbf{CH}(\mathbf{CH_3})_2)$; 0.1 (m, 6H, $Si(\mathbf{CH_3})_2(CH(CH_3)_2)$
IR : ν : >C=O : 1626 cm^{-1}, ν : -SO_2 : 1349 et 1172 cm^{-1}

Stade B : 1-(2-Azidoéthyl)-N-(4-{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide

A une solution de 2 g (2,42 mmol) de composé du Stade A dans 20 mL de DMF anhydre, on ajoute 0,472 g (7,26 mmol) d'azoture de sodium. L'ensemble est agité à 65°C pendant 4h30. Le milieu réactionnel est versé dans une solution saturée de $NaHCO_3$, puis extrait 2 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupées et lavées avec une solution saturée de LiCl, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées à sec. Après purification sur gel de silice (gradient CH_2Cl_2/MeOH/NH_3), on obtient le produit attendu sous la forme d'une mousse.

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 7.65-7.45 (plusieurs s, 1H, H pyrrazole); 7.1-6.9 (plusieurs s, 1H, H pyrrazole); 7.3-6.4 (plusieurs m, 6H, H aromatiques); 7.1-6.9 (plusieurs s, 1H, H aromatiques) ; 6.8, 6.5 (2m, 2H, H aromatiques) ; 6.1 (plusieurs s, 2H, O**CH$_2$**O) ; 5.25- 4.65 (plusieurs s, 1H, H-pyrrole (présence de conformères) ; 4.9, 4.6,3.8 (plusieurs m, 1H) ; 5.05-3.7 (plusieurs m, 4H, H aliphatiques, H-THIQ + **CH$_2$**CH_2N_3) ; 3.7 (plusieurs s, 3H, H **CH$_3$**-pyrazole) ; 3.5-3.25 (m, 2H, CH_2**CH$_2$**N_3) ; 3.1-2.4 (plusieurs m, 3H, **CH$_3$**-pyrrole) ; 2.45-2.3 (plusieurs s, 3H, **CH$_3$**-pyrrole) ; 1.0-0.75 (plusieurs d, 3H, **CH$_3$**-THIQ) ; 0.9 (plusieurs s, 9H, $Si(CH_3)_2$(**CH(CH$_3$)$_2$**) ; 0.1 (plusieurs s, 6H, Si(**CH$_3$**)$_2$($CH(CH_3)_2$)

IR : : ν :-N=N=N : 2100 cm^{-1}, ν : >C=O : 1630 cm^{-1}, ν : -Si-O- : 1035 cm^{-1}

Stade C : 1-(2-Azidoéthyl)-N-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide

A une solution de 1,12 g du composé obtenu au Stade B (14,49 mmol) dans 5 mL de méthanol, on ajoute, goutte à goutte, 7,24 mL d'une solution méthanolique 1 M d'hydroxyde de potassium (72,45 mmol). L'ensemble est agité à température ambiante pendant 3h. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec, repris avec du dichlorométhane, hydrolysé avec une solution saturée de $NaHCO_3$, puis extrait 2 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont alors regroupées, lavées avec de l'eau,

séchées sur $MgSO_4$ et concentrées à sec. On obtient le produit attendu sous la forme d'une mousse, utilisée directement pour l'étape suivante.

RMN^{1}H : δ (500 MHz ; dmso-d6 ; 300K) : 9.60((s, 1H, CH_2CH_2**OH**) ; 7.65-7.45 (plusieurs s, 1H, H pyrrazole); 7.1-6.9 (plusieurs s, 1H, H pyrrazole); 7.3-6.4 (plusieurs m, 6H, H aromatiques); 7.1-6.9 (plusieurs s, 1H, H aromatiques) ; 6.8, 6.5 (2m, 2H, H aromatiques) ; 6.15 (plusieurs s, 2H, O**CH$_2$**O) ; 5.35- 4.8 (plusieurs s, 1H, H-pyrrole (présence de conformères) ; 4.9, 4.6,3.8 (plusieurs m, 1H, H aliphatique, H tétraisoquinoline) ; 3.7 (plusieurs s, 3H, H **CH$_3$**-pyrazole) ; 3.5-3.25 (m, 2H, CH_2**CH$_2$**N_3) ; 3.1-2.4 (plusieurs m, 3H, **CH$_3$**-pyrrole) ; 2.45-2.3 (plusieurs s, 3H, H THIQ) ; 2.45-2.3 (plusieurs s, 3H, **CH$_3$**-pyrrole) ; 1.0-0.75 (plusieurs d, 3H, **CH$_3$**-THIQ)

IR : ν :-OH : 3171 cm^{-1}, ν :-N=N=N : 2100 cm^{-1}, ν : >C=O : 1617 cm^{-1}

Stade D : Chlorhydrate de 1-(2-aminoéthyl)-N-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide

A une solution de 1,27 g du composé obtenu au stade précédent (1.93 mmol) dans 15 mL d'éthanol anhydre, on ajoute 0,154 g de Pd/C 10%. L'ensemble est dégazé pendant 0,5 h. Il est ensuite agité pendant 12 h à température ambiante sous pression d'hydrogène (1,5 bar). Le milieu réactionnel est ensuite filtré puis concentré à sec. Après purification par chromatographie sur gel de silice (gradient CH_2Cl_2/ MeOH / NH_3), on obtient un résidu huileux. Ce dernier est une mis en solution dans 10 mL d'éthanol anhydre, puis salifié par l'addition de deux équivalents molaires d'une solution éthanolique 1N d'acide chlorhydrique. Le produit est ensuite mis à sec avant d'être solubilisé dans le minimum d'un mélange d'eau et d'acétonitrile. Après une étape de lyophilisation à basse température, on obtient le produit attendu sous la forme d'un solide.

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=64.62:63.84; %H=5.57:5.55; %N=12.56:12.36; %Cl-=5.3:5.56

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{36}H_{36}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 633.2820

$[M+H]^+$ mesuré : 633.2808

Exemple 31. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-5-(5-méthoxy-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=71.29:70.17; %H=5.98:5.98; %N=11.88:11.49

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{35}H_{36}N_5O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 590.2762

$[M+H]^+$ mesuré : 590.2778

Exemple 32. **(4-{4-[(4-Hydroxyphényl)(méthyl)carbamoyl]-1,5-diméthyl-1*H*-pyrrol-2-yl}-3-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}benzyl)carbamate de phényle**

Stade A : ***N-(4-Benzyloxyphényl)-N,1,2-triméthyl-pyrrole-3-carboxamide***

Le procédé est analogue à celui décrit au Stade A de l'Exemple 45.

Stade B : ***[4-(4-{[4-(benzyloxy)phényl](méthyl)carbamoyl}-1,5-diméthyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}benzyl]carbamate de tert-butyle***

Le composé de la Préparation II (1,5 g ; 2,96 mmol) et le composé du Stade A (1,16 g ; 3,44 mmol) ont été dissous dans du diméthylacétamide (25 mL), puis de l'azote a été mis à barboter dans la solution pendant 5 minutes. De l'acétate de potassium (0,586 g ; 5,92 mmol) et du dichlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II) (0,2 g ; 0,295 mmol) ont été ajoutés au mélange qui a ensuite été chauffé jusqu'à 100 °C et, après 20 minutes d'agitation, de l'eau (10 µL) a été ajoutée. L'agitation à 100 °C sous une atmosphère d'azote a été poursuivie pendant 2 heures supplémentaires. Le mélange réactionnel a été laissé à refroidir jusqu'à température ambiante, puis évaporé jusqu'à un volume de 15 mL.

Le mélange résultant a été filtré sur une courte colonne de célite, puis purifié par CLHP préparative (H_2O-TFA/acétonitrile ; élution en gradient). Le pH des fractions appropriées a été ajusté à 7 avec du $NaHCO_3$, puis l'acétonitrile a été éliminé sous pression réduite. Le résidu aqueux a été extrait avec du DCM. La phase organique a été lavée avec de la saumure, séchée sur Na_2SO_4 et évaporée à sec pour conduire au composé du titre.

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule empirique : $C_{40}H_{41}N_5O_4$
$[M+H]^+$ calculé : 713,3705
$[M+H]^+$ mesuré : 713,3709

Stade C : ***Chlorhydrate de 5-[4-(aminométhyl)-2-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl]-N-[4-(benzyloxy)phényl]-N,1,2-triméthyl-1H-pyrrole-3-carboxamide***

Le composé du stade précédent (1,18 g, 1,66 mmol) a été dissous / mis en suspension dans de l'HCl à 4 M dans le dioxanne (20 mL). Le mélange hétérogène a été laissé sous agitation pendant 30 minutes à température ambiante, puis évaporé à sec pour donner 1,19 g du composé du titre qui a été utilisé dans l'étape suivante sans purification.

Stade D : ***(4-{4-[(4-Hydroxyphényl)(méthyl)carbamoyl]-1,5-diméthyl-1H-pyrrol-2-yl}-3-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}benzyl)carbamate de phényle***

Le composé du titre est obtenu à partir du composé du stade précédent selon le procédé du Stade D de l'Exemple 45.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))
%C=72.83(72.88);%H=6.01(5.96);%N=8.02(8.72)

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{39}H_{38}N_4O_5$
$[M+H]^+$ calculé : 643.2922
$[M+H]^+$ mesuré : 643.2916

Exemple 33. Chlorhydrate de 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-

dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))
%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)

Exemple 34. **Chlorhydrate de 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(3-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))
%C=65.61(65.84);%H=5.09(5.39);%N=7.76(7.68);%Cl-=4.83(4.86)

Exemple 35. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-*N*,1,2-triméthyl-5-(2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-4-{[(phénoxyacetyl)amino]méthyl}phényl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 32 en utilisant au Stade D le chlorure de 2-phénoxyacétyle comme agent acylant.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))
%C=72.53(73.15);%H=5.76(6.14);%N=8.31(8.53)

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{40}H_{40}N_4O_5$
$[M+H]^+$ calculé : 657.3079
$[M+H]^+$ mesuré : 657.3061

Exemple 36. **5-(4-{[(Éthylcarbamoyl)amino]méthyl}-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*,1,2-triméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 32 en utilisant au Stade D l'isocyanate d'éthyle comme agent acylant.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=70.88(70.8);%H=6.02(6.62);%N=11.17(11.8)

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{35}H_{39}N_5O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 594.3100

$[M+H]^+$ mesuré : 594.3083

Exemple 37. 5-(4-{[(Benzylcarbamoyl)amino]méthyl}-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*,1,2-triméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 32 en utilisant au Stade D l'isocyanate de benzyle comme agent acylant.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=73.21(73.26);%H=5.98(6.3);%N=10.23(10.68)

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{40}H_{41}N_5O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 656.3239

$[M+H]^+$ mesuré : 656.3256

Exemple 38. 5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-(hydroxyméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=70.97(71.34);%H=5.2(5.32);%N=6.96(6.93)

Exemple 39. *N*-(4-Hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))
%C=69.81(69.64);%H=5.6(5.51);%N=11.55(11.6)

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{35}H_{34}N_5O_5$
$[M+H]^+$ calculé : 604.2554
$[M+H]^+$ mesuré : 604.2565

Exemple 40. (3-{4-[(4-Hydroxyphényl)(méthyl)carbamoyl]-1,5-diméthyl-1*H*-pyrrol-2-yl}-4-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}benzyl)carbamate de phényle

Stade A : N-(4-Benzyloxyphényl)-N,1,2-triméthyl-pyrrole-3-carboxamide
Le procédé est analogue à celui décrit au Stade A de l'Exemple 45.

Stade B : Chlorhydrate de 5-[5-(aminométhyl)-2-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl]-N-[4-(benzyloxy)phényl]-N,1,2-triméthyl-1H-pyrrole-3-carboxamide
Le composé de la Préparation III (1,84 g ; 3,99 mmol) et le composé du Stade A (1,60 g ; 4,48 mmol) ont été dissous dans du diméthylacétamide (20 mL), puis de l'azote a été mis à barboter dans la solution pendant 5 minutes. De l'acétate de potassium (0,78 g ; 7,48 mmol) et du dichlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II) (0,28 g ; 0,4 mmol) ont été ajoutés au mélange qui a ensuite été chauffé jusqu'à 105 °C et, après 10 minutes d'agitation, de l'eau (11 µL) a été ajoutée. L'agitation à 105 °C sous une atmosphère d'azote a été poursuivie pendant 6 heures supplémentaires. Le mélange réactionnel a été laissé à refroidir jusqu'à température ambiante, le mélange résultant a été filtré sur une courte colonne de célite puis purifié par CLHP préparative (H_2O-TFA/acétonitrile ; élution en gradient). Le pH des fractions appropriées a été ajusté à 7 avec du $NaHCO_3$, puis l'acétonitrile a été éliminé sous pression réduite. Le solide précipité a été retiré par filtration puis séché (5 mbar, 45 °C, 16 heures) pour former le [3-(4-{[4-(benzyloxy)phényl](méthyl)carbamoyl}-1,5-diméthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-4-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}benzyl]carbamate de *tert*-butyle qui a été dissous / mis en suspension dans de l'HCl 4 M dans le dioxanne (35 mL). Le mélange

hétérogène a été laissé sous agitation pendant 30 minutes à température ambiante, puis évaporé à sec pour conduire au composé du titre qui a été utilisé dans l'étape suivante sans purification.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule empirique : $C_{39}H_{40}N_4O_3$

$[M+H]^+$ calculé : 613,3180

$[M+H]^+$ mesuré : 613,3194

IR: ν : N-H+: 2854 cm^{-1}; >C=O: 1621 cm^{-1}; C-O-C: 1234, 1120, 1011 cm^{-1}

Stade C : (3-{4-[(4-Hydroxyphényl)(méthyl)carbamoyl]-1,5-diméthyl-1H-pyrrol-2-yl}-4-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}benzyl)carbamate de phényle

Le composé du titre est obtenu à partir du composé du stade précédent selon le procédé du Stade D de l'Exemple 45.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=73.2(72.88);%H=5.83(5.96);%N=8.13(8.72)

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{39}H_{38}N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 643.2922

$[M+H]^+$ mesuré : 643.2902

Exemple 41. *N*-(3-Fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=71.44(71.95);%H=4.95(5.22);%N=6.8(6.8)

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{37}H_{33}FN_3O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 618.2399

$[M+H]^+$ mesuré : 618.2392

Exemple 42. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=71.32(71.65);%H=5.17(5.4);%N=10.67(10.71)

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{39}H_{36}N_5O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 654.2711

$[M+H]^+$ mesuré : 654.2710

Exemple 43. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=73.9(74.11);%H=5.16(5.55);%N=6.81(7.01)

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{37}H_{34}N_3O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 600.2493

$[M+H]^+$ mesuré : 600.2495

Exemple 44. **Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=66.41(66.62);%H=5.08(5.59);%N=10.85(10.84);%Cl-=4.68(4.57)

Exemple 45. [2-(3-{4-[(4-Hydroxyphényl)(méthyl)carbamoyl]-1,5-diméthyl-1*H*-pyrrol-2-yl}-4-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)éthyl]carbamate de phényle

Stade A : N-(4-Benzyloxyphényl)-N,1,2-triméthyl-pyrrole-3-carboxamide

A une suspension d'acide 1,2-diméthylpyrrole-3-carboxylique (2,085 g ; 15 mmol) dans le 1,2-dichloroéthane (40 mL), de la 1-chloro-*N,N*,2-triméthyl-prop-1-èn-1-amine (2,37 mL ; 17,9 mmol) a été ajoutée, et la solution formée a été laissée sous agitation pendant 1 heure. A cette solution, une solution glacée de 4-benzyloxy-*N*-méthyl-aniline (3,73 g ;15 mmol) et de *N*-éthyl-*N*-isopropyl-propan-2-amine (7,75 mL ; 45 mmol) dans le 1,2-dichloroéthane (40 mL) a été ajoutée goutte-à-goutte. Le mélange réactionnel a été laissé sous agitation à température ambiante pendant 1 heure, puis il a été dilué avec du dichlorométhane (250 mL) et lavé avec de l'eau (2 x 30 mL), séché sur Na_2SO_4 et évaporé. Le produit brut a été trituré avec du diéthyléther et le solide formé a été filtré pour conduire au composé du titre.

IR: ν : >C=O: 1616 cm^{-1}; amide: 1508 cm^{-1}; C-O-C: 1230, 1172, 1009 cm^{-1}

Stade B : {2-[3-(4-{[4-(Benzyloxy)phényl](méthyl)carbamoyl}-1,5-diméthyl-1H-pyrrol-2-yl)-4-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl]éthyl}carbamate de tert-butyle

Le composé de la Préparation I (0,869 g ; 1,67 mmol) et le composé du Stade A (0,558 g ; 1,67 mmol) ont été dissous dans du diméthylacétamide (8 mL), puis de l'azote a été mis à barboter dans la solution pendant 5 minutes. De l'acétate de potassium (0,33 g ; 3,34 mmol) et du dichlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II) (0,117 g ; 0,167 mmol) ont été ajoutés au mélange qui a ensuite été chauffé jusqu'à 140 °C et, après 10 minutes d'agitation, de l'eau (80 µL) a été ajoutée. L'agitation à 140 °C sous une atmosphère d'azote a été poursuivie pendant 16 heures supplémentaires. Le mélange réactionnel a été laissé à refroidir jusqu'à température ambiante, puis évaporé. Le résidu a été partagé entre du dichlorométhane (100 mL) et de l'eau (20 mL). La phase organique a été lavée avec de l'eau (20 mL), séchée sur Na_2SO_4 et évaporée. Le résidu a été purifié par

CLHP préparative (H_2O-TFA/acétonitrile ; élution en gradient). Le pH des fractions appropriées a été ajusté à 12 au moyen d'une solution aqueuse de NaOH, puis l'acétonitrile a été éliminé sous pression réduite. Le résidu aqueux a été extrait avec du dichlorométhane (2 x 100 mL). La phase organique a été séchée sur Na_2SO_4 et évaporée à sec pour conduire au composé du titre.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute: $C_{45}H_{50}N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculé: 727.3861

$[M+H]^+$ mesuré: 727.3852

IR: ν : >C=O: 1705, 1618 cm^{-1}; amide: 1509 cm^{-1}; C-O-C: 1242, 1166, 1012 cm^{-1}

Stade C : ***Chlorhydrate de 5-[5-(2-aminoéthyl)-2-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl]-N-[4-(benzyloxy)phényl]-N,1,2-triméthyl-1H-pyrrole-3-carboxamide***

Le composé du Stade B (0,35 g ; 0,48 mmol) a été dissous / mis en suspension dans de l'acide chlorhydrique à 4 M dans le dioxanne (3 mL). Le mélange hétérogène a été laissé sous agitation pendant 30 minutes à température ambiante, puis évaporé à sec pour donner conduire au composé du titre qui a été utilisé dans l'étape suivante sans aucune purification.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute: $C_{40}H_{42}N_4O_3$

$[M+H]^+$ calculé: 627.3337

$[M+H]^+$ mesuré: 627.3309

IR: ν : C-H: 2931 cm^{-1}; >C=O: 1608 cm^{-1}; amide: 1508 cm^{-1}; C-O-C: 1233, 1012 cm^{-1}

Stade D : ***2-(3-{4-[(4-Hydroxyphényl)(méthyl)carbamoyl]-1,5-diméthyl-1H-pyrrol-2-yl}-4-{[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)éthyl]carbamate de phényle***

Le composé du Stade C (0,10 g ; 0,15 mmol) est dans le dichlorométhane. On y ajoute du carbonochloridate de phényle (0,027 g ; 0,17 mmol) et de la diisopropyléthylamine (0,097 g, 0,75 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Après dilution dans le dichlorométhane (100 mL), la phase organique phase est lavée avec de l'eau (20 mL), évaporée et concentrée. Le résidu est ensuite dissous dans l'éthanol et un catalyseur Pd/C est ajouté (10 mg). Le milieu réactionnel est hydrogéné à pression atmosphérique à température ambiante. Lorsque la réaction est terminée, le catalyseur est éliminé par filtration, le filtrat est concentré et le produit brut est purifié par flash chromatographie flash sur gel de silice (dichlorométhane / méthanol, gradient 1-10%) pour conduire au produit du titre.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))
%C=72.36(73.15);%H=6.15(6.14);%N=8.14(8.53)

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{40}H_{40}N_4O_5$
$[M+H]^+$ calculé : 657.3077
$[M+H]^+$ mesuré : 657.3062

Exemple 46. *N*-(4-Hydroxyphényl)-*N*,1,2-triméthyl-5-(2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-5-{2-[(phénoxyacetyl)amino]éthyl}phényl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 45 en utilisant au Stade D le chlorure de 2-phénoxyacétyle comme agent acylant.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))
%C=72.74(73.41);%H=6.38(6.31);%N=7.65(8.35)

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{41}H_{42}N_4O_5$
$[M+H]^+$ calculé : 671.3235
$[M+H]^+$ mesuré : 671.3226

Exemple 47. **Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=64.25(64.59);%H=5.4(5.7);%N=11.41(11.59);%Cl-=4.93(4.89)

Exemple 48. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-*N*-(2-méthoxypyrimidin-5-yl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=68.07(68.45);%H=5(5.27);%N=10.74(11.09)

Exemple 49. **Bischlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Stade A : N-(4-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1,2-diméthyl-N-(1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide

Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1 en utilisant l'acide de la Préparation 11 et la (3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline (voir Préparation 3') au Stade A, ainsi que le composé de la Préparation 13'' au Stade C.

Stade B : Bischlorhydrate de N-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-N-(1-méthyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide

A une solution de 0,21 g (0,2 mmol) du composé du Stade A dans 3 mL d'acide acétique sont ajoutés 85 mg de cyanoborohydrure de sodium (5 équivalents). Le milieu réactionnel est agité pendant 3 h à température ambiante, puis pendant une nuit à 50°C. On ajoute ensuite 2,6 équivalents de cyanoborohydrure de sodium et le milieu réactionnel est chauffé

à 50°C pendant 3 h. L'opération est réitérée une deuxième fois (ajout de 2,6 équivalents de cyanoborohydrure de sodium, puis chauffage à 50°C pendant 3 h). Après coévaporation de l'acide acétique en présence de toluène, le résidu est repris dans 3 mL de méthanol. Le pH de la solution est ajusté à 12 à l'aide d'une solution méthanolique de potasse 1M. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur une solution saturée de bicarbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. La phase organique résultante est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur Na_2SO_4, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/éthanol/ammoniaque 94/6/0,6) puis sur colonne RP18 Lichroprep (eau/acétonitrile/acide trifluoroacétique). Après évaporation de l'acétonitrile, le produit est neutralisé du bicarbonate de sodium. Il est ensuite extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est solubilisé dans l'acétonitrile et salifié avec une solution 1M d'acide chlorhydrique. Après lyophilisation, le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{43}H_{44}N_6O_6$

$[M+H]^+$ calculé : 741.3395

$[M+H]^+$ mesuré : 741.3400

<u>Exemple 50.</u> Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(2-méthoxypyrimidin-5-yl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{40}H_{40}N_6O_7$

$[M+H]^+$ calculé : 717.3031

$[M+H]^+$ mesuré : 717.3031

<u>Exemple 51.</u> 5-(5-{[(Benzylcarbamoyl)amino]méthyl}-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*,1,2-triméthyl-

1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 40 en utilisant au Stade C l'isocyanate de benzyle comme agent acylant.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=73.39(73.26);%H=6.16(6.3);%N=10.08(10.68)

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{40}H_{41}N_5O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 656.3239

$[M+H]^+$ mesuré : 656.3226

Exemple 52. **5-(5-{[(Éthylcarbamoyl)amino]méthyl}-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*,1,2-triméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 40 en utilisant au Stade C l'isocyanate d'éthyle comme agent acylant.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=71.4(70.8);%H=6.41(6.62);%N=11.24(11.8)

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{35}H_{39}N_5O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 594.3082

$[M+H]^+$ mesuré : 594.3069

Exemple 53. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-*N*,1,2-triméthyl-5-(2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-5-{[(phénoxyacetyl)amino]méthyl}phényl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 40 en utilisant au Stade C le chlorure de 2-phénoxyacétyle comme agent acylant.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=72.32(73.15);%H=6.21(6.14);%N=7.84(8.53)

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{40}H_{40}N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 657.3079

$[M+H]^+$ mesuré : 657.3105

Exemple 54. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-5-{[(phénoxyacetyl)amino]méthyl}phényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=73.87(73.04);%H=5.47(5.74);%N=10.26(10.87)

Exemple 55. **5-(5-[2-({[2-(4-Fluorophényl)éthyl]sulfonyl}amino)éthyl]-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*,1,2-triméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 45 en utilisant au Stade D le chlorure de 2-(4-fluorophényl)éthanesulfonyle comme agent acylant.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=67.42(68.12);%H=5.76(6);%N=7.27(7.75);S=3.68(4.44)

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{41}H_{43}FN_4O_5S$

$[M+H]^+$ calculé : 723.3018

$[M+H]^+$ mesuré : 723.3011

Exemple 56. **5-(5-{2-[(Benzylcarbamoyl)amino]éthyl}-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*,1,2-triméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 45 en utilisant au Stade D l'isocyanate de benzyle comme agent acylant.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))
%C=71.14(73.52);%H=6.47(6.47);%N=9.42(10.46)

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{41}H_{43}N_5O_4$
$[M+H]^+$ calculé : 670.3395
$[M+H]^+$ mesuré : 670.3390

Exemple 57. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-*N*,1,2-triméthyl-5-(2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-5-{2-[(phénylacetyl)amino]éthyl}phényl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**
Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 45 en utilisant au Stade D le chlorure de phénylacétyle comme agent acylant.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))
%C=75.46(75.21);%H=6.11(6.46);%N=8.31(8.56)

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{41}H_{42}N_4O_4$
$[M+H]^+$ calculé : 655.3286
$[M+H]^+$ mesuré : 655.3285

Exemple 58. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-*N*,1,2-triméthyl-5-(2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-5-{2-[(phénylcarbamoyl)amino]éthyl}phényl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**
Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 45 en utilisant au Stade D l'isocyanate de phényle comme agent acylant.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))
%C=71.25(73.26);%H=6.12(6.3);%N=9.61(10.68)

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{40}H_{41}N_5O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 656.3239

$[M+H]^+$ mesuré : 656.3226

Exemple 59. 5-(4-[({[2-(4-Fluorophényl)éthyl]sulfonyl}amino)méthyl]-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*,1,2-triméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 32 en utilisant au Stade D le chlorure de 2-(4-fluorophényl)éthanesulfonyle comme agent de sulfonylation.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%H=5.19(5.83);%N=7.28(7.9);S=4.45(4.52);%C=66.17(67.78)

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{40}H_{41}FN_4O_5S$

$[M+H]^+$ calculé : 709.2866

$[M+H]^+$ mesuré : 709.2866

Exemple 60. Chlorhydrate de 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-{[2-(diméthylamino) éthoxy]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxy phényl)-1,2-diméthyl-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

On utilise le procédé de l'Exemple 29 en remplaçant d'une part le bromhydrate de 4-(2-bromoéthyl)morpholine utilisé au Stade B par le chlorhydrate de 2-chloroéthyldiméthylamine, et en ajoutant d'autre part une quantité catalytique d'iodure de tétrabutylammonium.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{40}H_{41}ClN_4O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 677.2890

$[M+H]^+$ mesuré : 677.2887

Exemple 61. Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(pyridin-

4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{36}H_{32}N_4O_5$
$[M+H]^+$ calculé : 601.2445
$[M+H]^+$ mesuré : 601.2424

Exemple 62. **5-(5-Fluoro-4-méthoxy-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))
%C=68.99(69.18);%H=5.89(5.64);%N=11.35(11.52)

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{35}H_{34}FN_5O_4$
$[M+H]^+$ calculé : 608.2668
$[M+H]^+$ mesuré : 608.2640

Exemple 63. **5-(5-Chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))
%C=70.48(70.85);%H=5.67(5.32);%N=11.2(10.87)

Masse haute résolution (ESI+) :
Formule brute : $C_{38}H_{34}ClN_5O_3$
$[M+H]^+$ calculé : 666.2242
$[M+H]^+$ mesuré : 666.2235

Exemple 64. **Chlorhydrate de *N*,1,2-triméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-**

yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{38}H_{40}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 661.3133

$[M+H]^+$ mesuré : 661.3125

Exemple 65. Chlorhydrate de 1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{43}H_{42}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 723.3289

$[M+H]^+$ mesuré : 723.3287

Exemple 66. (4-{4-[(4-hydroxyphényl)(méthyl)carbamoyl]-1,5-diméthyl-1*H*-pyrrol-2-yl}-3-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}benzyl)carbamate de 4-méthylphényle

Le composé du titre est obtenu selon le procédé de l'Exemple 32 en utilisant au Stade D le 4-méthylphénylcarbonochloridate comme agent acylant.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{40}H_{40}N_4O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 657.3079

$[M+H]^+$ mesuré : 657.3076

Exemple 67. Chlorhydrate de 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=65.69(65.28);%H=5.38(5.77);%N=11.18(12.02);%Cl-=5.61(5.07)

Exemple 68. 5-(5-Fluoro-4-hydroxy-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Une solution de tribromoborane 1N (1,3 équivalent) dans le dichlorométhane est coulée rapidement à température ambiante sur une solution du composé de l'Exemple 62 dans le dichlorométhane. Cette opération est renouvelée 2 fois pour terminer la réaction en 5 h. Le milieu réactionnel est versé sur de l'éthanol anhydre à 5°C. Après 10 min d'agitation, une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ est ajoutée. Le mélange est extrait au dichlorométhane, séché sur Na_2SO_4 et concentré à sec. Le produit brut obtenu est purifié par CLHP préparative (H_2O-TFA/acétonitrile ; élution en gradient). Le pH des fractions appropriées est ajusté à 12 par une solution aqueuse de $NaHCO_3$, puis l'acétonitrile est éliminé sous pression réduite. Le résidu aqueux est extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et évaporée à sec pour conduire au composé du titre.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{34}H_{32}FN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 594.2511

$[M+H]^+$ mesuré : 594.2517

Exemple 69. Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{44}H_{45}N_7O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 752.3555

$[M+H]^+$ mesuré : 752.3552

Exemple 70. Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-[(4-

méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{41}H_{42}N_6O_5$

$[M+H]^+$ calculé : 699.3289

$[M+H]^+$ mesuré : 699.3293

Exemple 71. Chlorhydrate de 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{42}H_{41}ClN_6O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 723.3289

$[M+H]^+$ mesuré : 723.3287

Exemple 72. 5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=68.90(69.17);%H=5.32(5.67);%N=11.40(11.52)

Exemple 73. Bischlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{40}H_{39}N_5O_6$

$[M+H]^+$ calculé : 686.2973

$[M+H]^+$ mesuré : 686.2971

Exemple 74. **Chlorhydrate de 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{39}H_{38}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculé : 676.2685

$[M+H]^+$ mesuré : 676.2684

Exemple 75. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 76. **2-(Difluorométhyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 77. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-2-(méthoxyméthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 78. **2-(2,2-Difluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 79. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 80. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-2-(2-méthoxyéthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 81. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-1-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 82. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-1-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 83. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 84. **2-(Difluorométhyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 85. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-2-(méthoxyméthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 86. **2-(2,2-Difluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 87. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 88. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-2-(2-méthoxyéthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 89. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 90. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-(morpholin-4-ylméthyl)-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 91. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 92. **1-Éthyl-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 93. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-1-(2-méthoxyéthyl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 94. **1-(2-Fluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 95. **1-(2,2-Difluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 96. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 97. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 98. **1-[2-(Diméthylamino)éthyl]-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 99. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-1-{2-[(2-méthoxyéthyl)(méthyl)amino]éthyl}-2-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 100. **5-(5-Fluoro-4-méthoxy-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 101. **5-(4-Fluoro-5-méthoxy-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 102. **5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 103. **5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 104. ***N*-(4-Hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 105. **5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 106. **5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 107. **5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-fluorophényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 108. **5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(5-cyano-1-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 109. **5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(6-cyanopyridin-2-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 110. **5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-cyanopyridin-2-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 111. **5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-cyanopyrimidin-2-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 112. 5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-[2-(diméthylamino)pyridin-4-yl]-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 113. 5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 114. 5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-6-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 115. 5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-[(9a*S*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ylméthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 116. 5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-[(9a*R*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ylméthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 117. 5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-(fluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 118. 5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-(difluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 119. 5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-(trifluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-

yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 120. 5-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-[(3-cyanoazétidin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 121. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(1-éthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 122. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(1-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 123. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-[1-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 124. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-[1-(difluorométhyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 125. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-[1-(2-methoxyéthyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 126. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-[1-(oxetan-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 127. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-

2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-[1-(tétrahydrofuran-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 128. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-[1-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 129. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 130. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-fluorophényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 131. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*,1,2-triméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 132. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-diméthyl-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 133. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 134. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 135. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-

2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 136. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 137. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 138. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 139. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 140. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 141. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 142. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1-éthyl-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 143. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-**

2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1-éthyl-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 144. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1-éthyl-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 145. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-(2-methoxyéthyl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 146. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-(2-methoxyéthyl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 147. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-(2-methoxyéthyl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 148. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1-(2-fluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 149. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1-(2-fluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 150. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1-(2-fluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 151. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-

2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1-(2,2-difluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 152. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1-(2,2-difluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 153. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1-(2,2-difluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 154. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 155. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 156. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 157. **5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 158. **5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 159. **5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-**

yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 160. **5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 161. **5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1-[2-(diméthylamino)éthyl]-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 162. **5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1-[2-(diméthylamino)éthyl]-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 163. **5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1-[2-(diméthylamino)éthyl]-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 164. **5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1-[2-(diméthylamino)éthyl]-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 165. **5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-{2-[(2-methoxyéthyl)(méthyl)amino]éthyl}-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 166. **5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-{2-[(2-methoxyéthyl)(méthyl)amino]éthyl}-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 167. **5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]**

carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-{2-[(2-methoxyéthyl)(méthyl)amino]éthyl}-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 168. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 169. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 170. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 171. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-2-(difluorométhyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 172. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-2-(difluorométhyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 173. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-2-(difluorométhyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 174. **5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-(methoxyméthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 175. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-(methoxyméthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 176. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-(methoxyméthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 177. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 178. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 179. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 180. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-2-(2,2-difluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 181. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-2-(2,2-difluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 182. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-2-(2,2-difluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 183. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-(2-methoxyéthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 184. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-(2-methoxyéthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 185. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-(2-methoxyéthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 186. 5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 187. 5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 188. 5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 189. 5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 190. 5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 191. 5-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 192. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(trifluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 193. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(trifluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 194. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(difluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 195. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(difluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 196. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(fluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 197. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(fluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 198. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-[(9a*S*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ylméthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 199. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-[(9a*S*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ylméthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 200. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-[(9a*R*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ylméthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 201. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-[(9a*R*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ylméthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 202. 5-(2-{[(3*S*)-3-(aminométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-5-chlorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 203. 5-(2-{[(3*S*)-3-(aminométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-5-chlorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 204. 5-(2-{[(3*S*)-3-(aminométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-5-chlorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 205. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-[(3-cyanoazetidin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 206. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-[(3-cyanoazetidin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 207. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 208. 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 209. 5-(5-fluoro-4-methoxy-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 210. 5-(5-fluoro-4-methoxy-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 211. 5-(4-fluoro-5-methoxy-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 212. 5-(4-fluoro-5-methoxy-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 213. *N*-(1-éthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide.

Exemple 214. ***N*-(1-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 215. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-[1-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 216. ***N*-[1-(difluorométhyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 217. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-[1-(2-methoxyéthyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 218. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-[1-(oxetan-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 219. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-[1-(tétrahydrofuran-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 220. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-[1-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 221. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 222. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 223. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-fluorophényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 224. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-fluorophényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 225. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*,1,2-triméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 226. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-diméthyl-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 227. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 228. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 229. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 230. ***N*-(5-cyano-1-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 231. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 232. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 233. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 234. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 235. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 236. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 237. **1-éthyl-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 238. 1-éthyl-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 239. 1-éthyl-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 240. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-(2-methoxyéthyl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 241. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-(2-methoxyéthyl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 242. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-(2-methoxyéthyl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 243. 1-(2-fluoroéthyl)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 244. 1-(2-fluoroéthyl)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 245. 1-(2-fluoroéthyl)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 246. 1-(2,2-difluoroéthyl)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 247. 1-(2,2-difluoroéthyl)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 248. 1-(2,2-difluoroéthyl)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 249. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 250. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 251. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 252. 5-(5-fluoro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 253. 5-(5-fluoro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 254. 5-(5-fluoro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 255. 5-(5-fluoro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 256. 1-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(5-fluoro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 257. 1-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(5-fluoro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 258. 1-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(5-fluoro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 259. 1-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(5-fluoro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 260. 5-(5-fluoro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-{2-[(2-methoxyéthyl)(méthyl)amino]éthyl}-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 261. 5-(5-fluoro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-{2-[(2-methoxyéthyl)(méthyl)amino]éthyl}-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-

5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 262. 5-(5-fluoro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-{2-[(2-methoxyéthyl)(méthyl)amino]éthyl}-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 263. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 264. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 265. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 266. 2-(difluorométhyl)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 267. 2-(difluorométhyl)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 268. 2-(difluorométhyl)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 269. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-

2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-(methoxyméthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 270. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-(methoxyméthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 271. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-(methoxyméthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 272. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 273. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 274. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 275. 2-(2,2-difluoroéthyl)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 276. 2-(2,2-difluoroéthyl)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 277. 2-(2,2-difluoroéthyl)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-

dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 278. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-(2-methoxyéthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 279. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-(2-methoxyéthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 280. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-(2-methoxyéthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 281. 5-(5-fluoro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 282. 5-(5-fluoro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 283. 5-(5-fluoro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 284. 5-(5-fluoro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 285. 5-(5-fluoro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-

yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 286. 5-(5-fluoro-2-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 287. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(trifluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 288. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(trifluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 289. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(trifluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 290. 5-(2-{[(3*S*)-3-(difluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-5-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 291. 5-(2-{[(3*S*)-3-(difluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-5-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 292. 5-(2-{[(3*S*)-3-(difluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-5-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 293. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(fluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-

yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 294. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(fluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 295. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(fluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 296. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(fluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 297. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-[(9a*S*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ylméthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 298. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-[(9a*S*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ylméthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 299. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-[(9a*R*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ylméthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 300. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-[(9a*R*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ylméthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-**

hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 301. **5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-[(9a*R*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ylméthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 302. **5-(2-{[(3*S*)-3-(aminométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-5-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 303. **5-(2-{[(3*S*)-3-(aminométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-5-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 304. **5-(2-{[(3*S*)-3-(aminométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-5-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 305. **5-(2-{[(3*S*)-3-[(3-cyanoazetidin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-5-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 306. **5-(2-{[(3*S*)-3-[(3-cyanoazetidin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-5-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 307. **5-(2-{[(3*S*)-3-[(3-cyanoazetidin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-5-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 308. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 309. 5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 310. *N*-(1-éthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 311. *N*-(1-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 312. *N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-[1-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 313. *N*-[1-(difluorométhyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 314. *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-[1-(2-methoxyéthyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 315. *N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-[1-(oxetan-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 316. ***N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-[1-(tétrahydrofuran-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 317. ***N*-[1-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 318. **1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 319. **1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 320. ***N*-(4-fluorophényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 321. ***N*-(4-fluorophényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 322. ***N*-(4-hydroxyphényl)-*N*,1,2-triméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 323. ***N*-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-**

1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 324. ***N*-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 325. ***N*-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 326. ***N*-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 327. ***N*-(5-cyano-1-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 328. ***N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 329. ***N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 330. ***N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 331. ***N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-**

5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 332. ***N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 333. **1-éthyl-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 334. **1-éthyl-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 335. ***N*-(4-hydroxyphényl)-1-(2-methoxyéthyl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 336. ***N*-(4-hydroxyphényl)-1-(2-methoxyéthyl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 337. **1-(2-fluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 338. 1-(2-fluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 339. 1-(2,2-difluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 340. 1-(2,2-difluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 341. *N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 342. *N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 343. *N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 344. *N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 345. ***N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 346. **1-[2-(diméthylamino)éthyl]-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 347. **1-[2-(diméthylamino)éthyl]-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 348. **1-[2-(diméthylamino)éthyl]-*N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 349. ***N*-(4-hydroxyphényl)-1-{2-[(2-methoxyéthyl)(méthyl)amino]éthyl}-2-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 350. ***N*-(4-hydroxyphényl)-1-{2-[(2-methoxyéthyl)(méthyl)amino]éthyl}-2-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 351. ***N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(trifluorométhyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 352. 2-(difluorométhyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 353. *N*-(4-hydroxyphényl)-2-(methoxyméthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 354. *N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 355. *N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 356. *N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 357. 2-(2,2-difluoroéthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 358. *N*-(4-hydroxyphényl)-2-(2-methoxyéthyl)-1-méthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 359. ***N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 360. ***N*-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-5-(6-{[(3*R*)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 361. ***N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(trifluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 362. ***N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(trifluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 363. ***N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(trifluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 364. **5-(6-{[(3*S*)-3-(difluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 365. **5-(6-{[(3*S*)-3-(difluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 366. **5-(6-{[(3*S*)-3-(difluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-**

yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 367. **5-(6-{[(3*S*)-3-(fluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 368. **5-(6-{[(3*S*)-3-(fluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 369. **5-(6-{[(3*S*)-3-(fluorométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 370. **5-(6-{[(3*S*)-3-[(9a*S*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ylméthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 371. **5-(6-{[(3*S*)-3-[(9a*S*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ylméthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 372. **5-(6-{[(3*S*)-3-[(9a*S*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ylméthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 373. **5-(6-{[(3*S*)-3-[(9a*R*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ylméthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-**

hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 374. **5-(6-{[(3*S*)-3-[(9a*R*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ylméthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 375. **5-(6-{[(3*S*)-3-[(9a*R*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-ylméthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 376. **5-(6-{[(3*S*)-3-(aminométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 377. **5-(6-{[(3*S*)-3-(aminométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 378. **5-(6-{[(3*S*)-3-(aminométhyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 379. **5-(6-{[(3*S*)-3-[(3-cyanoazetidin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 380. **5-(6-{[(3*S*)-3-[(3-cyanoazetidin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide**

Exemple 381. 5-(6-{[(3*S*)-3-[(3-cyanoazetidin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 382. *N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

Exemple 383. *N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Inhibition de Bcl-2 par la technique de polarisation de fluorescence

Les essais de polarisation de fluorescence ont été réalisés en microplaques (384 puits). La protéine Bcl-2, à la concentration finale de $2{,}50.10^{-8}$M, est mélangée avec un peptide fluorescent (Fluorescein-REIGAQLRRMADDLNAQY), à la concentration finale de $1{,}00.10^{-8}$M dans une solution tampon (Hepes 10 mM, NaCl 150 mM, Tween20 0.05%, pH 7.4), en présence ou en absence de concentrations croissantes de composés à tester. Après incubation de 2 heures, la polarisation de fluorescence est mesurée.
Les résultats sont exprimés en IC_{50} (concentration en composé qui inhibe à 50 % la polarisation de fluorescence) et sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Les résultats montrent que les composés de l'invention inhibent l'interaction entre la protéine Bcl-2 et le peptide fluorescent décrit précédemment.

EXEMPLE B : Cytotoxicité *in vitro*.

Les études de cytotoxicité ont été réalisées sur la lignée tumorale de leucémie RS4 ;11.
Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés à tester pendant 48 heures. La viabilité cellulaire est ensuite quantifiée par un essai colorimétrique, le Microculture Tétrazolium Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).
Les résultats sont exprimés en IC_{50} (concentration en composé qui inhibe à 50 % la viabilité cellulaire) et sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Les résultats montrent que les composés de l'invention sont cytotoxiques.

Tableau 1 : IC_{50} d'inhibition de Bcl-2 (test de polarisation de fluorescence) et de cytotoxicité pour les cellules RS4 ;11

	IC_{50} (nM) Bcl-2 FP	IC_{50} (nM) MTT RS4;11		IC_{50} (nM) Bcl-2 FP	IC_{50} (nM) MTT RS4;11
Exemple 1	5.0	33,6	**Exemple 29**	6.6	47,5
Exemple 2	ND	1660	**Exemple 30**	4.7	771
Exemple 3	24.6	94,9	**Exemple 31**	7.2	89,3
Exemple 4	ND	231	**Exemple 32**	13.3	240
Exemple 5	21.2	44,8	**Exemple 33**	10.9	57,8
Exemple 6	25.2	69	**Exemple 34**	8.2	47
Exemple 7	25.6	90,6	**Exemple 35**	50.0	560
Exemple 8	ND	255	**Exemple 36**	71.4	> 600
Exemple 9	22.4	87,5	**Exemple 37**	60.4	>600
Exemple 10	16.2	205	**Exemple 38**	7.5	134
Exemple 11	14.2	202	**Exemple 39**	7.2	19,7
Exemple 12	5.5	39,6	**Exemple 40**	64.4	431
Exemple 13	4.4	19,8	**Exemple 41**	10.0	22,6
Exemple 14	3.7	8,23	**Exemple 42**	5.2	4,36
Exemple 15	11.1	69,4	**Exemple 43**	5.1	28,9
Exemple 16	12.6	22,7	**Exemple 44**	3.0	5,41
Exemple 17	8.0	75,2	**Exemple 45**	38.9	403
Exemple 18	3.9	27,6	**Exemple 46**	76.6	>600
Exemple 19	6.0	65,5	**Exemple 47**	5.9	44,5
Exemple 20	4.9	164	**Exemple 48**	4.4	14,9
Exemple 21	4.7	79,9	**Exemple 49**	4.0	14,1
Exemple 22	6.6	45,7	**Exemple 50**	5.9	33,1
Exemple 23	3.6	25,4	**Exemple 51**	26.7	354
Exemple 24	6.2	79,1	**Exemple 52**	28.9	433
Exemple 25	4.0	33,3	**Exemple 53**	43.5	293
Exemple 26	4.1	541	**Exemple 54**	18.0	30,5
Exemple 27	5.2	93,4	**Exemple 55**	209.6	>600
Exemple 28	7.5	95,3	**Exemple 56**	75.0	>600

	IC_{50} (nM) Bcl-2 FP	IC_{50} (nM) MTT RS4;11		IC_{50} (nM) Bcl-2 FP	IC_{50} (nM) MTT RS4;11
Exemple 57	80.0	>600	**Exemple 60**	ND	18,3
Exemple 58	133.3	>600	**Exemple 61**	4.5	37,8
Exemple 59	134.0	>600	**Exemple 62**	14.3	127

EXEMPLE C : Induction de l'activité caspase *in vivo.*

La capacité des composés de l'invention à activer la caspase 3 est évaluée dans un modèle de xénogreffe de cellules leucémiques RS4 ;11.

1.10^7 cellules RS4 ;11 sont greffées par voie sous-cutanée dans des souris immunodéprimées (souche SCID). 25 à 30 jours après la greffe, les animaux sont traités par voie orale par les différents composés. Seize heures après le traitement, les masses tumorales sont récupérées, lysées et l'activité caspase 3 est mesurée dans les lysats tumoraux.

Cette mesure enzymatique est réalisée en dosant l'apparition d'un produit de clivage fluorigénique (activité DEVDase, Promega). Elle est exprimée sous la forme d'un facteur d'activation correspondant au rapport entre les deux activités caspases : celle pour les souris traitées divisée par celle pour les souris contrôles.

Les résultats montrent que les composés de l'invention sont capables d'induire l'apoptose dans les cellules tumorales RS4 ;11 *in vivo.*

EXEMPLE D : Quantification de la forme clivée de la caspase 3 *in vivo.*

La capacité des composés de l'invention à activer la caspase 3 est évaluée dans un modèle de xénogreffe de cellules leucémiques RS4 ;11.

1.10^7 cellules RS4 ;11 sont greffées par voie sous-cutanée dans des souris immunodéprimées (souche SCID). 25 à 30 jours après la greffe, les animaux sont traités par voie orale par les différents composés. Après le traitement, les masses tumorales sont récupérées, lysées et la forme clivée (activée) de la caspase 3 est quantifiée dans les lysats tumoraux.

Cette quantification est réalisée en utilisant l'essai « Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform » qui dose spécifiquement la forme clivée de la caspase 3. Elle est exprimée sous

la forme d'un facteur d'activation correspondant au rapport entre la quantité de caspase 3 clivée chez les souris traitées divisée par la quantité de caspase 3 clivée chez les souris contrôles.

Les résultats montrent que les composés de l'invention sont capables d'induire l'apoptose dans les cellules tumorales RS4 ;11 *in vivo*.

EXEMPLE E : Activité anti-tumorale *in vivo*.

L'activité anti-tumorale des composés de l'invention est évaluée dans un modèle de xénogreffe de cellules leucémiques RS4 ;11.

1.10^7 cellules RS4 ;11 sont greffées par voie sous-cutanée dans des souris immunodéprimées (souche SCID). 25 à 30 jours après la greffe, lorsque la masse tumorale a atteint environ 150 mm^3, les souris sont traitées par voie orale par les différents composés dans 2 schémas différents (traitement quotidien pendant cinq jours par semaine durant deux semaines, ou deux traitements par semaine pendant deux semaines). La masse tumorale est mesurée 2 fois par semaine depuis le début du traitement.

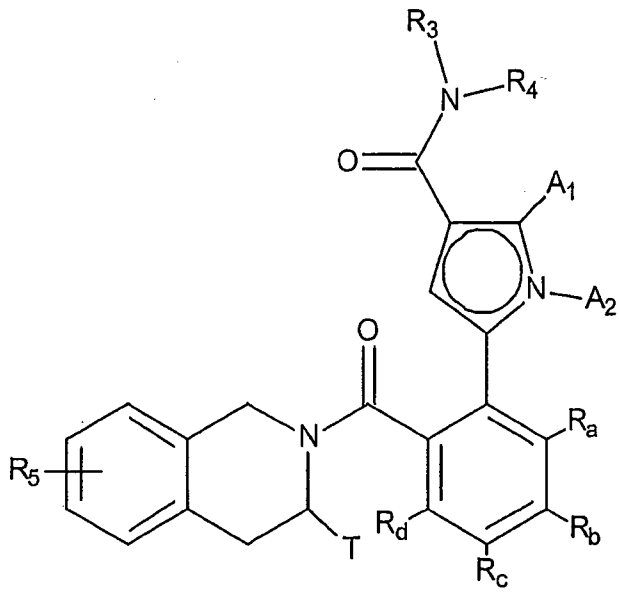
Les résultats obtenus montrent donc que les composés de l'invention sont capables d'induire une régression tumorale significative durant la période de traitement.

EXEMPLE F : Composition pharmaceutique : Comprimés

1000 comprimés dosés à 5 mg d'un composé choisi parmi les exemples 1 à 119.....	5 g
Amidon de blé	20 g
Amidon de maïs	20 g
Lactose	30 g
Stéarate de magnésium.....	2 g
Silice.....	1 g
Hydroxypropylcellulose	2 g

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- A_1 et A_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou un groupement cycloalkyle,
- T représente un atome d'hydrogène, un alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un à trois atomes d'halogène, un groupement alkyl(C_1-C_4)-NR_1R_2, ou un groupement alkyl(C_1-C_4)-OR_6,
- R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
  ou bien R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle,
- R_3 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkyl(C_3-C_{10})alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle, étant entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone des groupements précédents peut(vent) être deutéré(s),
- R_4 représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou alkyle (C_1-C_6)

linéaire ou ramifié, étant entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone des groupements précédents peut(vent) être deutéré(s),

- R_5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- R_a, R_b, R_c et R_d représentent indépendamment les uns des autres R_7, un atome d'halogène, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupe hydroxy, un groupement polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupe trifluorométhoxy, -NR_7R_7', nitro, R_7-CO-alkyl(C_0-C_6)-, R_7-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-, NR_7R_7'-CO-alkyl(C_0-C_6)-, R_7-SO_2-NH-alkyl(C_0-C_6)-, R_7-NH-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-, R_7-O-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-, un groupement hétérocycloalkyle, ou bien les substituants de l'un des couples (R_a,R_b), (R_b,R_c) ou (R_c,R_d) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle constitué de 5 à 7 chaînons, pouvant contenir de un à 2 hétéroatomes choisis parmi oxygène et soufre, étant aussi entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone du cycle précédemment défini peut(vent) être deutéré(s) ou substitués par un à 3 groupements choisis parmi halogène ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- R_7 et R'$_7$ représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un aryle ou un hétéroaryle,

étant entendu que :

- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphtyle, biphényle ou indényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement mono ou bi-cyclique constitué de 5 à 10 chaînons, possédant au moins une partie aromatique, et contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote,
- par "cycloalkyle", on entend tout groupement carbocyclique non aromatique, mono ou bi-cyclique, contenant 3 à 10 chaînons,
- par "hétérocycloalkyle", on entend tout groupement non aromatique mono ou bi-cyclique, fusionné ou spiro, contenant 3 à 10 chaînons et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre, SO, SO_2 ou azote,

les groupements aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle ainsi définis et les groupements alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, spiro (C_3-C_6), alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, (C_1-C_6)alkyl-S-, hydroxy, oxo (ou *N*-oxyde le cas échéant), nitro, cyano, -COOR', NR'R'', polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trifluorométhoxy, (C_1-C_6)alkylsulfonyl, halogène, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle, aryloxy, arylsulfide, cycloalkyle, hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, étant entendu que R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel A_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel A_2 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié et NR'R''.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel A_1 et A_2 représentent tous les deux un groupement méthyle.

5. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel T représente un méthyle, un groupement aminométhyle, (morpholin-4-yl)méthyle, (4-méthylpipérazin-1-yl)méthyle ou 2-(morpholin-4-yl)éthyle.

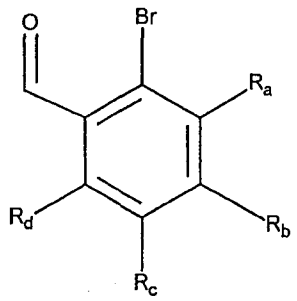
6. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R_a et R_d représentent chacun un atome d'hydrogène et (R_b,R_c) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupe 1,3-dioxolane, un groupe 1,4-dioxane, ou bien R_a, R_c et R_d

représentent chacun un atome d'hydrogène et R_b représente un hydrogène, un halogène ou un groupement méthoxy.

7. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R_a, R_b et R_d représentent chacun un atome d'hydrogène et R_c représente un groupement choisi parmi R_7-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-, R_7-SO_2-NH-alkyl(C_0-C_6)-, R_7-NH-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)- ou R_7-O-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-.

8. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R_4 représente un groupement 4-hydroxyphényle.

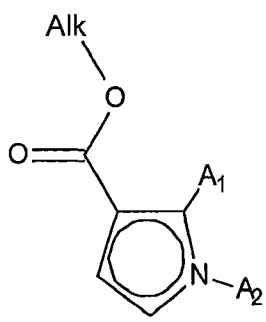
9. Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle R_a, R_b, R_c et R_d sont tels que définis dans la formule (I),

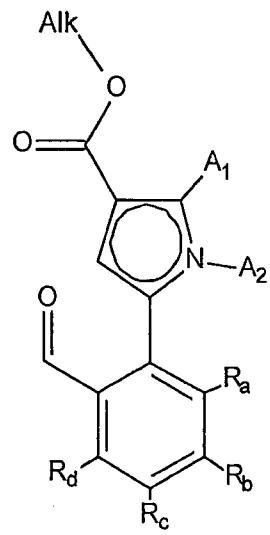
composé de formule (II) qui est soumis à une réaction de Heck, en milieu aqueux ou organique, en présence d'un catalyseur au palladium, d'une base, d'une phosphine et du composé de formule (III) :



(III)

dans laquelle les groupements A_1 et A_2 sont tels que définis dans la formule (I) et Alk représente un alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

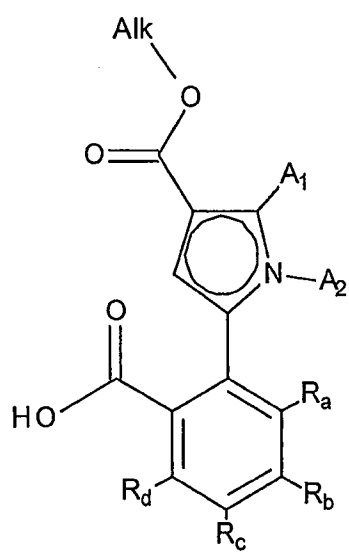
pour obtenir le composé de formule (IV) :



(IV)

dans laquelle A_1, A_2, R_a, R_b, R_c et R_d sont tels que définis dans la formule (I) et Alk est tel que défini précédemment,

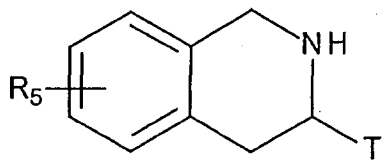
composé de formule (IV) dont la fonction aldéhyde est oxydée en acide carboxylique pour former le composé de formule (V) :



(V)

dans laquelle A_1, A_2, R_a, R_b, R_c et R_d sont tels que définis dans la formule (I) et Alk est tel que défini précédemment,

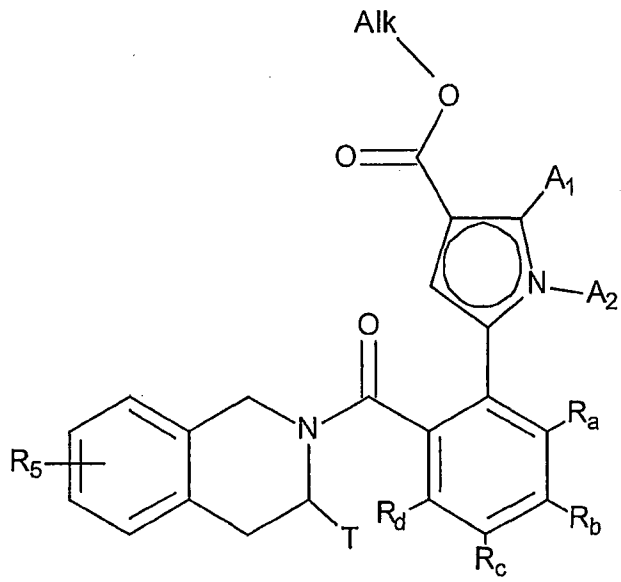
composé de formule (V) qui subit ensuite un couplage peptidique avec un composé de formule (VI) :



(VI)

dans laquelle T et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (VII) :



(VII)

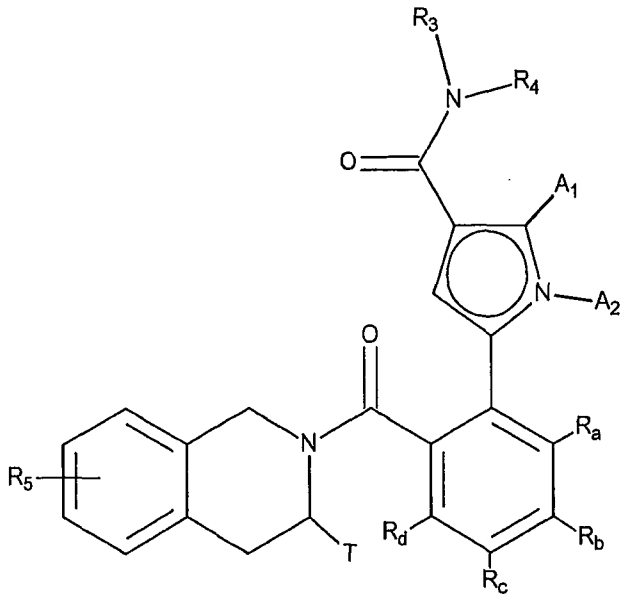
dans laquelle A_1, A_2, R_a, R_b, R_c, R_d, A_1, A_2, T et R_5 sont tels que définis dans la formule (I) et Alk est tel que défini précédemment,

composé de formule (VII) dont la fonction ester est hydrolysée pour conduire à l'acide carboxylique ou au carboxylate correspondant, lequel peut être converti en un dérivé d'acide tel que le chlorure d'acyle ou l'anhydride correspondant, avant d'être couplé avec une amine NHR_3R_4, dans laquelle R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I),

composé de formule (I) qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation,

étant entendu qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, certains groupements (hydroxy, amino...) des réactifs ou intermédiaires de synthèse peuvent être protégés puis déprotégés pour les besoins de la synthèse.

10. Procédé de préparation des composés de formule (I'), cas particuliers des composés de formule (I), tels que définis ci-dessous :

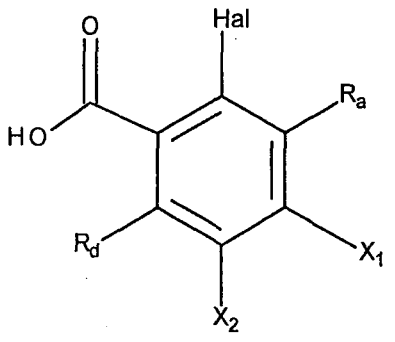


(I')

dans lesquels :

- A_1, A_2 R_a, R_d, R_3, R_4, T et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),
- R_b et R_c sont tels que l'un représente un hydrogène et l'autre un groupement choisi parmi R_7-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-, R_7-SO_2-NH-alkyl(C_0-C_6)-, R_7-NH-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)- ou R_7-O-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-,

procédé de préparation qui utilise comme produit de départ un composé de formule (II'):

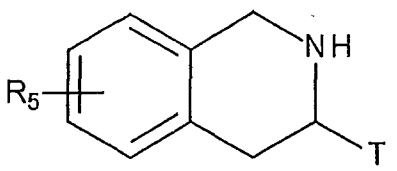


(II')

dans laquelle :

- R_a et R_d sont tels que définis dans la formule (I),
- Hal représente un atome d'halogène,
- X_1 et X_2 sont tels que l'un représente un groupement $(C_0\text{-}C_6)$alkyl-NH_2 tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène,

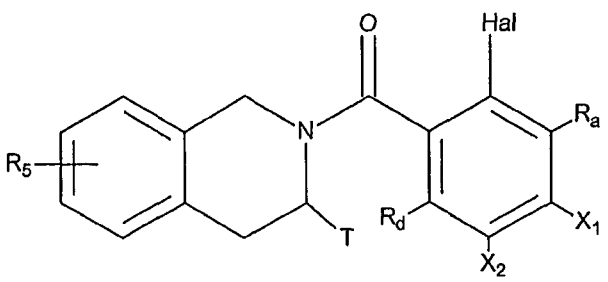
composé de formule (II') qui subit ensuite un couplage peptidique avec un composé de formule (VI) :



(VI)

dans laquelle T et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (III')



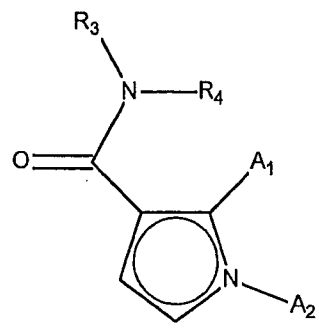
(III')

dans laquelle :

- R_a, R_d, T et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),

- Hal représente un atome d'halogène,
- X_1 et X_2 sont tels que l'un représente un groupement $(C_0\text{-}C_6)$alkyl-NH_2 tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène,

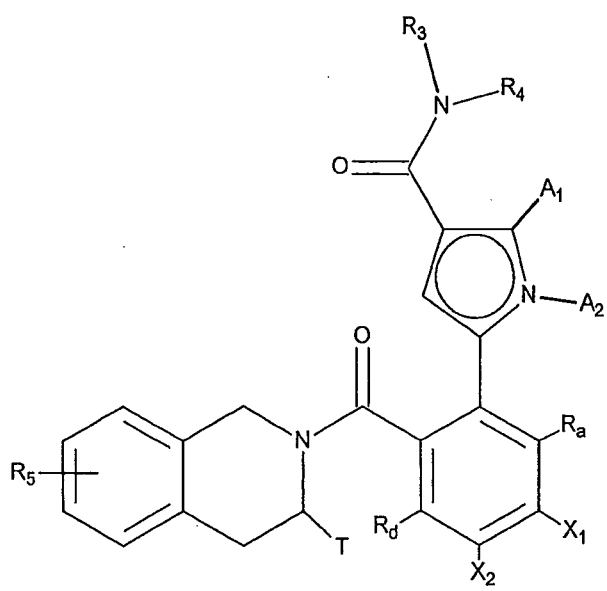
composé de formule (III') qui est soumis à une réaction de Heck, en milieu aqueux ou organique, en présence d'un catalyseur au palladium, d'une base, d'une phosphine et d'un composé de formule (IV') :



(IV')

dans laquelle A_1, A_2, R_3 et R_4 sont tels que définis dans la formule (I),

pour former le composé de formule (V') :



(V')

dans laquelle :

- A_1, A_2 R_a, R_d, R_3, R_4, T et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),
- X_1 et X_2 sont tels que l'un représente un groupement $(C_0\text{-}C_6)$alkyl-NH_2 tandis que

l'autre représente un atome d'hydrogène,

composé de formule (V') qui est ensuite soumis à une réaction d'acylation ou de sulfonylation pour conduire au composé de formule (I'),

composé de formule (I') qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation,
étant entendu qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, certains groupements (hydroxy, amino...) des réactifs ou intermédiaires de synthèse peuvent être protégés puis déprotégés pour les besoins de la synthèse.

11. Procédé de préparation selon la revendication 9 ou 10 d'un composé de formule (I) dans lequel l'un des groupements R_3 ou R_4 est substitué par une fonction hydroxy caractérisé en ce que l'amine NHR_3R_4 est préalablement soumise à une réaction de protection de la fonction hydroxy avant tout couplage avec l'acide carboxylique du composé de formule (VII), ou avec l'un des dérivés d'acide correspondant, le composé de formule (I) protégé résultant subit ensuite une réaction de déprotection, puis est éventuellement converti en l'un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

12. Composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou un de ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 pour son utilisation en tant qu'agent pro-apoptotique.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 pour son utilisation dans le traitement des cancers, des maladies auto-immunes et du système immunitaire.

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 pour son utilisation dans le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes non hodgkiniens, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules.

16. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 12 pour la fabrication d'un médicament utile en tant qu'agent pro-apoptotique.

17. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 12 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des cancers, des maladies immunitaires et auto-immunes.

18. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 12 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes non hodgkiniens, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules.

19. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 8, ou un de ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, pour son utilisation dans le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes non hodgkiniens, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules.

20. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 8, ou un

de ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes non hodgkiniens, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules.

21. Association d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 avec un agent anticancéreux choisi parmi les agents génotoxiques, les poisons mitotiques, les anti-métabolites, les inhibiteurs du protéasome, les inhibiteurs de kinases ou les anticorps.

22. Composition pharmaceutique contenant une association selon la revendication 21 en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

23. Association selon la revendication 21 pour son utilisation dans le traitement des cancers.

24. Utilisation d'une association selon la revendication 21 pour la fabrication d'un médicament utile dans le traitement des cancers.

25. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour son utilisation en association avec une radiothérapie dans le traitement des cancers.