



No. 14-155963-00000-0000

Fecha: 2014-07-18 14:27:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 2012-69442

54. TÍTULO _____

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE les laboratoires Serpier

DOMICILIO roe carnot 92284 Sureres cedex Francia

74. APODERADO Castro Garcia Juan David

22. BOGOTÁ, D. C., cll 112 #5ª-12

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-155963- -00000-0000 Fecha: 2014-07-18 14:27:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO Act. 411 PRESENTACION Folios: 69	radicación
--	---	------------

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD DE PATENTE - NACIONAL

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)			3	CIP Clasificación Internacional de Patentes
NUEVOS DERIVADOS FOSFATOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN					
4	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
1		APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	
1		LES LABORATOIRES SERVIER		IDENTIFICACIÓN	
				TIPO	
5	DATOS DEL SOLICITANTE				
DIRECCIÓN: 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex CIUDAD: Paris DEPARTAMENTO/ESTADO PAÍS DE RESIDENCIA: Francia			No. TELÉFONO CORREO ELECTRÓNICO NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Francia		
6	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
APELLIDOS		NOMBRES		NACIONALIDAD	
1. LE TIRAN		Arnaud		Francesa	
2. LE DIGUARHER		Thierry		Francesa	
3. STARCK		Jérôme-Benoît,		Francesa	
4. HENLIN		Jean-Michel		Francesa	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:					
7	DATOS INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO		CIUDAD	
1. Francia 2. Francia 3. Francia 4. Francia				DIRECCIÓN	
				14, rue Van Gogh 78290 22, rue de Faux Juif 45550 35, rue des Chailles 92500 50, rue des Carrières 92150	
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)					
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.					
8	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO				
APELLIDOS		NOMBRES		IDENTIFICACIÓN	
CASTRO GARCIA		JUAN DAVID		C.C. 79.403.331 T.P. 76.330	
DIRECCIÓN		Calle 112 No. 5 A - 12		No. TELÉFONO 4838562	
CIUDAD		Bogotá D.C.		CORREO ELECTRÓNICO jdcastro@estrategiajuridica.net	
PAÍS		Colombia		No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL 2012-69442	
9	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO				
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS		(31) NÚMERO	
1. Francia 2. 3.		FR		13/57259	
				(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 23/07/2013	

10	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.			
12	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 15 de anexos			
13	PARA PUBLICAR A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN O DE LA PRIORIDAD INVOCADA:		14 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO
☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses		☐ 6 meses ☐ 12 meses	N°
☐ Otro Cual:		☐ Otro Cual:	Fecha
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
			
16	ANEXOS		
Documentación Técnica		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 42		11. ☒ Poderes, si fuera el caso. Remitirse al Expediente No. 2012-69442	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 26		12. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		13. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		14. ☐ Copia de la licencia o autorización de conocimientos tradicionales, o Certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Documento de Prioridad.		15. Reducción de tasas	
6. ☐ Traducción del documento de prioridad.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
9. ☒ Arte final 12 x 12.		Universidades públicas o privadas	
10. ☐ Anexo formato digital.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		18. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
5. GILLOUZIC		Anne-Francoise	Francesa	
6. DE NANTEUIL		Guillaume	Francesa	
7. GENESTE		Olivier	Francesa	
8. DAVIDSON		James Edward Paul	Inglesa	
9. MURRAY		James Brooke	Neozelandés	
10. CHEN		I-Jen	Inglesa	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
5. Francia		Nanterre		52, rue Henri Barbusse 92000
6. Francia		Suresnes		12, rue du Chemin Vert 92150
7. Francia		Rueil Malmaison		bat A, 17, rue Crevel Duval 92500
8. Inglaterra		Cambridge		2 Granta Terrace, Great Shelford, Cambridge. CB22 5DJ
9. Inglaterra		Cambridgeshire		21 Parsonage Way, Linton, Cambridgeshire, CB21 4YL
10. Inglaterra		Cambridge		50 Natal road, Cambridge, CB1 3NY
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			

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

ANEXO No. 1

TRADUCCION SIMPLE DE LA PRIMERA SOLICITUD – DESCRIPCION DE LA INVENCION

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

LES LABORATOIRES SERVIER

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

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

**VERNALIS Ltd
100 Berkshire Place
Wharfedale Road
Winnersh
Berkshire RG41 5RD
Reino Unido**

INVENTORES : LE TIRAN Arnaud
LE DIGUARHER Thierry
STARCK Jérôme-Benoît
HENLIN Jean-Michel
GUILLOUZIC Anne-Françoise
DE NANTEUIL Guillaume
GENESTE Olivier
DAVIDSON James Edward Paul
MURRAY James Brooke
CHEN I-Jen

La presente invención se refiere a nuevos derivados fosfatos, 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 y farmacocinéticas muy interesantes para su utilización 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.

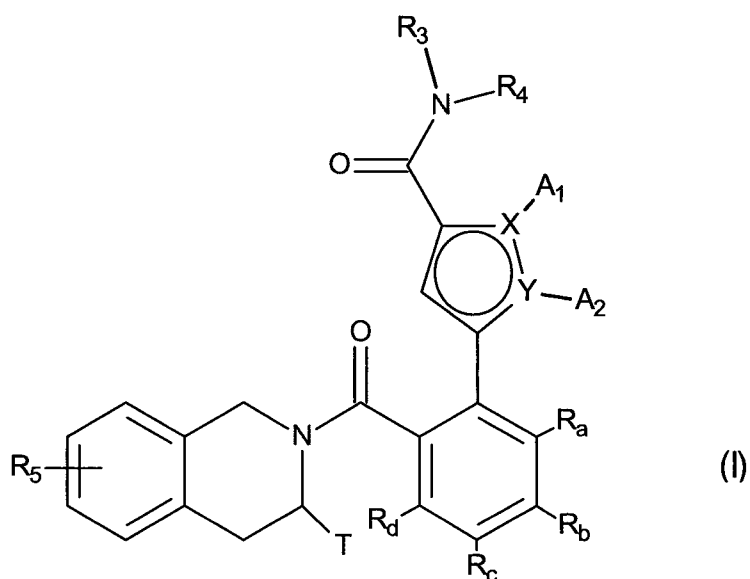
La muerte celular de tipo apoptótico hace intervenir cambios morfológicos, tales como la condensación del núcleo, la fragmentación del ADN, así como fenómenos bioquímicos, tales como la activación de las caspasas que degradarán componentes estructurales clave de la célula para inducir su desensamblaje 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 desregulaciones 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 linfocítica crónica, linfoma folicular, mieloma... La sobreexpresión de las proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2 está implicada en la tumorigénesis, en la resistencia a la quimioterapia y en el pronóstico clínico de los pacientes que padecen cáncer. Existe por lo tanto una necesidad terapéutica de compuestos que inhiban la actividad anti-apoptótica de las proteínas de la familia Bcl-2.

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

- 5 La presente invención se refiere más particularmente a un compuesto fosfato de fórmula (I):



en la que:

- ♦ X e Y representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, entendiéndose que no pueden representar simultáneamente dos átomos de carbono o dos átomos de nitrógeno,
- ♦ A₁ y A₂ forman junto con los átomos a los que están unidos un heterociclo Het sustituido opcionalmente, aromático o no, constituido por 5, 6 ó 7 eslabones, y que puede contener, además del nitrógeno representado por X o por Y, uno a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o

ramificado,

o bien, A₁ y A₂ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un cicloalquilo,

5 ♦ T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C₁-C₄)-NR₁R₂, o un grupo alquil(C₁-C₄)-OR₆,

♦ R₁ y R₂ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

10 o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo,

♦ R₃ representa un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, alquenilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, alquinilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquil(C₃-C₁₀)alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores, o de sus sustituyentes opcionales, puede(n) estar deuterado(s),

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

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

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

25 ♦ R_a, R_b, R_c y R_d representan independientemente los unos de los otros R₇, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo trifluorometoxil, -NR₇R₇', nitro, R₇-CO-alquil(C₀-C₆)-, R₇-CO-NH-alquil(C₀-C₆)-, NR₇R₇'-CO-alquil(C₀-C₆)-, NR₇R₇'-CO-alquil(C₀-C₆)-O-, R₇-SO₂-NH-alquil(C₀-C₆)-, R₇-NH-CO-NH-alquil(C₀-C₆)-, R₇-O-CO-NH-alquil(C₀-C₆)-, un grupo
30 heterocicloalquilo, o bien los sustituyentes de una de las parejas (R_a,R_b), (R_b,R_c) o (R_c,R_d) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo constituido por 5 a 7 eslabones, que puede contener de uno a 2 heteroátomos

elegidos entre oxígeno y azufre, entendiéndose también que uno o varios átomos de carbono del ciclo definido anteriormente puede(n) estar deuterado(s) o sustituidos con uno a 3 grupos elegidos entre halógeno o alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

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

siendo el compuesto de fórmula (I) tal que al menos uno de los átomos de carbono que lo constituyen está sustituido con uno de los grupos fosfatos siguientes: -OPO(OM)(OM'), -OPO(OM)(O⁻M₁⁺), -OPO(O⁻M₁⁺)(O⁻M₂⁺), -OPO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺, -OPO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), o -OPO(O⁻M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), en los que M y M' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno (C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino (C₂-C₆) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, los dos constituidos por 5 a 6 eslabones, mientras que M₁⁺ y M₂⁺ representan independientemente el uno del otro un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M₃²⁺ representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre 1 y 5,

entendiéndose que:

- por "arilo", se entiende un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- por "heteroarilo", se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 eslabones, que posee al menos una parte aromática, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno (incluyendo los nitrógenos cuaternarios),
- por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene 3 a 10 eslabones,
- por "heterocicloalquilo", se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico, fusionado o espiro, constituido por 3 a 10 eslabones, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, SO, SO₂ o nitrógeno,

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

pudiendo estar sustituido el grupo Het definido en la fórmula (I) con uno a tres grupos elegidos entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, NR₁'R₁'', o halógeno, entendiéndose que R₁' y R₁'' tienen las mismas definiciones que los grupos R' y R'' mencionados anteriormente,

15 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,
20 oxálico, metano sulfónico, canfórico, etc...

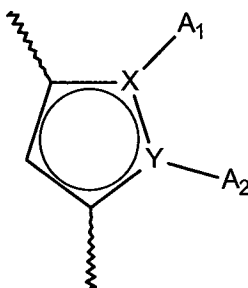
Entre las bases farmacéuticamente aceptables, se pueden citar a título no limitativo el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, tercbutilamina, etc...

Entre los compuestos preferidos de la invención, se encuentran los compuestos de fórmula (I) para los que R₄ representa un fenilo sustituido en posición *para* con un grupo de
25 fórmula $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{OM}')$, $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{O}^-\text{M}_1^+)$, $-\text{OPO}(\text{O}^-\text{M}_1^+)(\text{O}^-\text{M}_2^+)$,
 $-\text{OPO}(\text{O}^-)(\text{O}^-)\text{M}_3^{2+}$, $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_3)$, o

—OPO(O⁻M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), en los que M y M' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquenilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquinilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, los dos constituidos por 5 a 6 eslabones, mientras que M₁⁺ y M₂⁺ representan independientemente el uno del otro un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M₃²⁺ representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre 1 y 5, entendiéndose que el grupo fenilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en los que R₄ representa un fenilo o un grupo pirimidin-5-ilo, los dos sustituidos en posición *para* con un grupo de fórmula —OPO(O⁻M₁⁺)(O⁻M₂⁺), y más particularmente aún con un grupo de fórmula —OPO(O⁻Na⁺)(O⁻Na⁺).

De manera ventajosa, X representa un átomo de carbono e Y representa un átomo de nitrógeno. Más ventajosamente aún, el grupo:



representa una 5,6,7,8-tetrahidroindolizina, una indolizina o un pirrol dimetilado.

De manera preferente, T representa un grupo metilo, (morfolin-4-il)metilo ó 3-(morfolin-4-il)propilo.

En los compuestos preferidos de la invención, 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 o un halógeno.

En otro modo de realización de la invención, R_a y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno, R_b representa un átomo de halógeno y R_c 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 NR₇R₇'-CO-alquil(C₀-C₆)-O-, y más preferentemente aún R_c representa un grupo 2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi.

Por otra parte, R₃ representa ventajosamente un grupo elegido entre fenilo, 1*H*-indol, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, piridina, 1*H*-pirazol, 1*H*-pirrol, y 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, conteniendo estos grupos opcionalmente uno o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado (y más preferentemente metilo), ciano, o trideuteriometilo.

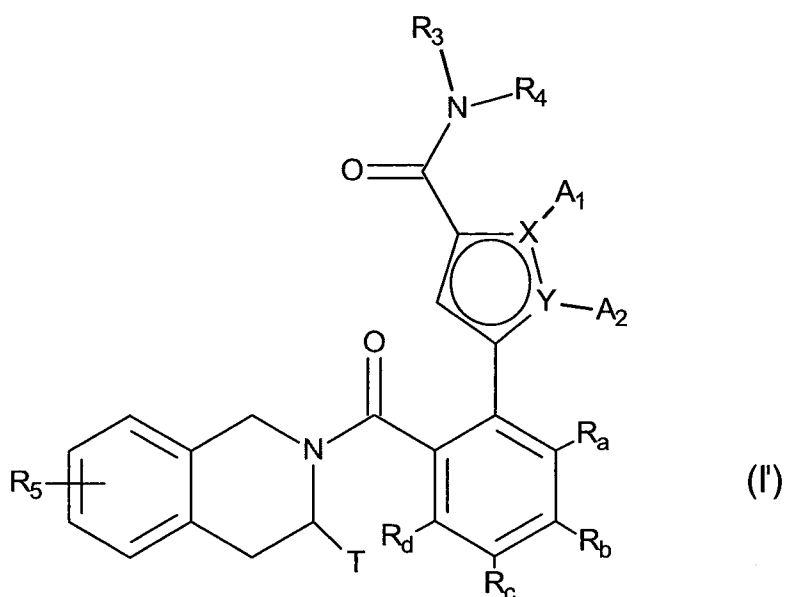
Entre los compuestos preferidos de la invención, se pueden citar:

- 4-[[[3-(6-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil)amino]fenil fosfato de disodio,
- 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]fenil fosfato de disodio,
- 4-([5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil)[1-(trideuteriometil)-1*H*-pirazol-4-il]amino)fenil fosfato de disodio,
- 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil](5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)amino]fenil fosfato de disodio,
- 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil](5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)amino]fenil fosfato de disodio,

- 4-[[5-(5-cloro-2-[[3*S*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil}(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio,
- 4-[(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il){[5-(5-fluoro-2-[[3*S*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil}amino]fenil fosfato de disodio,
- 4-[[5-(5-fluoro-2-[[3*S*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil} (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio,

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

El estudio farmacocinético de los compuestos fosfatos de fórmula (I) ha mostrado que se convertían *in vivo* en compuestos de fórmula (I') caracterizados porque la función fosfato se metabolizaba en una función hidroxil. Los compuestos de fórmula (I) se comportan por lo tanto como profármacos de los compuestos de fórmula (I') de fórmula siguiente:



en la que:

- ♦ X e Y representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, entendiéndose

que no pueden representar simultáneamente dos átomos de carbono o dos átomos de nitrógeno,

- ♦ A_1 y A_2 forman junto con los átomos a los que están unidos un heterociclo Het sustituido opcionalmente, aromático o no, constituido por 5, 6 ó 7 eslabones, y que puede contener, además del nitrógeno representado por X o por Y, uno a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo $-C(O)-O-Alk$ en el que Alk es un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

o bien, A_1 y A_2 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o un 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, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores, o de sus sustituyentes opcionales, puede(n) estar deuterado(s),

- ♦ R_4 representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores, o de sus sustituyentes opcionales, puede(n) estar deuterado(s),

- ♦ 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 hidroxilo, un grupo polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo trifluorometoxi, $-NR_7R_7'$, nitro, R_7-CO -alquil(C_0-C_6)-, $R_7-CO-NH$ -alquil(C_0-C_6)-, $NR_7R_7'-CO$ -alquil(C_0-C_6)-, $NR_7R_7'-CO$ -alquil(C_0-C_6)-O-, R_7-SO_2-NH -alquil(C_0-C_6)-, $R_7-NH-CO-NH$ -alquil(C_0-C_6)-, $R_7-O-CO-NH$ -alquil(C_0-C_6)-, un grupo heterocicloalquilo, 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, o bien R_7 y R_7' forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo constituido por 5 a 7 eslabones,

entendiéndose que:

- por "arilo", se entiende un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- por "heteroarilo", se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 eslabones, que posee al menos una parte aromática, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno (incluyendo los nitrógenos cuaternarios),
- por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene 3 a 10 eslabones,
- por "heterocicloalquilo", se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico, fusionado o espiro, constituido por 3 a 10 eslabones, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, SO, 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

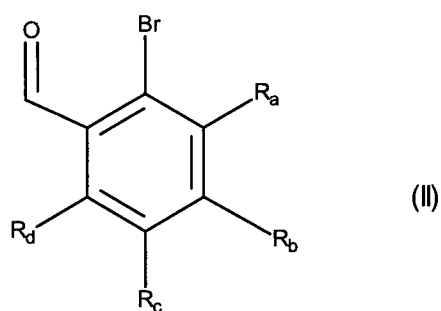
alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, espiro (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, alquil(C₁-C₆)-S-, hidroxí, oxo (o *N*-óxido llegado el caso), nitro, ciano, -COOR', -OCOR', NR'R'', polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, halógeno, arilo sustituido
5 opcionalmente, heteroarilo, ariloxi, ariltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno o grupos alquilos, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente,

10 pudiendo estar sustituido el grupo Het definido en la fórmula (I') con uno a tres grupos elegidos entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, hidroxí, alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, NR₁'R₁'', o halógeno, entendiéndose que R₁' y R₁'' tienen las mismas definiciones que los grupos R' y R'' mencionados anteriormente,

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

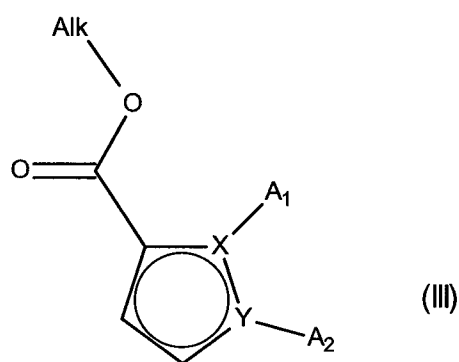
15 Los compuestos de fórmula (I') poseen propiedades pro-apoptóticas y presentan debido a esto un interés terapéutico principal en el tratamiento de los cánceres, de las enfermedades auto-inmunes y del sistema inmunitario. En la presente invención, se ha mostrado que mediante la administración de los compuestos fosfatos de fórmula (I), se optimizaba la exposición *in vivo* de los compuestos de fórmula (I'). En efecto, la solubilidad de los
20 compuestos de fórmula (I) es muy superior a la de los compuestos de fórmula (I'). Consecuentemente, la utilización de los compuestos de fórmula (I) para la fabricación de composiciones farmacéuticas, es particularmente ventajosa en el campo galénico.

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
25 fórmula (II):



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

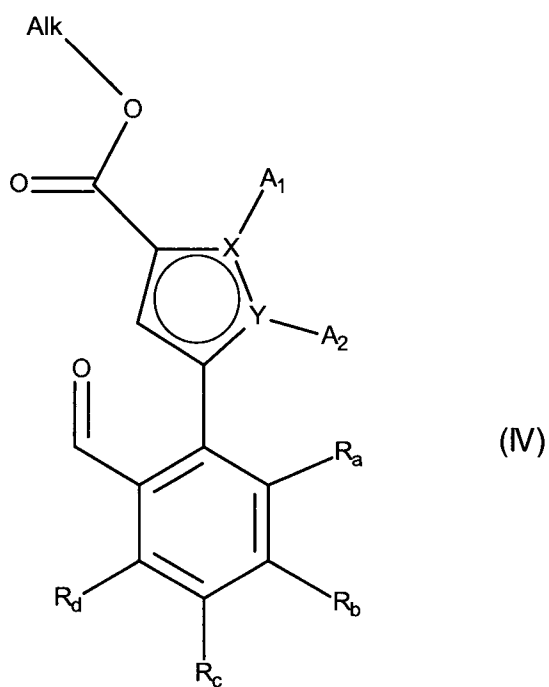
compuesto de fórmula (II) que se somete a una reacción de Heck, en medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio, de una base, de una fosfina y del compuesto de fórmula (III):



5

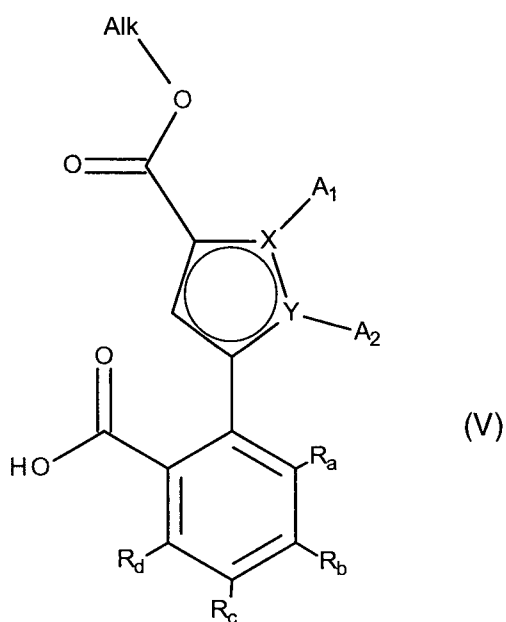
en la que los grupos A_1 , A_2 , X e Y son tales como se han definido en la fórmula (I') y Alk representa un alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado,

para obtener el compuesto de fórmula (IV):



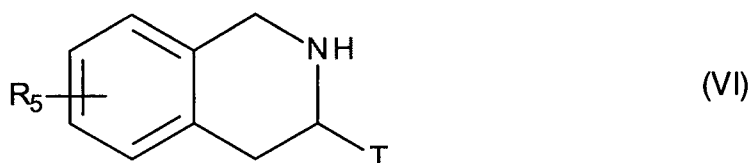
en la que A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I') y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

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



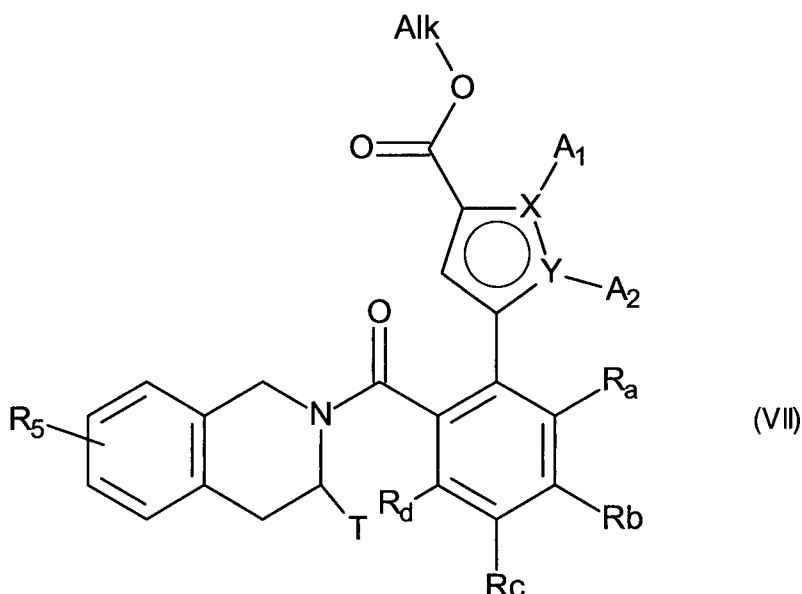
en la que A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I') y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

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



en la que T y R₅ son tales como se han definido en la fórmula (I'),

para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):



5

en la que A₁, A₂, X, Y, R_a, R_b, R_c, R_d, T y R₅ son tales como se han definido en la fórmula (I') y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

10

compuesto de fórmula (VII) cuya función éster se hidroliza para dar lugar al ácido carboxílico o al carboxilato correspondiente, el cual puede convertirse en un derivado de ácido tal como el cloruro de acilo o el anhídrido correspondiente, antes de acoplarse con una amina NHR₃R₄, en la que R₃ y R₄ tienen el mismo significado que en la fórmula (I'), antes de someterse a la acción de un derivado pirofosfato, fosfonato o fosforilo en condiciones básicas, pudiendo hidrolizarse o hidrogenolizarse opcionalmente el compuesto así obtenido, 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,

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

Más precisamente, los compuestos fosfato de fórmula (I) 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.

15 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
20 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.

25 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.

- 5 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.

10 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.

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

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

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

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

A una disolución de 40 g de una mezcla racémica de ácido 2-piperidina carboxílico (0,310 mmoles) en 300 mL de ácido fórmico puesta a 0°C, se añaden gota a gota 200 mL (2,15 mmoles) de anhídrido acético. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después, el medio de reacción se enfría a 0°C, se hidroliza por la adición de 250 mL de agua y se agita durante media hora a 0°C antes de concentrarlo a sequedad. El aceite así obtenido se recoge en 200 mL de metanol y se concentra a sequedad. El producto

del título se obtiene en la forma de un aceite con un rendimiento de 98%. Se utiliza directamente, sin más purificación, para la etapa siguiente.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmso- d_6 ; 300°K) : 13,0 (m, 1H OH) ; 8,0-8,05 (2s, 1H aldehído) ; 4,9-4,5 (2d, 1H α de N y COOH) ; 4,1-2,6 (m, 2H en α de N); 2,2-1,2 (m, 6H piperidina)

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

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

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

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

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

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$ 1.692 cm^{-1} éster

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

A una disolución de 6,4 g del éster obtenido en la Etapa B (35,7 mmoles) en 12 mL de *N,N*-dimetilacetamida, se añaden sucesivamente 12,3g de 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído (53,6 mmoles), 7 g de acetato de potasio (71,4 mmoles) y el conjunto se agita

bajo argón durante 20 minutos. Se añaden 1,3 g de catalizador de paladio diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) (1,8 mmoles). El medio de reacción se calienta a 130°C durante una hora antes de añadirle $139\ \mu\text{L}$ de H_2O . El calentamiento se mantiene a esta misma temperatura durante la noche. Se deja que el medio vuelva a temperatura ambiente y se diluye con AcOEt. Se añade negro animal (25 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 heptano / AcOEt). El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN¹H : δ : (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 353°K) : 9,65 (s, 1H, H aldehído) ; 7,3-7,15 (2s, 2H, H aromáticos) ; 6,45 (s, 1H tetrahydroindolizina); 6,20 (s, 2H metilendioxi); 3,70 (s, 3H metil éster) ; 3,5-4,0 (m, 2H, tetrahydroindolizina); 3,05 (m, 2H, tetrahydroindolizina); 1,85 (m, 4H, tetrahydroindolizina)

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

Etapas D : Ácido 6-[1-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se prepara una disolución que contiene 3,37 g del compuesto obtenido en la Etapa C (10,3 mmoles) en 9,3 mL de acetona y 8,8 mL (80,24 mmoles) de 2-metil-2-buten_o, la cual se pone a 0°C . Se añaden, gota a gota, 9,3 mL de una disolución acuosa que contiene una mezcla de 3,3 g de clorito de sodio (NaClO_2) (36,05 mmoles) y 3,6 g de dihidrógenofosfato de sodio monohidrato (NaH_2PO_4) (25,75 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 7 horas. Después, el medio de reacción se concentra para eliminar la acetona. El sólido obtenido se filtra, se lava con agua y se seca en vacío a 40°C durante una noche. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido, que se utiliza para lo siguiente sin más purificación.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 300°K) : 12,10 (m, 1H, H ácido carboxílico) ; 7,40-6,88 (2s, 2H, H aromáticos) ; 6,20 (s, 1H, H tetrahydroindolizina); 6,18 (s, 2H, H metilendioxi); 3,70 (s, 3H, metil éster) ; 3,55 (t, 2H, tetrahydroindolizina); 3,00 (t, 2H, tetrahydroindolizina); 1,80 (m, 4H, H tetrahydroindolizina)

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

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

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

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

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

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

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dms o - d_6 ; 300°K) : 9,15 (d, 2H, H aromáticos piridina)) ; 8,7 (t, 1H, H aromático) ; 8,25 (t, 2H, H aromático) ; 5,65 (s, 2H, H CH_2COOH)

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

Etapa B : 1-Indolizinacarboxilato de metilo

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

RMN ¹H: δ (300 MHz ; dmsó-d6 ; 300°K) : 8,5 (d, 1H, H indolizina) ; 8,05 (d, 1H, H indolizina) ; 7,6 (s, 1H, H indolizina); 7,15 (m, 2H, H indolizina); 6,85 (m, 1H, H indolizina); 4,25 (q, 2H, -C(O)CH₂CH₃); 1,35 (t, 3H, -C(O)CH₂CH₃)

IR: ν : C=O éster : 1.675 cm⁻¹ ; C=C aromáticos: 1.634 cm⁻¹

5 **Etapá C : Ácido 6-[1-(metoxícarbonil)-3-indolizínil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico**

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

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

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

10 A una disolución de 10 g de 2-metil-1H-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
15 420 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 acuosa saturada de LiCl y disolución salina concentrada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo/ AcOEt).

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

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

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

25 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 PdCl₂(Ph₃)₂ (3,14 mmoles). El medio de reacción se calienta a 130°C durante la noche. Se

deja que el medio vuelva a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano. Se añade negro animal (30 g) 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 ¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 300K) : 9,8 (s, 1H, formilo) ; 7,91-7,69-7,61 (d, 3H aromáticos); 6,5 (s, 1H pirrol); 4,2 (q, 2H, OCH₂CH₃) ; 3,4 (s, 3H, CH₃-N-pirrol) ; 2,55 (s, 3H pirrol) ; 1,28 (t, 3H, OCH₂CH₃)

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

Se prepara una disolución que contiene 12,85 g del compuesto obtenido en la Etapa B (42 mmoles) y 35,7 mL (336 mmoles) de 2-metil-2-buten_o en una mezcla constituida por 20 mL de acetona y 20 mL de tetrahidrofuran_o. Se añaden, gota a gota, 200 mL de una disolución acuosa que contiene una mezcla de 13,3 g de clorito de sodio (NaClO₂) (147 mmoles) y 14,5 g de dihidrógenofosfato de sodio monohidrato (NaH₂PO₄·H₂O) (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.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 300K) : 13 (m, 1H COOH), ; 7,85-7,6-7,41(d,dd,df, 3H, H aromáticos) ; 6,3 (s, 1H, H pirrol) ; 4,15 (q, 2H, OCH₂CH₃) ; 3,25 (s, 3H, CH₃-N-pirrol); 2,5 (s, 3H, CH₃-pirrol) ; 1,25 (t, 3H, OCH₂CH₃)

IR : ν : -OH : 3.100-2.500 cm⁻¹ ácido; ν : >C=O : 1.681 cm⁻¹ éster + ácido

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

Se procede según el procedimiento de la Preparación 4 reemplazando el 2-bromo-4-

clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído.

Preparación 6 : Ácido 4-fluoro-3-metoxi-2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]benzoico

5 Se procede según el procedimiento de la Preparación 4 reemplazando el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 2-bromo-4-fluoro-3-metoxibenzaldehído.

Preparación 7 : Ácido 4-fluoro-2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]benzoico

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

10 **Preparación 8 : Ácido 7-[4-(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico**

15 Se procede según el procedimiento de la Preparación 4 reemplazando en la Etapa A el 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo por el 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo, así como el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbaldehído.

Preparación 9: Ácido 5-benciloxi-2-(1-metoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)benzoico

Etapa A : 3-(4-Benciloxi-2-formil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxilato de metilo

20 Se introduce 5-benciloxi-2-bromo-benzaldehído (12,3 g, 42,2 mmoles) en un matraz en presencia de acetato de potasio (8,3 g ; 84,2 mmoles) y 120 mL de dimetilacetamida. Después de desgasear bajo argón, se añade diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,04 g, 1,5 mmoles) y la mezcla se desgasea bajo argón antes de calentarla a 100°C durante 16 h. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte sobre 200 mL de acetato de etilo, se filtra sobre celite, se lava con agua y con disolución salina concentrada.
25 Las fases acuosas reunidas se extraen con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan

sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice con el fin de obtener el producto del título.

Etapa B : Ácido 5-benciloxi-2-(1-metoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)benzoico

5 A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (4,63 g, 11,89 mmoles) en 300 mL de acetona se añade 2-metil-2-butenol (6,31 mL, 59 mmoles). Se vierte gota a gota una disolución de dihidrógenofosfato de sodio monohidrato (6,56 g, 47,6 mmoles) y de clorito de sodio (2,69 g, 23,8 mmoles) en 40 mL de agua manteniendo la temperatura inferior a 20°C. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se acidifica con
10 una disolución de HCl 2M y se decanta. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan a sequedad para suministrar el compuesto esperado.

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

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

A una disolución de 5 g de ácido (3S)-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*-triethylamina (64 mmoles), 3,3 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) (19,2 mmoles) y 2,6 g de hidroxibenzotriazol (HOBt) (19,2 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante una
20 noche, se vierte sobre una disolución acuosa 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.

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

IR : ν : $>C=O$: 1.694 ; 1.650 cm^{-1}

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

A una disolución de 5,3 g del producto obtenido en la Etapa A (13,9 mmoles) en 278 mL de tetrahydrofurano se añaden 14 mL de complejo borano-dimetilsulfuro ($\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$) (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 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$. El medio de reacción se calienta de nuevo a 80°C durante 2 horas. Se evapora el tetrahydrofurano y se añade lentamente metanol y 5,6 mL de ácido clorhídrico 5M (27,8 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y a 80°C durante 1h. Se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 sobre el medio de reacción puesto a 0°C hasta alcanzar un $\text{pH}=8$ 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^1H : δ (400 MHz ; dmsO-d_6 ; 353°K) : 7,43-7,30 (masivo, 5H bencilo) ; 7,19 (m, 4H aromáticos) ; 5,16 (m, 2H, 2H bencilo) ; 4,79-4,29 (d, 2H dihidroisoquinolina) ; 4,58 (m, 1H dihidroisoquinolina) ; 3,50 (m, 4H morfolina) ; 3,02-2,80 (dd, 2H dihidroisoquinolina) ; 2,42-2,28 (masivo, 5H, 4H morfolina, 1H morfolina) ; 2,15 (dd, 1H morfolina)

IR : ν : $>\text{CH}$: 2.810 cm^{-1} ; ν : $>C=O$: 1.694 cm^{-1} ; ν : $>C-O-C<$: 1.114 cm^{-1} ; ν : $>\text{CH-Ar}$: 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.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 300°K) : 7,12-7,0 (masivo, 4H aromáticos) ; 3,92 (s, 2H tetrahydroisoquinolina) ; 3,60 (t, 4H morfolina) ; 2,98 (m, 1H tetrahydroisoquinolina) ; 2,68 (dd, 1H tetrahydroisoquinolina) ; 2,5-2,3 (masivo, 8H, 1H tetrahydroisoquinolina, 6H morfolina, 1H NH)

5 **IR** : ν : >NH : 3.322 cm⁻¹ ; ν : >C-O-C< : 1.115 cm⁻¹ ; ν : >CH-Ar : 742 cm⁻¹

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

Etapa A: 4-Metilbencenosulfonato de {(3S)-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl}metilo

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

20 **RMN¹H** : δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 300°K) : 7,75 (d, 2H , H aromáticos, *orto* O-tosilo); 7,6 (d, 2H , H aromáticos, *orto* N-tosilo); 7,5 (d, 2H , H aromáticos, *meta* O-tosilo); 7,3 (d, 2H , H aromáticos, *meta* N-tosilo); 7,15-6,9 (m, 4H, H aromáticos tetrahydroisoquinolina) ; 4,4-4,15 (dd, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina) ; 4,25 (m, 1H, H alifático, tetrahydroisoquinolina); 4,0-3,8 (2dd, 2H, H alifáticos, CH₂-O-tosilo) ; 2,7 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina) ; 2,45 (s, 3H, O-SO₂-Ph- CH₃); 2,35 (s, 3H, N-SO₂-Ph- CH₃)
25

IR : ν : -SO₂ : 1.339-1.165 cm⁻¹

Etapla B: (3R)-3-Metil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-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 2 h. Se deja enfriar y se pone a 0°C y se añaden, gota a gota, 12 mL de una disolución de NaOH 5M. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. El sólido así obtenido se filtra, se lava con MTBE y con diclorometano. El filtrado se concentra a sequedad. Se obtiene el producto del título en la forma de un sólido.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmsO-d_6 ; 300°K) : 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, tetrahidroisoquinolina) ; 2,35 (s, 3H, N-SO₂-Ph- CH₃) ; 0,90 (d, 3H, tetrahidroisoquinolina-CH₃)

IR : ν : -SO₂ : 1.332-1.154 cm^{-1}

Etapla 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 gel de sílice (gradiente diclorometano/EtOH /NH₄OH), se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmsO-d_6 ; 300°K) : 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-CH₃); 2,9-2,3 (m, ancho, 1H, HN(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- d_6 ; 300°K): 9,57 (m, ancho, 2H, NH_2^+ (tetrahidroisoquinolina).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 : $-\text{NH}_2^+$: 3.000-2.300 cm^{-1} ; ν : $-\text{CH}$ aromático: 766 cm^{-1}

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

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

El procedimiento es idéntico al de la Etapa A de la Preparación 2'.

Etapa B: 2-((3R)-2-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil-3-(morfolin-4-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo

A una suspensión de 1 g de NaH (60%) (25,08 mmoles) en 30 mL de MTBE, se añade gota a gota una disolución de 5 g de 3-morfolino-3-oxopropanoato de terc-butilo (21,81 mmoles) en 20 mL de MTBE anhidro. Esta suspensión se agita a temperatura ambiente durante 1h y se añade el compuesto obtenido en la Etapa A en forma de un polvo. El conjunto se agita a 60°C durante 30h. Se añade una disolución de 100 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Esta disolución se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a sequedad. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/MeOH), se obtiene el producto esperado en la forma de un aceite.

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

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

Etapas C : Ácido 2-((3*R*)-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)-3-(morfolin-4-il)-3-oxopropanoico

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

15 **RMN ¹H** (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 12,75 (m, 1 H), 7,6 (2*d, 2 H), 7,3 (2*d, 2 H), 7,1/6,95 (2*m, 4 H), 4,7-4,2 (d, 2 H), 4,25/4,12 (2*m, 1 H), 3,9-3,3 (m, 9 H), 2,55 (d, 2 H), 2,3 (2*s, 3 H), 1,8 (t, 2 H)

IR (ATR) cm⁻¹: ν : -OH : 3.500 a 2.000; ν : >C=O : 1.727 (ácido); ν : >C=O : 1.634 (amida); ν : -SO₂ : 1330-1155

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

25 A una disolución de 7,80 g (16,51 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa C en 100 mL de DMSO, se añaden 1,16 g (19,83 mmoles) de cloruro de sodio sólido y gota a gota 5 mL de agua. El conjunto se agita a 130°C durante 1h y la disolución se concentra a ¾. El medio de reacción se diluye con diclorometano, se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de cloruro de litio y disolución salina concentrada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (gradiente ciclohexano/acetato de etilo), se obtiene el producto esperado en la forma de un aceite.

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

IR (ATR) cm^{-1} : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1639; ν : $-\text{SO}_2$: 1.331-1.156; γ : $>\text{CH-Ar}$: 815-675

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

A una disolución de 6,0 g (14,0 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa D en 60mL de MTBE y 14 mL de diclorometano, se añaden 1,06g (28 mmoles) de LAH por partes durante 5 minutos. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 15 h. Se añaden
10 gota a gota 1,5 mL de agua y se agita durante 15min. A continuación, se añaden gota a gota 1,5mL de sosa 5 M y se agita 15min. El medio de reacción se diluye con MTBE y diclorometano. Después, la suspensión se filtra y el precipitado se lava con MTBE y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a sequedad. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/
15 EtOH / NH_4OH), se obtiene el producto esperado en la forma de un aceite.

RMN ^1H (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 7,68 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 7,1 (masivo, 4 H), 4,65/4,23 (AB, 2 H), 4,2 (m, 1 H), 3,55 (t, 4 H), 2,7/2,6 (ABx, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,25 (t, 4 H), 2,2 (t, 2 H), 1,4/1,3 (2m, 4 H).

IR (ATR) cm^{-1} : ν : $-\text{SO}_2$: 1.333-1.158

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

A una disolución de 1,50 g (3,62 mmoles) del derivado obtenido en la Etapa E en 20 mL de metanol anhidro, se añaden 2,0 g (82,3 mmoles) de viruta de magnesio por partes. El conjunto se agita en presencia de ultrasonidos durante 96 h. El medio de reacción se filtra, el sólido se lava varias veces con metanol y el filtrado se concentra a sequedad. Después de
25 purificar por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/EtOH / NH_4OH), se obtiene el producto esperado en la forma de un aceite.

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

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

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

Fórmula bruta: C₁₆ H₂₄ N₂ O

[M+H]⁺ calculada: 261,1961

[M+H]⁺ medida: 261,1959

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

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

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

15 A una disolución de 12 g de 4-anilino^{fenol} (64,7 mmoles) en 200 mL de acetonitrilo se añaden a temperatura ambiente 6,7 g de imidazol (97,05 mmoles) y 11,7 g de *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.

20

RMN¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 300°K) : 7,84 (s, 1H NH) ; 7,17 (t, 2H anilina) ; 6,98 (d, 2H fenoxi) ; 6,94 (d, 2H anilina) ; 6,76 (d, 2H fenoxi) ; 6,72(t, 1H anilina) ; 0,95 (s, 9H *terc*-butilo) ; 0,15 (s, 6H dimetilo)

IR : ν : >NH : 3.403 cm⁻¹ ;>Ar : 1.597 cm⁻¹

25 **Preparación 2'' : N-(4-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1H-indol-5-amina**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 5'' reemplazando el 4-bromo-1-

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

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

5 Se procede según el procedimiento de la Preparación 5'' 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 4'': *N*-(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)piridin-4-amina

10 Se procede según el procedimiento de la Preparación 5'' 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 5'': *N*-(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina

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

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

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmso- d_6 ; 300K) : 6,45-6,55 (dd, 4H, H aromáticos); 4,60 (m, 2H, NH_2 -Ph) ; 0,90 (s, 9H, Si $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,10 (s, 6H, Si $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

20 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 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (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 CH₂Cl₂/AcOEt) para suministrar el producto esperado en la forma de un sólido.

RMN ¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 300K) : 7,55 (s, 1H, pirazol); 7,23 (s, 1H, pirazol); 7,18 (ancho s, 1H, NH₂-Ph) ; 6,64 (m, 4H, H aromáticos); 3,77 (s, 3H, CH₃-pirazol); 0,90 (s, 9H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂); 0,12 (s, 6H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)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 6'': N-{4-[(*terc*-Butildimetilsilil)oxi]fenil}-1-trideuteriometil-1*H*-pirazol-4-amina

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

Se añade 4-bromo-1*H*-pirazol (9,05 g, 61,6 mmoles) por partes a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite) (2,83 g, 70,8 mmoles) en tetrahidrofurano (90 mL) enfriado en un baño de hielo. Después de haber retirado el baño de hielo, la disolución se agita a la temperatura ambiente durante 0.5 h. Ésta se enfría de nuevo en un baño de hielo y se añade yodometano-*d*₃ (5,0 mL, 80,3 mmoles). La disolución se agita a la temperatura ambiente durante 19 h. La suspensión se concentra. El residuo de evaporación se tritura con *terc*-butil metil éter (90 mL) y se filtra. El filtrado se concentra en vacío para obtener el compuesto esperado en la forma de un aceite.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,37 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H)

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

Se añaden 4-bromo-1-trideuteriometil-1H-pirazol (9,6 g, 58,5 mmoles), 4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]anilina (14,4 g, 64,6 mmoles) y tolueno (150 mL) a un matraz de tres bocas de 500 mL. La disolución se desgasea con nitrógeno durante 15 minutos y se añaden sucesivamente *tert*-butilato de sodio (11,4 g, 0,12 moles), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,77 g, 1,81 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,64 g, 1,79 mmoles). La suspensión se calienta a 85°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se añade agua (270 mL). La mezcla se agita durante 30 minutos. Después, se añade Celite (30 g) y la suspensión se filtra sobre un lecho de Celite.

Las fases del filtrado se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente acetato de etilo/heptano). El producto obtenido se recrystaliza en heptano (80 mL) para obtener el compuesto esperado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,16 (s, 6 H), 0,97 (s, 9 H), 4,92 (s, 1 H), 6,61 – 6,73 (m, 4 H), 7,25 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,37, 18,28, 25,86, 38,67 (sept., ¹J_{C-D} = 21,0 Hz), 115,12, 120,73, 123,76, 126,52, 134,74, 141,07, 148,43

MS (ESI): [M+H]⁺307,08

Preparación 7'': 4-({4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Preparación 8'': 4-[(4-[(*terc*-Butil(dimetil)silil)oxi]fenil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

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

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

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

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

Se añade *N*-bromosuccinimida (6,2 g, 34,9 mmoles) a una disolución de 1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (3,7 g, 34,9 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (150 mL). La disolución se agita durante 15 h a temperatura ambiente. Se añade una nueva cantidad de *N*-bromosuccinimida (2,0 g, 11 mmoles) y la mezcla se agita durante 3 h. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente AcOEt/heptano) para obtener el producto esperado en la forma de un sólido.

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

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

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

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

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

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

MS (ESI+): [M+H]⁺328,25

Las aminas NHR₃R₄ en las que R₃ y R₄ representan independientemente el uno del otro un grupo arilo o heteroarilo se obtienen según los procedimientos descritos en la bibliografía (Surry D.S. et al., Chemical Science, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. et al., Organic Letters, 2005, 7, 3965-3968). La reacción de protección de la función hidroxil del 4-anilino fenol descrita en la Preparación 1'' puede aplicarse a diversas aminas secundarias NHR₃R₄ (tales como se han definido anteriormente), que contienen una o varias funciones hidroxil, cuando éstas están disponibles comercialmente. Alternativamente, las aminas secundarias que contienen al menos un sustituyente hidroxil pueden sintetizarse directamente en una forma protegida, es decir, a partir de reactivos cuya función hidroxil se ha protegido previamente. Entre los grupos protectores, son particularmente preferidos el *tert*-butil(dimetil)sililoxi y el benciloxi.

Entre las aminas NHR₃R₄ que contienen un sustituyente hidroxil 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-
 5 4-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-2,3-
 dihidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-isopropil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol,
 4-(butilamino)fenol, 3-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-1-propanol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-5-
 il)amino]-1-butanol, 4-[(3-fluoro-4-metilfenil)amino]fenol, 4-[(3-cloro-4-
 metilfenil)amino]fenol, 4-[(4-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-
 10 *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,
 15 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-
 20 ilamino)fenol, 4-[(3,5-difluoro-4-metoxifenil)amino]fenol, 4-(piridin-4-ilamino)fenol,
 4-[(3-fluoro-4-metoxifenil)amino]fenol, 2-(fenilamino)pirimidin-5-ol,
 5-[(4-hidroxifenil)amino]-2-metoxi benzonitrilo, 4-[[3-(trifluorometil)fenil]amino] fenol.
 La o las funciones hidroxil de las aminas secundarias listadas anteriormente se protegen
 previamente con un grupo protector adaptado antes de cualquier acoplamiento a un
 25 derivado de ácido del compuesto de fórmula (VII) tal como se ha definido en el
 procedimiento general anterior.

Ejemplo 1. 4-[[[3-(6-[[[(3*S*)-3-(Morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-
 il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil)
 amino]fenil fosfato de disodio

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

A una disolución de 2 g del compuesto de la Preparación 1 (5,83 mmoles) en 20 mL de diclorometano, se añaden a temperatura ambiente 5,5 mL de *N,N,N*-triethylamina (6,96 mmoles), 2,12 g del compuesto de la Preparación 1' (6,96 mmoles), 0,94 g de hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1,34 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) (6,96 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 noche, se vierte sobre una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente heptano / AcOEt). El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN¹H : δ (500 MHz ; dmsO-d₆ ; 300°K) : 7,2-6,9 (m, 4H, H aromáticos) ; 7,04-7,03-7,00 (m, 1H, H aromático) ; 6,85 (m, 1H, H aromático) ; 6,35-6,26-6,06 (m, 1H, H tetrahidroindolizina) ; 6,15-6,12 (m, 2H, H metilendioxi) ; 5,06-4,84 (m, 1H, H dihidroisoquinolina) ; 4,86-4,17 (m, 2H, H dihidroisoquinolina) ; 3,65-3,6-3,55 (m, 3H, H metil éster) ; 3,43-4,26 (m, 2H, H tetrahidroindolizina) ; 3,58-3,5 (m, 4H, H morfolina) ; 2,37-3,05 (m, 4H, 2H dihidroisoquinolina, 2H tetrahidroindolizina) ; 1,68-2,56 (m, 4H, H morfolina) ; 1,4-2,0 (m, 4H, H tetrahidroindolizina)

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

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

A una disolución de 4,6 g del compuesto de la Etapa A (8,26 mmoles) en 24 mL de dioxano se añade una disolución de hidróxido de litio (675 mg, 16,1 mmoles). El conjunto se pone en un horno microondas a 140W, 100°C durante una duración de 2h30. El medio de reacción se filtra y se evapora. El sólido así obtenido se seca a 40°C en una estufa en presencia de P₂O₅.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dmsO-d₆ ; 353°K) : 6,7-7,15 (masivo, 6H, H aromáticos); 6,21 (s, 1H, H aromático); 6,03 (s, 2H, H metilendioxi); 4,0-5,0 (masivo, 3H

dihidroisoquinolina); 3,4-3,6 (masivo, 3H tetrahydroindolizina, 3H morfolina); 2,5-3,1 (masivo, 4H, 2H tetrahydroindolizina, 2H morfolina) ; 1,5-2,4 (masivo, 10H morfolina)

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

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

A una disolución de 2,6 g del compuesto de la Etapa B (4,73 mmoles) en 47 mL de diclorometano se añaden, gota a gota, 1,2 mL de cloruro de oxalilo (14,2 mmoles) a 0°C . El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 11 horas y se co-evapora varias veces con diclorometano. El producto así obtenido se pone en suspensión en 37 mL de diclorometano y se añade sobre una disolución de 2,1 g del compuesto obtenido en la Preparación 1'' (7,1 mmoles) en 10 mL de diclorometano en presencia de 0,6 mL de piridina (7,1 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche.

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

RMN¹H : δ (500 MHz ; dmso-d_6 ; 300°K) : 6,9-7,3 (9H aromáticos); 6,88 (2H aromáticos); 6,72-6,87 (2H aromáticos); 6,64 (2H aromáticos); 6,13 (2H metilendioxi); 5,05-4,74(1H dihidroisoquinolina); 4,25-4,13 (2H dihidroisoquinolina); 3,44-3,7 (4H morfolina); 3,62-3,52 (2H tetrahydroindolizina); 3,0-2,6 (4H, 2H tetrahydroindolizina, 2H dihidroisoquinolina); 2,54-1,94 (6H morfolina); 1,91-1,53 (4H tetrahydroindolizina); 0,92 (9H *terc*-butilo); 0,17 (6H dimetilo)

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

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

A una disolución de 1,9 g del compuesto obtenido en la Etapa C (2,3 mmoles) en 4 mL de metanol, se añaden 0,646 g (11,5 mmoles) de hidróxido de potasio solubilizado en 8 mL de metanol. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 30 min. El medio de reacción

se diluye en diclorometano y se lava sucesivamente con una disolución de HCl 1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y disolución salina concentrada hasta alcanzar un pH neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/ metanol). El sólido se solubiliza en diclorometano y se añaden 2 mL de éter clorhídrico 1M. El conjunto se agita durante 1 hora y se evapora a sequedad. El hidrocloreuro así obtenido se disuelve en una mezcla agua / acetonitrilo hasta la solubilización total y se liofiliza.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=69,11:68,95; %H=5,8:5,46; %N=7,5:7,51; %Cl=4,74:4,48

Poder rotatorio : (α)_D²⁰ = + 50,8° (c = 9 mg/mL, MeOH)

Etapas E : 4-[[[3-(6-[[[(3S)-3-(Morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil} (fenil) amino]fenil fosfato de dibencilo

A una suspensión de 82 mg de hidruro de sodio (2,06 mmoles) en 10 mL de THF anhidro se añaden por partes y a 0°C 700 mg del compuesto de la Etapa D.; Después de 30 minutos de agitación a 0°C y 30 min a temperatura ambiente, se añade pirofosfato de tetrabencilo a 0°C y el medio de reacción se agita una noche a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente, el bruto de la reacción se diluye con diclorometano (30 mL), se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y disolución salina concentrada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente CH₂Cl₂/MeOH). Se obtiene el producto del título en la forma de un sólido.

RMN ¹H : δ (500 MHz ; DMSO-d₆ ; 300K) : 7.34 (m, 10H, fenilo) ; 7.30-6.71 (m, 15H, arilo) ; 6.06 (s, 1H, metilendioxi) ; 5.30-4.97 (m, 1H, pirrol) ; 5.11 (m, 4H, bencilo) : 5.03-3.64 (m, 1H, Cterciario THIQ) ; 4.91-4.09 (m, 2H, Csecundario THIQ) ; 3.99-3.48 (m, 2H, Csecundario THIQ) ; 3.54-3.44 (m, 4H , morfolina) ; 2.89-2.65 (m, 3H, Csecundario THIQ) ; 2.51-1.87 (m, 4H, Csecundario THIQ) ; 2.36-1.85 (m, 2H, Csecundario THIQ) ; 1.91-1.45 (m, 4H, Csecundario THID)

Etapas F : 4-[[[3-(6-[[[(3S)-3-(Morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil)amino]fenil fosfato de disodio

A una disolución del producto obtenido en la Etapa E (505 mg ; 0,52 mmoles) en metanol (10 mL) se añaden 50 mg de Pd(OH)₂, y el medio de reacción se pone bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 5h. Después de filtrar el catalizador y de concentrar a sequedad, el bruto de la reacción se solubiliza en metanol (5 mL) y se trata con 0,95 mL de sosa 1M. Los disolventes se evaporan y el bruto de la reacción se purifica por cromatografía en fase OASIS® (gradiente Acetonitrilo/H₂O) para obtener un sólido blanco.

Microanálisis elemental :

	%C	%H	%N	%Na
Calculado	61,87	4,95	6,71	5,51
Encontrado	61,45	4,46	6,61	5,38

IR : ν : -C=O: 1.628 cm⁻¹ ; ν : C-O-C : 1.234 cm⁻¹ ; ν : P=O : 115 cm⁻¹ ; ν : P-O : 985 cm⁻¹ ;
 ν : CH-Ar : 876 cm⁻¹

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₃ H₄₁ N₄ Na₂ O₉ P

[M+H]⁺ calculada : 835,2479

[M+H]⁺ medida : 835,2467

Ejemplo 2. 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil)amino] fenil fosfato de disodio

Etapas A : N-(4-Hidroxifenil)-3-(6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando en la Etapa A el producto de la Preparación 1' por el de la Preparación 2',

entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=74,86:74,88; %H=5,64:5,31; %N=6,72:6,78

5 **Etapas B :** 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil)amino] fenil fosfato de disodio

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas E y F del Ejemplo 1.

Masa de alta resolución (ESI+) :

10 Fórmula bruta : C₃₉H₃₆N₃O₈P

[M+H]⁺ calculada : 706,2313

[M+H]⁺ medida : 706,2324

15 **Ejemplo 3.** 4-[(1-Metil-1H-indol-5-il){[3-(2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil]amino]fenil fosfato de disodio

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

20 Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 2, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 2''.

Microanálisis elemental :

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

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

Etapas B : 4-[(1-Metil-1H-indol-5-il){[3-(2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il] carbonil] amino]fenil fosfato de disodio

5 Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas E y F del Ejemplo 1.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{45}H_{44}N_5Na_2O_7P$

$[M-2Na+3H]^+$ calculada : 800,3208

$[M-2Na+3H]^+$ medida: 800,3211

10 **Ejemplo 4.** 4-[[[3-(6-[(3R)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il]indolizin-1-il]carbonil](1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)amino]fenil fosfato de disodio

Etapas A : Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-3-(6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)indolizina-1-carboxamida

15 Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de la Preparación 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos de las Preparaciones 3 y 2', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 3''.

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

%C=69,14:70,09; %H=4,81:4,55; %N=9,83:10,09; %Cl=4,98:3,26

Etapas B : 4-[[[3-(6-[(3R)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il]indolizin-1-il]carbonil](1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)amino]fenil fosfato de dietilo

25 A una suspensión del compuesto obtenido en la Etapa A (1,5 mmoles) en 10 mL de CH_2Cl_2 anhidro se añade trietilamina (0,42 mL ; 3 mmoles), y dietilcianofosfonato (0,24 mL ; 1,65 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. Después de una noche de

agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye con CH₂Cl₂, se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y con disolución salina concentrada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente CH₂Cl₂/MeOH). Se obtiene el producto del título en la forma de un sólido.

Etapas C : 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]indolizin-1-il]carbonil}(1-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)amino]fenil fosfato de disodio

A una disolución del producto obtenido en la Etapa B (0,78 mmoles) en CH₂Cl₂ (12 mL) se añaden 0,4 mL de bromuro de trimetilsililo (3 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 5 h y se añade lentamente una disolución de Na₂CO₃ (580 mg) en agua (4 mL) a 0°C. Después de 30 min de agitación, el medio de reacción se concentra a sequedad, se diluye con metanol anhidro (25 mL), y se filtra μ . El filtrado se lleva a sequedad y se purifica por cromatografía en fase OASIS® (gradiente acetonitrilo/H₂O).

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₅H₄₄N₅Na₂O₇P

[M-2Na+3H]⁺ calculada : 800,3211

[M-2Na+3H]⁺ medida: 800,3201

Ejemplo 5. 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]indolizin-1-il]carbonil}(piridin-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Etapas A : Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(piridin-4-il)indolizina-1-carboxamida

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de la Preparación 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos de las Preparaciones 3 y 2', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 4''.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=69,24:69,12; %H=4,74:4,23; %N=8,5:8,45; %Cl=5,38:5,2

Etapa B : 4-[[[3-(6-[(3R)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il]indolizin-1-il]carbonil](piridin-4-il)amino]fenil fosfato de dietilo

5 A una suspensión de 950 mg del compuesto obtenido en la Etapa A (1,5 mmoles) en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro se añade trietilamina (0,42 mL ; 3 mmoles), y dietilcianofosfonato (0,24 mL ; 1,65 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye con CH₂Cl₂, se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y con disolución salina
10 concentrada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente CH₂Cl₂/MeOH). Se obtiene el producto del título en la forma de un sólido.

RMN ¹H : δ (500 MHz ; DMSO-d₆ ; 300K) : 8,5-8. 0 (m, 5H) ; 7,2-7,1 (m, 1H) ; 6,85-6,65 (m, 1H) ; 7,3-6,8 (m, 10H) ; 6,25-6,10 (sl, 1H); 6.2 (sl, 2H) ; 5,1-3,7 (6d, 2H); 4,7-3,8
15 (m, 1H) ; 4,15 (m, 4H) ; 3,0-1,7 (m, 2H) ; 1,25 (m, 6H) ; 0,85-0,24 (m, 3H)

Etapa C : 4-[[[3-(6-[(3R)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il]indolizin-1-il]carbonil](piridin-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

A una disolución del producto obtenido en la Etapa B (591 mg ; 0,78 mmoles) en CH₂Cl₂ (12 mL) se añaden 0,4 mL de bromuro de trimetilsililo (3 mmoles) gota a gota a
20 temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 5 h y se añade lentamente una disolución de Na₂CO₃ (580 mg) en agua (4 mL) a 0°C. Después de 30 min de agitación, el medio de reacción se concentra a sequedad, se diluye con metanol anhidro (25 mL), y se filtra μ. El filtrado se lleva a sequedad y se purifica por cromatografía en fase OASIS® (gradiente acetonitrilo/H₂O).

25 **RMN ¹H :** δ (500 MHz ; D₂O ; 300K) : 8,23-7,98 (m, 2H, piridilo) ; 7,01-6,97 (m, 2H, piridilo) ; 7,88-7,80 (m, 1H, indolizina) ; 7,18-6,57 (m, 13H, aromáticos THIQ+arilo+indolizina+fenol); 6,17-6,15 (m, 1H, indolizina) ; 5,96 (m, 2H,

metilendioxi) ; 4,61-3,76 (m, 1H, C terciario THIQ) ; 4,16 (m, 2H, Csecundario THIQ) ; 2,86-2,31 (m, 2H, Csecundario THIQ) ; 0,94-0,76 (m, 3H, Cprimario THIQ)

IR : ν : -C=O: 1.620 cm^{-1} ; ν : C-O-C : 1.218 cm^{-1} ; ν : P=O : 1.107 cm^{-1} ; ν : P-O : 981 cm^{-1}
 ν : CH-Ar : $881-741\text{ cm}^{-1}$

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

Fórmula bruta : $\text{C}_{38}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{Na}_2\text{O}_8\text{P}$

$[\text{M}-2\text{Na}+3\text{H}]^+$ calculada : 703.1952

$[\text{M}-2\text{Na}+3\text{H}]^+$ medida: 703,1951

10 **Ejemplo 6.** 4-[[[3-(6-[[[(3S)-3-(Morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil amino)]fenil fosfato de dibencilo

Se procede según el protocolo descrito en las Etapas A-E del Ejemplo 1.

15 **RMN ^1H** : δ (500 MHz ; DMSO- d_6 ; 300K) : 7,34 (m, 10H, fenilo) ; 7,30-6,71 (m, 15H, arilo) ; 6,06 (s, 1H, metilendioxi) ; 5,30-4,97 (m, 1H, pirrol) ; 5,11 (m, 4H, bencilo) : 5,03-3,64 (m, 1H, Cterciario THIQ) ; 4,91-4,09 (m, 2H, Csecundario THIQ) ; 3,99-3,48 (m, 2H, Csecundario THIQ) ; 3,54-3,44 (m, 4H , morfolina) ; 2,89-2,65 (m, 3H, Csecundario THIQ) ; 2,51-1,87 (m, 4H, Csecundario THIQ) ; 2,36-1,85 (m, 2H, Csecundario THIQ) ; 1,91-1,45 (m, 4H, Csecundario THID)

20 **Ejemplo 7.** 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-il]carbonil](piridin-4-il)amino)]fenil fosfato de dietilo

Se procede según el protocolo descrito en las Etapas A y B del Ejemplo 5.

RMN ^1H : δ (500 MHz ; DMSO- d_6 ; 300K) : 8,5-8, 0 (m, 5H) ; 7,2-7,1 (m, 1H) ; 6,85-6,65 (m, 1H) ; 7,3-6,8 (m, 10H) ; 6,25-6,10 (sl, 1H) ; 6,2 (sl, 2H) ; 5,1-3,7 (6d, 2H) ; 4,7-3,8 (m, 1H) ; 4,15 (m, 4H) ; 3,0-1,7 (m, 2H) ; 1,25 (m, 6H) ; 0,85-0,24 (m, 3H)

Ejemplo 8. Hidrocloruro de 4-[[[3-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil)amino]fenil dihidrógeno fosfato

A una disolución del producto obtenido en la Etapa E del Ejemplo 1 (500 mg ;
0,51 mmoles) en metanol (10 mL) se añaden 100 mg de Pd(OH)₂, y el medio de reacción
se pone bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 5 h. Después de filtrar el catalizador y
de concentrar a sequedad, el bruto de la reacción se purifica inmediatamente por
cromatografía en fase C18 (gradiente acetonitrilo/H₂O +0,2% HCl) para obtener un sólido.

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₃H₄₃N₄O₉P

[M+H]⁺ calculada : 791,2846

[M+H]⁺ medida : 791,2852

Ejemplo 9. 4-[[[5-(5-Cloro-2-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Etapa A: Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1
reemplazando por una parte los compuestos de la Preparación 1 y 1' utilizados en la Etapa
A por los compuestos de las Preparaciones 4 y 2', y por otra parte el compuesto de la
Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 4''.

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 : C₃₅H₃₂ClN₄O₃

[M+H]⁺ calculada : 591,2157

[M+H]⁺ medida : 591,2178

Etapas B : 4-[[5-(5-Cloro-2-[[3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil}(piridin-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas B y C del Ejemplo 4.

5 **Ejemplo 10.** 4-[[1,2-Dimetil-5-(6-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)amino]fenil fosfato de disodio

10 **Etapas A :** Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol-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

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 5, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 3''.

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

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

Etapas B : 4-[[1,2-Dimetil-5-(6-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)amino]fenil fosfato de disodio

20 Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas B y C del Ejemplo 4.

Ejemplo 11. 4-[[1,2-Dimetil-5-(6-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Etapas A: *Hidrocloreto de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida*

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 5, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 5''.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=64,25(64,59); %H=5,4(5,7); %N=11,41(11,59); %Cl=4,93(4,89)

Etapas B: *4-[[[1,2-Dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil](1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio*

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas E y F del Ejemplo 1.

IR (cm⁻¹): ν : C=O : 1.628; ν : (fosfato; éter): 1.238, 1.143, 1.113, 985; γ : >CH Ar : 740

Microanálisis elemental :

	%C	%H	%N
<i>Calculado</i>	57,64	4,84	10,34
<i>Encontrado</i>	56,62	4,54	10,14

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

Fórmula bruta : C₃₉H₃₉ClN₆Na₂O₉P

[M-Na+H]⁺ calculada: 791,2565

[M-Na+H]⁺ medida: 791,2564

Ejemplo 12. *4-[[[1,2-Dimetil-5-(6-[[[(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil](1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)amino]fenil fosfato de disodio*

Etapas A: *Hidrocloreto de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-5-(6-[[[(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida*

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de la Preparación 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos de las Preparaciones 5 y 3', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 3''.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=67,63(68,06);%H=5,27(5,95);%N=10,08(10,13);%Cl=4,53(4,27)

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₃₅H₃₂ClN₄O₃

[M+H]⁺ calculada : 793,3708

[M+H]⁺ medida : 793,3704

Etapas B : *4-[[[1,2-Dimetil-5-(6-[[[(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil](1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)amino]fenil fosfato de disodio*

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas E y F del Ejemplo 1.

Salvo mención contraria, los compuestos de los Ejemplos siguientes se sintetizan según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando: (i) el ácido apropiado obtenido según una de las Preparaciones 1 a 9 y (ii) el derivado de tetrahidroisoquinolina apropiado obtenido según una de las Preparaciones 1' a 4', así como en la Etapa C : (iii) la amina NHR₃R₄ adecuada (una lista no exhaustiva se propone en las Preparaciones 1'' a 8'').

Ejemplo 13. *4-[[[5-(5-Cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]fenil fosfato de disodio*

Etapas A: Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 4''. El producto obtenido se somete finalmente a una etapa de salificación en presencia de ácido clorhídrico 1M en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto esperado.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₃₉H₃₈ClN₅O₄

[M+H]⁺ calculada : 676,2685

[M+H]⁺ medida : 676,2684

Etapas B: 4-[[[5-(5-Cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas B y C del Ejemplo 16.

RMN ³¹P (500 MHz, D₂O) δ ppm: -0,05

IR (cm⁻¹): ν : C=O : 1.631; ν : (fosfato; éter):1.243, 1.136, 1.112, 982; γ : >CH Ar : 883, 745

Microanálisis elemental :

	%C	%H	%N
Calculado	58,54	4,66	8,75
Encontrado	58,23	4,51	8,76

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₃₉H₃₇ClN₅Na₂O₇P

$[M-Na+2H]^+$ calculada : 778,2168

$[M-Na+2H]^+$ medida: 778,2169

Ejemplo 14. 4-[[[5-(5-Fluoro-4-metoxi-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Ejemplo 15. 4-[[[5-(5-Fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Etapas A: Hidrocloruro de 5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 5''. El producto obtenido se somete finalmente a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto esperado.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

%C=65,69(65,28);%H=5,38(5,77);%N=11,18(12,02);%Cl=5,61(5,07)

Etapas B : 4-[[[5-(5-Fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas B y C del Ejemplo 16.

RMN ^{31}P (400/500 MHz, CD_3OD) δ ppm: -0,5

IR (cm^{-1}): ν : C=O : 1.628; ν : (fosfato; éter):1.238, 1.114, 983

Microanálisis elemental :

	%C	%H	%N
Calculado	58,02	4,87	10,68
Encontrado	59,03	4,98	10,14

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

Fórmula bruta : $C_{38}H_{38}FN_6Na_2O_7P$

$[M-2Na+3H]^+$ calculada : 743,2752

$[M-2Na+3H]^+$ medida: 743,2760

10 **Ejemplo 16.** 4-[[[1,2-Dimetil-5-(7-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

15 **Etapas A: Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(7-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 8, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 5''. El producto obtenido se somete finalmente a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto esperado.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

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

Masa de alta resolución (ESI+) :

25 Fórmula bruta : $C_{40}H_{43}N_6O_6$

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

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

Etapla B: N,N,N',N'-Tetrametilfósforodiamidato de 4-[[[1,2-dimetil-5-(7-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il]carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil](1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenilo

5 A una disolución de 125 mg del compuesto de la Etapa A (0,18 mmoles) en diclorometano (6 mL) se añaden 55 µL de diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU ; 0,36 mmoles), 33 µL de cloruro de bisdimetilaminofosforilo (0,19 mmoles) y 2 mg de dimetilamino-4-piridina (0,02 mmoles). La reacción se deja con agitación durante 15 horas, se diluye en diclorometano y en una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con diclorometano, las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, con
10 disolución salina concentrada y se secan con sulfato de magnesio. Después de evaporar los disolventes, el bruto de la reacción se aplica directamente en la etapa siguiente.

Etapla C: 4-[[[1,2-Dimetil-5-(7-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil](1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

15 A una disolución de 125 mg del compuesto de la Etapa B (0,15 mmoles) en una mezcla 1:1 de acetonitrilo y de agua (5 mL) se añaden 4 mL de ácido trifluoroacético gota a gota. Después de 20 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se evapora a sequedad manteniendo la temperatura del baño maría inferior a 40°C y el residuo se trata con una disolución de carbonato de sodio (95 mg ; 0,9 mmoles) en agua (4 mL). Después
20 de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se evapora a sequedad y se añaden 6 mL de etanol anhidro. El sólido se filtra y el filtrado se concentra a sequedad y se purifica en fase OASIS® (gradiente acetonitrilo/agua).

RMN ³¹P (500 MHz, D₂O) δ ppm: 0,9

IR (cm⁻¹): ν : C=O : 1.623; ν : (fosfato; éter):1.235, 1.162, 1.115, 1.065, 985; γ : >CH

25 Ar :745

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₄₀H₄₁N₆Na₂O₉P

[M-2Na+3H]⁺ calculada : 783,2902

[M-2Na+3H]⁺ medida: 783,2907

Ejemplo 17. 5-[[[5-(5-Fluoro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]pirimidin-2-il fosfato de disodio

Ejemplo 18. 5-[[[5-(5-Cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]pirimidin-2-il fosfato de disodio

Ejemplo 19. 4-([5-(5-Cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil)[1-(trideuteriometil)-1H-pirazol-4-il]amino)fenil fosfato de disodio

Etapas A: *Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(trideuteriometil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida*

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 6''. El producto obtenido se somete finalmente a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto esperado.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=63,51:63,41; %H=5,63:5,42; %N=11,69:11,61; %Cl=4,93:4,85

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

Fórmula bruta : C₃₈ H₃₆ Cl D₃ N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 682,2982

[M+H]⁺ medida : 682,2986

Etapas B : 4-([5-(5-Cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil)[1-(trideuteriometil)-1H-pirazol-4-il]amino]fenil fosfato de disodio

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas B y C del Ejemplo 16.

5 **RMN ³¹P** (500 MHz, D₂O) δ ppm: 4,8

IR (cm⁻¹): ν : C=O : 1.626; ν : (fosfato; éter):1.243, 1.141, 1.115, 982; γ : >CH Ar :880, 831

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS) :

Fórmula bruta : C₃₈ H₃₅ Cl D₃ N₆ Na₂ O₇ P

10 [M+H]⁺ calculada : 806,2285

[M+H]⁺ medida : 806,2280

Ejemplo 20. 4-([5-(5-Cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil)(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)amino]fenil fosfato de disodio

15 **Etapas A:** Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 7''. El producto obtenido se somete finalmente a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto esperado.

25 **RMN ¹H** (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm : 11,2 (sl, 1H), 9,39 (sl,1H), 7,83 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 7 (m, 2 H), 6,8 (d, 2 H), 6,62 (d, 2 H), 6,57 (sl, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 4,64/4,03 (AB, 2 H), 4,01/3,92 (2m, 4 H), 3,75/3,43/3,15/3,02 (4m,

4 H), 3,59 (s, 3 H), 3,3/3,15 (2m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,69/2,52 (dd+d, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,91 (s, 3 H)

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=65,34:65,50; %H=5,62:5,15; %N=11,15:10,84 %Cl=4,70:4,44

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

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 717,2952

[M+H]⁺ medida : 717,2951

10 **Etapas B : 4-[[[5-(5-Cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil](5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)amino]fenil fosfato de disodio**

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas B y C del Ejemplo 16.

RMN ³¹P (500 MHz, dmsó-d6) δ ppm : 3,7

15 **IR (cm⁻¹):** ν : -CN: 2.210 cm⁻¹ ; ν : C=O : 1.623; ν : (fosfato; éter):1.227, 1.133, 1.110, 982; γ : >CH Ar :884-741

Microanálisis elemental :

	%C	%H	%N
Calculado	58,54	4,79	9,99
Encontrado	58,75	4,71	10,18

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

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₀ Cl N₆ Na₂ O₇ P

[M-2Na+H]⁺ calculada: 797,2614

[M-2Na+H]⁺ medida: 797,2618

Ejemplo 21. 4-[[[5-(5-Cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil}(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]fenil fosfato de disodio

Etapas A: Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 8''. El producto obtenido se somete finalmente a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto esperado.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=64,95:65,09; %H=5,45:5,20; %N=11,36:11,26; %Cl=4,79:4,62

Masa de alta resolución (ESI/+):

Fórmula bruta : C₄₀ H₃₉ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 703,2794

[M+H]⁺ medida : 703,2789

Etapas B: 4-[[[5-(5-Cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil}(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]fenil fosfato de disodio

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas B y C del Ejemplo 16.

RMN ³¹P (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm : 4,5

IR (cm⁻¹): ν : -CN: 2.215 cm⁻¹ ; ν : C=O 1.626; ν : (Fosfato; éter):1.227, 1.141, 1.112,

982; γ : >CH Ar :826-742

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

Fórmula bruta : C₄₀ H₃₈ Cl N₆ Na₂ O₇ P

[M-2Na+3H]⁺ calculada : 783,2457

[M-2Na+3H]⁺ medida: 783,2462

5 **Ejemplo 22.** 4-[[[3-(6-[[3-(3-(Morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil)amino]fenil fosfato de disodio

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

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4'. El sólido se solubiliza en diclorometano y se añaden 2 mL de éter clorhídrico 1M. El conjunto se agita durante 1 hora y se evapora a sequedad. El hidrocloreuro así obtenido se disuelve en una mezcla agua / acetonitrilo hasta la solubilización total y se liofiliza.

Microanálisis elemental :

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

Poder rotatorio : (α)_D²⁰ = - 45,1° (c = 9 mg/mL, MeOH)

Etapas B : 4-[[[3-(6-[[3-(3-(Morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil)amino]fenil fosfato de disodio

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas B y C del Ejemplo 16.

RMN ³¹P (400/500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm : 2,6

Microanálisis elemental :

	%C	%H	%N
<i>Calculado</i>	61,87	4,95	6,71
<i>Encontrado</i>	61,33	4,93	7,14

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

Fórmula bruta : C₄₃ H₄₁ N₄ Na₂ O₉ P

[M-2Na+H]⁺ calculada: 791,2840

[M-2Na+H]⁺ medida: 791,2845

10 **Ejemplo 23.** 4-[(1-Metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il){[3-(2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-4-[2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi]fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil]amino] fenil fosfato de disodio

Etapas A : 3-[4-Benciloxi-2-[(3*S*)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolina-2-carbonil]fenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxilato de metilo

15 A una disolución de 14,19 g (35,0 mmoles) de compuesto obtenido en la Preparación 9 en 200 mL de dimetilformamida, se añaden sucesivamente 4-[[[(3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]morfolina (Preparación 1' ; 8,13 g ; 35,0 mmoles), hidroxibenzotriazol (6,15 g ; 45,5 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (6,70 g ; 45,5 mmoles) y trietilamina (21,95 mL ; 0,16 moles). El conjunto se agita durante una noche a temperatura ambiente. El medio de reacción se
20 vierte sobre 400 mL de acetato de etilo y se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y disolución salina concentrada. Las fases acuosas reunidas se extraen con acetato de etilo. Las fases orgánicas resultantes se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice para suministrar el compuesto del título.

25 **RMN ¹H** (500 MHz, dmsO-d₆, 300K) δ ppm: 7,5-7,3 (m, 5 H), 7,38 (d, 1 H), 7,2-6,9 (m, 4 H), 7,15 (dd, 1 H), 6,9 (d, 1 H), 6,35/6,25/6,08 (3*s, 1 H), 5,21/5,12 (3*s, 2 H), 5,09/4,85/3,7 (3*m, 1 H), 4,9-3,8 (8*d, 2 H), 4,2-3,4 (m, 2 H), 3,65/3,6/3,55 (3*s, 3 H),

3,6-3,4 (m, 4 H), 3-2,4 (m, 2 H), 2,9-1,8 (6*dd, 2 H), 2,5-1,95 (4*m, 4 H), 2,35-1,7 (6*m, 2 H), 2-1,45 (6*m, 4 H)

Etapa B : Ácido 3-[4-benciloxi-2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil]fenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxílico

5 A una disolución de 12,7 g (20 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa anterior en 40 mL de dioxano se añaden 40,1 mL de una disolución acuosa de LiOH 1 M. El conjunto se calienta a 100°C durante 1 noche. El medio de reacción se vierte sobre agua y se extrae con éter etílico. La fase etérea se extrae de nuevo una vez con agua. Las fases acuosas reunidas se acidifican a pH 4 mediante la adición de ácido cítrico en polvo y se extraen con
10 diclorometano. La fase diclorometano se lava con disolución salina concentrada, 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 ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300K) δ ppm: 11,35 (sl, 1 H), 7,5-7,3 (m, 5 H), 7,38 (m, 1 H), 7,2-6,9 (m, 4 H), 7,15 (m, 1 H), 6,9 (m, 1 H), 6,31/6,25/6,1 (3*s, 1 H),
15 5,22/5,2/5,15 (3*s, 2 H), 5,1/4,82/3,7 (3*m, 1 H), 4,85-3,8 (8*d, 2 H), 4,2-3,4 (m, 2 H), 3,6-3,45 (m, 4 H), 3-2,3 (m, 2 H), 2,9-1,8 (m, 2 H), 2,5-1,9 (6*m, 4 H), 2,35-1,8 (6*m, 2 H), 1,9-1,3 (m, 4 H)

Etapa C : 3-[4-Benciloxi-2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil]fenil]-N-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-N-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

20

El ácido obtenido en la Etapa B (9 g, 11,8 mmoles) se pone en disolución en 90 mL de 1,2-dicloroetano. Se le añaden 1,9 mL de 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (14 mmoles). Después de 3 h de agitación a temperatura ambiente, se añaden 90 mL de tolueno y 4,62 g de N-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-
25 5-amina (Preparación 3'', 13 mmoles). El medio de reacción se calienta a 110°C durante 20 h. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con disolución salina concentrada, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/etanol) para dar lugar al producto esperado.

RMN ¹H (500 MHz, dms^o-d₆, 300K) δ ppm: 7,95/7,8/7,75 (3*d, 1 H), 7,68/7,65/7,4 (3*d, 1 H), 7,4/7,3 (2*d, 1 H), 7,25-6,8 (m, 9 H), 7,05/6,9 (2*m, 1 H), 7-6,6 (3*dl, 2 H), 6,9 (m, 1 H), 6,75-6,45 (3*dl, 2 H), 6,7 (m, 1 H), 6,3 (2*d, 1 H), 5,15-4,95 (m, 2 H), 5,15/5,1/4,8 (3*s, 1 H), 4,95/4,6/3,5 (3*m, 1 H), 4,9-3,7 (8*d, 2 H), 3,8-3,3 (3*m, 2 H),
5 3,75/3,7/3,5 (3*s, 3 H), 3,45/3,3 (2*m, 4 H), 3-2,5 (3*m, 2 H), 3-2,3 (m, 2 H), 2,4-1,75 (5*m, 4 H), 2,25-1,7 (6*m, 2 H), 1,75-1,3 (m, 4 H), 0,7 (sl, 9 H), 0,1 (m, 6 H)

Etapas D : *N*-[4-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxifenil]-3-[4-hidroxi-2-[(3*S*)-3-(morfolino metil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolina-2-carbonil]fenil]-*N*-(1-metilpirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

10 A una disolución en 100 mL de etanol de 8,88 g (8,4 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa C se añaden 0,9 g de Pd/C al 10% bajo burbujeo de argón. La mezcla de reacción se pone bajo 1,2 bares de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 h. El catalizador se filtra y el disolvente se evapora bajo presión reducida para suministrar el compuesto del título.

15 **RMN ¹H** (500 MHz, dms^o-d₆, 300K) δ ppm: 8,06/7,92/7,87 (3*d, 1 H), 7,75/7,5/7,39 (3*d, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,28-6,9 (m, 5 H), 6,87/6,7 (2*m, 2 H), 6,76 (m, 1 H), 6,75/6,67/6,62 (3*m, 2 H), 6,67/6,46 (m, 1 H), 6,4/6,36 (2*m, 1 H), 5,19/5,13/4,9 (3*sl, 1 H), 5,06/4,7/3,6 (3*m, 1 H), 4,97/4,2/4,15/4,07 (4*m, 2 H), 4,87/4,81 (sl, 1H), 3,86/3,56/3,39 (3*m, 2 H), 3,78/3,57 (2*m, 3 H), 3,59/3,44 (2*m, 4 H), 2,96-2,61
20 (2*m, 2 H), 2,88/2,6 (2*m, 2 H), 2,59-1,81 (m, 6 H), 1,87-1,42 (m, 4 H), 0,89 (s, 9 H), 0,12 (m, 6 H)

Etapas E : *N*-[4-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxifenil]-*N*-(1-metilpirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-3-[2-[(3*S*)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolina-2-carbonil]-4-[2-oxo-2-(1-piperidil)etoxi]fenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

25 El compuesto de la Etapa D (3,0 g, 2,9 mmoles) se pone en disolución en 100 mL de tolueno. Se añaden 1,53 g (5,8 mmoles) de trifenilfosfina y 0,62 g (4,3 mmoles) de 2-hidroxi-1-(1-piperidil)etanona. La mezcla se calienta a 50°C, y se añaden 1,01 g (4,3 mmoles) de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. El medio de reacción se agita a 50°C

durante 1h y se deja que vuelva a temperatura ambiente antes de añadir 1 mL de ácido trifluoroacético. Después de una noche con agitación a temperatura ambiente, la mezcla se lava sucesivamente con agua, una disolución saturada de NaHCO_3 y una disolución de disolución salina concentrada. Las fases acuosas reunidas se extraen con acetato de etilo.

5 Las fases orgánicas resultantes 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) para dar lugar al compuesto esperado.

RMN ^1H (500 MHz, dmsO-d_6 , 300K) δ ppm: 8,06/7,92/7,87 (3*d, 1 H), 7,75/7,51/7,4 (3*d, 1 H), 7,49 (2*d, 1 H), 7,29-6,89 (m, 5 H), 6,93 (m, 1 H), 6,88/6,7 (m, 2 H), 6,75/6,67 (m, 1 H), 6,75/6,68/6,59 (3*m, 2 H), 6,4/6,36 (2*m, 1 H), 5,2/5,16/4,92 (3*m, 1 H), 5,06/4,69/3,58 (3*m, 1 H), 4,97/4,25/4,16/4,03 (4*d, 2 H), 4,89/4,81 (2*m, 2 H), 3,79/3,59 (2*m, 3 H), 3,59/3,43/3,4 (3*m, 6 H), 3,58/3,43 (2*m, 4 H), 3,03-2,61 (m, 2 H), 2,97-2,65 (m, 2 H), 2,57-1,74 (m, 6 H), 1,89-1,3 (m, 10 H), 0,89 (2sl, 9 H), 0,11 (m, 6 H)

10

Etapas F: *N*-(4-Hidroxifenil)-*N*-(1-metilpirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-3-[2-[(3*S*)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolina-2-carbonil]-4-[2-oxo-2-(1-piperidil)etoxi]fenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

15

A una disolución en 30 mL de tetrahidrofurano del compuesto obtenido en la Etapa E (2,92 g, 2,9 mmoles) se añade una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M (3,14 mL, 3 mmoles) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Después de 5 minutos con agitación, el medio de reacción se vierte sobre una mezcla 50/50 de acetato de etilo y de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica decantada se lava con agua y con disolución salina concentrada. Las fases acuosas reunidas se extraen con acetato de etilo. Las fases orgánicas resultantes 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 (gradiente diclorometano/etanol/amoniaco) para dar lugar al compuesto del título.

20

25

RMN ^1H (500 MHz, dmsO-d_6 , 300K) δ ppm: 9,4 (m, OH), 8,1-7,8 (3*d, 1 H), 7,7-7,3 (2*m, 1 H), 7,5/7,4 (2*m, 1 H), 7,3-6,9 (m, 4 H), 7,2 (m, 1 H), 6,9 (m, 1 H), 6,8-6,5 (m, 2 H), 6,7-6,5 (m, 2 H), 6,7 (m, 1 H), 6,4 (m, 1 H), 5,3-5 (m, 1 H), 5,1/4,7/3,6

(3*m, 1 H), 5-3,6 (m, 2 H), 5-3,6 (m, 2 H), 4,8 (m, 2 H), 3,8-3,6 (m, 3 H), 3,6/3,4 (m, 2 H), 3,4 (m, 6 H), 3,1-2,5 (m, 2 H), 2,9-1,9 (m, 2 H), 2,5-1,7 (m, 4 H), 1,8-1,4 (m, 6 H), 1,6-1,3 (m, 4 H)

Etapas G : *N-(4-Hidroxifenil)-N-(1-metil-2,3-dihidropirrol[2,3-b]piridin-5-il)-3-[2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil]-4-[2-oxo-2-(1-piperidil)etoxi]fenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida*

A una disolución en 20 mL de ácido acético del compuesto obtenido en la Etapa F (2,0 g, 2,2 mmoles) se añaden 0,71 g (11 mmoles) de cianoborohidruro de sodio. Después de 14 h de agitación a temperatura ambiente, se vuelven a añadir 0,36 g (5,5 mmoles) de cianoborohidruro de sodio y la mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 3h antes de una segunda adición de 0,1 eq de cianoborohidruro de sodio para completar la reacción en 30 min a 50°C. El ácido acético se evapora bajo presión reducida, el residuo se recoge en diclorometano y se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y disolución salina concentrada. Las fases acuosas reunidas se extraen con diclorometano. Las fases orgánicas resultantes 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 (gradiente diclorometano/etanol/amoniaco) para dar lugar al compuesto del título en forma de un merengue.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300K) δ ppm: 9,3 (sl, 1 H), 7,5/7,4/7,3 (3*m, 1 H), 7,2/6,7 (2*m, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,1-6,8 (m, 4 H), 6,9/6,7 (m, 1 H), 6,9 (m, 1 H), 6,8-6,5 (m, 2 H), 6,7-6,5 (m, 2 H), 5,3-5,1 (2*d, 1 H), 5,1/4,7/3,6 (3*m, 1 H), 4,9/4,2-3,5 (2*m, 1 H), 4,9/4,2-3,5 (2*, 1 H), 4,9-4,8 (m, 2 H), 3,6/3,4 (2*m, 4 H), 3,4/3,3 (m, 2 H), 3,4 (m, 6 H), 3,1-2,5 (m, 4 H), 3-2,4 (m, 2 H), 2,8/2,6 (m, 3 H), 2,6-1,7 (m, 6 H), 1,9-1,3 (m, 10 H)

Etapas H : *Hidrocloreto de N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-2,3-dihidropirrol[2,3-b]piridin-5-il)-3-[2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil]-4-[2-oxo-2-(1-piperidil)etoxi]fenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida*

La base obtenida en la Etapa G (0,60 g, 0,69 mmoles) se solubiliza en acetonitrilo y se salifica con 0,7 mL (0,7 mmoles) de una disolución de HCl 1N. La disolución se filtra, se congela y se liofiliza para suministrar el hidrocloreto del título en forma de un polvo.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

%C=68,02:68,06; %H=6,49:6,21; %N=10,89:10,87; %Cl=4,14:3,94

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₅₁ H₅₇ N₇ O₆

5 [M+H]⁺ calculada : 864,4445

[M+H]⁺ medida : 864,4443

Etapas I : 4-[(1-Metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il){[3-(2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-4-[2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi]fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil]amino] fenil fosfato de disodio

10 Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas B y C del Ejemplo 16.

IR (cm⁻¹): ν : C=O : 1.625; ν : (fosfato; éter):1.229, 1.138, 1.115, 982; γ : >CH Ar :880-748-745

Microanálisis elemental :

	%C	%H	%N
15 <i>Calculado</i>	62,00	5,71	9,92
<i>Encontrado</i>	61,45	5,53	9,96

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₅₁ H₅₆ N₇ Na₂ O₉ P

[M-2Na+3H]⁺ calculada: 944,4106

20 [M-2Na+3H]⁺ medida: 944,4116

Ejemplo 24. 4-[[[5-(5-Cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil](1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Etapas A: Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 5''. El producto obtenido se somete finalmente a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto esperado.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

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

Etapas B : 4-[[[5-(5-Cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas B y C del Ejemplo 16.

IR (cm⁻¹): ν : C=O : 1.625; ν : (fosfato; éter): 1.241, 1.146, 1.112, 983

Microanálisis elemental :

	%C	%H	%N
Calculado	56,83	4,77	10,46
Encontrado	56,82	4,58	10,43

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₃₈ H₃₈ Cl N₆ Na₂ O₇ P

[M-2Na+3H]⁺ calculada: 759,2457

[M-2Na+3H]⁺ medida: 759,2465

Ejemplo 25. 4-[(5-Ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il){[5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil}amino]fenil fosfato de disodio

Etapas A: Hidrocloruro de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 7''. El producto obtenido se somete finalmente a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico en éter. Después de filtrar y liofilizar en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto esperado.

Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS) :

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₁ F N₆ O₄

[M+H]⁺ calculada : 701,3246

[M+H]⁺ medida : 701.3282

Etapas B: 4-[(5-Ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il){[5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]fenil fosfato de disodio

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas B y C del Ejemplo 16.

RMN ³¹P (400/500 MHz, CD₃OD) δ ppm: -0,5

IR (cm⁻¹): ν : -CN: 2.211 cm⁻¹ ; ν : C=O : 1629; ν : (fosfato; éter):1.236, 1.114, 984

Microanálisis elemental :

	%C	%H	%N
Calculado	59,71	4,89	10,19
Encontrado	60,09	4,95	9,88

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₁ H₄₀ F N₆ Na₂ O₇ P

[M-2Na+3H]⁺ calculada: 781,2909

[M-2Na+3H]⁺ medida: 781,2898

ESTUDIOS FARMACOLÓGICOS Y FARMACOCINÉTICOS

A efectos de clarificación, en todo lo que sigue, los compuestos de fórmula (I') serán denominados "fármaco del Ejemplo x" de los que se hayan obtenido. Como ejemplo, la *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida sera denominada "fármaco del Ejemplo 1".

EJEMPLO A1 : Inducción de la actividad caspasa *in vivo* por los compuestos de fórmula (I')

La capacidad de los compuestos de fórmula (I') 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.

Se ensayó la *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida (también denominada fármaco del Ejemplo 1). A la dosis de 100 mg/kg *p.o.*, el factor de activación de las caspasas *in vivo* es de 29,3.

Los resultados obtenidos muestran que los compuestos de fórmula (I') son capaces de inducir apoptosis en las células tumorales RS4;11 *in vivo*.

EJEMPLO A2 : Cuantificación de la forma escindida de la caspasa 3 *in vivo* inducida por los compuestos de fórmula (I').

La capacidad de los compuestos de fórmula (I') para activar la caspasa 3 se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células leucémicas RS4 ;11.

5 Se injertan 1.10^7 células RS4 ;11 por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). 25 a 30 días después del injerto, los animales se tratan por vía oral con los diferentes compuestos. 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.

10 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.

15 Los resultados muestran que los compuestos de fórmula (I') son capaces de inducir apoptosis en las células tumorales RS4;11 *in vivo*.

Tabla 1 : Factores de activación de las caspasas (caspasa 3 escindida ensayo MSD en los tumores de ratones tratados frente a ratones controles) *in vivo*, después de tratamiento por vía oral

Compuesto ensayado	Dosis (mg/kg)	Tiempo de toma	Factor de activación +/- S.E.M.
Fármaco del ejemplo 13	12,5	2h	24,5 +/- 7,5
Fármaco del ejemplo 19	12,5	2h	13,5 +/- 1,2
Fármaco del ejemplo 20	12,5	2h	52,0 +/- 8,6
Fármaco del ejemplo 21	12,5	2h	22,6 +/- 2,4
Fármaco del ejemplo 24	25	2h	45,7 +/- 2,0
Fármaco del ejemplo 25	12,5	2h	38,7 +/- 10,7
Fármaco del ejemplo 15	25	2h	29,8 +/- 4,0

EJEMPLO A3 : Cuantificación de la forma escindida de la caspasa 3 *in vivo* inducida por los compuestos de fórmula (I).

La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para activar la caspasa 3 se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células leucémicas RS4 ;11 según el protocolo presentado en el Ejemplo A2.

Tabla 2: Factores de activación de las caspasas (caspasa 3 escindida ensayo MSD en los tumores de ratones tratados frente a ratones controles) *in vivo*, después de tratamiento por vía oral

Compuesto ensayado	Dosis (mg/kg)	Tiempo de toma	Factor de activación +/- S.E.M.
Ejemplo 13	12,5	2h	58,6 +/- 4,6
Ejemplo 1	50	2h	21,2 +/- 1,3
Ejemplo 19	12,5	2h	27,5 +/- 3,5
Ejemplo 20	12,5	2h	62,1 +/- 3,4
Ejemplo 21	25	2h	55,2 +/- 6,2
Ejemplo 24	25	2h	60,5 +/- 4,5
Ejemplo 25	12,5	2h	61,8 +/- 8,9
Ejemplo 15	25	2h	12,1 +/-1,1

EJEMPLO B : Solubilidad de los compuestos de fórmula (I)

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) se midió en agua y se comparó con la de los compuestos de fórmula (I').

Más precisamente, se ensayó el 4-[[[3-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil fosfato de disodio (también denominado compuesto del Ejemplo 1) y se comparó con la N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida (también denominada fármaco del Ejemplo 1).

La solubilidad del compuesto del Ejemplo 1 en agua es superior o igual a 10 mg/mL (12,6 mM) mientras que la del fármaco asociado no es más que 40 µg/mL (56,2 µM). Las

solubilidades de los compuestos se midieron igualmente en un medio tamponado a pH fisiológico (véase la tabla 3).

Tabla 3 : Solubilidades en medio acuoso (disolución tampón : fosfato 0,33 M, pH=7,4) de los compuestos de fórmula (I) y de los compuestos de fórmula (I') asociados, medidas a cuatro concentraciones: 10µM, 20µM, 50µM y 100µM

Compuesto ensayado	Solubilidad a 10µM	Solubilidad a 20µM	Solubilidad a 50 µM	Solubilidad a 100µM
Ejemplo 19	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
Fármaco del Ejemplo 19	Soluble	Soluble	Soluble	Insoluble
Ejemplo 20	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
Fármaco del Ejemplo 20	Soluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble
Ejemplo 25	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
Fármaco del Ejemplo 25	Soluble	Soluble	Insoluble	Insoluble
Ejemplo 1	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
Fármaco del ejemplo 1	Insoluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble

Los resultados muestran que los compuestos de fórmula (I) son mucho más solubles que los compuestos de fórmula (I'). Sólo los compuestos de fórmula (I) muestran solubilidades superiores o iguales a 100µM.

EJEMPLO C : Conversión *in vivo* de los compuestos de fórmula (I)

El perfil farmacocinético de los derivados fosfatos de fórmula (I) se evalúa en una formulación lipídica y en disolución acuosa en ratones SCID hembras. Se compara con el perfil farmacocinético de los compuestos de fórmula (I') en una formulación lipídica. Más precisamente, se ensayó el 4-[[[3-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)-amino]fenil fosfato de disodio (también denominado compuesto del Ejemplo 1) y se comparó con la N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida (también denominada fármaco del Ejemplo 1).

Formulación lipídica del compuesto del Ejemplo 1

El compuesto del Ejemplo 1 se prepara en una mezcla etanol anhidro/polietilen glicol 300/agua (10/40/50, v/v/v) destinada a una administración por vía *p.o.* El estudio se realiza en 2 grupos de ratones SCID a los que se administra el compuesto del Ejemplo 1 en las condiciones siguientes:

- Grupo 1 : 3 mg/ kg *p.o.* (sonda nasogástrica, 10 mL/kg),
- Grupo 2 : 25 mg/ kg *p.o.* (sonda nasogástrica, 10 mL/kg).

Se toman muestras de sangre en los tiempos siguientes (3 muestras por animal y 3 animales para cada tiempo): 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 6 h y 24 h después de la administración oral.

Formulación acuosa del compuesto del Ejemplo 1

El compuesto del Ejemplo 1 también se administra por vía oral en medio acuoso a ratones SCID, en las condiciones siguientes:

- Grupo 1 : 30 mg/kg *p.o.* en disolución en carbonato de sodio 1 mM (sonda nasogástrica, 10 mL/kg),
- Grupo 2 : 100 mg/kg *p.o.* en agua (sonda nasogástrica, 10 mL/kg).

Se toman muestras de sangre en los tiempos siguientes (3 animales para cada tiempo y 1 muestra por animal): 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h y 24 h después de la administración oral.

Cualquiera que sea la formulación del compuesto del Ejemplo 1, la sangre así recogida se centrifuga y el plasma se transfiere a tubos que contienen ácido clorhídrico 1 M. Las concentraciones en plasma del derivado fosfato (profármaco) y de su homólogo hidroxilado (fármaco) se determinan simultáneamente utilizando una técnica de cromatografía líquida acoplada a una detección por espectrometría de masas (TFC-LC-MS/MS). El límite de detección para cada una de las dos entidades es de 0,5 ng/mL.

Formulación lipídica del fármaco del compuesto del Ejemplo 1

El fármaco del Ejemplo 1 se prepara en una mezcla etanol anhidro/polietilen glicol 300/agua (10/40/50, v/v/v) destinada a una administración por vía *p.o.* El estudio se realiza en

varios grupos de ratones SCID a los que se administra el fármaco del Ejemplo 1 en las condiciones siguientes:

- Grupo 1 : 3 mg/ kg *p.o.* (sonda nasogástrica, 10 mL/kg),
- Grupo 2 : 30 mg/ kg *p.o.* (sonda nasogástrica, 10 mL/kg),
- 5 - Grupo 3 : 25 mg/ kg *p.o.* (sonda nasogástrica, 10 mL/kg).
- Grupo 4 : 100 mg/ kg *p.o.* (sonda nasogástrica, 10 mL/kg).

Se toman muestras de sangre en los tiempos siguientes (3 animales para cada tiempo y 3 muestras por animal para los grupos 1-2 ó 1 muestra por animal para los grupos 3 y 4):

- *p.o.* : antes de la administración y 0,25 h, 0,5 h, 0,75 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 16 h y 24 h después de la administración oral a 3 y 30 mg/kg,
- 10 - *p.o.* : a 0,5 h, 2 h, 6 h, 16 h y 24 h después de la administración oral a 25 mg/kg y 0,5 h, 1 h, 2 h, 6 h, 16 h, 30 h y 48 h después de la administración oral a 100 mg/kg.

Los plasmas de las muestras de sangre recogidas después de la administración de las formulaciones lipídicas del fármaco del compuesto del Ejemplo 1 se analizan por cromatografía líquida acoplada a una detección por espectrometría de masas. El límite de la cuantificación del fármaco del compuesto del Ejemplo 1 es inferior o igual a 0,5 ng/mL.

15

Se realiza un análisis farmacocinético no compartimental sobre los valores medios de las concentraciones plasmáticas de los compuestos ensayados. Los resultados se presentan en las tablas 4 y 5 siguientes.

20 Los resultados muestran que sea cual sea la dosis (de 3 a 100 mg/kg) y el vehículo (formulación de tipo lipídico o acuoso), el profármaco de fórmula (I) se convierte rápidamente y mayoritariamente *in vivo* en el fármaco correspondiente de fórmula (I') (véase la tabla 4). La exposición plasmática del profármaco (C_{max} , AUC) es baja en comparación con la del fármaco correspondiente. Los resultados muestran igualmente que

25 la concentración plasmática del fármaco así medida (después de la administración del profármaco) es equivalente incluso superior a la medida después de una administración directa del fármaco por vía oral (véase la tabla 5).

Tabla 4

Compuesto administrado	Compuesto medido	
	Ejemplo 1	Fármaco del Ejemplo 1
Ejemplo 1, 3 mg/ kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 16 $T_{\max}$ (h)= 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 5	$C_{\max}$ (ng/mL) = 342 $T_{\max}$ (h)= 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 314
Ejemplo 1, 25 mg/kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 244 $T_{\max}$ (h)= 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 92	$C_{\max}$ (ng/mL) = 6.204 $T_{\max}$ (h)= 0,5 AUC_t (ng.h/mL) = 20.952
Ejemplo 1, 30 mg/kg p.o. <i>Formulación acuosa</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 391 $T_{\max}$ (h)= 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 879	$C_{\max}$ (ng/mL) = 11.967 $T_{\max}$ (h)= 0,5 AUC_t (ng.h/mL) = 49.416
Ejemplo 1, 100 mg/kg p.o. <i>Formulación acuosa</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 359 $T_{\max}$ (h)= 2,0 AUC_t (ng.h/mL) = 797	$C_{\max}$ (ng/mL) = 28.066 $T_{\max}$ (h)= 2,0 AUC_t (ng.h/mL) = 168.478

Tabla 5

Compuesto administrado	Compuesto medido
	Fármaco del Ejemplo 1
Fármaco del Ejemplo 1, 3 mg/ kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 295 $T_{\max}$ (h)= 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 225
Fármaco del Ejemplo 1, 25 mg/ kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 5.070 $T_{\max}$ (h)= 2,0 AUC_t (ng.h/mL) = 20.400
Fármaco del Ejemplo 1, 30 mg/ kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 8.580 $T_{\max}$ (h)= 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 24.200

Fármaco del Ejemplo 1, 100 mg/ kg <i>p.o.</i> <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 25.878 $T_{\max}$ (h)= 0,5 AUC_t (ng.h/mL) = 148.046
---	---

Más precisamente, la administración *p.o.* del profármaco en un vehículo acuoso permite obtener concentraciones plasmáticas de fármaco equivalentes incluso superiores a las obtenidas después de la administración *p.o.* directa del fármaco en un vehículo lipídico. El profármaco ofrece por lo tanto facilidades de formulación respecto al fármaco correspondiente, principalmente en medio acuoso, lo que es muy ventajoso con la perspectiva de un desarrollo clínico. En efecto, como muestra el Ejemplo D, el fármaco del Ejemplo 1 es difícilmente formulable en medio acuoso.

Formulación acuosa de los compuestos de los Ejemplos 20 y 25

Los compuestos de los Ejemplos 20 y 25 se administran por vía oral en medio acuoso en el ratón SCID, en las condiciones siguientes:

- Grupo 1 : 3 mg/kg *p.o.* en disolución en carbonato de sodio 1 M (sonda nasogástrica, 10 mL/kg),
- Grupo 2 : 25 mg/kg *p.o.* en disolución en carbonato de sodio 1 M (sonda nasogástrica, 10 mL/kg),

Se toman muestras de sangre en los tiempos siguientes (3 animales para cada tiempo): 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 6 h y 24 h después de la administración oral.

La sangre así recogida se centrifuga y el plasma se transfiere a tubos que contienen ácido clorhídrico 1 M. Las concentraciones en plasma del derivado fosfato (profármaco) y de su homólogo hidroxilado (fármaco) se determinan simultáneamente utilizando una técnica de cromatografía líquida acoplada a una detección por espectrometría de masas (TFC-LC-MS/MS). El límite de cuantificación para cada una de las dos entidades es de 0,5 ng/mL.

Formulación lipídica del fármaco de los compuestos de los Ejemplos 20 y 25

Los fármacos de los Ejemplos 20 y 25 se preparan en una mezcla polietilen glicol 300/etanol/fosal 50PG (30/10/60, v/v/v) destinada a una administración por vía *p.o.* en el ratón SCID, en las condiciones siguientes:

- 5 - Grupo 1 : 3 mg/ kg *p.o.* (sonda nasogástrica, 10 mL/kg),
- Grupo 2 : 25 mg/ kg *p.o.* (sonda nasogástrica, 10 mL/kg).

Se toman muestras de sangre en los tiempos siguientes (3 animales para cada tiempo): 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 6 h y 24 h después de la administración oral.

10 La sangre así recogida se centrifuga y el plasma se transfiere a tubos que contienen ácido clorhídrico 1M. Las concentraciones en plasma del fármaco se determinan utilizando una técnica de cromatografía líquida acoplada a una detección por espectrometría de masas (TFC-LC-MS/MS). El límite de cuantificación es de 0,5 ng/mL.

Se realiza un análisis farmacocinético no compartimental. Los resultados medios se presentan en las tablas 6, 7, 8 y 9 siguientes.

15

Tabla 6, Ejemplo 20

Compuesto administrado	Compuestos medidos	
	Ejemplo 20	Fármaco del Ejemplo 20
Ejemplo 20, 3 mg/kg <i>p.o.</i> <i>Formulación acuosa</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = BLQ $T_{\max}$ (h) = ND AUC_t (ng.h/mL) = ND	$C_{\max}$ (ng/mL) = 56 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 51
Ejemplo 20, 25 mg/kg <i>p.o.</i> <i>Formulación acuosa</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 127 $T_{\max}$ (h) = 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 106	$C_{\max}$ (ng/mL) = 3.701 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 8.724

ND : no determinado

BLQ : debajo del límite de cuantificación

Tabla 7, Ejemplo 20

Compuesto administrado	Compuesto medido
	Fármaco del Ejemplo 20
Fármaco del Ejemplo 20, 3 mg/ kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 39 $T_{\max}$ (h)= 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 55
Fármaco del Ejemplo 20, 25 mg/ kg <i>p.o.</i> <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 5.524 $T_{\max}$ (h)= 2,0 AUC_t (ng.h/mL) = 10.172

Tabla 8, Ejemplo 25

Compuesto administrado	Compuestos medidos	
	Ejemplo 25	Fármaco del Ejemplo 25
Ejemplo 25, 3 mg/kg p.o. <i>Formulación acuosa</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 17 $T_{\max}$ (h)= 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 14	$C_{\max}$ (ng/mL) = 29 $T_{\max}$ (h)= 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 31
Ejemplo 25, 25 mg/kg p.o. <i>Formulación acuosa</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 106 $T_{\max}$ (h)= 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 114	$C_{\max}$ (ng/mL) = 2.232 $T_{\max}$ (h)= 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 3.965

Tabla 9, Ejemplo 25

Compuesto administrado	Compuesto medido
	Fármaco del Ejemplo 25
Fármaco del Ejemplo 25, 3 mg/ kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 33 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 37
Fármaco del Ejemplo 25, 25 mg/ kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 3.004 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 5.704

Los resultados muestran que sea cual sea la dosis (de 3 y 25 mg/kg), los profármacos de fórmula (I) se convierten rápidamente y mayoritariamente *in vivo* en fármacos correspondientes de fórmula (I') (véanse las tablas 6, 7, 8 y 9). Las exposiciones plasmáticas de los profármacos ($C_{\max}$, AUC) son bajas en comparación con las exposiciones de los fármacos correspondientes. Los resultados muestran igualmente que las concentraciones plasmáticas de los fármacos así medidas (después de la administración de los profármacos) son equivalentes a las medidas después de una administración directa de los fármacos por vía oral (véanse las tablas 7 y 9).

EJEMPLO D : Perfil farmacocinético *in vivo* de los compuestos de fórmula (I')

El perfil farmacocinético de la *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[[(3*S*)-3-(4-morfolinil metil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida (también denominado fármaco del Ejemplo 1) también se evalúa en una formulación lipídica y acuosa en la rata Wistar.

El fármaco del Ejemplo 1 se prepara en suspensión acuosa en hidroxietilcelulosa al 1 % (m/v) en agua y se compara con una formulación lipídica constituida por una mezcla etanol anhidro/polietilen glicol 400/ fosal 50PG (10/30/60, v/v/v). Las dos formulaciones se

administran por vía oral en la rata macho Wistar (3 ratas/formulación) a la dosis de 100 mg/kg p.o (sonda nasogástrica, 10 mL/kg).

Se toman muestras de sangre en los tiempos siguientes en cada animal (3 animales/tiempo): 0,25 h, 0,5 h, 0,75 h 1 h, 2 h, 4 h, 8 h y 24 h después de la administración oral.

Las concentraciones del compuesto ensayado se determinan en el plasma después de la extracción seguido de una cromatografía líquida acoplada a una detección por espectrometría de masas. El límite de cuantificación es de 0,1 ng/mL. Los resultados se presentan en la tabla siguiente:

Tabla 10

Compuesto administrado	Compuesto medido
	Fármaco del Ejemplo 1
Fármaco del Ejemplo 1, 100 mg/ kg p.o. Formulación acuosa	C _{max} (ng/mL) = 816 AUC _t (ng.h/mL) = 3.480
Fármaco del Ejemplo 1, 100 mg/ kg p.o. Formulación lipídica	C _{max} (ng/mL) = 5.070 AUC _t (ng.h/mL) = 42.900

Los resultados muestran que la formulación lipídica permite una exposición plasmática del fármaco del Ejemplo 1 mucho mejor que la formulación acuosa.

EJEMPLO E : Ensayo in vitro en células humanas Caco-2.

Se estudia el paso celular de A hacia B (Apical hacia Basolateral) de los derivados fosfatos de fórmula (I) y de los compuestos de fórmula (I') (fármacos correspondientes) en células humanas Caco-2. Cada compuesto se deposita en apical a 1 ó 3 µM (en duplicado) y se

incuba durante 120 min.

Se efectúan varias tomas a lo largo del experimento;

- En apical : justo después del depósito ($t=0$) y a 120 min
- En basolateral : al final del experimento (120 min)

5 Las concentraciones del derivado fosfato (profármaco) y/o de su homólogo hidroxilado (fármaco) se determinan por cromatografía líquida acoplada a una detección por espectrometría de masas (LC-MS/MS). El límite de cuantificación para cada una de las dos entidades es de 2 ng/mL.

10 La permeabilidad aparente (P_{app}) y la fracción absorbida (F_{abs}) predicha en el ser humano se calculan para el profármaco, para el fármaco después de incubación del profármaco y para el fármaco después de incubación del fármaco (Hubatsch *et al*, *Nat Protoc.* 2007; 2(9), 2111-2119).

15 También se calcula el rendimiento del experimento, que corresponde a la proporción (en porcentaje) de la cantidad total de compuesto recuperado al final del experimento frente a la incubada.

Los resultados se han reunido en la tabla 11. Muestran que los profármacos de los compuestos de fórmula (I) se degradan fuertemente a lo largo del experimento (rendimientos del experimento < 1,5%), lo que conlleva así la formación de los fármacos asociados en proporciones importantes.

20 Al final, la fracción absorbida predicha en el ser humano para los fármacos formados después de incubación de los profármacos es similar a la obtenida después de la incubación de los fármacos.

Tabla 11

Compuesto administrado	Compuestos medidos	
	Ejemplo 1	Fármaco del Ejemplo 1
Ejemplo 1	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,01$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendimiento (%) = 0	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,83$ $F_{abs} (\%) = 71$ Rendimiento (%) = 42
Fármaco del Ejemplo 1		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,65$ $F_{abs} (\%) = 67$ Rendimiento (%) = 37
	Ejemplo 4	Fármaco del Ejemplo 4
Ejemplo 4	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,33$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendimiento (%) = 1,3	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,43$ $F_{abs} (\%) = 69$ Rendimiento (%) = 38
Fármaco del Ejemplo 4		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,21$ $F_{abs} (\%) = 46$ Rendimiento (%) = 20
	Ejemplo 5	Fármaco del Ejemplo 5
Ejemplo 5	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,26$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendimiento (%) = 1,2	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 2,3$ $F_{abs} (\%) = 86$ Rendimiento (%) = 78
Fármaco del Ejemplo 5		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,7$ $F_{abs} (\%) = 68$ Rendimiento (%) = 34
	Ejemplo 20	Fármaco del Ejemplo 20
Ejemplo 20	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendimiento (%) = 0,94	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,16$ $F_{abs} (\%) = 16$ Rendimiento (%) = 100

Fármaco del Ejemplo 20		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,29$ $F_{abs} (\%) = 25$ Rendimiento (%) =91
	Ejemplo 21	Fármaco del Ejemplo 21
Ejemplo 21	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendimiento (%)=0,83	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,21$ $F_{abs} (\%) = 19$ Rendimiento (%) =100
Fármaco del Ejemplo 21		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,27$ $F_{abs} (\%) = 24$ Rendimiento (%) =82
	Ejemplo 25	Fármaco del Ejemplo 25
Ejemplo 25	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendimiento (%) =33	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,22$ $F_{abs} (\%) = 20$ Rendimiento (%) =48
Fármaco del Ejemplo 25		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,49$ $F_{abs} (\%) = 40$ Rendimiento (%) =100

ND : no determinado

EJEMPLO F : 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.

- 5 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
- 10 veces por semana desde el inicio del tratamiento.

Los compuestos de la invención presentan actividades antitumorales, por vía oral, en el modelo de leucemia RS4 ;11 (leucemia aguda linfoblástica). Los resultados obtenidos muestran que los compuestos de la invención son capaces de inducir una regresión tumoral significativa.

5 **EJEMPLO G : Composición farmacéutica : Comprimidos**

	1.000 comprimidos con dosis de 5 mg de un compuesto elegido entre los ejemplos 1 a 25	5 g
	Almidón de trigo.....	20 g
	Almidón de maíz	20 g
	Lactosa.....	30 g
10	Estearato de magnesio	2 g
	Sílice	1 g
	Hidroxipropilcelulosa	2 g

ANEXO No. 2

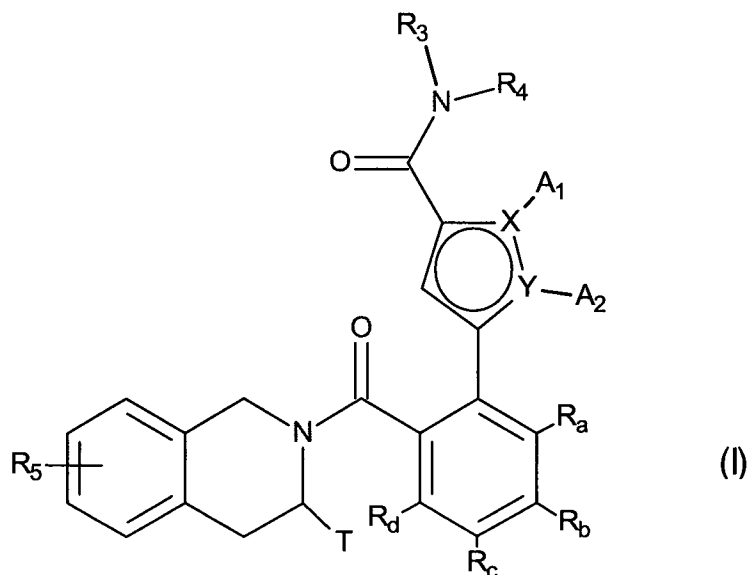
REIVINDICACIONES

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

LES LABORATOIRES SERVIER

REIVINDICACIONES

1. Compuesto fosfato de fórmula (I):



en la que :

- 5 ♦ X e Y representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, entendiéndose que no pueden representar simultáneamente dos átomos de carbono o dos átomos de nitrógeno,
- 10 ♦ A₁ y A₂ forman junto con los átomos a los que están unidos un heterociclo Het sustituido opcionalmente, aromático o no, constituido por 5, 6 ó 7 eslabones, y que puede contener, además del nitrógeno representado por X o por Y, uno a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,
- 15 o bien, A₁ y A₂ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un 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, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores, o de sus sustituyentes opcionales, puede(n) estar deuterado(s),
- ♦ R_4 representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores, o de sus sustituyentes opcionales, puede(n) estar deuterado(s),
- ♦ 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 hidroxil, un grupo polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo trifluorometoxil, $-NR_7R_7'$, nitro, R_7-CO -alquil(C_0-C_6)-, $R_7-CO-NH$ -alquil(C_0-C_6)-, $NR_7R_7'-CO$ -alquil(C_0-C_6)-, $NR_7R_7'-CO$ -alquil(C_0-C_6)- O -, R_7-SO_2-NH -alquil(C_0-C_6)-, $R_7-NH-CO-NH$ -alquil(C_0-C_6)-, $R_7-O-CO-NH$ -alquil(C_0-C_6)-, un grupo heterocicloalquilo, 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

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

5 siendo el compuesto de fórmula (I) tal que al menos uno de los átomos de carbono que lo constituyen está sustituido con uno de los grupos fosfatos siguientes: -OPO(OM)(OM'), -OPO(OM)(O⁻M₁⁺), -OPO(O⁻M₁⁺)(O⁻M₂⁺), -OPO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺, -OPO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), o -OPO(O⁻M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), en los que M y M' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo
10 (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquenilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquinilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, los dos constituidos por 5 a 6 eslabones, mientras que M₁⁺ y M₂⁺ representan independientemente el uno del otro un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M₃²⁺ representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre
15 1 y 5,

entendiéndose que:

- por "arilo", se entiende un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- por "heteroarilo", se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 eslabones, que posee al menos una parte aromática, y que contiene de 1 a 4
20 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno (incluyendo los nitrógenos cuaternarios),
- por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene 3 a 10 eslabones,
- por "heterocicloalquilo", se entiende cualquier grupo no aromático mono o
25 bicíclico, fusionado o espiro, constituido por 3 a 10 eslabones, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, SO, SO₂ o nitrógeno,

pudiendo estar sustituidos los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, con 1 a 3 grupos elegidos entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, espiro (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆)

lineal o ramificado sustituido opcionalmente, alquil(C₁-C₆)-S-, hidroxí, oxo (o *N*-óxido llegado el caso), nitro, ciano, -COOR', -OCOR', NR'R'', polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, halógeno, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo, ariloxi, ariltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido
5 opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno o grupos alquilos, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente,

pudiendo estar sustituido el grupo Het definido en la fórmula (I) con uno a tres grupos elegidos entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, hidroxí, alcoxi (C₁-C₆) lineal o
10 ramificado, NR₁'R₁'', o halógeno, entendiéndose que R₁' y R₁'' tienen las mismas definiciones que los grupos R' y R'' mencionados anteriormente,

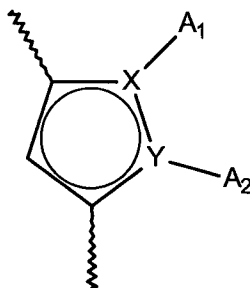
sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que R₄ representa un
15 fenilo sustituido en posición *para* con un grupo de fórmula -OPO(OM)(OM'), -OPO(OM)(O⁻M₁⁺), -OPO(O⁻M₁⁺)(O⁻M₂⁺), -OPO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺, -OPO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), o -OPO(O⁻M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), en los que M y M' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquénilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo
20 alquinilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, los dos constituidos por 5 a 6 eslabones, mientras que M₁⁺ y M₂⁺ representan independientemente el uno del otro un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M₃²⁺ representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre 1 y 5, entendiéndose que el grupo fenilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o
25 varios átomos de halógeno.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que R₄ representa un fenilo sustituido en posición *para* con un grupo de fórmula -OPO(O⁻Na⁺)(O⁻Na⁺).

4. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3 en el que X representa un átomo de carbono e Y representa un átomo de nitrógeno.

5. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el grupo:



representa una 5,6,7,8-tetrahidroindolizina, una indolizina o un pirrol dimetilado.

6. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5 en el que T representa un grupo metilo, (morfolin-4-il)metilo ó 3-(morfolin-4-il)propilo.

7. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6 en el que R_a y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y (R_b, R_c) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo 1,3-dioxolano, un grupo 1,4-dioxano, o bien R_a , R_c y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y R_b representa un hidrógeno o un halógeno.

8. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6 en el que R_a y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno, R_b representa un átomo de halógeno y R_c un grupo metoxi.

9. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6 en el que R_a , R_b y R_d representan ventajosamente cada uno un átomo de hidrógeno y R_c representa un grupo $NR_7R_7'-CO-$ alquil(C_0-C_6)-O-.

10. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 9 en el que R_3 representa ventajosamente un grupo elegido entre fenilo, 1H-indol, 1H-pirrolo[2,3-

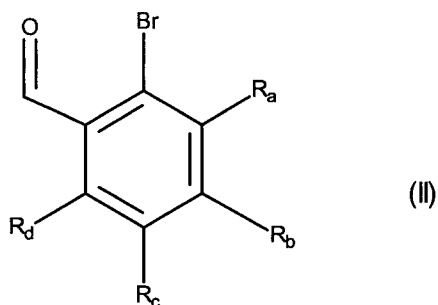
b]piridina, piridina, 1*H*-pirazol, 1*H*-pirrol, y 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, conteniendo estos grupos opcionalmente uno o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, ciano, o trideuteriometil.

11. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 elegido en la lista siguiente:

- 5 - 4-[[{3-(6-{{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil fosfato de disodio,
- 10 - 4-[[{5-(5-cloro-2-{{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil}(piridin-4-il)amino]fenil fosfato de disodio,
- 15 - 4-([{5-(5-cloro-2-{{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil}[1-(trideuteriometil)-1*H*-pirazol-4-il]amino]fenil fosfato de disodio,
- 20 - 4-[[{5-(5-cloro-2-{{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil}(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)amino]fenil fosfato de disodio,
- 25 - 4-[[{5-(5-cloro-2-{{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil}(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)amino]fenil fosfato de disodio,
- 4-[[{5-(5-cloro-2-{{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil}(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio,
- 4-[(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il){[5-(5-fluoro-2-{{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil}amino]fenil fosfato de disodio,
- 4-[[{5-(5-fluoro-2-{{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil}(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio,

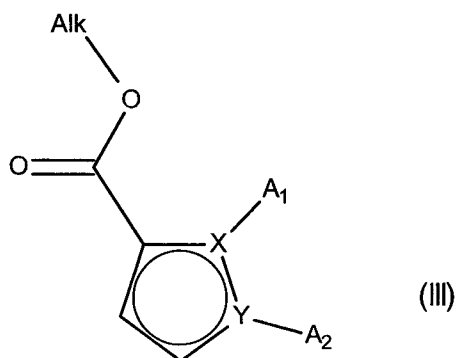
sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

12. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II):



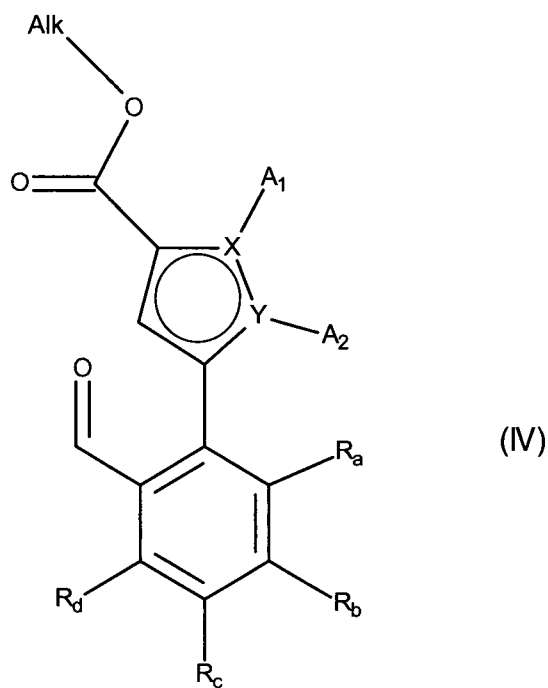
en la que R_a , R_b , R_c y R_d son tales como se han definido en la reivindicación 1,

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):



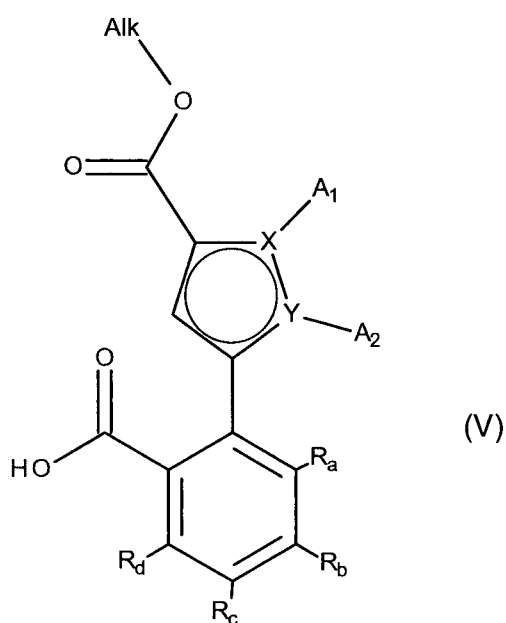
en la que los grupos A_1 , A_2 , X e Y son tales como se han definido en la reivindicación 1 y Alk representa un alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado,

para obtener el compuesto de fórmula (IV):



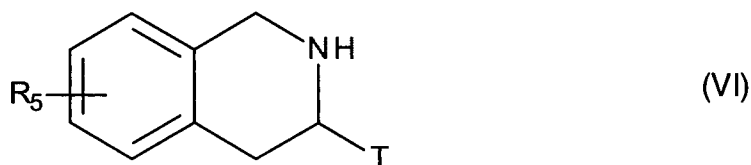
en la que A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c y R_d son tales como se han definido en la reivindicación 1 y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

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



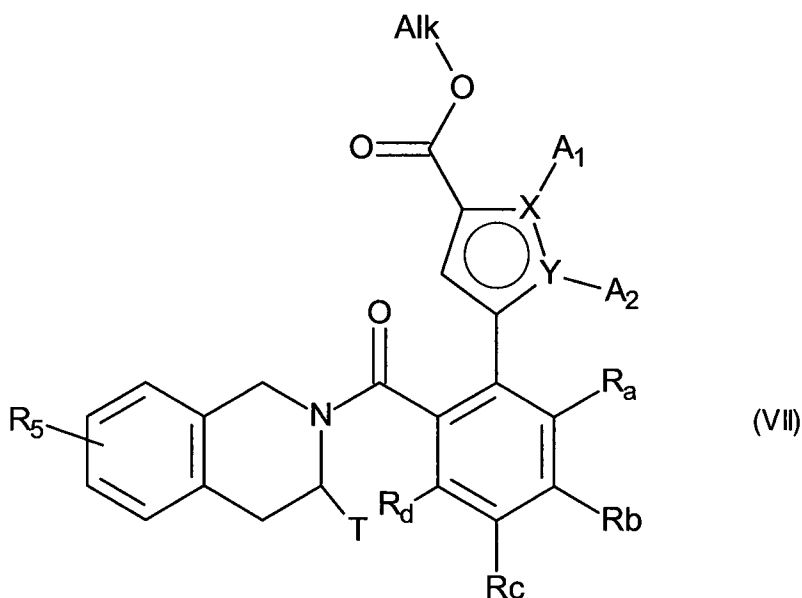
en la que A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c y R_d son tales como se han definido en la reivindicación 1 y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

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



en la que T y R₅ son tales como se han definido en la reivindicación 1,

5 para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):



en la que A₁, A₂, X, Y, R_a, R_b, R_c, R_d, T y R₅ son tales como se han definido en la reivindicación 1 y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

10 compuesto de fórmula (VII) cuya función éster se hidroliza para dar lugar al ácido carboxílico o al carboxilato correspondiente, el cual puede convertirse en un derivado de ácido tal como el cloruro de acilo o el anhídrido correspondiente, antes de acoplarse con una amina NHR₃R₄, en la que R₃ y R₄ tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, antes de someterse a la acción de un derivado pirofosfato, fosfonato o fosforilo en condiciones básicas, pudiendo hidrolizarse o hidrogenolizarse opcionalmente
15 el compuesto así obtenido, 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,

5 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 **13.** Composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13 para su utilización como profármaco de un agente pro-apoptótico.

15 **15.** Composición farmacéutica según la reivindicación 13 para su utilización en el tratamiento de los cánceres, de las enfermedades auto-inmunes y del sistema inmunitario.

20 **16.** Composición farmacéutica según la reivindicación 15 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.

17. Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 13 para la fabricación de un medicamento útil como agente pro-apoptótico.

25 **18.** Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 13 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres, de las

enfermedades auto-inmunes y del sistema inmunitario.

19. Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 18 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas no hodgkinianos, de los melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, del cáncer de ovario, del cáncer de pulmón de células no pequeñas, del cáncer de la próstata y del cáncer de pulmón de células pequeñas.

20. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 11, 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.

21. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 11, 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.

22. Asociación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 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.

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

24. Asociación según la reivindicación 22 para su utilización en el tratamiento de los cánceres.

5 **25.** Utilización de una asociación según la reivindicación 22 para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de los cánceres.

26. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su utilización en asociación con una radioterapia en el tratamiento de los cánceres.

ANEXO No. 3

RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACION

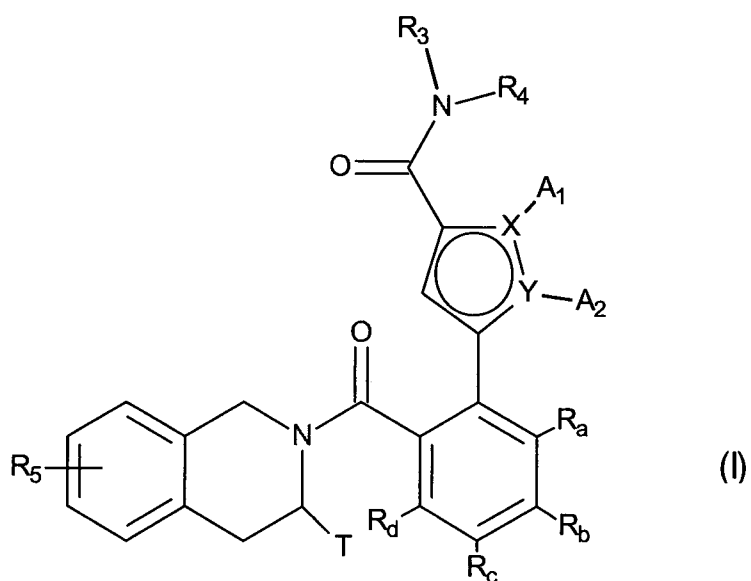
**NUEVOS DERIVADOS FOSFATOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

LES LABORATOIRES SERVIER

RESUMEN

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

5 Compuestos de fórmula (I):

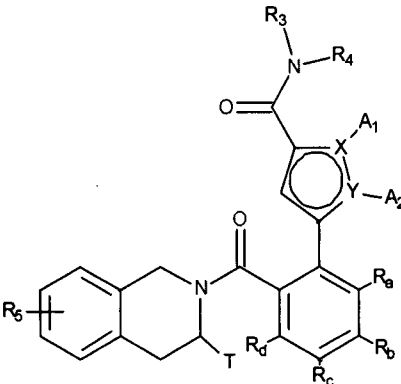


en la que X, Y, A₁, A₂, R_a, R_b, R_c, R_d, R₃, R₄, T y R₅ son tales como se han definido en la descripción.

Medicamentos.

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT

(21) N° de solicitud:		(51) Clasificación	
(22) Fecha de solicitud: 18/07/2014		(71) Solicitante(s)	
(31) No. Prioridad 13/57259		LES LABORATOIRES SERVIER	
32) Fecha 23/07/2013		(72) Inventor(es) LE TIRAN Arnaud, LE DIGUARHER Thierry, STARCK Jérôme-Benoît, HENLIN Jean-Michel, GILLOUZIC Anne-Françoise, DE NANTEUIL Guillaume, GENESTE Olivier, DAVIDSON James Edward Paul, MURRAY James Brooke, CHEN I-Jen.	
(33) País FRANCIA		(74) Apoderado (s) JUAN DAVID CASTRO GARCÍA	
(54) Título: NUEVOS DERIVADOS FOSFATOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN			
Las casillas identificadas con 85, 86, 87 sólo aplican para PCT			
(85) Fecha límite inicio fase Nacional:		(87) Publicación Internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha:	
Fecha de presentación de la solicitud:		No. Publicación:	
No. De Presentación:			
Resumen reivindicación (es):			
Compuestos de fórmula (I):			
 (I)			
en la que X, Y, A ₁ , A ₂ , R _a , R _b , R _c , R _d , R ₃ , R ₄ , T y R ₅ son tales como se han definido en la descripción.			
Medicamentos.			

ANEXO No. 4

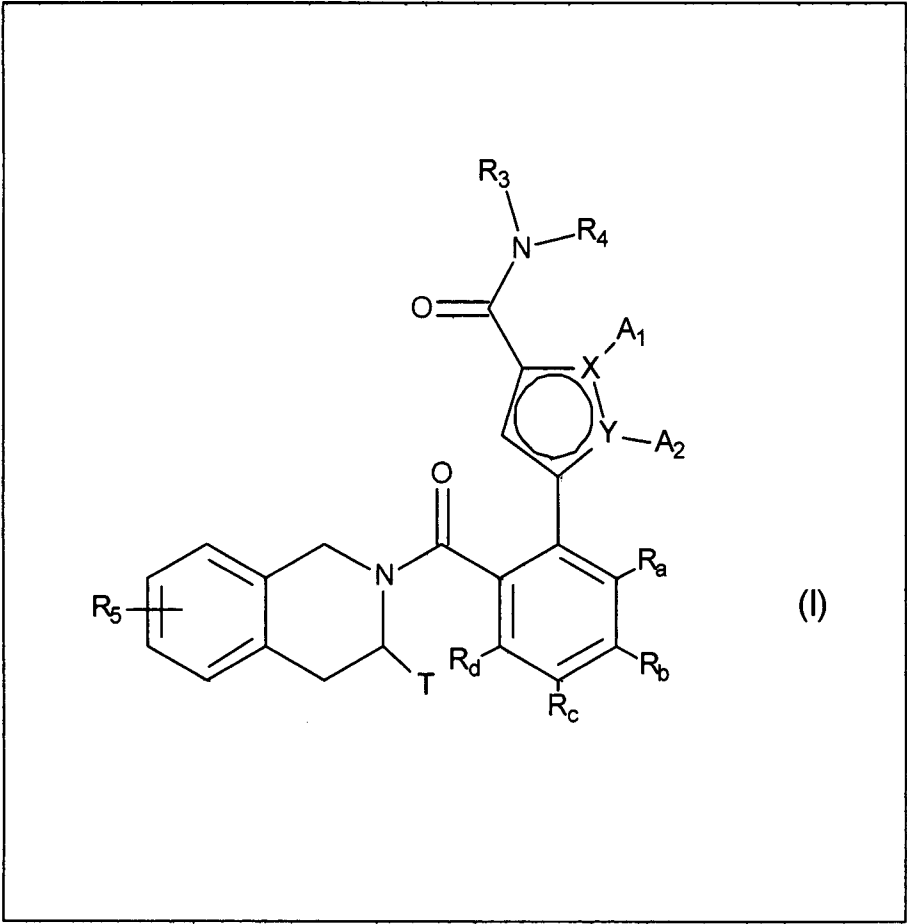
ARTES 12x12

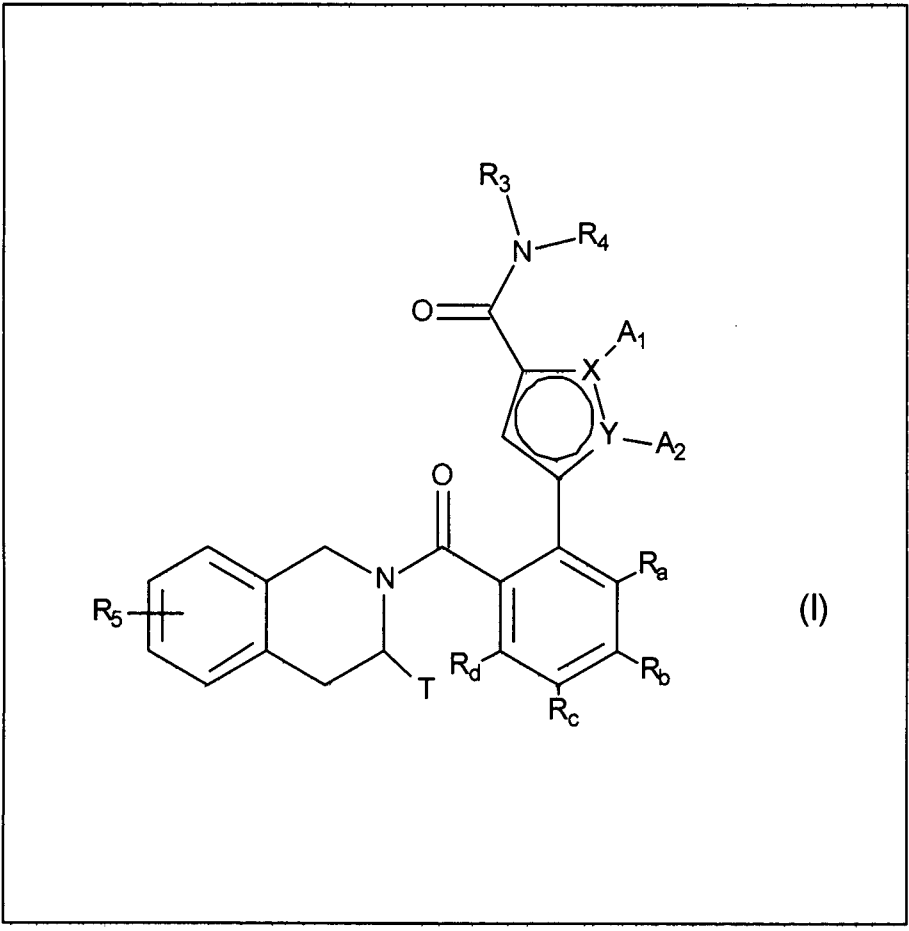
**NUEVOS DERIVADOS FOSFATOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

LES LABORATOIRES SERVIER

ARTES FINALES

12 X 12





(I)

ANEXO 5.

INFORMACION DE LOS INVENTORES

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

LES LABORATOIRES SERVIER

Los inventores son los siguientes:

Inventor / Cedente	Domicilio
LE TIRAN Arnaud	14, rue Van Gogh 78290 Croissy sur Seine - Francia
LE DIGUARHER Thierry	22, rue de Faux Juif 45550 Saint Denis de l'Hôtel - Francia
STARCK Jérôme-Benoît	35, rue des Chailles 92500 Rueil Malmaison - Francia
HENLIN Jean-Michel	50, rue des Carrières 92150 Suresnes - Francia
GUILLOUZIC Anne-Francoise	52, rue Henri Barbusse 92000 Nanterre - Francia
DE NANTEUIL Guillaume	12, rue du Chemin Vert 92150 Suresnes - Francia
GENESTE Olivier	bat A, 17, rue Crevel Duval 92500 Rueil Malmaison - Francia
DAVIDSON James Edward Paul	2 Granta Terrace, Great Shelford, Cambridge. CB22 5DJ - Inglaterra
MURRAY James Brooke	21 Parsonage Way, Linton, Cambridgeshire, CB21 4YL - Inglaterra
CHEN I-Jen	50 Natal road, Cambridge, CB1 3NY - Inglaterra

ANEXO No. 6

OTROS DOCUMENTOS

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

LES LABORATOIRES SERVIER



Extrait Kbis

EXTRAIT D'IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
 au 23 Juin 2014
IDENTIFICATION

Dénomination sociale LES LABORATOIRES SERVIER
Sigle Servier - Ardix - Eutherapie - Biopharma -
Numéro d'immatriculation 085 480 796 R.C.S. NANTERRE
Date d'immatriculation 01/06/1988

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE MORALE

Adresse du siège 50 Rue Carnot 92284 SURESNES CEDEX
Forme juridique Société par actions simplifiée
Capital 34 590 852,00 Euros
Date de clôture de l'exercice social 30 septembre
Durée de la personne morale Jusqu'au 30/11/2047
Constitution Au greffe du Tribunal de Commerce d'ORLEANS
Dépôt d'actes constitutifs du 28/01/1949
Journal d'annonces légales LES PETITES AFFICHES DE L'ORLEANAIS du 29/01/1949
Transfert du R.C.S. de ORLEANS
Dépôt d'actes de transfert N° 25805 du 03/11/1995
Journal d'annonces légales La Gazette du Palais du 24/10/1995

GESTION, DIRECTION, ADMINISTRATION, CONTRÔLE**Président**

Dénomination SERVIER SAS
Numéro d'immatriculation 324 444 991 R.C.S. NANTERRE
Forme juridique Société par actions simplifiée
Adresse 6 DES PLEIADES 92415 COURBEVOIE CEDEX
Représenté par SERVIER JACQUES
Date et lieu de naissance Le 09/02/1922 à VATAN (36)
Nationalité Française
 - DEMEURANT : 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY SUR SEINE

Pharmacien responsable - Directeur général délégué

Nom / Prénoms MAILLERE Patricia
Nom d'usage PERCHELET
Date et lieu de naissance Le 30/08/1959 à CLERMONT FERRAND (63)
Nationalité Française
Demeurant 61 Rue du Château 92250 LA GARENNE COLOMBES

Commissaire aux comptes titulaire

Nom / Prénoms DUVERNOIS STEPHANE
Date et lieu de naissance Le 13/07/1953 à PARIS
Nationalité Française
Demeurant 111 Rue CARDINET 75017 PARIS

Commissaire aux comptes suppléant

Dénomination DUVERNOIS ET ASSOCIES SA
Numéro d'immatriculation 412 029 357 R.C.S. PARIS



Forme juridique

Société anonyme

Adresse

111 Rue CARDINET 75017 PARIS

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ETABLISSEMENT PRINCIPAL ET A L'ACTIVITE

Adresse de l'établissement principal	50 Rue Carnot 92284 SURESNES CEDEX
Nom commercial	SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Activités exercées dans l'établissement	Exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques
Date de début d'activité	01/12/1948
Origine du fonds ou de l'activité	Création
Mode d'exploitation	Exploitation directe

AUTRE ETABLISSEMENT DANS LE RESSORT

Adresse de l'établissement	35 Rue De Verdun 92284 SURESNES CEDEX
Nom commercial	SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Activités exercées dans l'établissement	EXPLOITATION DE LABORATOIRES DE PRODUITS CHIMIQUES OU PHARMACEUTIQUES
Date de début d'activité	17/05/2002
Origine du fonds ou de l'activité	Création
Mode d'exploitation	Exploitation directe

IMMATRICULATIONS HORS RESSORT

R.C.S. ORLEANS

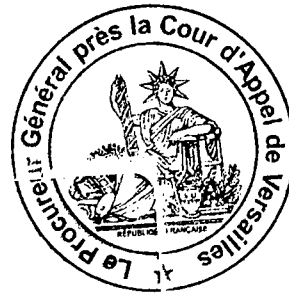
AUTRES MENTIONS OU OBSERVATIONS

- Mention n° 24322 du 13/07/1996	Fusion avec les sociétés : Ardix 1 rue Carle Hebert 92400 Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907 _ laboratoires Biopharmaceutiques de France (Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 542 073 499 et Euthérapie 27.29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 642 020 036 à compter du 29 mars 1996
- Mention n° 56121 du 18/08/2000	Fusion-absorption de la société Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) - à compter du : 29-06-2000--
- Mention n° 73636 du 17/10/2001	Fusion absorption de la société Adir et compagnie (329 211 650 Rcs Nanterre) à compter du 31 août 2001 -

Le Greffier



FIN DE L'EXTRAIT



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Colombie

Le présent acte public

2. a été signé par **NÉANT**.....

3. agissant en qualité de **Greffier**

4. est revêtu du sceau/timbre de **Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE**.....

Attesté

5. à **VERSAILLES**

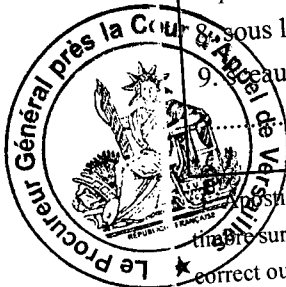
6. le **01 JUL 2014**.....

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Versailles

8. sous le n° **17 26177**.....

J. CHOLET

10. signature.....



9. sceau :

L'apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
correct ou que la République française approuve son contenu".

ANEXO No. 7

COMPROBANTES DE PAGO DE TASA OFICIAL POR SOLICITUD DE PATENTE + PRIORIDAD + 16 REIVINDICACIONES ADICIONALES

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

LES LABORATOIRES SERVIER

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0075889

Bogotá D.C., Julio 18 de 2014 - 13:55:19

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA.

NI 830.042.424

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	686389701	18/07/2014	4.262.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-155963-00000-0000

Fecha: 2014-07-18 14:27:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 18 de 2014 - 13:55:20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0075892

Bogotá D.C., Julio 18 de 2014 - 13:55:19

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA.

NI 830.042.424

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	686389701	18/07/2014	4.262.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	180.000.00	180.000.00
				\$180.000.00

SON: **CIENTO OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-155963-00000-0000

Fecha: 2014-07-18 14:27:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Julio 18 de 2014 - 13:55:20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0075894

Bogotá D.C., Julio 18 de 2014 - 13:55:19

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA.

NI 830.042.424

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	686389701	18/07/2014	4.262.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
16 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	496.000.00
				\$496.000.00

SON: **CUATROCIENTOS NOVENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-155963- -00000-0000

Fecha: 2014-07-18 14:27:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 18 de 2014 - 13:55:20



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-155963- -00000-0000

Fecha: 2014-07-18 14:27:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐