

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

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

**VERNALIS (R&D) Ltd
Granta Park
CAMBRIDGE CB21 6GB
Reino Unido**

**INVENTORES: STARCK Jérôme-Benoît
DURAND Didier
CHEN I-Jen
LE TIRAN Arnaud
ORTUNO Jean-Claude
NYERGES Miklos Laszlo
LIGETI Melinda
FEJES Imre**

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

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

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

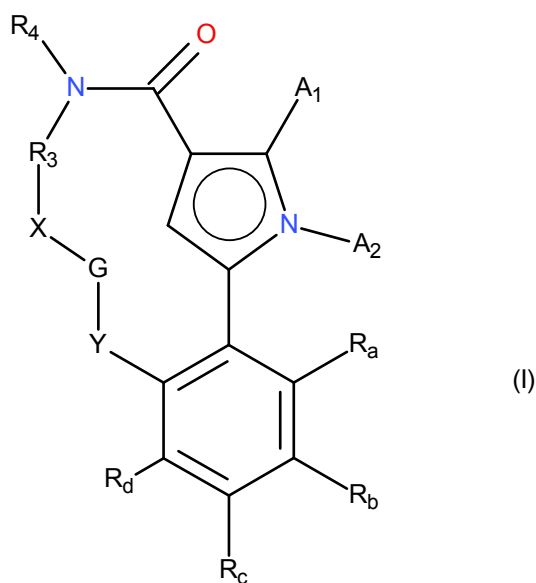
En la muerte celular de tipo apoptótico intervienen cambios morfológicos, tales como la condensación del núcleo, la fragmentación del ADN, así como fenómenos bioquímicos, tales como la activación de las caspasas que van a degradar los componentes estructurales claves de la célula para inducir su desensamblaje 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 incrementada está ligada a las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la isquemia. Inversamente, las deficiencias en la ejecución de la apoptosis juegan un papel importante en el desarrollo de los cánceres y su quimiorresistencia, de enfermedades autoinmunes, de enfermedades inflamatorias y de infecciones virales. Así, el escape de la apoptosis forma parte de las firmas fenotípicas del cáncer (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70).

Las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 están asociadas a numerosas patologías. La implicación de las proteínas de la familia Bcl-2 se describe en numerosos tipos de cáncer, tal como el 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 próstata, leucemia linfoide crónica, linfoma folicular, mieloma... La sobreexpresión de las proteínas antiapoptóticas 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 antiapoptótica de las proteínas de la familia Bcl-2.

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

La invención se refiere en el primer modo de realización (E1) a los compuestos de fórmula (I):

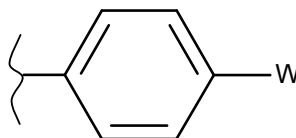


en la que:

- ♦ A₁ y A₂ representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno, un polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo,
o bien A₁ y A₂ forman junto con los átomos a los que están unidos un heterociclo Het, aromático o no, constituido por 5, 6 o 7 eslabones, y que puede contener, además del nitrógeno, 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,
- ♦ G representa un grupo -NR₇-, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinileno eventualmente sustituido con un grupo T, un grupo 2,3-dihidro-1*H*-isoindolileno

eventualmente sustituido con un grupo T, o un grupo piperidinileno,

- ◆ T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado eventualmente sustituido 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 ,
- ◆ X representa un grupo alquilen(C_2-C_8), en el que 1 a 3 eslabones pueden estar reemplazados por un heteroátomo elegido entre oxígeno, azufre y N- R_5 , o por un grupo arileno o heteroarileno,
- ◆ Y representa un grupo $-CH_2-$ o $-CO-$,
- ◆ R_1 y R_2 representan independientemente 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 y R_4 son tales que:
 - uno de los dos representa un grupo fenilo de fórmula siguiente:



en el que W representa un grupo hidroxilo o un grupo fosfato elegido entre $-OPO(OM)(OM')$, $-OPO(OM)(O-M_1^+)$, $-OPO(O-M_1^+)(O-M_2^+)$, $-OPO(O^-)(O^-)M_3^{2+}$, $-OPO(OM)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, y $-OPO(O-M_1^+)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, en los que M y M' representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquenilo (C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquinilo (C_2-C_6) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, los dos constituidos por 5 a 6 eslabones, mientras que M_1^+ y M_2^+ representan independientemente uno del otro un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M_3^{2+} representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre 1 y 5,

- mientras que el otro representa un grupo arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo o alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos precedentes, o de sus eventuales sustituyentes,

pueden estar deuterados,

- ◆ R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,
- ◆ R₆ y R₇ representan independientemente unos de los otros un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,
- ◆ R_a, R_b, R_c y R_d representan independientemente unos de los otros un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, 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 trifluorometoxi, o bien los sustituyentes de una de las parejas (R_a,R_b), (R_b,R_c) o (R_c,R_d) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo constituido por 5 a 7 eslabones, pudiendo contener de uno a 2 heteroátomos elegidos entre oxígeno y azufre, entendiéndose también que uno o varios átomos de carbono del ciclo definido precedentemente pueden estar deuterados o sustituidos con uno a 3 grupos elegidos entre halógeno o alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

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, nitrógeno y nitrógeno cuaternario,
- 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,
- por arileno, heteroarileno, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinileno, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolileno o piperidinileno, se entiende un grupo arilo, heteroarilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína o piperidina divalente,

los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, pudiendo estar sustituidos con 1 a 3 grupos elegidos

entre: alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo, morfolinilo, 3-3-difluoropiperidinilo o 3-3-difluoropirrolidinilo; espiro (C_3-C_6); alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado eventualmente sustituido con un grupo morfolinilo; alquilo(C_1-C_6)-S-; hidroxilo; oxo; *N*-óxido; nitro; ciano; -COOR'; -OCOR'; NR'R''; polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; trifluorometoxi; alquil(C_1-C_6)sulfonilo; halógeno; arilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno; heteroarilo; ariloxi; ariltio; cicloalquilo; heterocicloalquilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o grupos alquilos (C_1-C_6) lineales o ramificados; entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado eventualmente sustituido con un grupo metoxi,

sus enantiómeros, diastereoisómeros, o 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, tártrico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metano sulfónico, canfórico, etc.

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

A continuación, se detallan diferentes modos de realización específicos de la invención (E). Debe observarse que las características de los diferentes modos de realización pueden combinarse entre ellas para generar nuevos modos de realizaciones:

E2. Compuesto de fórmula (I) según el modo de realización E1 en el que A_1 y A_2 representan cada uno un grupo metilo, o bien uno de los grupos A_1 o A_2 representa un metilo mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno.

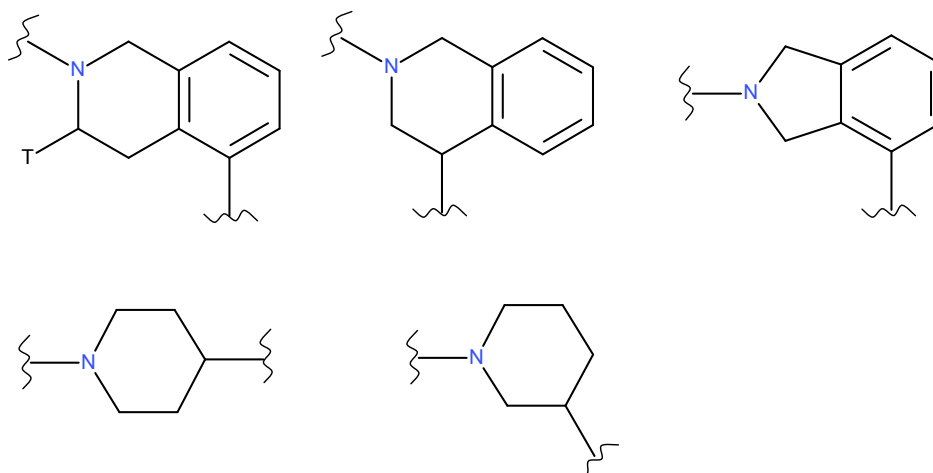
E3. Compuesto de fórmula (I) según el modo de realización E1 en el que A_1 y A_2 forman junto con los átomos a los que están unidos un heterociclo constituido por 6

eslabones.

E4. Compuesto de fórmula (I) según uno de los modos E1 a E3 en el que R_a , R_c y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y R_b representa un átomo de hidrógeno o de halógeno.

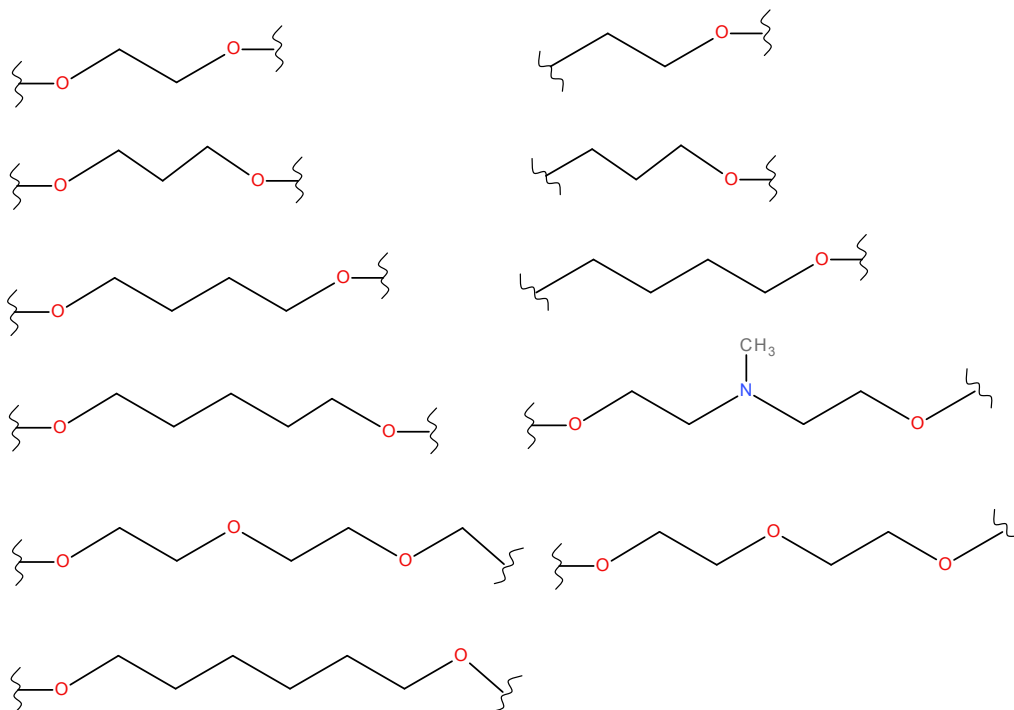
E5. Compuesto de fórmula (I) según uno de los modos E1 a E4 en el que Y representa un grupo $-CO-$.

E6. Compuesto de fórmula (I) según uno de los modos E1 a E5 en el que G representa un grupo elegido entre los siguientes grupos:



donde T representa un grupo metilo o un grupo (4-morfolinil)metilo.

E7. Compuesto de fórmula (I) según uno de los modos E1 a E6 en el que X representa un grupo elegido entre los siguientes grupos:



E8. Compuesto de fórmula (I) según uno de los modos E1 a E7 en el que uno de los grupos R_3 o R_4 representa un grupo 4-hidroxifenilo mientras que el otro representa un grupo arilo, heteroarilo o alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado.

E9. Compuesto de fórmula (I) según el modo E8 en el que uno de los grupos R_3 o R_4 representa un grupo 4-hidroxifenilo mientras que el otro representa un grupo elegido de la siguiente lista:

- un grupo fenilo eventualmente sustituido con un grupo ciano,
- un grupo pirazolilo,
- un grupo 1-metil-1*H*-pirazolilo,
- un grupo 1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazolilo,
- un grupo 5-metil-2-ciano-1*H*-pirrolilo,
- un grupo 1-metil-2-ciano-1*H*-pirrolilo,
- un grupo 1,2-dimetil-1*H*-pirrolilo,
- un grupo 1,5-dimetil-2-ciano-1*H*-pirrolilo,
- un grupo pirimidinilo,
- un grupo etilo,
- un grupo piridinio.

En determinados modos de realización de la invención, R₃ o R₄ representa un grupo 4-[(NaO)₂OPO]fenilo.

E10. Compuesto de fórmula (I) según el modo E9 en el que R₄ representa un grupo 4-hidroxifenilo.

E11. Compuesto de fórmula (I) según el modo E9 en el que R₃ representa un grupo 4-hidroxifenilo.

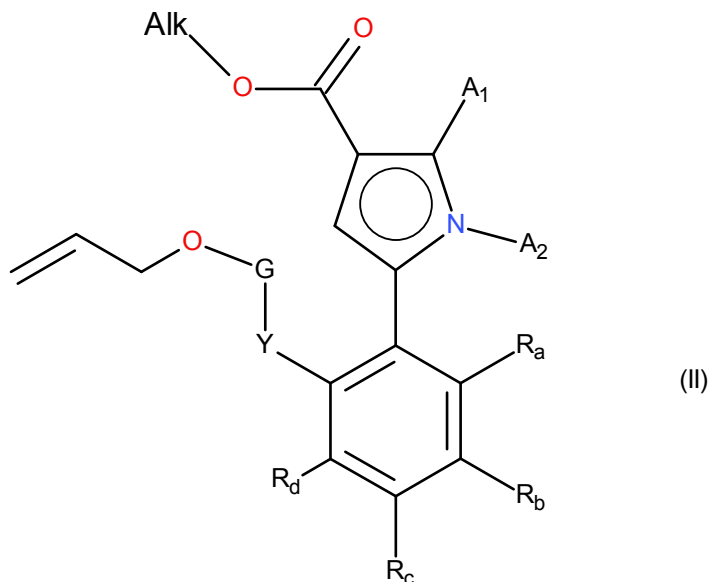
E12. Compuesto de fórmula (I) según el modo E11 en el que R₃ representa un grupo 4-hidroxifenilo y G representa un grupo piperidinileno.

E13. Compuesto de fórmula (I) según el modo de realización E1 elegido entre el siguiente grupo:

- 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-2,13-dioxo-20,23-dioxa-1,10,14-triazahexaciclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]tetratriaconta-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-undecaeno-17-carbonitrilo,
- 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-4,16,17,23,24,25-hexahidro-1H,14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[b,h]pirazolo[4,3-p][1,6,11,15]oxatriazacicloicosina-5,14(8H)-diona,
- 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-2,13-dioxo-23-oxa-1,10,14-triazahexaciclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]tetratriaconta-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-undecaeno-17-carbonitrilo,
- 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-5,14-dioxo-4,5,8,16,17,23,24,25-octahidro-1H,14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[b,h]pirrolo[3,2-p][1,6,11,15]oxatriazacicloicosina-2-carbonitrilo,
- 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-5,14-dioxo-1,4,5,8,16,17,23,24-octahidro-14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[l,r]pirrolo[2,3-d][1,6,10,15]oxatriazaciclononadecina-2-carbonitrilo,
- 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-1,4,16,21,22,23-hexahidro-14H-15,21-metano-6,9-(meteno)dibenzo[j,o]pirazolo[3,4-b][1,4,8,13]oxatriazaciclononadecina-5,14(8H)-diona,
- (16S o R)-11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8,16-tetrametil-5,14-dioxo-4,5,8,16,17,23,24,25-octahidro-1H,14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[b,h]pirrolo[3,2-p][1,6,11,15]oxatriazacicloicosina-2-carbonitrilo,
- 4-[16-cloro-3-hidroxi-19,20-dimetil-13,22-dioxo-6,7,8,9,10,11,19,22-octahidro-13H,23H-8,12-metano-21,18-

- (meteno)dibenzo[b,j][1,4,8,13]oxatriazaciclono-nadecin-23-il]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo,
- 10-fluoro-2-(4-hidroxifenil)-5,6-dimetil-24,27,30-trioxa-2,6,15,32,35-pentaazahexaciclo[29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~]heptatriaconta-1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-undecaeno-3,14-diona,
 - 10-cloro-2-(4-hidroxifenil)-5,6-dimetil-24,30-dioxa-2,6,15,32,35-pentaazahexaciclo[29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~]heptatriaconta-1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-undecaeno-3,14-diona,
 - 10-cloro-2-(4-hidroxifenil)-5,6,27-trimetil-24,30-dioxa-2,6,15,27,32,35-hexaazahexaciclo[29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~]heptatriaconta-1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-undecaeno-3,14-diona,
 - 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-1,4,16,17,23,24-hexahidro-14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[l,r]pirazolo[3,4-d][1,6,10,15]oxatriazaciclono-nadecina-5,14(8H)-diona.

E14. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según el modo de realización E1 caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II):



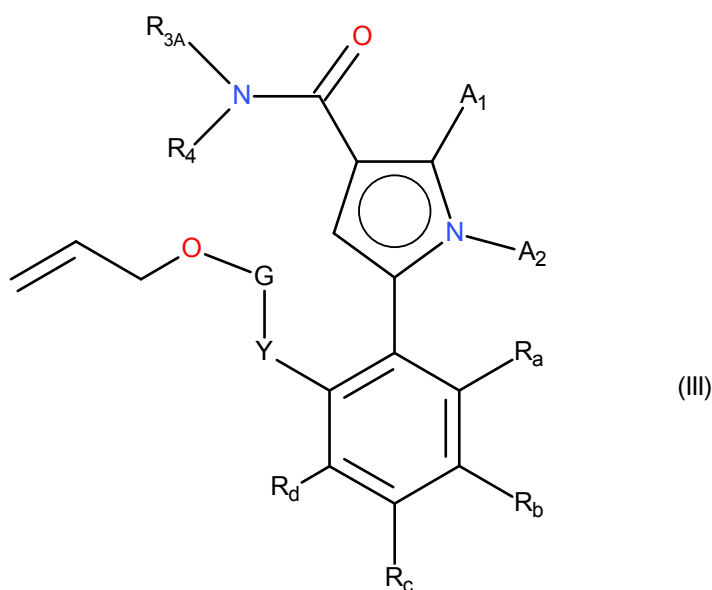
en el que A₁, A₂, R_a, R_b, R_c, R_d, Y y G tienen el mismo significado que en la fórmula (I) definida en E1, y Alk representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

compuesto de fórmula (II) en el que la función éster –OAlk se hidroliza para dar lugar al ácido carboxílico o al carboxilato correspondiente, el cual puede convertirse en el cloruro

de acilo o el anhídrido correspondiente, antes de acoplarse con una amina $\text{NHR}_{3A}\text{R}_4$, en la que R_4 tiene el mismo significado que en la fórmula (I), y R_{3A} representa:

- un grupo R_3 tal como se ha definido en la fórmula (I)
- o un grupo $\text{R}_3\text{-O-Alk}'\text{-Z}$, $\text{R}_3\text{-Alk}'\text{-Z}$ o $\text{R}_3\text{-Z}$ en el que Alk' representa un grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado, y Z representa un átomo de halógeno o un grupo -OH ,

para formar el compuesto de fórmula (III):



en el que A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_4 , Y y G tienen el mismo significado que en la fórmula (I),

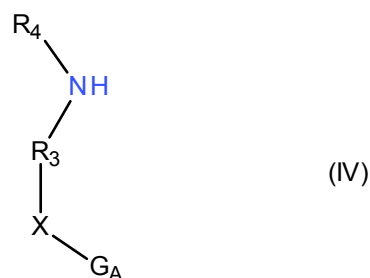
el cual se somete a una reacción de desprotección de la función alcohol, seguido bien de una sustitución nucleófila intramolecular, bien de una reacción de Mitsunobu, o bien de una sustitución nucleófila aromática, para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

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

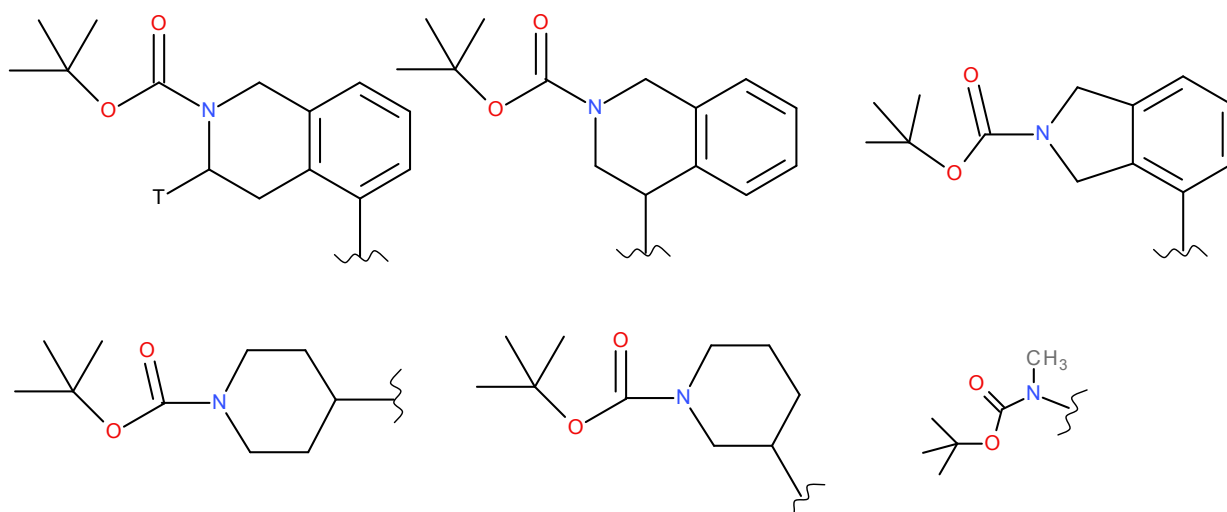
entendiéndose que en cualquier momento que se juzgue oportuno durante el procedimiento descrito precedentemente, los grupos hidroxilo y amino de los reactivos o intermedios de la

síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según las necesidades de la síntesis.

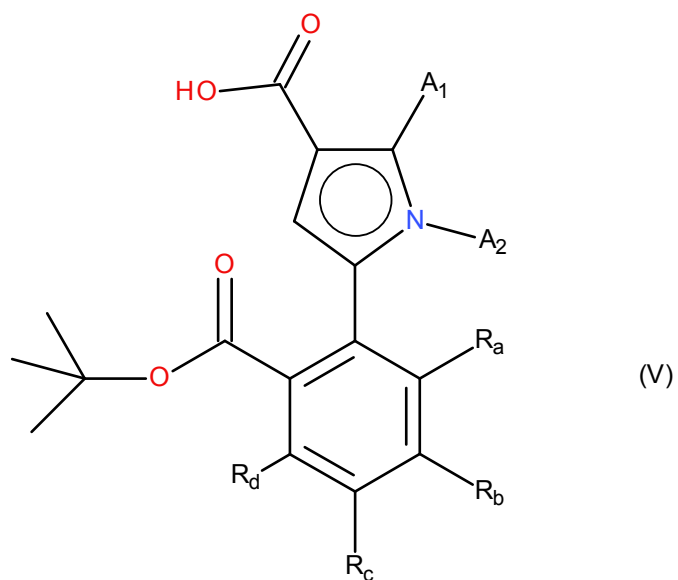
E15. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según el modo de realización E1 caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (IV):



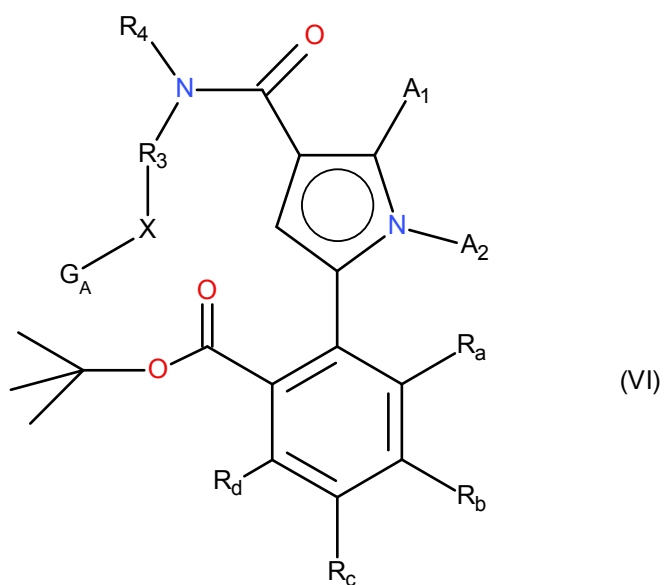
en el que R_3 , R_4 y X tienen el mismo significado que en la fórmula (I), y G_A representa un grupo elegido entre la siguiente lista:



compuesto de fórmula (IV) que se acopla entonces con un compuesto de fórmula (V):



en el que A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c , y R_d tienen el mismo significado que en la fórmula (I), para dar lugar al compuesto de fórmula (VI):



en el que A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_3 , R_4 y X tienen el mismo significado que en la fórmula (I),

el cual se somete a una reacción de desprotección seguido de un acoplamiento intramolecular para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

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

que puede transformarse en sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable y del que se separan eventualmente los isómeros según una técnica clásica de separación,

entendiéndose que en cualquier momento que se juzgue oportuno durante el procedimiento descrito precedentemente, los grupos hidroxilo y amino de los reactivos o intermedios de la síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según las necesidades de la síntesis.

E16. Composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) según uno de los modos E1 a E13, o una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

E17. Composición farmacéutica según el modo de realización E16 para su utilización como agente proapoptótico.

E18. Composición farmacéutica según el modo de realización E16 para su utilización en el tratamiento de los cánceres, de las enfermedades autoinmunes y del sistema inmunitario.

E19. Composición farmacéutica según el modo de realización E18 en la que el cáncer se elige entre la siguiente lista: cáncer de vejiga, de cerebro, de mama, de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, de hígado, leucemia linfoblástica, linfoma no hodgkiniano, melanoma, hemopatía maligna, mieloma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células pequeñas.

E20. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según uno de los modos E1 a E13 para la fabricación de un medicamento útil como agente proapoptótico.

E21. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según uno de los modos E1 a E13 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres, de las enfermedades inmunitarias y autoinmunes.

E22. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según el modo de realización E21 en la que el cáncer se elige entre la siguiente lista: cáncer de vejiga, de cerebro, de mama, de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, de hígado, leucemia linfoblástica, linfoma no hodgkiniano, melanoma, hemopatía maligna, mieloma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células pequeñas.

E23. Asociación de un compuesto de fórmula (I) según uno de los modos E1 a E13 con un agente anticanceroso elegido entre los agentes genotóxicos, los venenos mitóticos, los antimetabolitos, los inhibidores del proteasoma, los inhibidores de quinasas o los anticuerpos.

E24. Composición farmacéutica que contiene una asociación según el modo de realización E23 en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

E25. Asociación según el modo de realización E23 para su utilización en el tratamiento de los cánceres.

E26. Utilización de una asociación según el modo de realización E23 para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de los cánceres.

E27. Compuesto de fórmula (I) según uno de los modos E1 a E13 para su utilización en asociación con una radioterapia en el tratamiento de los cánceres.

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

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

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

Por fragmentos de anticuerpos, se debe entender fragmentos del tipo Fv, scFv, Fab, F(ab')₂, F(ab'), scFv-Fc, o fragmentos divalentes, que en general, tienen la misma especificidad de unión que el anticuerpo del que provienen. Según la presente invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención pueden obtenerse a partir de anticuerpos por métodos tales como digestión con enzimas tales como la pepsina o la papaína, y/o por escisión de los puentes disulfuro por reducción química. De otra manera, los fragmentos de anticuerpo comprendidos en la presente invención pueden obtenerse por técnicas de recombinación genética igualmente muy conocidas para un experto en la técnica o bien por síntesis de péptidos mediante sintetizadores automáticos de péptidos, por ejemplo, tales como los suministrados por la empresa Applied Biosystems etc...

Por proteínas de soporte que pueden estar relacionadas, o no, con anticuerpos monoclonales, se entiende una proteína que comprende, o no, un plegamiento de inmunoglobulina y que proporciona una capacidad de unión similar a la de un anticuerpo monoclonal. El experto en la técnica sabe cómo seleccionar la proteína de soporte. Más particularmente, se sabe que, para ser seleccionado, dicho soporte deberá presentar varias características como sigue (Skerra A., J. Mol. Recogn. 13, 2000, 167-187): una buena conservación filogenética, una arquitectura robusta con una organización molecular en tres dimensiones bien conocida (tal como cristalografía o RMN, por ejemplo), un tamaño pequeño, ninguna o pocas modificaciones posteriores a la traducción, la facilidad de producción, de expresión y de purificación. Dicha proteína de soporte puede ser, sin estar limitada a, una estructura elegida entre el grupo que consiste en la fibronectina y, preferentemente, el décimo dominio tipo III de la fibronectina (FNfn10), la lipocalina, la anticalina (Skerra A., J. Biotechnol., 2001, 74(4):257-75), la proteína Z derivada del dominio B de la proteína A de los estafilococos, la tioredoxina A o una proteína cualquiera con un dominio repetido tal como una "repetición anquirina" (Kohl et al., PNAS, 2003,

vol.100, no.4, 1700-1705), una "repetición armadillo", una "repetición rica en leucina" o una "repetición tetratricopéptido". También se podría mencionar un soporte derivado de toxinas (tales como las toxinas de escorpiones, de insectos, de plantas o de moluscos, por ejemplo) o de proteínas inhibidoras de la óxido nítrico sintasa (PIN).

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

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

EtapA A: 1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una disolución de 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (10 g; 65,3 mmoles) y de yoduro de metilo (8,95 mL; 130,6 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (70 mL) puesta a 0 °C, se añade, en 3 partes, hidruro de sodio al 60 % (2,61 g; 65,3 mmoles). El conjunto se agita entonces a 0 °C durante 1 hora. El medio de reacción se hidroliza por la adición de agua helada (420 mL), después se diluye con acetato de etilo. Después de decantar, la fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 N, una disolución acuosa saturada de cloruro de litio, y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 6,65 (d, 1H), 6,3 (1d, 1H), 4,1 (1q, 2H); 3,5 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 1,5 (1t, 3H).

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

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

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (10 g; 62,8 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (65 mL), se añaden sucesivamente 2-bromo-4-clorobenzaldehído (15,2 g ; 69 mmoles), acetato de potasio (12,3 g; 125,6 mmoles), después el conjunto se agita bajo argón durante 20 minutos. Se añade entonces diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,2 g; 3,14 mmoles). El medio de reacción se calienta entonces a 130 °C durante la noche. Después de volver a temperatura ambiente, el medio

de reacción se diluye en diclorometano, después se le añade negro animal (2 g). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se filtra. La fase orgánica se lava entonces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y etanol como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm: 9,8 (s, 1H), 7,91-7,69-7,61 (d, 3H), 6,5 (s, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,4 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).

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

El compuesto obtenido en la Etapa B (12,85 g; 42 mmoles) y 2-metil-2-buten o (35,7 mL ; 336 mmoles) se ponen en disolución en una mezcla de acetona (20 mL) y de tetrahidrofurano (20 mL). Se le añaden, gota a gota, 200 mL de una disolución acuosa que contiene una mezcla de clorito de sodio (13,3 g; 147 mmoles) y de hidrógenofosfato de sodio (14,5 g; 105 mmoles). El conjunto se agita entonces enérgicamente a temperatura ambiente durante 7 horas. El medio de reacción se concentra para eliminar la acetona, después se diluye con acetato de etilo. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y se concentra a sequedad. El residuo se recoge entonces en un mínimo de éter etílico. El sólido obtenido se filtra, se lava con éter etílico, después se seca en vacío a 40 °C durante una noche. El producto del título se utiliza para lo que sigue sin más purificación.

RMN ^1H (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm: 13 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.3 (s, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 1.25 (t, 3H).

IR: ν : -OH: 3.100-2.500 cm^{-1} ; >C=O: 1.681 cm^{-1} .

Preparación 2a: ácido 5-(5-cloro-2-formilfenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

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

A una disolución de acetoacetato de etilo (1.000 g; 7,68 moles) en tetrahidrofurano (3 L) puesta a -10 °C, se añade durante un periodo de 1 hora una disolución acuosa al 50 % másico de cloroacetaldehído (1.206 g; 7,68 moles). Se añade entonces una disolución acuosa al 40 % másico de metilamina (1.495 g; 19,2 moles) durante un periodo de 3 horas a -10 °C. Después, la mezcla de reacción se calienta a 30 °C durante un periodo de

1,5 horas y se agita a esta temperatura durante 16 horas. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla se diluye en acetato de etilo (3 L) y las fases se separan. La fase acuosa básica se conserva para extracción. La fase orgánica se enfría a 10 °C y se añade una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (2,5 L) durante un periodo de 15 minutos. Las fases se separan y la fase orgánica se lava de nuevo con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (2,5 L), después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 L). Las fases acuosas básicas y ácidas se reúnen y se lavan con acetato de etilo (1,5 L). Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 L), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad. El producto se purifica por destilación en vacío para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 6,50 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 4,25 (q, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 1,33 (t, 3 H).

Etapla B: ácido 1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (500 g; 2,99 moles) en agua (5 L) se añade hidróxido de litio monohidratado (251 g; 5,98 mmoles) y la mezcla se calienta a 100 °C durante 2 horas. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lava con tolueno (1 L) y con metil-*terc*-butiléter (1 L). La fase acuosa se acidifica con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (530 mL) a pH=1 a una temperatura comprendida entre 10 y 15 °C, se agita durante 1 hora, después se filtra. El sólido obtenido se lava tres veces con agua y se seca en vacío a una temperatura comprendida entre 60 y 65 °C durante 36 horas.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 11,52 (s, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 6,29 (d, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H).

Etapla C: ácido 5-(5-cloro-2-formilfenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B de la Preparación 1a utilizando el ácido 2- bromo-4-clorobenzaldehído y el compuesto obtenido en la etapa precedente.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 9,8 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,69 (dd, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 6,5 (s, 1 H), 4,2 (cuad., 2 H), 3,4 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 1,28 (t, 3 H).

Preparación 1a': 5-(prop-2-en-1-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, hidrocloreuro (1:1)

EtapA A: 5-hidroxi-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 5-hidroxiisoquinoleína (20 g; 137 mmoles) en ácido acético (120 mL), se añade dióxido de platino (2 g; 8,8 mmoles). El conjunto se pone bajo atmósfera de hidrógeno (2 bares) durante 24 horas. El medio de reacción se filtra y el catalizador se lava con tolueno. El filtrado así obtenido se concentra a sequedad. El residuo obtenido se utiliza para lo que sigue sin más purificación.

A una disolución del residuo obtenido (1,95 g; 13 mmoles) en diclorometano (110 mL), se añaden diisopropiletilamina (9,7 mL; 57 mmoles) y di-*terc*-butildicarbonato (3,69 g, 16,9 mmoles), después el conjunto se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de decantar, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Ésta se seca entonces sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 9,41 (m, 1 H), 6,97 (t, 1 H), 6,64/6,54 (2d, 2 H), 4,42 (m, 2 H), 3,53 (t, 2 H), 2,59 (t, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

IR: ν : -OH: 3.294 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1.652 cm^{-1} .

EtapA B: 5-(prop-2-en-1-iloxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (10 g; 40,1 mmoles) en acetonitrilo (110 mL), se añaden bromuro de alilo (6 mL; 60,2 mmoles) y carbonato de potasio (14,6 g, 120,3 mmoles), después el conjunto se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El

residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,8 (d, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 6,05 (m, 1 H), 5,41 (dcuad, 1 H), 5,28 (dcuad, 1 H), 4,58 (dt, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 3,55 (t, 2 H), 2,68 (t, 2 H), 1,43 (s, 9 H).

IR: ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1.691 cm^{-1} ; $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: 1.162 cm^{-1} .

Etapas C: 5-(prop-2-en-1-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, hidrocloreto (1:1)

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (9,7 g; 33,4 mmoles) en dioxano (30 mL), se añade una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (33,4 mL; 133,5 mmoles), después el conjunto se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se concentra a sequedad y el residuo obtenido se recoge en acetato de etilo, después se filtra. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido, que se utiliza sin más purificación.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 9,4 (s, 2 H), 7,21 (t, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 6,8 (d, 1 H), 6,08 (m, 1 H), 5,41 (dt, 1 H), 5,29 (dt, 1 H), 4,62 (m, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,35 (t, 2 H), 2,86 (t, 2 H).

IR: ν : $>\text{NH}_2^+$: $3.250\text{--}2.250\text{ cm}^{-1}$.

Preparación 2a': 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-ilmetanol

Etapas A: 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína-4-carboxilato de metilo

A una disolución del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-4-isoquinolinacarboxílico (5 g; 28,2 mmoles) en metanol (40 mL), se añade trimetilclorosilano (5,4 mL; 42,3 mmoles), después el conjunto se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de una segunda adición de trimetilclorosilano (4 mL; 31,35 mmoles), el medio de reacción se deja con agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se concentra entonces a sequedad, y el residuo se recoge en metanol, después el medio se concentra de nuevo. Esta operación se efectúa dos veces para suministrar el producto del título, que se utiliza para lo que sigue sin más purificación.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 9,75-9,6 (masivo, 2 H), 7,4-7,25 (masivo, 4

H), 4,3 (s, 2 H), 4,29 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,65/3,55 (ABx, 2 H).

IR: v: -NH₂⁺: 3.200-2.150 cm⁻¹; >C=O: 1.731 cm⁻¹.

Etapla B: 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-ilmetanol

A una mezcla de hidruro de aluminio y litio (1,24 g; 32,7 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL) puesta a 0 °C, se añade, gota a gota a esta misma temperatura, el compuesto obtenido en la Etapa A (3,47 g; 18,1 mmoles) en disolución en tetrahidrofurano (50 mL). El medio de reacción se agita 2 horas a 0 °C, después se hidroliza con una mezcla de agua (11 mL) y de una disolución acuosa de sosa 1 N (15 mL). Después de añadir acetato de etilo, el conjunto se deja con agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. El insoluble se filtra entonces y el filtrado se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad para suministrar el producto del título, que se utiliza para lo que sigue sin más purificación.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,2-6,95 (m, 4 H), 3,8 (s, 2 H), 3,6 (d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 3,18/2,85 (2dd, 2 H), 2,65 (m, 1 H).

IR: v: -NH/-OH⁺: 3.295 cm⁻¹; >C=C<: 1.626 cm⁻¹.

Preparación 1a'': N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-(2-cloroetoxi)anilina

Etapla A: 1-bromo-3-(2-cloroetoxi)benceno

A una disolución de la 3-bromofenol (5 g; 18,9 mmoles) y de bromocloroetano (3,7 mL; 43,3 mmoles) en acetonitrilo (80 mL), se añade carbonato de potasio (12 g; 86,7 mmoles), después el conjunto se agita a 80 °C durante 24 horas. El medio de reacción se diluye con una mezcla de acetato de etilo y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,15 (m, 2 H), 7,09 (m, 1 H), 6,85 (dt, 1 H), 4,21 (t, 2 H), 3,8 (t, 2 H).

IR: v: Ar: 1.588 cm^{-1} ; $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: 1.227 cm^{-1} ; γ : $>\text{CH}-\text{Ar}$: 764 y 678 cm^{-1} .

Etapla B: 4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}anilina

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

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 6,45-6,55 (dd, 4H), 4,60 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

IR: v: $-\text{NH}_2^+$: 3.300-3.400 cm^{-1}

Etapla C: N-(4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-3-(2-cloroetoxi)anilina

Una disolución de los compuestos obtenidos en la Etapa A (4,8 g; 20,8 mmoles) y en la Etapa B (5,6 g; 24,9 mmoles) en tolueno (70 mL) se desgasifica por burbujeo de argón durante 10 minutos. Se le añaden *terc*-butilato de sodio (2,4 g; 24,9 mmoles) y cloro(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (0,7 g; 1 mmol). El conjunto se agita entonces a 80°C durante 1 hora. El medio de reacción se filtra sobre Célite®. Después de un lavado con acetato de etilo, el filtrado se lava con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,88 (s, 1 H), 7,08 (t, 1 H), 7 (d, 2 H), 6,79 (d, 2 H), 6,54 (dd, 1 H), 6,49 (t, 1 H), 6,32 (dd, 1 H), 4,19 (t, 2 H), 3,91 (t, 2 H), 0,95 (s, 9 H), 0,2 (s, 6 H)

IR: v: $>\text{NH}$: 3.393 cm^{-1} ; δ : Si- CH_3 : 1.250 cm^{-1} .

Preparación 2a'': N-(4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-3-(3-cloropropoxi)anilina

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1a'' reemplazando bromocloroetano por bromocloropropano en la Etapa A.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,85 (s, 1 H), 7,05 (t, 1 H), 6,99 (d, 2 H), 6,77 (d, 2 H), 6,52 (dd, 1 H), 6,48 (t, 1 H), 6,31 (dd, 1 H), 4,02 (t, 2 H), 3,8 (t, 2 H), 2,13 (quint., 2 H), 0,95 (s, 9 H), 0,2 (s, 6 H).

IR: ν : $>\text{NH}$: 3.398 cm^{-1} ; δ : NH : 1.504 cm^{-1} ; δ : Si-CH_3 : 1.250 cm^{-1} .

Preparación 3a'': *N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-(4-clorobutoxi)anilina*

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1a'' reemplazando bromocloroetano por bromoclorobutano en la Etapa A.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,81 (m, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 7 (m, 2 H), 6,77 (m, 2 H), 6,5 (m, 1 H), 6,47 (m, 1 H), 6,3 (m, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,7 (m, 2 H), 1,8 (m, 4 H), 0,97 (m, 9 H), 0,2 (m, 6 H).

IR: ν : $>\text{NH}$: 3.401 cm^{-1} .

Preparación 4a'': *3-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-5-(2-cloroetoxi)benzonitrilo*

Etapa A: (3-bromo-5-metoxifenil)metanol

A una disolución de ácido 3-bromo-5-metoxibenzoico (10 g; 43,3 mmoles) en tetrahidrofurano (280 mL), se añade, gota a gota, el complejo de borano-dimetilsulfuro (32,5 mL; 64,9 mmoles), después el conjunto se agita durante 2 horas. El medio de reacción se acidifica gota a gota con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N hasta $\text{pH}=1$. Después de extraer con éter, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de sosa 1 N y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en forma de un aceite que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,08 (m, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 6,89 (m, 1 H), 5,3 (br. s, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H). “br” significa “amplio”.

IR: ν : $-\text{OH}$: 1.588 cm^{-1} ; $>\text{C-O}$: 1.268 y 1.038 cm^{-1} ; γ : $>\text{CH-Ar}$: 811 cm^{-1} .

Etapa B: 3-bromo-5-metoxibenzaldehído

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (8,6 g; 39,8 mmoles) en diclorometano (400 mL), se añade el reactivo de Dess Martin (20,3 mL; 47,8 mmoles), después el conjunto se agita durante 2 horas. Después de añadir éter, el medio de reacción se filtra sobre un lecho de sílice. El filtrado se concentra, se recoge en una mezcla de heptano y de acetato de etilo, después se filtra de nuevo sobre un lecho de sílice. Después de concentrar el filtrado, el producto del título se obtiene en forma de un sólido amarillo claro que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 9,5 (s, 1 H), 7,69 (t, 1 H), 7,5 (t, 1 H), 7,42 (t, 1 H), 3,85 (s, 3 H).

IR: ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1.691 cm^{-1} .

Etapa C: (E)-1-(3-bromo-5-metoxifenil)-N-hidroximetanimina

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (7,8 g; 36,4 mmoles) en etanol (10 mL), se añaden sucesivamente hidrocloreto de hidroxilamina (12,6 g; 182 mmoles) y piridina (6,27 mL; 87,4 mmoles), después el conjunto se agita a 65 °C durante 1 hora. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye con una mezcla de acetato de etilo y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en forma de un sólido blanco que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 11,45 (s, 1 H), 8,1 (s, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,16 (d, 2 H), 3,8 (s, 3 H).

IR: ν : $-\text{OH}$: 3.300-3.000 cm^{-1} ; Ar: 1.600 y 1.564 cm^{-1} ; $>\text{C}-\text{O}$: 1.220 y 1.059 cm^{-1} ; $-\text{N}-\text{O}$: 960 cm^{-1} ; γ : $>\text{CH}-\text{Ar}$: 831 cm^{-1} .

Etapa D: 3-bromo-5-metoxibenzonitrilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa C (8,1 g; 35,2 mmoles) en dioxano (70 mL), se añaden a 0 °C piridina (22 mL; 211 mmoles) y, gota a gota, anhídrido del ácido trifluoroacético (1,4 mL; 70,4 mmoles), después el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El medio de reacción se pone a 0 °C, después se añade, gota a gota, una segunda parte de anhídrido trifluoroacético (1,4 mL; 70,4 mmoles). El conjunto

se agita entonces a temperatura ambiente durante 24 horas. El medio de reacción se pone de nuevo a 0 °C, después se añade, gota a gota, una tercera parte de anhídrido trifluoroacético (1,4 mL; 70,4 mmoles). El conjunto se agita a 60 °C durante 1 hora. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye con una mezcla de diclorometano y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en forma de un sólido amarillo claro que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,69 (t, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,5 (dd, 1 H), 3,82 (s, 3 H).

IR: v: -CN: 2.232 cm⁻¹; Ar: 1.597 y 1.562 cm⁻¹; >C-O-C<: 1.278 y 1.051 cm⁻¹; γ: >CH-Ar: 848, 814 y 671 cm⁻¹.

Etapas E: 3-bromo-5-hidroxibenzonitrilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa D (5,9 g; 27,9 mmoles) en 2,4,6-colidina (55 mL) se añade yoduro de litio (11,2 g; 83,7 mmoles), después el conjunto se agita a 150 °C durante 16 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte en agua helada. Después de extraer con diclorometano, las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El producto del título se obtiene en forma de un sólido marrón anaranjado que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 10,7 (br. s, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 7,3 (t, 1 H), 7,18 (dd, 1 H).

IR: v: -OH: 3.283 cm⁻¹; -CN: 2.245 cm⁻¹.

Etapas F: 3-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-5-(2-cloroetoxi)benzonitrilo

El compuesto del título se obtiene según los procedimientos de las Etapas A y C de la Preparación 1a'' utilizando el compuesto obtenido en la etapa precedente y bromocloroetano como productos de partida.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 8,29 (s, 1 H), 7,04 (d, 2 H), 6,82 (d, 2 H), 6,79/6,75/6,67 (3*m, 3 H), 4,24 (dd, 2 H), 3,91 (dd, 2 H), 1,19 (s, 6 H), 0,95 (s, 9 H).

IR: ν : >NH: 3.332 cm^{-1} ; -CN: 2.232 cm^{-1} ; Ar: 1.595 y 1.504 cm^{-1} ; >C-O-C<: 1.250 cm^{-1} ; γ : -Si-C: 828 cm^{-1} .

Preparación 5a'': ***3-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-5-(3-cloropropoxi)benzonitrilo***

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 4a'' reemplazando bromocloroetano por bromocloropropano en la Etapa F.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm : 8,3 (m, 1 H), 7,05-6,85 (m, 4 H), 6,8-6,6 (m, 3 H), 4,1 (m, 2 H), 3,8 (m, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 0,95 (m, 9 H), 0,2 (m, 6 H).

IR: ν : >NH: 3.345 cm^{-1} ; -CN: 2.229 cm^{-1} .

Preparación 6a'': ***N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-(3-cloropropil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina***

Etapa A: 5-(3-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}propil)-1-metil-1H-pirazol

A una disolución de *N*-metilpirazol (3,2 g; 39 mmoles) en tetrahidrofurano (65 mL), se añade, gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, una disolución de *n*-butil litio en hexano (26,8 mL; 42,9 mmoles), después el conjunto se agita durante 1 hora hasta que alcanza una temperatura de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. El medio de reacción se pone entonces a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se añade (3-bromopropoxi)-*terc*-butildimetilsilano (10,6 mL; 46,8 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se vierte en una mezcla de agua helada y de acetato de etilo. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 7,35 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 3,8 (s, 3 H), 3,65 (t, 2 H), 2,7 (m, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 0,9 (s, 9 H), 0,5 (s, 6 H).

IR: γ : CH_3 : 1.254 cm^{-1} ; ν : -Si-O-: 1.098 cm^{-1} ; -Si-C-: 834 y 772 cm^{-1} .

Etapa B: 3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-1-ol

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (4,8 g; 18,9 mmoles) en metanol (200 mL), se añade a 0 °C tribromuro de piridinio (6,6 g; 20,8 mmoles). El conjunto se agita durante 1 hora a 0 °C, después durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar el medio de reacción, el residuo se recoge en una mezcla de una disolución acuosa al 10 % de carbonato de potasio y de diclorometano. Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol amoniacal como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 7,45 (s, 1 H), 4,59 (t, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,4 (cuad, 2 H), 2,7 (t, 2 H), 1,65 (m, 2 H).

IR: ν: -OH: 3.348 cm⁻¹.

Etapa C: 4-bromo-5-(3-cloropropil)-1-metil-1H-pirazol

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (3,9 g; 17,2 mmoles) en tetrahidrofurano (40 mL), se añade, gota a gota a 0 °C, cloruro de tionilo (2,6 mL; 36,4 mmoles), después el conjunto se agita durante 1 hora a 50 °C. Después de concentrar el medio de reacción, el residuo se recoge en una mezcla de agua y de acetato de etilo. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol amoniacal como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 7,48 (s, 1 H), 3,8 (s, 3 H), 3,69 (t, 2 H), 2,8 (t, 2 H), 1,95 (m, 2 H).

Etapa D: N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-(3-cloropropil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina

Una disolución de los compuestos obtenidos en la Etapa C (3,6 g; 15,2 mmoles) y en la Etapa B (3,4 g; 15,2 mmoles) de la Preparación 1a'' en una mezcla de tolueno (25 mL) y de tetrahidrofurano (25 mL) se desgasifica por burbujeo de argón durante 10 minutos. Se le añaden *terc*-butilato de sodio (1,75 g; 18,2 mmoles) y cloro(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-

triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (0,5 g; 0,76 mmoles), después el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El medio de reacción se filtra sobre Célite®, después se concentra tras un lavado con tetrahidrofurano. El residuo se recoge con una mezcla de agua y de diclorometano, después se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por una primera cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes, después una segunda cromatografía utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 7,21 (s, 1 H), 6,59 (d, 2 H), 6,45 (d, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,55 (t, 2 H), 2,89 (quint, 2 H), 2,65 (t, 2 H), 0,91 (s, 9 H), 0,1 (s, 6 H).

Preparación 7a'': 4-[(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi)fenil]amino]-1-(4-clorobutil)-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

EtapA A: 5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A una disolución de acetamidocianoacetato de etilo (50,0 g; 0,29 moles) en etanol (1,25 L), se añade etanoato de sodio (100 g; 1,47 moles), después el conjunto se agita durante 10 minutos a 30 °C, después durante 10 minutos a 50 °C. A esta temperatura, se añade, gota a gota durante un periodo de 2 horas, una disolución de 1,4-dicloro-2-butino (72,3 g; 0,587 moles) en etanol (250 mL), después el conjunto se agita a reflujo durante 100 minutos. Después de volver a temperatura ambiente, se añade una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (588 mL), después se concentra el etanol. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se destila en vacío para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 8,76 (br. s, 1 H), 6,76 (t, 1 H), 5,93-5,96 (m, 1 H), 2,3 (s, 3 H).

EtapA B: 4-bromo-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (40,7 g; 0,341 moles) en una mezcla de ácido acético (325 mL) y de diclorometano (122 mL), se añade a 10 °C durante un periodo de 75 minutos una disolución de bromo (59,9 g; 0,374 moles) en ácido acético

(163 mL). El conjunto se agita durante 30 minutos a esta temperatura, después durante 1 hora a temperatura ambiente. El medio de reacción se hidroliza (200 mL) y se concentra el diclorometano. Después de volver a temperatura ambiente, se añade agua (400 mL) y la suspensión obtenida se agita durante 2 horas a 0 °C. El precipitado se filtra y se seca en vacío para obtener el producto del título sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 9,37 (br. s, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 2,27 (s, 3 H).

Etapas C: 4-bromo-1-(4-clorobutil)-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A una mezcla de hidruro de sodio al 60 % en aceite (0,95 g; 23,8 mmoles) en un mínimo de *N,N*-dimetilformamida, se añade el compuesto obtenido en la Etapa B (4 g; 21,6 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (120 mL), después el conjunto se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de añadir 1,4-diclorobutano (4,7 mL; 43,2 moles). Se deja actuar el medio de reacción a temperatura ambiente durante 3 días, antes de diluirlo en agua (1,5 L). El producto se extrae entonces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 6,76 (s, 1 H), 4,05 (t, 2 H), 3,56 (t, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,87-1,95 (m, 2 H).

Etapas D: 4-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-1-(4-clorobutil)-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa C de la Preparación 1a'' a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 6,64-6,69 (m, 3 H), 6,46-6,51 (m, 2 H), 4,67 (br. s, 1 H), 4,04 (t, 2 H), 3,57 (t, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,89-1,99 (m, 2 H), 1,79-1,88 (m, 2 H), 0,96 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H).

Preparación 8a'': 4-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-1-(3-cloropropil)-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 7a'' reemplazando 1,4-diclorobutano por bromocloropropano en la Etapa C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 6,68 (s, 1 H), 6,67 (d, 2 H), 6,48 (d, 2 H), 4,67 (br. s, 1 H), 4,18 (t, 2 H), 3,56 (t, 2 H), 2,26 (quint., 2 H), 2,18 (m, 3 H), 0,96 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H).

Preparación 9a'': **3-[(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-5-(3-cloropropil)benzonitrilo**

Etapas A: (3-bromo-5-yodofenil)metanol

A una disolución de ácido 3-bromo-5-yodobenzoico (10 g; 30,58 mmoles) en tetrahidrofurano (70 mL), se añade, gota a gota a 0 °C, el complejo de borano-tetrahidrofurano 1 M en tetrahidrofurano (61,1 mL; 61,1 mmoles), después el conjunto se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye en metanol (10 mL) y se hidroliza con una disolución acuosa de sosa 1 M (100 mL). Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en forma de un sólido marrón claro que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 7,76-7,79 (m, 1 H), 7,63-7,66 (m, 1 H), 7,47-7,50 (m, 1 H), 4,64 (s, 2 H).

Etapas B: 3-bromo-5-yodobenzaldehído

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (7,89 g; 25,2 mmoles) en diclorometano (80 mL), se añade dicromato de piridinio (12,3 g; 32,8 mmoles), después el conjunto se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se filtra sobre sílice, después el filtrado se concentra para suministrar el producto del título sin purificación.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 9,87 (s, 1 H), 8,12 (t, 1 H), 8,10 (t, 1 H), 7,96 (t, 1 H).

Etapas C: 3-bromo-5-yodobenzonitrilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (6,95 g; 22,3 mmoles) en tetrahidrofurano (60 mL), se añaden una disolución acuosa de hidróxido de amonio al 28 % (30 mL) y de yodo (6,81 g; 26,8 mmoles), después el conjunto se agita hasta la desaparición del compuesto de partida. El medio de reacción se diluye con una disolución acuosa de sulfito de sodio hasta la desaparición del color naranja. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad con sílice. El producto así depositado sobre sílice se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y heptano como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 8,10 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H).

Etapas D: 3-bromo-5-(3-oxopropil)benzonitrilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa C (6,05 g; 19,6 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (85 mL), se añaden alcohol alílico (2,78 mL; 39,3 mmoles), cloruro de benciltriethylamonio (4,47 g; 19,6 mmoles) y bicarbonato de sodio (3,30 g; 39,3 mmoles). Después de una purga con nitrógeno, se añade acetato de paladio(II) (0,13 g; 0,59 mmoles), después el conjunto se lleva a 40 °C durante 16 horas. El medio de reacción se diluye en una mezcla de agua (200 mL) y de acetato de etilo (100 mL). Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 9,81 (t, 1 H), 7,64 (t, 1 H), 7,59-7,61 (m, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 2,93-3,02 (m, 2 H), 2,81-2,88 (m, 2 H).

Etapas E: 3-bromo-5-(3-hidroxipropil)benzonitrilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa D (2,98 g; 12,52 mmoles) en metanol (30 mL), se añade, por partes, borohidruro de sodio (0,62 g; 16,27 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El medio de reacción se diluye con una disolución acuosa de sosa 1 M (50 mL). Después de extraer con diclorometano, la fase

orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad para obtener el producto del título sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,61-7,64 (m, 1 H), 7,59-7,61 (m, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 3,68 (t, 2 H), 2,72-2,79 (m, 2 H), 1,83-1,93 (m, 2 H).

Etapas F: 3-bromo-5-(3-cloropropil)benzonitrilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa E (2,57 g; 10,7 mmoles) y de trietilamina (3,43 mL; 24,6 mmoles) en diclorometano (30 mL) a 0 °C, se añade cloruro de metanosulfonilo (1,65 mL; 21,4 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añade cloruro de tetrabutilamonio (8,92 g; 32,1 mmoles). El medio de reacción se agita durante 16 horas, después se diluye en una mezcla de agua y de diclorometano. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,65 (t, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 3,53 (t, 2 H), 2,78-2,86 (m, 2 H), 2,04-2,14 (m, 2 H).

Etapas G: 3-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-5-(3-cloropropil)benzonitrilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa C de la Preparación 1a'' a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 6,78-7,07 (m, 7 H), 5,60 (br. s, 1 H), 3,52 (t, 2 H), 2,71 (t, 2 H), 2,00-2,10 (m, 2 H), 0,99 (s, 9 H), 0,27 (s, 6 H).

Preparación 10a'': N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-amina

Etapas A: 5-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-1-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa A de la Preparación 6a'' reemplazando (3-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano por (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano.

RMN ¹H (400/500 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,35 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 3,8 (s, 3 H), 3,65 (t, 2 H), 2,7 (m, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 0,9 (s, 9 H), 0,5 (s, 6 H)

IR: v: -Si-O-: 1.098 cm⁻¹; -Si-C-: 834 y 772 cm⁻¹.

Etapas B: 2-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)etanol

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B de la Preparación 6a''.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 7,45 (s, 1 H), 4,59 (t, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,4 (cuad, 2 H), 2,7 (t, 2 H), 1,65 (m, 2 H).

IR: v: -OH: 3.348 cm⁻¹.

Etapas C: 4-bromo-1-metil-5-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol

A una disolución del compuesto obtenido en la etapa precedente (5,34 g; 2,4 mmoles) en diclorometano (40 mL), se añaden 3,4-dihidro-2H-pirano (7 mL; 6 mmoles) y ácido *para*-toluenosulfónico (4,6 g; 2,4 mmoles), después el conjunto se agita durante 16 horas. El medio de reacción se diluye en una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 7,42 (s, 1 H), 4,55 (t, 1 H), 3,8-3,3 (m, 4 H), 3,8 (s, 3 H), 2,71 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,7-1,4 (m, 6 H).

Etapas D: N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-amina

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa D de la Preparación 6a'' a partir del compuesto bromado de la etapa precedente.

RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 7,2 (s, 1 H), 6,6 (s, 1 H), 6,55 (d, 2 H), 6,45 (d, 2 H), 4,4 (t, 1 H), 3,7 (s, 3 H), 3,65-3,2 (4m, 4 H), 2,58 (m, 2 H), 1,68 (m, 2 H), 1,6-1,3 (m, 6 H), 0,92 (s, 9 H), 0,1 (s, 6 H).

IR: v: >NH: 3.356 cm⁻¹; ->C-C-O-: 1.240 cm⁻¹.

Preparación 11a'':

Etapas A: 4-(prop-2-en-1-iloxi)anilina

A una disolución de *N*-(aliloxifenil)acetamida (4 g; 20,9 mmoles) en etanol (30 mL) se añade una disolución de sosa concentrada (7 mL; 83,6 mmoles). El conjunto se agita a 100 °C durante 24 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el etanol del medio de reacción se concentra, después el residuo se recoge en agua (100 mL). Después de extraer con diclorometano, las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad para obtener el producto del título sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 6,66 (d, 2 H), 6,49 (d, 2 H), 6 (m, 1 H), 5,34 (dq, 1 H), 5,2 (dq, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,4 (dt, 2 H).

IR: v: -NH₂: 3.428, 3.354 y 3.220 cm⁻¹.

Etapas B: 4-fluoro-3-{{4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil}amino}benzonitrilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Etapa C de la Preparación 1a'' utilizando el compuesto obtenido en la etapa precedente y 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 8,08 (s, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 6,96 (d, 2 H), 6,05 (m, 1 H), 5,4 (ddt, 1 H), 5,26 (ddt, 1 H), 4,56 (dt, 2 H).

IR: v: -NH: 3.327 cm⁻¹; >CN: 2.235 cm⁻¹.

Preparación 1b: ácido 5-[2-(terc-butoxicarbonil)-5-clorofenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

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

El modo de operación es idéntico al descrito en la Etapa A de la Preparación 1a.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 6,50 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 4,25 (q, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 1,33 (t, 3 H).

Etapla B: ácido 1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

El modo de operación es idéntico al descrito en la Etapa B de la Preparación 1a.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 11,52 (s, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 6,29 (d, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H).

Etapla C: 2-bromo-4-clorobenzoato de terc-butilo

A una disolución de sulfato de magnesio (1,431 g; 11,9 moles) en diclorometano (10,5 L), se añaden ácido sulfúrico (287 g; 2,97 moles) durante un periodo de 30 minutos, después ácido 2- bromo-4-clorobenzoico (700 g; 2,97 moles) y 700 mL de *terc*-butanol. La mezcla de reacción se agita durante 4 días a temperatura ambiente, después se filtra. El filtrado se lava con una disolución acuosa de hidrógenocarbonato de potasio al 5 %, después la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra a sequedad, después se reconcentra en heptano (1 L) para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,65 (d+d, 2 H), 7,30 (dd, 1 H), 1,65 (s, 9 H).

Etapla D: ácido 5-[2-(terc-butoxicarbonil)-5-clorofenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

A una disolución desgasificada (por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos) del residuo obtenido en la Etapa C (187,5 g; 0,643 moles) y del compuesto obtenido en la Etapa B (89,6 g; 0,643 moles) en *N,N*-dimetilformamida (1,87 L), se añade carbonato de potasio (178 g; 1,29 moles ; previamente pulverizado mediante un triturador Ultra-Turrax®) en suspensión en acetato de etilo. Después, la suspensión se desgasifica durante 15 minutos suplementarios. Se añade acetato de paladio(II) (7,2 g, 0,003 moles), después la suspensión se calienta a 100 °C y se agita durante 18 horas. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con agua (950 mL). Esta misma operación se efectúa una segunda vez con la misma cantidad del compuesto obtenido en la Etapa C.

Las dos disoluciones se reúnen y se lavan con metil-*terc*-butiléter. Las fases acuosas a pH=10 se acidifican a pH=2 con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 12 N a una

temperatura comprendida entre 10 y 20 °C. La suspensión obtenida se enfría a 0 °C, se agita durante 1 hora, después se filtra. El sólido se lava con agua (2 L), después se filtra con succión durante 1 hora. A una disolución del residuo recogido en metanol (12 L) se añade carbón (375 g). La suspensión se calienta a 40 °C y se agita durante 2 horas. La mezcla se filtra sobre célite® (375 g) y el sólido se lava con metanol. El filtrado se concentra a sequedad y el residuo obtenido se diluye en una mezcla de etanol (1,3 L) y de metanol (400 mL). La suspensión se destila; se recogen 400 mL de destilado. Se carga etanol (1 L) con el fin de seguir con la destilación hasta que sea recogido 1 L de destilado. Después de volver a temperatura ambiente, la suspensión se agita durante 16 horas, después se enfría a 0 °C y se agita de nuevo durante 2 horas. El producto se filtra y se lava con etanol frío, después se seca en vacío a 60 °C durante 16 horas. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 10,87-12,20 (s, 1 H), 7,77 (d, 1H), 7,57 (dd, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 1,25 (t, 9 H).

Preparación 2b: ácido 5-[2-(terc-butoxicarbonil)-5-fluorofenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1b utilizando ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico en la Etapa C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 12,18 (s, 1 H), 7,93 (dd, 1H), 7,14 (td, 1 H), 7,03 (dd, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 1,33 (t, 9 H).

Preparación 1b': 5-(3-hidroxipropil)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Etapas A: (2E)-3-(isoquinolein-5-il)prop-2-enoato de metilo

En un tubo sellado que contiene una disolución de acrilato de metilo (5,4 mL; 60,2 mmol), de trifenilfosfina (0,63 g; 2,4 mmol), de trietilamina (13,4 mL; 96,0 mmol) y de acetato de paladio(II) (0,27 g; 1,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL), se añade 5-bromoisoquinoleína (5 g; 24,1 mmol). Se burbujea nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos, después el tubo se sella y se sumerge en un baño de aceite a

120 °C. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas, después se hidroliza tras volver a temperatura ambiente. El producto se extrae con acetato de etilo, después las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 9,29 (s, 1 H), 8,62 (d, 1H), 8,42 (d, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,94-8,01 (m, 2 H), 7,64 (t, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 3,88 (s, 3 H).

Etapas B: 5-[(1E)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (7,24 g; 34 mmoles) y de cianoborohidruro de sodio (9,6 g; 152,8 mmoles) en metanol (200 mL), se pone a 45 °C. Se añade, gota a gota, dietil-eterato de trifluoruro de boro (18,9 mL; 152,8 mmoles), después la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a esta temperatura y se añaden di-*terc*-butilcarbonato (8,15 g; 37,4 mmoles), después trietilamina (14,2 mL; 101,9 mmoles). El medio de reacción se agita durante 15 minutos a 45 °C. Después de volver a temperatura ambiente, se hidroliza con agua y una disolución acuosa de sosa 1 N. El producto se extrae con acetato de etilo, después las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa de ácido clorhídrico y de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,94 (d, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,21 (t, 1 H), 7,11-7,17 (m, 1 H), 6,35 (d, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,67 (t, 2 H), 2,93 (t, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

Etapas C: 5-[(1E)-3-hidroxiprop-1-en-1-il]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de hidruro de diisobutilaluminio al 25 % másico en tolueno (50 mL; 74,7 mmoles), se añade, lentamente a -78 °C, una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (10,78 g; 34 mmoles) en tolueno (200 mL). La mezcla de reacción se agita durante

20 minutos a esta temperatura, después se añade lentamente metanol. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza con agua y una disolución acuosa de sosa 1 N. El producto se extrae con acetato de etilo, después las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,33 (d, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 6,24 (dt, 1 H), 4,54-4,60 (m, 2 H), 4,35 (d, 2 H), 3,65 (t, 2 H), 2,84 (t, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

Etapla D: 5-(3-hidroxipropil)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa C (9,82 g; 34,0 mmoles) en metanol (300 mL), se añade paladio sobre carbón (1 g; 10 % másico). La mezcla de reacción se hidrogena durante 16 horas, después se filtra sobre Célite®. El filtrado se concentra a sequedad para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,32 (d, 1 H), 7,16 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 6,24 (dt, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,34 (d, 2 H), 3,62-3,67 (m, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 2,84 (t, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

Preparación 2b': 5-(4-hidroxibutoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Etapla A: 5-hidroxi-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 5-hidroxi-isoquinoleína (20 g; 137 mmoles) en ácido acético (120 mL), se añade dióxido de platino (2 g; 8,8 mmoles). El conjunto se pone bajo atmósfera de hidrógeno (2 bares) durante 24 horas. El medio de reacción se filtra y el catalizador se lava con tolueno. El filtrado así obtenido se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite, que se utiliza para lo que sigue sin purificación.

A una disolución del residuo obtenido (1,95 g; 13 mmoles) en diclorometano (110 mL), se añaden diisopropilietilamina (9,7 mL; 57 mmoles) y di-*terc*-butildicarbonato (3,69 g,

16,9 mmoles), después el conjunto se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de decantar, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 9,41 (m, 1 H), 6,97 (t, 1 H), 6,64/6,54 (2d, 2 H), 4,42 (m, 2 H), 3,53 (t, 2 H), 2,59 (t, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

IR: v: -OH: 3.294 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1.652 cm^{-1} .

Etapas B: 5-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butoxi]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (1 g; 4 mmoles) en acetonitrilo (15 mL), se añaden 2-(4-bromobutoxi)-tetrahidropirano (0,77 mL; 4,2 mmoles) y carbonato de cesio (1,4 g, 4,2 mmoles), después el conjunto se agita durante 18 horas a 70 °C. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,12 (dd, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 4,55 (t, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 3,98 (t, 2 H), 3,74/3,42 (2*m, 2 H), 3,68/3,41 (2*m, 2 H), 3,54 (t, 2 H), 2,63 (t, 2 H), 1,79 (m, 2 H), 1,74-1,4 (m, 6 H), 1,68 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

IR : v: $>\text{C}=\text{O}$: 1.693 cm^{-1} ; $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: 1.033 cm^{-1} .

Etapas C: 5-(4-hidroxibutoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (1,29 g; 3,18 mmoles) en metanol (50 mL), se añade *para*-toluenosulfonato de piridinio (0,16 g; 0,64 mmoles), después el

conjunto se agita durante 8 horas a 60 °C. El medio de reacción se diluye con diclorometano y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,12 (dd, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4,42 (t, 1 H), 3,96 (t, 2 H), 3,54 (t, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 2,62 (t, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

IR: ν: -OH: 3.600-3.100 cm⁻¹; >C=O: 1.693 cm⁻¹.

Preparación 3b': 5-hidroxi-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 5-hidroxi-isoquinoleína (20 g; 137 mmoles) en ácido acético (120 mL), se añade dióxido de platino (2 g; 8,8 mmoles). El conjunto se pone bajo atmósfera de hidrógeno (2 bares) durante 24 horas. El medio de reacción se filtra y el catalizador se lava con tolueno. El filtrado así obtenido se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite, que se utiliza para lo que sigue sin purificación.

A una disolución del residuo obtenido (1,95 g; 13 mmoles) en diclorometano (110 mL), se añaden diisopropilietilamina (9,7 mL; 57 mmoles) y di-*terc*-butildicarbonato (3,69 g, 16,9 mmoles), después el conjunto se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de decantar, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 9,41 (m, 1 H), 6,97 (t, 1 H), 6,64/6,54 (2d, 2 H), 4,42 (m, 2 H), 3,53 (t, 2 H), 2,59 (t, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

IR: ν: -OH: 3.294 cm⁻¹; >C=O: 1.652 cm⁻¹.

Preparación 4b': 5-hidroxi-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

EtapA A: 3-metoxi-2-metilbenzoato de metilo

A una disolución de ácido 2-metil-3-metoxibenzoico (20 g; 0,12 mmoles) en metanol (200 mL), se añade, a 0 °C gota a gota, cloruro de tionilo (17,5 mL; 0,24 moles). El medio de reacción se lleva a reflujo durante 2 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra, después se diluye en una mezcla de acetato de etilo y de una disolución acuosa de sosa 1 N. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,39 (dd, 1 H), 7,19 (t, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H).

IR: v: >C=O: 1.719; >C-O-C 1.254 y 1.066 cm⁻¹.

EtapA B: 2-(bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (19,8 g; 0,11 moles) en tetracloruro de carbono (100 mL), se añaden N-bromosuccinimida (19,56 g; 0,18 moles) y azoisobutironitrilo (2 g; 0,012 moles). El medio de reacción se lleva a reflujo durante 3 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye en una mezcla de diclorometano y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se recoge en diclorometano para suministrar el producto del título en la forma de un sólido blanco, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,51 (d, 1 H), 7,31 (t, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 3,91 (2s, 6 H).

IR: v: >C=O: 1.713 cm⁻¹.

Etapas C: (acetilamino)[2-metoxi-6-(metoxicarbonil)bencil]propanodioato de dietilo

A una suspensión de hidruro de sodio (3,42 g; 85,6 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida, se añade, gota a gota a una temperatura inferior a 30 °C, una disolución de acetamidomalonato de dietilo (16,9 g; 77,8 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (100 mL). El medio de reacción se agita durante 15 minutos, después se añade, gota a gota a temperatura ambiente, una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (21,2 g; 81,67 mmoles). Después de un contacto de 18 horas, el medio de reacción se concentra, después se diluye en una mezcla de acetato de etilo y de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Después de extraer con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de litio, después se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se recoge en éter de isopropilo para suministrar el producto del título en la forma de un sólido blanco hueso, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,68 (s, 1 H), 7,3 (t, 1 H), 7,1 (2d, 2 H), 4,15/4,05 (2m, 4 H), 3,81 (s, 2 H), 3,71/3,7 (2s, 6 H), 1,79 (s, 3 H), 1,15 (t, 6 H).

IR: v: -NH: 3.367; >C=O: 1.755, 1.732 y 1.707; >C=O: 1.668; >C=C<: 1.600 cm⁻¹.

Etapas D: ácido 5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína-3-carboxílico

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa C (8,1 g; 20 mmoles) en una disolución acuosa de ácido clorhídrico 5 N, se añade ácido acético (40 mL). El medio de reacción se lleva a reflujo durante 18 horas, después se filtra tras volver a temperatura ambiente. El precipitado se lava con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 5 N y de tolueno. Después de secar en vacío, el producto del título se obtiene en la forma de un sólido crema, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 12,75 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,3 (t, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 4,2 (m, 1 H), 3,8 (s, 3 H), 3,28/3,05 (m, 2 H).

IR: v: -NH/OH: 3.215 y 3.000 a 2.000; >C=O: 1.715 y 1.627 cm⁻¹.

Etapas E: 5-metoxi-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-3,4-dihidroisoquinolein-1(2H)-ona

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa D (11,1 g; 50 mmoles) en diclorometano (150 mL), se añaden sucesivamente morfolina (4,4 mL; 50 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (6,7 g; 50 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (9,6 g; 50 mmoles) y diisopropiletilamina (20 mL; 115,2 mmoles). El conjunto se agita entonces durante una noche a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye con una mezcla de diclorometano y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se recoge en diclorometano, se filtra y se lava con isopropanol caliente para obtener el producto del título, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7,71 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,29 (t, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 4,7 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,65-3,3 (masivo, 8 H), 3,05/2,95 (2*dd, 2 H).

IR: ν: -NH: 3.284; >C=O: 1.676; >C-O-C<: 1.268 y 1.248 cm⁻¹.

Etapa F: 5-metoxi-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa E (5 g; 17,2 mmoles) en tetrahydrofurano (300 mL), se añade, gota a gota, una disolución 2 M del complejo borano / dimetilsulfuro en tetrahydrofurano (43 mL; 86 mmoles). El conjunto se agita entonces a reflujo durante 5 horas después a temperatura ambiente durante una noche. Se añade, gota a gota, una disolución acuosa de ácido clorhídrico 5 N y el medio de reacción se lleva a reflujo durante 8 horas. Finalmente, se añade una disolución acuosa de sosa a 0 °C hasta que se consigue un pH básico, y el medio de reacción se diluye con diclorometano. Después de extraer, las fases orgánicas se lavan con agua, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y etanol amoniacal como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7,61 (d, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 3,9 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,6 (t, 4 H), 2,9 (m, 1 H), 2,62/2,05 (2dd, 2 H), 2,5-2,3 (m, 6 H).

IR: ν: -NH: 3.203 cm⁻¹.

Etapas G: 3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-5-ol

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa F (5,6 g; 21 mmoles) en diclorometano (60 mL), se añade, gota a gota a una temperatura de -10 °C, una disolución 1 M de tribromoborano en diclorometano (100 mL; 100 mmoles). El conjunto se agita entonces a esta temperatura durante 3 horas, después se vuelve a calentar a 10 °C en 1 hora. El medio de reacción se diluye a 0 °C con diclorometano y una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, después se filtra para obtener un sólido blanco. Después de decantar, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo, después las fases orgánicas se concentran. El residuo obtenido, así como el precipitado blanco, se reúnen para obtener el producto del título, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm : 9,2 (br. s, 1 H), 6,89 (t, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 6,48 (d, 1 H), 3,81 (s, 2 H), 3,6 (t, 4 H), 2,89 (m, 1 H), 2,6/2,02 (2dd, 2 H), 2,5-2,25 (m, 6 H).

IR: ν: -NH/OH: 3.412 y 3.000 a 2.500; >C=C<: 1.615 cm⁻¹.

Etapas H: 5-hidroxi-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa G (4,1 g; 16,5 mmoles) en diclorometano (100 mL), se añaden diisopropilietilamina (7,4 mL; 72,6 mmoles) y di-*terc*-butildicarbonato (7,9 g, 36,3 mmoles), después el conjunto se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de decantar, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se diluye en una disolución 1 M de potasa en metanol. Después de un contacto de 2 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye con diclorometano y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de extraer con diclorometano, las fases orgánicas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δ ppm : 9,41 (br. s, 1 H), 6,97 (t, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 4,7-4,4 (d+m, 2 H), 4,08 (m, 1 H), 3,52 (m, 4 H), 2,75-2,2 (m, 7 H), 2,08 (dd, 1 H), 1,42 (br. s, 9 H).

IR: v: -OH: 3.295; $>\text{C}=\text{O}$: 1.689 y 1.656 cm^{-1} .

Preparación 5b': 4-(2-hidroxietil)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

EtapA A: 4-(prop-2-en-1-il)isoquinoleína

Una disolución de 4-bromoisquinoleína (25 g; 0,12 moles) y de carbonato de potasio (50 g; 0,36 moles) en una mezcla de agua (125 mL) y de dimetoxietano (375 mL) se desgasifica mediante un chorro de nitrógeno. Se añade entonces tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (7 g; 0,006 moles) y pinacolato de alilborónico (35 mL; 0,18 moles). El nitrógeno se burbujea en la mezcla durante 30 minutos, después ésta se lleva a reflujo y se agita durante 18 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza. El producto se extrae con acetato de etilo, después las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 9,15 (s, 1 H), 8,39 (s, 1H), 7,98 (d, 2 H), 7,71 (ddd, 1 H), 7,60 (ddd, 1 H), 6,08 (dddd, 1 H), 5,05-5,15 (m, 2 H), 3,78 (d, 2 H).

EtapA B: 2-(isoquinolein-4-il)etanol

El compuesto obtenido en la Etapa A (14 g; 78 mmoles) se pone en disolución en una mezcla de diclorometano (180 mL) y de metanol (180 mL). En la disolución así obtenida, se hace burbujear ozono mediante un difusor de gas a -78°C durante 1,5 horas, después aire durante 10 minutos, y finalmente nitrógeno durante la misma duración. La mezcla de reacción se mantiene a 0°C , y se añade, por partes, borohidruro de sodio (8,83 g; 233 mmoles). Después de un tiempo de contacto de 18 horas a temperatura ambiente, el medio se diluye en una mezcla de agua y de una disolución acuosa saturada de cloruro de

amonio. El producto se extrae con acetato de etilo, después las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 9,00 (s, 1 H), 8,37 (s, 1H), 8,03 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,74 (ddd, 1 H), 7,61 (ddd, 1 H), 4,01 (t, 2 H), 3,29 (t, 2 H), 2,35 (s, 1 H).

Etapas C: 4-(2-hidroxietil)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B de la Preparación 1b' utilizando el compuesto de la etapa precedente como producto de partida.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 7,16-7,22 (m, 3 H), 7,07-7,13 (m, 1H), 4,87 (d, 1 H), 4,32 (d, 1 H), 4,19 (s, 1 H), 3,73-3,87 (m, 2 H), 3,19 (d, 1 H), 2,97-3,04 (m, 1 H), 1,81 (q, 2 H), 1,65 (s, 1 H), 1,50 (s, 9 H).

Preparación 6b': 4-hidroxi-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

Etapas A: 2,2-dimetilpropanoato de furan-2-ilo

A una disolución de 2-(5H)-furanona (22 g; 0,26 moles) y de cloruro de trimetilacetilo (38 g; 0,31 moles) en acetonitrilo (50 mL) se añade una disolución de trietilamina (43,5 mL; 0,31 moles) en acetonitrilo (11 mL). La mezcla de reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente, después la suspensión resultante se filtra y se lava con éter metil-terc-butílico. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. El aceite resultante se destila en vacío (15 Torr, fracciones recogidas a 76-78 °C) para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 7,05 (dd, 1 H), 6,36 (dd, 1 H), 5,86 (dd, 1 H), 1,34 (s, 9 H).

Etapla B: 2,2-dimetilpropanoato de 1,3-dioxo-3,3a,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-2-benzofuran-4(1H)-ilo

A una disolución de anhídrido maleico (24,9 g; 0,25 moles) triturada en frío con mortero en éter dietílico (207 mL), se añade el compuesto obtenido en la Etapa A (38,76 g; 0,23 moles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión beige resultante se filtra y el filtrado se concentra hasta aproximadamente 50 mL, después se filtra de nuevo. Los sólidos así obtenidos se reúnen y se secan en vacío para proporcionar el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, 300 K) δ ppm: 6,77 (dd, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 5,33 (d, 1 H), 3,66 (s, 2 H), 1,22 (s, 9 H).

Etapla C: 4-hidroxi-2-benzofurano-1,3-diona

A una disolución de ácido sulfúrico concentrado (80 mL), enfriada a -15 °C, se añade, por partes, el compuesto obtenido en la Etapa B (36,5 g; 0,16 moles). La mezcla se agita durante 15 minutos a -15 °C, después se vierte sobre agua helada. El sólido formado se filtra entonces, se lava con agua y se seca en vacío para proporcionar el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, 300 K) δ ppm: 11,72 (s, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,33 (d, 1 H).

Etapla D: 4-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa C (24,76 g; 0,15 moles) en ácido acético (150 mL), se añade 4-metoxibencilamina (21,7 mL; 0,17 moles), después la mezcla se lleva a reflujo durante 5 horas. Después de volver a temperatura ambiente, se añade agua (200 mL) a la mezcla, la cual se agita entonces durante 1 hora. La suspensión se filtra y el sólido se lava con agua. El producto bruto se disuelve en acetato de etilo y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y, finalmente, con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío para proporcionar el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 7,54 (t, 1 H), 7,32-7,40 (m, 3 H), 7,12 (d, 1 H), 6,84 (d, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H).

Etapas E: 2-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ol

A una suspensión de hidruro de aluminio y litio (11,9 g; 0,31 moles) en tetrahidrofurano (150 mL) a 0 °C, se añade, gota a gota, conservando la temperatura interna de la mezcla por debajo de 20 °C, una disolución del compuesto obtenido en la Etapa D (35,5 g; 0,13 moles) en tetrahidrofurano (250 mL). Una vez ha terminado la adición, la mezcla se calienta a reflujo. La mezcla se agita durante 2 horas a reflujo, después se enfría hasta 0 °C. Se añade lentamente acetato de etilo, manteniendo la temperatura interna de la mezcla por debajo de 20 °C. Cuando ya no se observa efecto exotérmico durante la adición de acetato de etilo, la mezcla se diluye con acetato de etilo y una disolución acuosa 1,5 N de sal de Rochelle. La mezcla se agita vigorosamente durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de decantar, la fase acuosa se lava con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en vacío para proporcionar el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 7,27-7,34 (m, 2 H), 6,95 (t, 1 H), 6,81-6,90 (m, 2 H), 6,68 (d, 1 H), 6,39 (d, 1 H), 3,89 (d, 4 H), 3,83 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H).

Etapas F: 4-hidroxi-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa E (18,2 g; 71,3 mmoles) en metanol (325 mL) y ácido acético (8,2 mL), se añade paladio sobre carbón (10 % másico). El reactor se sella, se purga con nitrógeno, después con hidrógeno. El medio de reacción se somete a una presión de hidrógeno de 45 psi y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y se lava con metanol, después el filtrado se concentra en vacío. A una disolución del producto bruto en metanol (200 mL), se añaden trietilamina (40 mL; 0,29 moles) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (15,6 g; 71,3 mmoles). El medio se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se diluye en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y

con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 7,11-7,17 (m, 1 H), 7,02 (s, 0,5 H), 6,68-6,84 (m, 2 H), 5,98 (s, 0,5 H), 4,63-4,85 (m, 4 H), 1,51-1,55 (m, 9 H).

Preparación 7b': 5-hidroxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Etapas A: 3-(benciloxi)-2-(prop-2-en-1-il)benzaldehído

A una disolución de 2-alil-3-hidroxi-benzaldehído (20 g; 0,12 moles) en acetonitrilo (400 mL), se añaden bromuro de bencilo (16 mL; 0,13 moles) y de carbonato de potasio (18 g; 0,13 moles). La mezcla de reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente, después se vierte en una mezcla de hielo y de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Después de extraer con acetato de etilo, las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano como eluyente para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{dmsO}-d_6$, 300 K) δ ppm: 10,2 (s, 1 H), 7,5-7,3 (m, 8 H), 6 (ddt, 1 H), 5,2 (s, 2 H), 5-4,85 (m, 2 H), 3,85 (dt, 2 H).

IR: ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1.681 cm^{-1} .

Etapas B: N-bencil-1-[3-(benciloxi)-2-(prop-2-en-1-il)fenil]metanamina

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (20 g; 0,078 moles) en diclorometano (800 mL), se añaden bencilamina (10 mL; 0,078 moles) y, por partes, triacetoxiborohidruro de sodio (25 g; 0,118 moles). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, después se añade una disolución acuosa de sosa 1 N y hielo. Después de extraer en diclorometano, las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa de sosa 1 N, después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se

secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y etanol amoniacal como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, 300 K) δ ppm: 7,48-7,22 (m, 10 H), 7,14 (t, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 5,85 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,85 (m, 1 H), 4,76 (m, 1 H), 3,7 (s, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,44 (d, 2 H), 2,35 (br. s, 1H).

Etapas C: 2-bencil-5-(benciloxi)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (18,9 g; 0,055 moles) en tetrahidrofurano (1 L), se añade, gota a gota a 60 °C, una disolución de *n*-butil litio 1,5 N en hexano (40 mL; 0,06 moles). Al final de la adición, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, después se neutraliza con agua. Después de extraer con éter, las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y etanol amoniacal como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, 300 K) δ ppm: 7,5-7,2 (m, 5 H), 7,5-7,2 (m, 5 H), 7,03 (t, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 5,1 (s, 2 H), 3,76 (d, 1 H), 3,53 (d, 1 H), 3,58 (d, 1 H), 3,49 (d, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,8 (dd, 1 H), 2,49 (dd, 1 H), 1,09 (d, 3 H).

Etapas D: 3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-5-ol

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa C (13,47 g; 39,22 mmol) en metanol (250 mL), se añaden una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (58,8 mL; 58,8 mmol), después paladio sobre carbón (10 % másico). El balón se pone bajo presión de hidrógeno y el medio de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y se lava con metanol, después el filtrado se concentra en vacío. El residuo se recoge en etanol, después se filtra para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, 300 K) δ ppm: 9,75 (s, 1 H), 9,3 (br. s, 1 H), 7,05 (t, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 4,21 (m, 2 H), 3,48 (m, 1 H), 2,95 (dd, 1 H), 2,47 (dd, 1 H),

1,4 (d, 3 H).

IR: v: -OH: 3.226 cm^{-1} ; $-\text{NH}_2^+$: 3.300-3.400 cm^{-1} .

Etapa E: 5-hidroxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa D (5 g; 25,2 mmoles) en diclorometano (250 mL), se añaden a 0 °C trietilamina (7,38 mL; 52,9 mmoles) y dicarbonato de di-*terc*-butilo, por partes (5,5 g; 25,2 mmoles). El medio de reacción se agita a esta temperatura durante 3 horas, después a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se diluye en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua, una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando ciclohexano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 9,4 (br. s, 1 H), 6,98 (t, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 6,6 (d, 1 H), 4,59 (d, 1 H), 4,15 (d, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 2,65 (d, 2 H), 1,42 (s, 9 H), 0,99 (d, 3 H).

IR: v: -OH: 3.308 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1.655 cm^{-1} .

Preparación 8b': 5-(3-yodopropoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Etapa A: 5-(3-cloropropoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Preparación 3b' (1 g; 4 mmoles) en acetonitrilo (20 mL), se añaden bromo-cloropropano (0,48 mL; 4,8 mmoles) y carbonato de potasio (1,1 g, 8 mmoles), después el conjunto se agita durante 18 horas a 70 °C. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm: 7,14 (t, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,08 (t, 2 H), 3,82 (t, 2 H), 3,55 (t, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 2,18 (quint, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

IR: ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1.692 cm^{-1} ; $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: $1.241/1.164/1.112\text{ cm}^{-1}$.

Etapas B: 5-(3-yodopropoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (1 g; 3,07 mmoles) en acetona (30 mL), se añade yoduro de sodio (2,3 g; 15,3 mmoles), después el conjunto se agita a reflujo durante 24 horas. El medio de reacción se concentra, después se diluye con acetato de etilo y agua. Después de extraer con acetato de etilo, las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm: 7,12 (t, 1 H), 6,8 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4 (t, 2 H), 3,55 (t, 2 H), 3,41 (t, 2 H), 2,63 (t, 2 H), 2,2 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H).

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

Preparación 9b': 5-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Preparación 3b' (5 g; 20 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL), se añaden 2-(2-cloroetoxi)etanol (6,25 mL; 60 mmoles) y carbonato de potasio (8,3 g, 60 mmoles), después el conjunto se agita durante 5 horas a $125\text{ }^{\circ}\text{C}$. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de litio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm: 7,13 (t, 1 H), 6,81 (d, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 4,58 (m, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,09 (m, 2 H), 3,75 (m, 2 H), 3,54 (t, 2 H), 3,51 (masivo, 4 H),

2,63 (t, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

IR: ν : -OH: 3.450 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1.690 cm^{-1} .

Preparación 10b': 5-(but-3-in-1-il)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

EtapA A: 5-(3-metoxi-3-oxopropil)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B de la Preparación 1b' (19,74 g; 62,3 mmoles) en metanol (150 mL), se añade paladio sobre carbón (10 % másico). Se hace burbujear hidrógeno en la suspensión durante 10 minutos, después la mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra sobre un lecho de Célite® y el filtrado se concentra a sequedad para proporcionar el producto del título, el cual se utiliza para lo que sigue sin purificación.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7,10 - 7,16 (m, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,66 (br. s, 2 H), 2,90 - 2,96 (m, 2 H), 2,80 (t, 2 H), 2,55 - 2,61 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H).

EtapA B : 5-(but-3-in-1-il)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del producto obtenido en la Etapa A (10 g; 31,3 mmoles) en diclorometano (100 mL) a -78°C , se añade lentamente una disolución de hidruro de diisobutilaluminio al 25 % másico en tolueno (25,2 mL, 37,6 mmoles) durante un periodo de 45 minutos. El caudal de la adición se determina de forma que se mantenga la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de -75°C . Al final de la adición, la mezcla se agita a -78°C durante 30 minutos, después se añade lentamente metanol (50 mL) a la reacción. La mezcla se vuelve a calentar entonces progresivamente hasta 0°C . Se añade metanol (50 mL) de nuevo, así como carbonato de potasio (8,65 g; 62,6 mmoles), después dimetil-(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (7,22 g; 37,6 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas y se diluye con metil-*terc*-butil éter (400 mL). Se añade entonces una disolución acuosa 1 N de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio (250 mL). Las fases se separan, y la fase acuosa se lava con metil-*terc*-butil éter. Las fases

orgánicas se reúnen y se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de sodio, se filtran y se evaporan en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm : 7,12 - 7,18 (m, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,61 - 3,73 (m, 2 H), 2,78 - 2,89 (m, 4 H), 2,44 (td, 2 H), 1,98 (t, 1 H), 1,49 (s, 9 H).

Preparación 1b'': ***5-(3-{3-[(4-{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-5-cianofenoxi}propil)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo***

Etapas A: ***5-[3-(3-bromo-5-cianofenoxi)propil]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo***

A una disolución del compuesto obtenido en la Preparación 1b' (9,89 g; 34,0 mmoles) y de 3-bromo-5-fluorobenzonitrilo (27,2 g; 135,8 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (80 mL) se añade, por partes, hidruro de sodio al 60 % en aceite (1,77 g; 44,1 mmoles). El conjunto se agita entonces durante 45 minutos a temperatura ambiente, después se hidroliza lentamente. Después de extraer con acetato de etilo, las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,36 (t, 1 H), 7,26-7,28 (m, 1 H), 7,12-7,17 (m, 1 H), 7,06-7,09 (m, 1 H), 6,98-7,05 (m, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,98 (t, 2 H), 3,62-3,68 (m, 2 H), 2,76-2,82 (m, 4 H), 2,02-2,09 (m, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

Etapas B: ***4-{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}anilina***

El compuesto del título se obtiene a partir de 4-aminofenol en tetrahidrofurano en presencia de imidazol y de cloruro de *tert*-butil(dimetil)sililo según el protocolo descrito

en la bibliografía (S. Knaggs *et al*, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 3(21), 4002-4010; 2005).

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 6,45-6,55 (dd, 4H), 4,60 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

IR: ν: -NH₂⁺: 3.300-3.400 cm⁻¹

Etapas C: 5-(3-{3-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-5-cianofenoxi}propil)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Una disolución de los compuestos obtenidos en la Etapa A (8,11 g; 17,2 mmoles) y en la Etapa B (4,23 g; 17,2 mmoles) en tolueno (110 mL) se desgasifica con argón durante 10 minutos. Se añade *terc*-butilato de sodio (1,82 g; 18,9 mmoles), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (0,73 g; 1,72 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,86 g; 0,86 mmoles), después el conjunto se agita a 80 °C durante 30 minutos. El medio de reacción se filtra sobre Célite®. Después de un lavado con acetato de etilo, se añade sílice al filtrado, después la mezcla se concentra y se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,13 (t, 1 H), 6,95-7,06 (m, 4 H), 6,83 (d, 2 H), 6,69 (br. s, 1 H), 6,51-6,59 (m, 2 H), 5,59 (br. s, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,92 (t, 2 H), 3,58-3,68 (m, 2 H), 2,61-2,83 (m, 4 H), 2,02 (quint., 2 H), 1,49 (s, 9 H), 1,00 (s, 9 H), 0,21 (s, 6 H).

Preparación 2b'': 5-(4-{4-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-1H-pirazol-1-il}butoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Etapas A: 5-[4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)butoxi]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto de la Preparación 2b' (0,786 g; 2,44 mmoles) y de trifenilfosfina (0,768 mg; 2,93 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL), se añade, gota a gota, una disolución de 4-bromopirazol (0,359 mg; 2,44 mmoles) y de azodicarboxilato de

diisopropilo (0,58 mL; 2,93 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluye en una mezcla de acetato de etilo y de agua. Después de extraer la fase acuosa con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en fase Oasis[®] utilizando acetonitrilo y agua como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 8,02 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 6,81-6,68 (2*d, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 4,16 (t, 2 H), 3,95 (t, 2 H), 3,54 (t, 2 H), 2,61 (t, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 1,65 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H).

IR: ν : >C=O: 1.688 cm⁻¹.

Etapá B: 5-(4-{4-[(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-1H-pirazol-1-il}butoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa C de la Preparación 1b'' utilizando el compuesto obtenido en la etapa precedente, el compuesto de la Etapa B de la Preparación 1b'' y cloro(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) como catalizador y ligando.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 7,63 (d, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,2 (s, 1 H), 7,11 (t, 1 H), 6,75 (dd, 2 H), 6,64 (m, 4 H), 4,45 (s, 2 H), 4,1 (t, 2 H), 3,96 (t, 2 H), 3,53 (t, 2 H), 2,62 (t, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 1,68 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H), 0,93 (s, 9 H), 0,12 (s, 6 H).

IR: ν : -NH: 3.340 cm⁻¹; >C=O: 1.690 cm⁻¹.

Preparación 3b'': 5-(2-{4-[(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-1-metil-1H-pirazol-5-il}etoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Etapá A: 5-(2-{terc-butil(dimetil)silil}oxi)etil)-1-metil-1H-pirazol

A una disolución de N-metilpirazol (10,95 g; 133 mmoles) en tetrahidrofurano (200 mL), se añade, gota a gota a -78 °C, una disolución de n-butil litio en hexano (100 mL;

160 mmoles), después la temperatura se sube a 0 °C en 1 hora. El medio de reacción se enfría de nuevo hasta -78 °C, y se añade una disolución de (3-bromoetoxi)-*terc*-butildimetilsilano (34,2 mL; 160 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL). El medio de reacción se agita entonces a temperatura ambiente durante 18 horas y se vierte en una mezcla de agua helada y de acetato de etilo. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 7,28 (d, 1 H), 6,04 (d, 1 H), 3,79 (t, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,81 (t, 2 H), 0,84 (s, 9 H), 0,1 (s, 6 H).

Etapas B: 2-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)etanol

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (9,8 g; 41,1 mmoles) en metanol (400 mL), se añade a 0 °C tribromuro de piridinio (14 g; 43 mmoles), después el conjunto se agita durante 1 hora a 0 °C, después durante 2 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se concentra entonces y el residuo se recoge en una mezcla de una disolución acuosa al 10 % de carbonato de potasio y de diclorometano. Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol amoniacal como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 7,45 (s, 1 H), 4,88 (t, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,55 (q, 2 H), 2,8 (t, 2 H).

IR: ν: -OH: 3.350 cm⁻¹; >C-C-O-: 1.049 cm⁻¹.

Etapas C: 5-[2-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa A de la Preparación 2b'', utilizando el alcohol obtenido en la etapa precedente y el compuesto de la Preparación 3b'.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,49 (s, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4,15 (t, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,51 (t, 2 H), 3,16 (t, 2 H), 2,54 (t, 2 H), 1,41 (s, 9 H).

IR: ν: >C=O: 1.689 cm⁻¹.

Etapa D: 5-(2-{4-[(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-1-metil-1H-pirazol-5-il}etoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa C de la Preparación 1b'', utilizando el compuesto obtenido en la etapa precedente, el compuesto de la Etapa B de la Preparación 1b'' y cloro(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) como catalizador y ligando.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,28 (s, 1 H), 7,06 (t, 1 H), 6,71/6,67 (2*dd, 2 H), 6,7 (s, 1 H), 6,57 (d, 2 H), 6,48 (d, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,48 (t, 2 H), 3,03 (t, 2 H), 2,5 (t, 2 H), 1,4 (s, 9 H), 0,9 (s, 9 H), 0,09 (s, 6 H).

IR: ν: >NH: 3.321 cm⁻¹; >C=O: 1.677 cm⁻¹.

Preparación 4b'': N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propil]-1H-pirazol-4-amina

Etapa A: 5-(3-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}propil)-1-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa A de la Preparación 3b'', utilizando (3-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano.

RMN ¹H (400/500 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,35 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 3,8 (s, 3 H), 3,65 (t, 2 H), 2,7 (m, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 0,9 (s, 9 H), 0,5 (s, 6 H).

IR: ν: -Si-O-: 1.098 cm⁻¹; -Si-C-: 834 y 772 cm⁻¹.

Etapa B: 3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-1-ol

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B de la Preparación 3b'' utilizando el compuesto de la etapa precedente.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,45 (s, 1 H), 4,59 (t, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,4 (cuad, 2 H), 2,7 (t, 2 H), 1,65 (m, 2 H).

IR: v: -OH: 3.348 cm^{-1} .

Etapa C: 4-bromo-1-metil-5-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]-1H-pirazol

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (5,34 g; 2.4 mmoles) en diclorometano (40 mL), se añaden 3,4-dihidro-2H-pirano (7 mL; 6 mmoles) y ácido *para*-toluenosulfónico (4,6 g; 2,4 mmoles), después el conjunto se agita durante 16 horas. El medio de reacción se diluye en una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,42 (s, 1 H), 4,55 (t, 1 H), 3,8-3,3 (m, 4 H), 3,8 (s, 3 H), 2,71 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,7-1,4 (m, 6 H).

Etapa D: N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]-1H-pirazol-4-amina

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa D de la Preparación 3b'' utilizando el compuesto de la etapa precedente.

RMN ^1H (500 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,2 (s, 1 H), 6,6 (s, 1 H), 6,55 (d, 2 H), 6,45 (d, 2 H), 4,4 (t, 1 H), 3,7 (s, 3 H), 3,65-3,2 (4m, 4 H), 2,58 (m, 2 H), 1,68 (m, 2 H), 1,6-1,3 (m, 6 H), 0,92 (s, 9 H), 0,1 (s, 6 H).

IR: v: >NH: 3.356 cm^{-1} ; ->C-C-O-: 1.240 cm^{-1} .

Preparación 5b'': 5-(3-{3-[(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il}propoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Etapas A: (2E)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)prop-2-enoato de etilo

A una disolución de fosfonoacetato de trietilo (14,2 mL; 71,5 mmoles) en tetrahidrofurano (300 mL), se añade *terc*-butóxido de potasio (9,25 g; 82,5 mmoles), después el conjunto se agita a 0 °C durante 45 minutos. Se añade una disolución de *N*-metil-2-pirrolcarboxaldehído (6 g; 55,0 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) y el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después el disolvente se concentra. El residuo se diluye en agua y acetato de etilo. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,59 (d, 1 H), 6,73-6,76 (m, 1 H), 6,65 (dd, 1 H), 6,11-6,18 (m, 2 H), 4,23 (q, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 1,32 (t, 3 H).

Etapas B: 3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (8,1 g; 45,1 mmoles) en etanol (70 mL), se añade paladio sobre carbón (10 % másico), después el conjunto se hidrogena durante 6 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se filtra sobre Célite® y el filtrado se concentra para obtener el producto del título, el cual se utiliza para lo que sigue sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 6,52-6,56 (m, 1 H), 6,01-6,06 (m, 1 H), 5,87 (ddt, 1 H), 4,15 (q, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 2,83-2,91 (m, 2 H), 2,60-2,68 (m, 2 H), 1,26 (t, 3 H).

Etapas C: 3-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)propanoato de etilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (12 g; 66,2 mmoles) en acetonitrilo (300 mL) a -20 °C, se añade, gota a gota manteniendo esta temperatura, isocianato de

clorosulfonilo (6,92 mL; 79,5 mmoles), después el conjunto se agita a -20 °C durante 30 minutos. Se añaden *N,N*-dimetilformamida (10,3 mL; 132,4 mmoles), después trietilamina (18,5 mL; 132,4 mmoles) a una temperatura mantenida a -10 °C, y el conjunto se agita hasta que alcanza la temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye en una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (500 mL). Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 6,72 (d, 1 H), 5,93 (d, 1 H), 4,15 (q, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,86-2,93 (m, 2 H), 2,63-2,69 (m, 2 H), 1,26 (t, 3 H).

Etapas D: 4-bromo-5-(3-hidroxipropil)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa C (9,74 g; 47,2 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (125 mL) a 0 °C, se añade, por partes, *N*-bromosuccinimida (8,82 g; 49,6 mmoles), después el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El medio de reacción se diluye en agua y *tert*-butilmetiléter. Después de extraer con *tert*-butilmetiléter, la fase orgánica se lava con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad para obtener el producto, el cual se aplica directamente en la siguiente etapa.

A una disolución de este compuesto (3,13 g; 10,97 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL) a 0 °C, se añade una disolución de borohidruro de litio 2 M en tetrahidrofurano (11 mL; 21,95 mmoles), después el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. El medio de reacción se diluye lentamente con una disolución acuosa de sosa 1 M (60 mL). Después de extraer con *tert*-butilmetiléter, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 6,75 (s, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,62-3,69 (m, 2 H), 2,78 (t, 2 H), 1,75-1,85 (m, 2 H), 1,38-1,45 (m, 1 H).

Etapla E: 5-[3-(3-bromo-5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)propoxi]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa A de la Preparación 2b'', utilizando el alcohol obtenido en la etapa precedente y el compuesto de la Preparación 3b'.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,11 (t, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,75 (2d, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 3,99 (t, 2 H), 3,7 (s, 3 H), 3,55 (t, 2 H), 2,88 (t, 2 H), 2,61 (t, 2 H), 1,98 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H).

IR: v: >CN: 2.218 cm⁻¹; >C=O: 1.681 cm⁻¹.

Etapla F: 5-(3-{3-[(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il}propoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa D de la Preparación 3b'' utilizando el compuesto de la etapa precedente.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,05 (t, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,7/6,6 (2d, 2 H), 6,52 (d, 2 H), 6,45 (d, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,88 (t, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,5 (t, 2 H), 2,75 (t, 2 H), 2,51 (t, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H), 0,9 (s, 9 H), 0,1 (s, 6 H).

IR: v: >NH: 3.364 cm⁻¹; >CN: 2.208 cm⁻¹; >C=O: 1.690 cm⁻¹.

Preparación 6b'': 5-(2-{3-[(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il}etoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Etapla A: ácido (1-metil-1H-pirrol-2-il)(oxo)acético

A una disolución de cloruro de oxalilo (20,9 g; 0,25 moles) en diclorometano a -10 °C, se añade *N*-metilpirrol (20 g; 0,25 moles) manteniendo una temperatura inferior a 0 °C, después el conjunto se agita a 0 °C durante 1 hora. El medio de reacción se diluye en una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 25 % a 0 °C. Después de decantar, la fase acuosa se lava con diclorometano y se acidifica hasta pH=1 con una disolución acuosa de ácido sulfúrico al 20 %. El precipitado se filtra y se seca para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 8,01 (dd, 1 H), 7,10 (t, 1 H), 6,27 (dd, 1 H), 3,99 (s, 3 H).

Etapla B: ácido (1-metil-1H-pirrol-2-il)acético

A una disolución acuosa de hidrazina monohidratada al 65 % (15,5 mL; 0,21 moles), se añade el compuesto obtenido en la Etapa A (29 g; 0,19 moles), después el conjunto se agita algunos minutos. Se añade lentamente una disolución acuosa de sosa al 20 % (326 mL) y el conjunto se agita a reflujo durante 4 horas. Después de volver a temperatura ambiente, se añade una disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 N (25 mL). Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se lava con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra hasta un volumen de 100 mL. Después de una adición lenta de heptano, el precipitado se filtra para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 6,60-6,64 (m, 1 H), 6,04-6,12 (m, 2 H), 3,68 (s, 2 H), 3,59 (s, 3 H).

Etapla C: (1-metil-1H-pirrol-2-il)acetato de metilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (10,2 g; 73,4 mmoles) y de carbonato de potasio (15,2 g; 110,1 mmoles) en diclorometano (100 mL), se añade dimetilsulfato (7 mL; 73,4 mmoles), después el conjunto se agita vigorosamente a 30 °C durante 4 horas. Se añade una disolución acuosa de hidróxido de amonio al 5 % (326 mL). Después de decantar, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de hidróxido de amonio al 5 % y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad hasta un volumen de 100 mL. Después de una adición lenta de heptano, el precipitado se filtra para obtener el producto del título. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 6,58-6,62 (m, 1 H), 6,06-6,09 (m, 1 H), 6,03-6,06 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,64 (s, 2 H), 3,58 (s, 3 H).

Etapa D: (5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa C de la Preparación 5b'' utilizando el compuesto de la etapa precedente.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 6,74 (d, 1 H), 6,08 (d, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,66 (s, 2 H).

Etapa E: 5-(2-hidroxietyl)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa D (11,4 g; 10,97 mmoles) en tetrahidrofurano (115 mL) a 0 °C, se añade una disolución de borohidruro de litio 2 M en tetrahidrofurano (47,7 mL; 95,4 mmoles) a una temperatura inferior a 5 °C, después el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El medio de reacción se diluye lentamente con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 mL). Después de extraer con *terc*-butilmetiléter, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 6,75 (d, 1 H), 6,02 (d, 1 H), 3,88 (t, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,86 (t, 2 H).

Etapa F: 4-bromo-5-(2-hidroxietyl)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa E (4,25 g; 28,3 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (43 mL) a 0 °C, se añade, por partes, *N*-bromosuccinimida (5,04 g; 28,3 mmoles), después el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El medio de reacción se diluye en agua y *terc*-butilmetiléter. Después de extraer con *terc*-butilmetiléter, la fase orgánica se lava con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad para obtener el producto del título, el cual se utiliza para lo que sigue sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 6,76 (d, 1 H), 3,83 (t, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,91

(t, 2 H), 1,64 (s, 1 H).

Etapla G: 5-[2-(3-bromo-5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)etoxi]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa A de la Preparación 2b'', utilizando el alcohol obtenido en la etapa precedente y el compuesto de la Preparación 3b'.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,12 (t, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,8 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4,15 (t, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,52 (t, 2 H), 3,18 (t, 2 H), 2,55 (t, 2 H), 1,41 (s, 9 H).

IR: ν: >CN: 2.215 cm⁻¹; >C=O: 1.686 cm⁻¹.

Etapla H: 5-(2-{3-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il}etoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa D de la Preparación 3b'' utilizando el compuesto de la etapa precedente.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,05 (t, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,7 (2d, 2 H), 6,55 (2d, 4 H), 4,4 (s, 2 H), 4,02 (t, 2 H), 3,7 (s, 3 H), 3,48 (t, 2 H), 3,05 (t, 2 H), 2,51 (t, 2 H), 1,41 (s, 9 H), 0,91 (s, 9 H), 0,12 (s, 6 H).

IR: ν: >NH: 3.315 cm⁻¹; >CN: 2.212 cm⁻¹; >C=O: 1.655 cm⁻¹.

Preparación 7b'': 5-[2-({4-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-1-metil-1H-pirazol-5-il}oxi)etoxi]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Etapla A: 5-{2-[(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi]etoxi}-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Preparación 3b' (4,06 g; 16,28 mmoles) en acetonitrilo (75 mL), se añaden bromo-cloroetano (2 mL; 24,43 mmoles) y carbonato de potasio (3,35 g; 24,43 mmoles), después el conjunto se agita durante 2 días a 70 °C. Después de concentrar hasta 2/3 del medio de reacción, éste se diluye con acetato de etilo y

agua. Después de extraer con acetato de etilo, las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, agua, después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano como eluyente para obtener un aceite incoloro.

A una disolución del residuo así obtenido (4,4 g; 14,1 mmoles) en acetona (80 mL), se añade yoduro de sodio (21,15 g; 141,1 mmoles), después el conjunto se agita a reflujo durante 5 días. El medio de reacción se concentra, después se diluye con acetato de etilo y agua. Después de extraer con acetato de etilo, las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad para obtener un aceite marrón, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

A una disolución del residuo así obtenido (5,29 g; 13,13 mmoles) en acetonitrilo (100 mL), se añaden 5-hidroxi-*N*-metilpirazol (1,29 g; 13,13 mmoles), carbonato de cesio (4,7 g, 24,43 mmoles) y yoduro de sodio (0,39 g; 2,6 mmoles), después el conjunto se agita durante 5 horas a 90 °C. Después de concentrar el medio de reacción, el residuo se diluye con acetato de etilo y agua. Después de extraer con acetato de etilo, las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener un aceite incoloro.

A una disolución del residuo así obtenido (2,8 g; 7,5 mmoles) en metanol (200 mL), se añade, por partes a 0 °C, tribromuro de piridinio (2,4 g; 7,5 mmoles). El conjunto se agita durante 1 hora a 0 °C, después durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar el medio de reacción, el residuo se recoge en una mezcla de agua y de diclorometano. Después de extraer con diclorometano, las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, agua, después se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en fase RP-18 utilizando acetonitrilo y agua como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 7,41 (s, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 4,56/4,28 (2t, 4 H), 4,45 (s, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,52 (t, 2 H), 2,55 (t, 2 H),

1,42 (s, 9 H).

IR: ν : $>C=O$: 1.689 cm^{-1} .

Etapas B: 5-[2-({4-[(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-1-metil-1H-pirazol-5-il}oxi)etoxi]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (2 g; 4,42 mmoles) y del compuesto obtenido en la Etapa B de la Preparación 1b'' (1,48 g; 6,63 mmoles) en tolueno (15 mL) se desgasifica con argón durante 10 minutos. Se añade *terc*-butilato de sodio (0,51 g; 5,3 mmoles), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,187 g; 0,44 mmoles) y cloro(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (0,3 g; 0,44 mmoles), después el conjunto se agita a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas con microondas (300 W). El medio de reacción se filtra sobre Célite®. Después de un lavado con acetato de etilo, el filtrado se lava con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes, después por cromatografía en fase RP-18 utilizando acetonitrilo y agua como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dmsO-d_6 , 300 K) δ ppm: 7,18 (s, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 6,75 (d, 2 H), 6,7 (s, 1 H), 6,6 (d, 2 H), 6,48 (d, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,42/4,15 (2t, 4 H), 3,53 (s, 3 H), 3,51 (t, 2 H), 2,52 (t, 2 H), 1,42 (s, 9 H), 0,92 (s, 9 H), 0,11 (s, 6 H).

IR: ν : $>NH$: 3.485-3.182; $>C=O$: 1.689 cm^{-1} .

Preparación 8b'': 4-[2-({4-[(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-1-metil-1H-pirazol-5-il}oxi)etil]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Etapas A: 5-cloro-1-metil-4-nitro-1H-pirazol

A una disolución de 1-metil-4-nitro-1H-pirazol (5 g; 39,34 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL), se añaden, gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, una disolución 1,3 M de bis(trimetilsilil)amido de litio en tetrahidrofurano (82 mL; 106,22 mmoles) y hexacloroetano (14 g, 59,01 mmoles), después el conjunto se agita durante 1 hora a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. El medio de reacción se trasvasa sobre una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y hielo. El producto se extrae con diclorometano, después las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, se

filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 8,41 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H).

IR: ν: >CH: 3.122; -NO₂: 1.521+1.312 cm⁻¹.

Etapa B: 4-{2-[(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)oxi]etil}-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Preparación 5b' (2,8 g; 10,09 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL), se añade hidruro de sodio al 60 % (240 mg; 10,09 mmoles), después el conjunto se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añade una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (1,4 g; 8,66 mmoles) en tetrahidrofurano (25 mL), y el medio de reacción se agita durante 16 horas, después se trasvasa sobre una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y hielo. El producto se extrae con acetato de etilo, después las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 8,15 (s, 1 H), 7,20 (m, 4 H), 4,80 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,30 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,40 (s, 9 H).

IR: ν: >C=O: 1.687; -NO₂: 1.567+1.329 cm⁻¹.

Etapa C: 4-{2-[(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi]etil}-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (2,4 g; 5,96 mmoles) en metanol (75 mL), se añade paladio sobre carbón al (15 % másico), después el conjunto se hidrogena durante 24 horas a temperatura ambiente bajo una presión de 1 bar. El medio de reacción se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y etanol amoniacoal como eluyentes para obtener el producto del

título.

RMN ^1H (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm: 7,19 (m, 4 H), 6,88 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,39- 4,21 (m, 3H), 4,01 (dd, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,42 (s, 9 H).

IR: ν : $-\text{NH}_2$ y $-\text{NH}$: 3.390, 3.327 y 3.240; $>\text{C}=\text{O}$: 1.684 cm^{-1} .

Etapas D: terc-butil(4-yodofenoxi)dimetilsilano

A una disolución de *para*-yodofenol (20 g; 90 mmoles) en diclorometano (50 mL), se añaden trietilamina (15,2 mL; 109 mmoles) y cloruro de *terc*-butildimetilclorosilano (16,4 g; 109 mmoles), después el conjunto se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de hidrolizar, el producto se extrae con acetato de etilo, después las fases orgánicas se lavan con agua, una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 7,5 (d, 2H), 6,67 (d, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,20 (s, 6H).

IR: ν : $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: 1.252; $-\text{Si}-\text{O}-\text{C}-$: 905; $-\text{Si}-\text{C}-$: 8.22 cm^{-1} .

Etapas E: 4-[2-({4-[(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-1-metil-1H-pirazol-5-il}oxi)etil]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Una disolución del compuesto obtenido en la Etapa C (1,05 g; 2,81 mmoles) y del compuesto obtenido en la Etapa D (1,48 g; 3,14 mmoles) en tolueno (15 mL) se desgasifica con argón durante 10 minutos. Se añade *terc*-butilato de sodio (300 mg; 3,1 mmoles) y cloro(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (387 mg; 0,56 mmoles), después el conjunto se agita a 100 °C durante 2,5 horas con microondas (300 W). El medio de reacción se filtra sobre Célite®. Después de un lavado con diclorometano, el filtrado se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como

eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d6, 300 K) δ ppm: 7,2-7,20 (m, 5 H), 6,60 (d, 2H), 6,5 (d, 2H), 6,4 (s, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,30 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 2,88 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,40 (s, 9 H), 0,9 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

IR: ν : >NH: 3.328; >C=O: 1.693 cm⁻¹.

Preparación 9b'': **5-(2-{4-[(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-5-il}etoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo**

EtapA A: metanosulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo

A una disolución de 3-hidroxitetrahidrofurano (14,8 g; 0,25 moles) y de trietilamina (35 mL; 0,25 moles) en diclorometano (200 mL), se añade cloruro de metanosulfonilo (14,6 mL; 0,18 moles), después el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El medio de reacción se diluye en agua. Después de extraer con diclorometano, las fases orgánicas se lavan con agua, después se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad para obtener el producto del título, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 5,24-5,32 (m, 1 H), 3,81-4,04 (m, 4 H), 3,02 (s, 3 H), 2,17-2,26 (m, 2 H).

EtapA B: 1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

A una disolución de 1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (20 g; 0,16 moles) y del compuesto obtenido en la Etapa A (28,9 g; 0,18 moles) en *N,N*-dimetilformamida (400 mL), se añade carbonato de potasio (33 g; 0,24 moles), después el conjunto se agita a 80 °C durante 48 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se recoge en una mezcla al 15 % de acetato de etilo en heptano, después se filtra sobre gel de sílice. El filtrado se concentra y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,50 (d, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 5,85-5,94 (m, 1 H), 4,08-4,20 (m, 2 H), 4,01 (dd, 1 H), 3,95 (td, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 2,32-2,54 (m, 2 H).

Etapas C: [1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazol-5-il]metanol

A una suspensión de hidruro de aluminio y litio (3,38 g; 86,0 mmoles) en tetrahydrofurano (100 mL) enfriada a 0 °C, se añade una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (8,43 g; 49,0 mmoles) en tetrahydrofurano (50 mL), después el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El medio de reacción se enfría hasta 0 °C y se diluye lentamente con agua (3,4 mL), una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 15 % (6,8 mL) y, finalmente, con agua (6,8 mL). Se añade al medio sulfato de magnesio. Después de filtrar y concentrar el filtrado, se obtiene el producto del título, el cual se utiliza para lo que sigue sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,43 (s, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,05-5,18 (m, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,19 (q, 1 H), 4,06-4,13 (m, 1 H), 3,91-4,02 (m, 2 H), 2,32-2,50 (m, 2 H), 2,10-2,32 (m, 1 H).

Etapas D: [4-bromo-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazol-5-il]metanol

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa C (7,9 g; 47 mmoles) en diclorometano (100 mL) a 0 °C, se añade, por partes, *N*-bromosuccinimida (8,78 g; 49,3 mmoles), después el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1,25 horas. El medio de reacción se diluye en una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (100 mL). Después de extraer con diclorometano, las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua y se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,44 (s, 1 H), 5,08-5,19 (m, 1 H), 4,69 (d, 2 H), 4,19 (q, 1 H), 4,09 (dd, 1 H), 3,89-4,01 (m, 2 H), 2,32-2,48 (m, 3 H).

Etapas E: 4-bromo-5-(clorometil)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazol

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa D (8,93 g; 36,1 mmoles) y de trietilamina (7,5 mL; 54,2 mmoles) en diclorometano (100 mL), se añade cloruro de metanosulfonilo (2,85 mL; 36,1 mmoles), después el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El medio de reacción se diluye en agua. Después de extraer con diclorometano, las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua y se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad para obtener el producto del título, el cual se utiliza para lo que sigue sin purificación.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 7,49 (s, 1 H), 4,97-5,05 (m, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 4,09-4,22 (m, 2 H), 3,93-4,05 (m, 2 H), 2,42 (q, 2 H).

Etapa F: [4-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-5-il]acetonitrilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa E (7,92 g; 29,8 mmoles) en una mezcla de acetonitrilo (80 mL) y de agua (80 mL), se añade cianuro de potasio (3,88 g; 59,7 mmoles), después el conjunto se agita a 60 °C durante 16 horas. El acetonitrilo se evapora y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 7,53 (s, 1 H), 4,92-5,00 (m, 1 H), 4,14-4,25 (m, 2 H), 4,03-4,10 (m, 1 H), 3,97 (td, 1 H), 3,85 (d, 2 H), 2,36-2,54 (m, 2 H).

Etapa G: 2-[4-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-5-il]etanol

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa F (6,83 g; 26,7 mmoles) en diclorometano (133 mL), se añade a -78 °C una disolución de hidruro de diisobutilaluminio 1 M en diclorometano (53,3 mL; 53,3 mmoles), después el conjunto se agita a -78 °C durante 3 horas. Después de una adición lenta de metanol (10 mL) y de borohidruro de sodio (3,04 g; 80,1 mmoles), el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluye con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (50 mL). Después de un contacto de 10 minutos, los disolventes se

evaporan y el producto se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,48 (s, 1 H), 5,04 (tt, 1 H), 4,13-4,21 (m, 1 H), 4,06-4,12 (m, 1 H), 3,91-4,00 (m, 2 H), 3,80-3,89 (m, 2 H), 2,96 (t, 2 H), 2,29-2,44 (m, 2 H).

Etapas H: 5-{2-[4-bromo-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazol-5-il]etoxi}-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Se prepara una disolución de trifenilfosfina (2,64 g; 10,1 mmoles) y de azodicarboxilato de diisopropilo (1,97 mL; 10,1 mmoles) en tetrahydrofurano a 0 °C. Después de la decoloración y aparición de un precipitado blanquecino (al cabo de 5 minutos), se añade una disolución del compuesto obtenido en la Etapa G (2,02 g; 7,74 mmoles) en tetrahydrofurano (10 mL), después el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de añadir el compuesto de la Preparación 3b' (2,5 g; 10,1 mmoles), en disolución en tetrahydrofurano (10 mL), el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, después se diluye con dimetilsulfóxido (10 mL). Después de concentrar el medio de reacción, el residuo se purifica por cromatografía en fase RP-18 utilizando metanol y agua como eluyentes, después por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,49 (s, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 4,99-5,09 (m, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 4,12-4,23 (m, 3 H), 4,09 (dd, 1 H), 3,93-4,02 (m, 2 H), 3,54-3,69 (m, 2 H), 3,21 (td, 2 H), 2,63-2,71 (m, 2 H), 2,28-2,47 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H).

Etapas I: 5-(2-{4-[(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazol-5-il}etoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B de la Preparación 7b'' utilizando el compuesto de la etapa precedente.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,48 (s, 1 H), 7,08 (t, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,62-6,67 (m, 2 H), 6,56 (d, 1 H), 6,48-6,52 (m, 2 H), 4,96-5,04 (m, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 4,17-4,24 (m, 1 H), 4,02-4,15 (m, 4 H), 3,94-4,02 (m, 1 H), 6,61 (br. s, 1 H), 3,11 (t, 2 H), 2,67 (br. s, 2 H), 2,45-2,54 (m, 1 H), 2,31-2,42 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H), 0,96 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H).

Preparación 10b'': 4-(2-{4-[(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-1-metil-1H-pirazol-5-il}etoxi)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

Etapas A: 4-[2-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)etoxi]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

Una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B de la Preparación 3b'' (1 g; 4,92 mmoles) y del compuesto de la Preparación 6b' (1,54 g; 6,54 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 mL) y de tolueno (10 mL) se desgasifica con argón durante 10 minutos. Se añade tri-*n*-butilfosforano de cianometileno (2,58 mL; 9,84 mmoles), después el conjunto se sella y se agita a 110 °C durante 48 horas. El medio de reacción se concentra, después se diluye en una mezcla de acetato de etilo y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se tritura en ciclohexano para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300K) δ ppm : 7,49 (s, 1 H), 7,24 (t, 1 H), 6,89 (m, 2 H), 4,55 (d, 2 H), 4,41 (m, 2 H), 4,19 (t, 2 H), 3,87 (d, 3 H), 3,16 (t, 2 H), 1,45 (d, 9 H).

IR: ν: >C=C<: 1.686 cm⁻¹.

Etapas B: 4-(2-{4-[(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-1-metil-1H-pirazol-5-il}etoxi)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

Una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (0,95 g; 2,25 mmoles) y del compuesto obtenido en la Etapa B de la Preparación 1b'' (0,74 g; 3,37 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL) se desgasifica con argón durante 10 minutos. Se añade *terc*-

butilato de sodio (281 mg; 2,9 mmoles) y cloro(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (154 mg; 0,22 mmoles), después el conjunto se agita a 50 °C durante 3 horas. El medio de reacción se filtra sobre Célite®. Después de un lavado con acetato de etilo, el producto se extrae con acetato de etilo, después las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,28 (s, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 6,88 (2d, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 6,69 (2s, 1 H), 6,58 (d, 2 H), 6,49 (d, 2 H), 4,55 (d, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 4,1 (t, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,01 (t, 2 H), 1,48 (s, 9 H), 0,91 (s, 9 H), 0,11 (s, 6 H).

IR: v: >NH: 3.308 cm⁻¹; >C=O: 1.681 cm⁻¹; >C=C<: 1.617 cm⁻¹.

Preparación 11b'': (3R o 3S)-5-(3-{3-[(4-{*terc*-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il}propoxi)-3-metil-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

Etapas A: 5-[3-(3-bromo-5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)propoxi]-3-metil-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

Una disolución del compuesto obtenido en la Etapa D de la Preparación 5b'' (3,19 g; 13,12 mmoles) y del compuesto obtenido en la Preparación 7b' (3,14 g; 11,93 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (30 mL) y de tolueno (30 mL) se desgasifica con argón. Se añade tri-*n*-butilfosforano de cianometileno (6,26 mL; 23,86 mmoles). El balón se sella y el medio de reacción se agita a 110 °C durante 20 horas, después se concentra. El residuo así obtenido se diluye en una mezcla de acetato de etilo y de agua. Después de extraer la fase acuosa con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,11 (t, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,78 (t, 2 H), 4,55 (d, 2 H), 4,5 (m, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,7 (m, 3 H), 2,85 (t, 2 H), 2,69 (d, 2 H), 1,95 (t, 2 H), 1,4 (s, 9 H), 1 (d, 3 H).

IR: v: -CN: 2.215 cm^{-1} ; >C=O: 1.686 cm^{-1} .

Etapla B: 5-(3-{3-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il}propoxi)-3-metil-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa D de la Preparación 3b'' utilizando el compuesto de la etapa precedente.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,05 (t, 1 H), 6,8 (m, 2 H), 6,75 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,55 (d, 2 H), 6,5 (d, 2 H), 4,65 (d, 1 H), 4,15 (d, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 3,88 (t, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 2,75 (t, 2 H), 2,55 (d, 2 H), 1,9 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 0,98 (d, 3 H), 0,95 (s, 6 H), 0,1 (s, 9 H).

IR: v: >NH: 3.400 cm^{-1} ; -CN: 2.208 cm^{-1} ; >C=O: 1.688 cm^{-1} .

Etapla C: (3R o 3S)-5-(3-{3-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il}propoxi)-3-metil-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene por cromatografía en fase quiral (S,S) Whelk-01 utilizando heptano e isopropanol como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,07 (t, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,77 (m, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 6,56 (d, 2 H), 6,49 (d, 2 H), 4,62 (d, 1 H), 4,14 (d, 1 H), 4,46 (m, 1 H), 3,87 (t, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 2,74 (t, 2 H), 2,57 (m, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 0,95 (d, 3 H), 0,92 (s, 9 H), 0,11 (s, 6 H).

Preparación 12b'': (3S o 3R)-5-(3-{3-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il}propoxi)-3-metil-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 11b''.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, 300 K) δ ppm: 7,07 (t, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,77 (m, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 6,56 (d, 2 H), 6,49 (d, 2 H), 4,62 (d, 1 H), 4,14 (d, 1 H), 4,46 (m, 1 H), 3,87 (t, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 2,74 (t, 2 H), 2,57 (m, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 0,95 (d, 3 H), 0,92 (s, 9 H), 0,11 (s, 6 H).

Preparación 13b'': 4-(2-{5-(benciloxi)-2-[(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)amino]fenoxi}etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

EtapA A: 4-(benciloxi)-2-fluoro-1-nitrobenceno

A una disolución de 3-fluoro-4-nitrofenol (12,76 g; 81,2 mmoles) en acetona (165 mL), se añaden carbonato de potasio (13,47 g; 97,5 mmoles) y de bromuro de bencilo (9,75 mL; 82,0 mmoles). El medio de reacción se agita a reflujo durante 14 horas, después, tras volver a temperatura ambiente, se diluye en agua. Después de extraer la fase acuosa con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se recoge en un mínimo de acetato de etilo y de pentano, y el precipitado obtenido se filtra para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆, 300 K) δ ppm: 8,15 (t, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 7,05 (dd, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 7,3-7,5 (m, 5 H).

IR: ν: -NO₂: 1.510 y 1.500 cm⁻¹; -NO₂: 1.329 cm⁻¹.

EtapA B: 4-{2-[5-(benciloxi)-2-nitrofenoxi]etil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de hidruro de sodio (1,52 g; 38,1 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL) a 0 °C, se añade, gota a gota, una disolución de 4-(2-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (8 g; 35 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL). El medio de reacción se agita durante 15 minutos a 0 °C, después durante 30 minutos a temperatura ambiente. El medio de reacción se enfría de nuevo hasta 0 °C, después se añade, gota a gota, una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (7,86 g; 31,79 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 horas, después se hidroliza. Después de extraer la fase acuosa con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El

residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,95 (d, 1 H), 7,4 (m, 5 H), 6,9 (d, 1 H), 6,7 (dd, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 4,2 (t, 2 H), 3,9/2,7 (m, 4 H), 1,7 (m, 3 H), 1,7/1,05 (m, 4 H), 1,4 (s, 9 H).

IR: ν ; $>\text{C}=\text{O}$: 1.683 cm^{-1} ; $-\text{NO}_2$: 1.513 y 1.255 cm^{-1} .

Etapa C: 4-{2-[2-amino-5-(benciloxi)fenoxi]etil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (9,4 g; 22 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (70 mL) y de ácido acético glacial (70 mL), se añade hierro (12,9 g; 23,1 mmoles), después el conjunto se calienta a $65\text{ }^\circ\text{C}$ durante 18 horas. El medio de reacción se filtra sobre Célite®, después, tras la adición de una disolución acuosa de sosa 5 N para conseguir un $\text{pH}=7$, se concentra a la mitad. Después de extraer la fase acuosa con diclorometano, las fases orgánicas se reúnen, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,4-7,3 (m, 5 H), 6,55 (m, 2 H), 6,35 (dd, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 4,22 (m, 2 H), 3,95 (m, 4 H), 2,7 (m, 2 H), 1,65 (m, 3 H), 1,65/1,05 (m, 4 H), 1,4 (s, 9 H).

IR: ν ; $-\text{NH}_2$: $3.450\text{-}3.365\text{ cm}^{-1}$; $>\text{C}=\text{O}$: 1.669 cm^{-1} .

Etapa D: 4-bromo-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A una disolución de 1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (15 g; 124,8 mmoles) en ácido acético glacial (300 mL), se añade, gota a gota, una disolución de bromo (24 mL; 457,74 mmoles) en ácido acético glacial (60 mL). El medio de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar el medio de reacción a la mitad, se añade la misma cantidad de agua (180 mL) y el precipitado formado se filtra, después se solubiliza en diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada

de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,05 (s, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H).

IR: v.; $>\text{CH}$: 3.131 cm^{-1} ; $>\text{CN}$: 2.220 cm^{-1} .

Eta ***E:*** ***4-(2-{5-(benciloxi)-2-[(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)amino]fenoxi}etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo***

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B de la Preparación 2b'' utilizando el compuesto de la etapa precedente.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,4 (d, 2 H), 7,35 (t, 2 H), 7,3 (f, 1 H), 6,7 (s, 1 H), 6,6 (d, 1 H), 6,35 (dd, 1 H), 6,3 (d, 1 H), 5,85 (s, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 3,9/2,7 (m+m, 2+2 H), 3,6 (s, 3 H), 2,05 (s, 3 H), 1,7 (m, 5 H), 1,4 (s, 9 H), 1,05 (m, 2 H).

IR: v.; $>\text{NH}$: 3.404 cm^{-1} ; $>\text{CN}$: 2.207 cm^{-1} ; $>\text{C=O}$: 1.684 cm^{-1} .

Preparación 14b'': ***3-(2-{5-(benciloxi)-2-[(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)amino]fenoxi}etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo***

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 13b'' utilizando 3-(2-hidroxietil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa B.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,4 (d, 2 H), 7,35 (t, 1 H), 7,3 (t, 2 H), 6,75 (s, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 6,35 (dd, 1 H), 6,25 (d, 1 H), 5,85 (s, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 4,05-2,5 (m, 4 H), 4,05 (t, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 2,1 (s, 3 H), 1,8-1,3 (m, 7 H), 1,35 (br. s, 9 H).

IR: v.; $>\text{NH}$: 3.400 cm^{-1} ; $>\text{CN}$: 2.207 cm^{-1} ; $>\text{C=O}$: 1.684 cm^{-1} .

Preparación 15b'': ***yoduro de 1-(3-{[2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-5-il]oxi}propil)-3-{[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]amino}piridinio***

Eta ***A: 1-nitro-4-(prop-2-en-1-iloxi)benceno***

A una disolución de 4-nitrofenol (20 g; 0,144 moles) en acetonitrilo (500 mL), se añaden

bromuro de alilo (15 mL; 0,173 moles) y carbonato de cesio (52 g, 0,158 moles), después el conjunto se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y durante 2 horas a 70 °C. Después de filtrar el insoluble y concentrar el filtrado, el residuo se diluye con diclorometano y con agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 8,2 (d, 2 H), 7 (d, 2 H), 6 (m, 1 H), 5,45 (tdd, 1 H), 5,4 (tdd, 1 H), 4,6 (m, 2 H).

IR: ν: >NO₂: 1.590 y 1.331 cm⁻¹.

Etapas B: 4-(prop-2-en-1-ilo)anilina

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa C de la Preparación 13b'' utilizando el compuesto de la etapa precedente.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 6,65 (d, 2 H), 6,49 (d, 2 H), 6 (m, 1 H), 5,34/5,2 (dd, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 4,4 (d, 2 H).

IR: ν: >NH₂: 3.429 y 3.350 cm⁻¹.

Etapas C: N-[4-(prop-2-en-1-ilo)fenil]piridin-3-amina

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa D de la Preparación 3b'' utilizando 3-bromopiridina y el compuesto de la etapa precedente.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 8,22 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,31-7,11 (2*dd, 2 H), 7,05 (d, 2 H), 6,91 (d, 2 H), 6,04 (m, 1 H), 5,46-5,19 (2*dd, 2 H), 4,52 (d, 2 H).

IR: ν: >NH: 3.250 y 3.184 cm⁻¹.

Etapas D: yoduro de 1-(3-{[2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-5-ilo]oxi}propil)-3-{[4-(prop-2-en-1-ilo)fenil]amino}piridinio

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa C (740 mg; 3,27 mmoles) en dioxano

(13 mL), se añade el compuesto de la Preparación 8b' (1,05 g; 2,5 mmoles), después el conjunto se agita durante 18 horas a 70 °C. Después de concentrar, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyente para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 9,1 (s, 1 H), 8,34 (m, 2 H), 7,81 (m, 2 H), 7,14 (t, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 6,91 (d, 2 H), 6,78 (t, 2 H), 6,04 (m, 1 H), 5,4/5,27 (2*dd, 2 H), 4,67 (t, 2 H), 4,54 (d, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 3,5 (t, 2 H), 2,5 (d, 2 H), 2,37 (t, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

IR: v: >NH: 3.500-2.700 cm⁻¹; >C=O: 1.686 cm⁻¹.

Preparación 16b'': 2-metil-N-[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]-4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]pirimidin-5-amina

EtapA A: 4-cloro-2-metil-6-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]pirimidin-5-amina

A una mezcla de hidruro de sodio (1,5 g; 36,4 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0 °C, se añade, gota a gota, una disolución de 2-tetrahidropiran-2-iloxtanol (4,6 mL; 33,6 mmoles) en tetrahidrofurano (60 mL). El medio de reacción se agita 15 minutos a 0 °C, después 30 minutos a temperatura ambiente. El medio de reacción se enfría de nuevo hasta 0 °C, después se añade, gota a gota, una disolución de 5-amino-4,6-dicloro-2-metilpirimidina (5 g; 28 mmoles) en tetrahidrofurano (70 mL). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 horas, después se hidroliza. Después de extraer la fase acuosa con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 5,01 (s, 2 H), 4,66 (m, 1 H), 4,49 (m, 2 H), 3,94 (2*m, 2 H), 3,77/3,44 (2*m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,76-1,35 (m, 4 H), 1,61/1,45 (2*m, 2 H).

IR: v: -NH₂: 3.464 y 3.340 cm⁻¹.

Etapas B: 2-metil-4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]pirimidin-5-amina

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (6,9 g; 24,0 mmoles) en etanol (120 mL), se añade paladio sobre carbón (10 % másico), después el conjunto se hidrogena durante 6 horas a temperatura ambiente bajo 1 bar. El medio de reacción se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se diluye en una mezcla de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y de diclorometano. Después de decantar y extraer con diclorometano, las fases orgánicas se reúnen, después se secan sobre sulfato de magnesio para suministrar el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dmsO-d_6 , 300 K) δ ppm: 7,76 (s, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,65 (m, 1 H), 4,46 (m, 2 H), 3,93/3,75 (2m, 2 H), 3,75/3,44 (2m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,75-1,35 (m, 6 H).

IR: ν : $-\text{NH}_2$: 3.600-3.100 cm^{-1} .

Etapas C: 1-bromo-4-(prop-2-en-1-iloxi)benceno

A una disolución de 4-bromofenol (10 g; 57,8 mmoles) en acetona (290 mL), se añaden bromuro de alilo (5,5 mL; 63,6 mmoles) y carbonato de potasio (16 g, 116 mmoles), después el conjunto se agita durante 6 horas a 85 °C, después durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de filtrar el insoluble y concentrar el filtrado, el residuo se diluye con acetato de etilo y con agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 7,36 (d, 2 H), 6,79 (d, 2 H), 6,01 (m, 1 H), 5,4 (d, 1 H), 5,3 (d, 1 H), 4,5 (d, 2 H).

IR: ν : $>\text{CH-Ar}$: 821 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{C}<$: 1.590, 1.578 y 1.488 cm^{-1} .

Etapas D: 2-metil-N-[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]-4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]pirimidin-5-amina

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B de la Preparación 2b'' utilizando los compuestos obtenidos en las Etapas B y C precedentes.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 8,07 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,98 (d, 2 H), 6,86 (d, 2 H), 6,03 (m, 1 H), 5,38/5,24 (2*dd, 2 H), 4,62 (m, 1 H), 4,52 (m, 2 H), 4,5 (m, 2 H), 3,94/3,76 (2*m, 2 H), 3,74/3,4 (2*m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,61 (m, 2 H), 1,42 (m, 4 H).

IR: v.: >NH: 3.415 cm^{-1} ; >C=C<: 1.649 cm^{-1} .

Preparación 17b'': [2-(3-ciano-5-{[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]amino}fenoxi)etil] metilcarbamato de terc-butilo

Etapa A: (3-bromo-5-metoxifenil)metanol

A una disolución del ácido 3-bromo-5-metoxibenzoico (10 g; 43,3 mmoles) en tetrahidrofurano (280 mL), se añade, gota a gota, el complejo de borano-dimetilsulfuro (32,5 mL; 64,9 mmoles), después el conjunto se agita durante 2 horas. El medio de reacción se acidifica, gota a gota, con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N hasta pH=1. Después de extraer con éter, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de sosa 1 N y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en forma de un aceite, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,08 (m, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 6,89 (m, 1 H), 5,3 (br. s, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H).

IR: v: -OH: 1.588 cm^{-1} ; >C-O: 1.268 y 1.038 cm^{-1} ; γ : >CH-Ar: 811 cm^{-1} .

Etapa B: 3-bromo-5-metoxibenzaldehído

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (8,6 g; 39,8 mmoles) en diclorometano (400 mL), se añade el reactivo de Dess Martin (20,3 mL; 47,8 mmoles), después el conjunto se agita durante 2 horas. Después de añadir éter, el medio de reacción se filtra sobre un lecho de sílice. El filtrado se concentra, se recoge en una mezcla de heptano y de acetato de etilo, después se filtra de nuevo sobre un lecho de sílice. Después

de concentrar el filtrado, el producto del título se obtiene en forma de un sólido amarillo claro, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 9,5 (s, 1 H), 7,69 (t, 1 H), 7,5 (t, 1 H), 7,42 (t, 1 H), 3,85 (s, 3 H).

IR: ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1.691 cm^{-1} .

Etapas C: (Z)-1-(3-bromo-5-metoxifenil)-N-hidroximetanimina

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (7,8 g; 36,4 mmoles) en etanol (10 mL), se añaden sucesivamente hidrócloruro de hidroxilamina (12,6 g; 182 mmoles) y piridina (6,27 mL; 87,4 mmoles), después el conjunto se agita a 65 °C durante 1 hora. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye con una mezcla de acetato de etilo y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en forma de un sólido blanco, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 11,45 (s, 1 H), 8,1 (s, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,16 (d, 2 H), 3,8 (s, 3 H).

IR: ν : $-\text{OH}$: 3.300-3.000 cm^{-1} ; Ar: 1.600 y 1.564 cm^{-1} ; $>\text{C}-\text{O}$: 1.220 y 1.059 cm^{-1} ; $-\text{N}-\text{O}$: 960 cm^{-1} ; γ : $>\text{CH}-\text{Ar}$: 831 cm^{-1} .

Etapas D: 3-bromo-5-metoxibenzonitrilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa C (8,1 g; 35,2 mmoles) en dioxano (70 mL), se añaden a 0 °C piridina (22 mL; 211 mmoles) y, gota a gota, anhídrido del ácido trifluoroacético (1,4 mL; 70,4 mmoles), después el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de volver a 0 °C, se añade, gota a gota, una segunda parte de anhídrido del ácido trifluoroacético (1,4 mL; 70,4 mmoles), después el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de volver a 0 °C, se añade, gota a gota, una tercera parte de anhídrido del ácido trifluoroacético (1,4 mL; 70,4 mmoles), después el conjunto se agita a 60 °C durante 1 hora. Después de volver a temperatura

ambiente, el medio de reacción se diluye con una mezcla de diclorometano y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en forma de un sólido amarillo claro, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,69 (t, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,5 (dd, 1 H), 3,82 (s, 3 H).

IR: v: -CN: 2.232 cm^{-1} ; Ar: 1.597 y 1.562 cm^{-1} ; >C-O-C<: 1.278 y 1.051 cm^{-1} ; γ : >CH-Ar: 848, 814 y 671 cm^{-1} .

Etapa E: 3-bromo-5-hidroxibenzonitrilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa D (5,9 g; 27,9 mmoles) en colidina (55 mL), se añade yoduro de litio (11,2 g; 83,7 mmoles), después el conjunto se agita a 150 °C durante 16 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte en agua helada. Después de extraer con diclorometano, las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El producto del título se obtiene en forma de un sólido marrón anaranjado, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 10,7 (br. s, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 7,3 (t, 1 H), 7,18 (dd, 1 H).

IR: v: -OH: 3.283 cm^{-1} ; -CN: 2.245 cm^{-1} .

Etapa F: (2-hidroxietil)metilcarbamato de terc-butilo

A una disolución de 2-(metilamino)etanol (30 g; 0,399 moles) en diclorometano (800 mL), se añade, por partes a temperatura ambiente, dicarbonato de di-*terc*-butilo (87,3 g; 0,399 moles). La medio se agita a esta temperatura durante 16 horas. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm: 3,75 (t, 2 H), 3,39 (t, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 2,85 (m, 1 H), 1,45 (s, 9 H).

IR: v: -OH: 3.431 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1.692 y 1.668 cm^{-1} .

Etapas G: [2-(3-bromo-5-cianofenoxi)etil]metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa H de la Preparación 9b'' utilizando los compuestos obtenidos en las Etapas E y F precedentes.

RMN ^1H (400 MHz, dmso-d_6 , 300 K) δ ppm: 7,7 (br. s, 1 H), 7,52 (br. s, 1 H), 7,5 (br. s, 1 H), 4,2 (m, 2 H), 3,5 (t, 2 H), 2,88 (br. s, 3 H), 1,35 (2br. s, 9 H).

IR: v: -CN: 2.235 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1.687 cm^{-1} .

Etapas H: [2-(3-ciano-5-{[4-(prop-2-en-1-ilo)fenil]amino}fenoxi)etil] metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B de la Preparación 2b'' utilizando el compuesto de la etapa precedente y el compuesto obtenido en la Etapa B de la Preparación 15b''.

RMN ^1H (400 MHz, dmso-d_6 , 300 K) δ ppm: 7,07 (d, 2 H), 6,94 (d, 2 H), 6,73 (dd, 2 H), 6,63 (t, 1 H), 6,05 (m, 1 H), 5,4 (dd, 1 H), 5,26 (dd, 1 H), 4,54 (td, 2 H), 4,06 (t, 2 H), 3,5 (t, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 1,34 (s, 9 H).

IR: v: -NH: 3.344 cm^{-1} ; -CN: 2.231 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1.741 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1.673 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{C}<$: 1.591 cm^{-1} .

Preparación 18b'': [4-(3-ciano-5-{[4-(prop-2-en-1-ilo)fenil]amino}fenoxi)butil] metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 17b'' utilizando 4-(metilamino)butanol en la Etapa F.

RMN ^1H (400 MHz, dmso-d_6 , 300 K) δ ppm: 8,23 (s, 1 H), 7,07 (d, 2 H), 6,94 (d, 2 H), 6,73 (t, 1 H), 6,68 (t, 1 H), 6,63 (t, 1 H), 6,05 (m, 1 H), 5,39/5,26 (2dcuad, 2 H), 4,54 (dt, 2

H), 3,96 (t, 2 H), 3,19 (t, 2 H), 2,76 (br. s, 3 H), 1,59 (m, 4 H), 1,37 (br. s, 9 H).

IR: v: -NH: 3.340 cm^{-1} ; -CN: 2.229 cm^{-1} ; >C=O: 1.687 cm^{-1} ; >C=O: 1.670 cm^{-1} .

Preparación 19b'': 5-(2-{2-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]etoxi}etoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Etapas A: 5-[2-(2-oxoetoxi)etoxi]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de cloruro de oxalilo (0,2 mL; 2,22 mmoles) en tetrahidrofurano (7 mL) se añade, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dimetilsulfóxido (0,2 mL). Después de un contacto de 30 minutos a esta temperatura, se añade, gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, una disolución del compuesto obtenido en la Preparación 9b' (0,5 g; 1,48 mmoles) en tetrahidrofurano (8 mL) y, en las mismas condiciones, trietilamina (0,77 mL; 5,93 mmoles). El conjunto se agita durante 1 hora a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, después durante 2 horas a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. El medio de reacción se diluye con una mezcla de acetato de etilo y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite marrón, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ^1H (400 MHz, dmsO-d_6 , 300 K) δ ppm: 9,6 (s, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 4,46 (br. s, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 4,12 (m, 2 H), 3,85 (m, 2 H), 3,54 (m, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 1,41 (s, 9 H).

IR: v: >C=O: 1.689 cm^{-1} .

Etapas B: 5-(2-{2-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]etoxi}etoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (0,5 g; 1,49 mmoles) en diclorometano (10 mL), se añaden el compuesto obtenido en la Etapa B de la Preparación 1b'' (0,4 g; 1,79 mmoles) y triacetoxi-borohidruro de sodio (0,63 g; 2,98 mmoles). El conjunto se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye en una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Después de extraer con diclorometano, las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro

de sodio, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,13 (t, 1 H), 6,81 (d, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 6,59 (d, 2 H), 6,47 (d, 2 H), 5,05 (t, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,1 (t, 2 H), 3,77 (t, 2 H), 3,62 (t, 2 H), 3,52 (t, 2 H), 3,13 (cuad, 2 H), 2,63 (t, 2 H), 1,42 (s, 9 H), 0,92 (s, 9 H), 0,11 (s, 6 H).

IR: ν : $>\text{NH}$: 3.387 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1.693 cm^{-1} .

Preparación 20b'': 5-[2-(1-{3-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-5-cianofenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

EtapA A: 3-bromo-5-nitrobenzonitrilo

A una disolución de nitrito de *terc*-butilo (8,19 mL; 62 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (35 mL) a $50\text{ }^\circ\text{C}$, se añade, gota a gota, una disolución de 2-amino-3-bromo-5-nitrobenzonitrilo (10 g; 41,3 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (85 mL). La mezcla se agita a $50\text{ }^\circ\text{C}$ hasta que se para la emisión gaseosa. La mezcla bruta se vierte entonces en una disolución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico (1 L), después el conjunto se extrae con metil-*terc*-butiléter. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm 8,61 (t, 1 H), 8,47 (t, 1 H), 8,12 (t, 1 H).

EtapA B: 3-amino-5-bromobenzonitrilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (6,85 g; 30 mmoles) en acetato de etilo (20 mL) y etanol (82 mL), se añade, por partes, cloruro de estaño dihidratado (33,85 g; 150 mmoles). La mezcla de reacción se calienta entonces a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos y se concentra hasta un volumen de aproximadamente 40 mL, después se vierte sobre hielo. La mezcla así obtenida se alcaliniza con una disolución acuosa 2 N de

hidróxido de sodio, y el conjunto se agita durante 20 minutos. El producto se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm : 7,12 (t, 1 H), 7,01 (t, 1 H), 6,80 - 6,83 (m, 1 H), 3,97 (br. s, 2 H).

Etapas C: 3-azido-5-bromobenzonitrilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (3,96 g; 20 mmoles) en acetato de etilo (60 mL) a 0 °C, se añaden, gota a gota, ácido clorhídrico concentrado (12 mL) manteniendo la temperatura inferior a 5 °C, después, gota a gota, una disolución de nitrito de sodio (1,66 g; 24 mmoles) en agua (25 mL) manteniendo igualmente la temperatura inferior a 5 °C. Después de 1 hora de agitación a 0 °C, se añade, gota a gota, una disolución de aziduro de sodio (1,56 g; 24 mmoles) en agua (25 mL) manteniendo la temperatura inferior a 5 °C. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas hasta que vuelve a alcanzar temperatura ambiente, después se diluye con agua. El producto se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío para suministrar el compuesto del título sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm : 7,55 (t, 1 H), 7,41 (t, 1 H), 7,20 - 7,24 (m, 1 H).

Etapas D: 5-{2-[1-(3-bromo-5-cianofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa C (1,56 g; 7 mmoles) y del compuesto obtenido en la Preparación 10b' (2 g; 7 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL), se añaden yoduro de cobre (133 mg; 0,7 mmoles) y trietilamina (1,16 mL; 8,4 mmoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentra entonces hasta un volumen de aproximadamente 15 mL, y el conjunto se diluye

con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 8,17 (s, 1 H), 7,91 - 7,99 (m, 1 H), 7,79 - 7,86 (m, 1 H), 7,64 (br, s, 1 H), 7,09 - 7,20 (m, 1 H), 7,03 (dd, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,65 (br. s, 2 H), 3,06 (br. s, 4 H), 2,82 (br. s, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

Etapla E: 5-[2-(1-{3-[(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-5-cianofenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B de la Preparación 2b'' utilizando el compuesto de la etapa precedente y el compuesto de la Etapa B de la Preparación 1b''.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm: 7,40 - 7,76 (m, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,05 - 7,16 (m, 4 H), 6,95 - 7,05 (m, 2 H), 6,82 - 6,90 (m, 2 H), 6,67 (br. s, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,58 - 3,67 (m, 2 H), 2,96 - 3,07 (m, 4 H), 2,70 - 2,81 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,00 (s, 9 H), 0,22 (s, 6 H).

Preparación 21b'': 4-(2-{2-[(5-{[4-(prop-2-en-1-ilo)fenil]amino}pirimidin-2-il)oxi]etoxi}etoxi)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

Etapla A: 5-bromo-2-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]pirimidina

A una disolución de 5-bromo-2-cloropirimidina (3,48 g; 18 mmoles) y de 2-(2-cloroetoxi)-etanol (3,59 g; 28,8 mmoles) en acetonitrilo (50 mL), se añade carbonato de cesio (11,73 g, 36 mmoles), después el conjunto se agita durante 14 horas a 60 °C. Después de enfriar, el medio de reacción se filtra, después el filtrado se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆, 300 K) δ ppm: 8,75 (s, 2 H), 4,41 (m, 2 H), 3,8 (m, 2 H), 3,72 (s, 4 H).

Etapas B: 4-{2-[2-({5-[(4-hidroxifenil)amino]pirimidin-2-il}oxi)etoxi]etoxi}-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (2,81 g; 10 mmoles) y del compuesto de la Preparación 6b' (2,5 g; 10 mmoles) en acetonitrilo (100 mL), se añaden carbonato de cesio (3,9 g, 12 mmoles) y yoduro de potasio (0,35 g; 2,1 mmoles), después el conjunto se agita durante 14 horas a 60 °C. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes.

Una disolución del residuo así obtenido (3,3 g; 6,87 mmoles) y del compuesto de la Etapa B de la Preparación 15b'' (1,44 g; 9,6 mmoles) en tetrahidrofurano (60 mL) se desgasifica con argón durante 10 minutos. Se añade carbonato de cesio (2,91 g; 8,9 mmoles) y cloro(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (180 mg; 0,26 mmoles), después el conjunto se agita a reflujo durante 5 horas, después a 50 °C durante 15 horas. Después de enfriar, el medio de reacción se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆, 300 K) δ ppm: 9.00 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.65 (1H, s), 6.90 (1H, d), 6.89 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.86 (2H, m), 6.68 (2H, m), 4.45 – 4.57 (4H, m), 4.33 (2H, m), 4.16 (2H, m), 3.81 (4H, m), 1.44 (9H, s).

Etapas C: 4-(2-{2-[5-{4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil}amino}pirimidin-2-il)oxi]etoxi}etoxi)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa C de la Preparación 16b'' utilizando el fenol de la etapa B.

RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆, 300 K) δ ppm: 8,29/8,28 (s, 2 H), 7,81 (brs, 1 H), 7,24 (t, 1 H), 6,93 (m, 2 H), 6,9 (m, 1 H), 6,88 (m, 1 H), 6,86 (m, 2 H), 6,03 (m, 1 H), 5,37/5,24 (m+m, 2 H), 4,57/4,55 (brs, 2 H), 4,48/4,45 (brs, 2 H), 4,38-3,78 (m, 8 H), 1,44 (s, 9 H).

Preparación 22b'': 5-(2-{2-[(5-{[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]amino}pirimidin-2-il)oxi]etoxi}etoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 21b'' reemplazando en la Etapa B el compuesto de la Preparación 6b' por el compuesto de la Preparación 3b'.

RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 8,29 (s, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 6,94 (m, 2 H), 6,86 (m, 2 H), 6,8 (d, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,02 (m, 1 H), 5,37/5,23 (m+m, 2 H), 4,49 (m, 2 H), 4,45 (br., 2 H), 4,36 (m, 2 H), 4,1 (m, 2 H), 3,81 (m, 2 H), 3,81 (m, 2 H), 3,51 (t, 2 H), 2,61 (t, 2 H), 1,4 (s, 9 H).

Preparación 23b'': 5-({6-[(5-{[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]amino}pirimidin-2-il)oxi]hexil}oxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 22b'' reemplazando en la Etapa A 2-(2-cloroetoxi)-etanol por 6-clorohexanol.

Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₃H₄₂N₄O₅

[M+H]⁺ calculado 575,32,

[M+H]⁺ medido 575,4.

Preparación 24b'': 5-({5-[(5-{[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]amino}pirimidin-2-il)oxi]pentil}oxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 22b'' reemplazando en la Etapa A 2-(2-cloroetoxi)-etanol por 6-cloropentanol.

RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 8,29 (s, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 6,93 (m, 2 H), 6,86 (m, 2 H), 6,79 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 6,03 (m, 1 H), 5,38/5,24 (m, 2 H), 4,49 (dt, 2 H), 4,45 (br., 2 H), 4,24 (t, 2 H), 3,98 (t, 2 H), 3,53 (t, 2 H), 2,61 (t, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,41 (s, 3 H).

Preparación 25b'': 5-{4-[(5-{[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]amino}pirimidin-2-il)oxi]butoxi}-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 22b'' reemplazando en la Etapa A 2-(2-cloroetoxi)-etanol por 6-clorobutanol.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,29 (s, 2 H), 7,8 (s, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 6,93 (d, 2 H), 6,86 (d, 2 H), 6,8 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 6,07-5,98 (m, 1 H), 5,4-5,21 (m, 2 H), 4,48 (dt, 2 H), 4,45 (br, 2 H), 4,28 (t, 2 H), 4,02 (t, 2 H), 3,53 (t, 2 H), 2,62 (t, 2 H), 1,87 (br, 4 H), 1,4 (s, 9 H).

Preparación 26b'': 3-[(2-{2-[(5-{[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]amino}pirimidin-2-il)oxi]etoxi}etoxi)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Etapa A: 3-[(2-{2-(benciloxi)etoxi}etoxi)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,54 g; 35 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida a 0 °C, se añade hidruro de sodio al 60 % en aceite (1,6 g; 40,2 mmoles). El conjunto se agita entonces durante 60 minutos. Después de volver a temperatura ambiente, se añade una disolución de 2-(2-benciloxietoxi)etil-4-metilbencenosulfonato (12,26 g, 35 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL). El conjunto se agita entonces durante 60 minutos, después se hidroliza lentamente. Después de extraer con diclorometano, las fases orgánicas se evaporan y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,36-7,29 (m, 4 H), 7,27 (m, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4-3,77/2,7-2,36 (br, 2 H), 3,75/2,74 (br+td, 2 H), 3,59-3,44 (m, 8 H), 3,27/3,21 (dd, 2 H), 1,66/1,11 (br, 2 H), 1,62 (br, 1 H), 1,55/1,29 (m, 2 H), 1,37 (s, 9 H).

Etapa B: 3-[(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (11,0 g; 27,95 mmoles) en etanol (85 mL) se añade paladio sobre carbón (10 % másico). El conjunto se hidrogena durante 10 horas a temperatura ambiente bajo 4 bares. El medio de reacción se filtra, después se

concentra a sequedad para obtener el producto del título.

RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d6) δ ppm 4,45 (t, 1 H), 3,87/2,57 (brm+brs, 2 H), 3,74/2,78 (m+m, 2 H), 3,56-3,46 (m, 4 H), 3,49 (m, 2 H), 3,43 (t, 2 H), 3,28/3,23 (dd+dd, 2 H), 1,68/1,15 (m+m, 2 H), 1,64 (m, 1 H), 1,58/1,32 (m+m, 2 H), 1,39 (s, 9 H).

Etapá C: 3-[(2-{2-[(5-bromopirimidin-2-il)oxi]etoxi}etoxi)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (8,34 g, 27,5 mmoles) y de 5-bromo-2-cloropirimidina (5,31 g; 27 mmoles) en acetonitrilo (160 mL), se añade carbonato de cesio (17,9 g, 55 mmoles), después el conjunto se agita durante 7 horas a 85 °C. Después de enfriar, el medio de reacción se filtra, después el filtrado se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d6) δ ppm 8,75 (s, 2 H), 4,4 (m, 2 H), 4,04-2,27 (brm, 4 H), 3,75 (m, 2 H), 3,57 (t, 2 H), 3,49/3,47 (m+m, 2 H), 3,25/3,2 (dd+dd, 2 H), 1,64/1,1 (m+m, 2 H), 1,6 (m, 1 H), 1,55/1,29 (m+m, 2 H), 1,37 (s, 9 H).

Etapá D: 3-[(2-{2-[(5-{[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]amino}pirimidin-2-il)oxi]etoxi}etoxi)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B de la Preparación 2b'' utilizando el compuesto de la etapa precedente y el compuesto obtenido en la Etapa B de la Preparación 15b''.

RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d6) δ ppm 8,29 (s, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 6,94 (m, 2 H), 6,86 (m, 2 H), 4,33 (m, 2 H), 4-3,73/2,71-2,34 (br+br., 2 H), 3,73/2,74 (br+m, 2 H), 3,73 (m, 2 H), 3,58 (t, 2 H), 3,49 (m, 2 H), 3,27/3,21 (dd+dd, 2 H), 1,66/1,1 (brd+br., 2 H), 1,62 (br., 1 H), 1,55/1,29 (m+m, 2 H), 1,37 (s, 9 H).

Preparación 27b'': 4-[(2-{2-[(5-{[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]amino}pirimidin-2-il)oxi]etoxi}etoxi)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 26b'' reemplazando en la Etapa A 3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo por 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,29 (s, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 6,94 (m, 2 H), 6,86 (m, 2 H), 6,03 (m, 1 H), 5,38/5,24 (m+m, 2 H), 4,49 (m, 2 H), 4,32 (m, 2 H), 3,91/2,67 (br+br., 4 H), 3,73 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,49 (m, 2 H), 3,23 (d, 2 H), 1,67 (m, 1 H), 1,61/0,98 (brd+qd, 4 H), 1,37 (s, 9 H).

Preparación 28b'': 5-[2-(metil{2-[(5-{[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]amino}pirimidin-2-il)oxi]etil}amino)etoxi]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

Etapa A: 2-{[2-(benciloxi)etil](metil)amino}etanol

A una disolución de 2-cloroetoximetilbenceno (4,6 mL; 30 mmoles) y de 2-(metilamino)etanol (3,1 mL; 39 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (40 mL), se añade yoduro de potasio (1,0 g, 6 mmoles), después se añade trietilamina (5,4 mL; 39 mmoles). El conjunto se agita a 120 °C durante toda la noche. Después de filtrar el precipitado, el filtrado se concentra a sequedad, después se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,38-7,24 (m, 5 H), 4,46 (s, 2 H), 4,34 (brt, 1 H), 3,51 (t, 2 H), 3,45 (brt, 2 H), 2,58 (t, 2 H), 2,45 (t, 2 H), 2,21 (s, 3 H).

Etapa B: 5-(2-{[2-(benciloxi)etil](metil)amino}etoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (6,28 g, 30 mmoles) y del compuesto obtenido en la Preparación 3b' (4,99 g, 20 mmoles) en tetrahydrofurano (150 mL), se añaden, bajo atmósfera de nitrógeno, trifenilfosfina (7,87 g, 30 mmoles) a 0 °C, después, gota a gota, una disolución de azodicarboxilato de dietilo al 40 % en tolueno (14 mL, 30 mmoles). Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla se agita durante 1 hora. Después de evaporar los disolventes, el residuo se recoge 2 veces en diisopropiléter, después se purifica por cromatografía en RP-18 utilizando acetonitrilo, agua y carbonato de amonio como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,35-7,24 (m, 5 H), 7,11 (t, 1 H), 6,79 (dd, 1 H), 6,72 (dd, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,02 (t, 2 H), 3,53 (t, 2 H), 3,51 (t, 2 H), 2,7 (t, 2 H), 2,65 (t, 2 H), 2,6 (t, 2 H), 2,3 (s, 3 H), 1,41 (s, 9 H).

Etapas C: 5-{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]etoxi}-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (3,88 g; 8,8 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL) y etanol (80 mL), se añaden ácido clorhídrico 4 M en dioxano (2,4 mL), después paladio sobre carbón (570 mg). La mezcla se hidrogena a temperatura ambiente bajo 4 bares durante 15 horas. Después de filtrar y de evaporar, el residuo se disuelve en agua, después se añade una disolución acuosa de sosa 2 M hasta conseguir un pH=12. Después de extraer con acetato de etilo y de evaporar los disolventes, se obtiene el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,12 (t, 1 H), 6,8 (dd, 1 H), 6,73 (dd, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4,34 (t, 1 H), 4,03 (t, 2 H), 3,53 (t, 2 H), 3,47 (t, 2 H), 2,77 (t, 2 H), 2,62 (t, 2 H), 2,51 (t, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H)

Etapas D: 5-{2-[(2-[(5-bromopirimidin-2-il)oxi]etil)(metil)amino]etoxi}-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B de la Preparación 28b'' utilizando el compuesto de la etapa precedente y 5-bromopirimidin-2-ol.

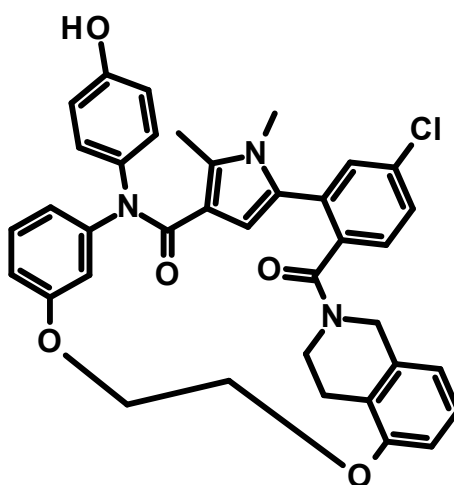
RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,72 (s, 1 H), 7,11 (t, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4,38 (t, 2 H), 4,03 (t, 2 H), 3,49 (t, 2 H), 2,84 (t, 2 H), 2,83 (t, 2 H), 2,57 (t, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 1,41 (s, 9 H)

Etapas E: 5-{2-(metil{2-[(5-{[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]amino}pirimidin-2-il)oxi]etil}amino)etoxi}-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa D de la Preparación 26b'' utilizando el compuesto de la etapa precedente.

RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8,28 (s, 2 H), 7,8 (s, 1 H), 7,11 (t, 1 H), 6,93 (m, 2 H), 6,85 (m, 2 H), 6,8 (dd, 1 H), 6,72 (dd, 1 H), 6,03 (m, 1 H), 5,38/5,24 (dq, 2 H), 4,49 (dt, 2 H), 4,44 (brs, 2 H), 4,32 (t, 2 H), 4,04 (t, 2 H), 3,5 (t, 2 H), 2,84 (t, 2 H), 2,83 (t, 2 H), 2,59 (t, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 1,4 (s, 9 H).

Ejemplo 1: 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-20,23-dioxa-1,10,14-triazahehexaciclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]tetratriaconta-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-undecaeno-2,13-diona



EtapA A: 5-(5-cloro-2-{[5-(prop-2-en-1-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una disolución del compuesto resultante de la Preparación 1a (9,5 g; 29,5 mmoles) en diclorometano (110 mL), se añaden sucesivamente el compuesto obtenido en la Preparación 1a' (7,32 g; 32,4 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (4,78 g; 35,4 mmoles), hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (6,1 g; 35,4 mmoles) y trietilamina (20,6 mL; 147,5 mmoles). El conjunto se agita entonces durante una noche a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye con una mezcla de diclorometano y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,54/7,45 (2m, 3 H), 7,12/7 (2t, 1 H), 6,75/6,45 (2d, 1 H), 6,75/6,65 (2d, 1 H), 6,35/6,25 (2s, 1 H), 6,05 (m, 1 H), 5,4 (m, 1 H), 5,25 (m, 1 H), 4,55-3,95/2,95 (m, 8 H), 3,45/3,21 (2s, 3 H), 2,6-2,2 (m, 2 H), 2,49/2,05 (2s, 3 H), 1,22 (t, 3 H).

IR: ν: >C=O: 1.695 cm⁻¹.

Etapa B: ácido 5-(5-cloro-2-{{5-(prop-2-en-1-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il}carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (10,8 g; 21,9 mmoles) en metanol (100 mL), se añade litina (1,8 g; 43,8 mmoles) en disolución en 50 mL de agua. El conjunto se agita entonces a 90 °C durante 48 horas. El medio de reacción se concentra para eliminar el metanol, después se acidifica a pH=4 por la adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y, finalmente, se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en forma de un polvo y se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 11,55 (br. s, 1 H), 7,52/7,45 (m, 3 H), 7,12/7 (2t, 1 H), 6,78/6,7/6,48 (3d, 2 H), 6,32/6,25 (2s, 1 H), 6,05 (m, 1 H), 5,4 (m, 1 H), 5,25 (m, 1 H), 4,8-3 (m, 6 H), 3,45/3,2 (2s, 3 H), 2,5 (m, 2 H), 2,5/2,05 (2s, 3 H).

Etapa C: N-(4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-N-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-5-(5-cloro-2-{{5-(prop-2-en-1-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il}carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (1 g; 2,15 mmoles) en dicloroetano (20 mL), se añade 1-cloro-N,N,2-trimetil-prop-1-en-1-amina (0,31 mL; 2,4 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añade el compuesto de la Preparación 1a'' (1,6 g; 4,3 mmoles). El conjunto se agita a 80 °C durante 24 horas. El medio de reacción se diluye en una mezcla de diclorometano y de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Después de extraer la fase acuosa con diclorometano, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía

en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,5-7,25 (m, 3 H), 7,2 (m, 2 H), 6,95/6,65 (m, 4 H), 6,85-6,6 (m, 5 H), 6,05 (m, 1 H), 5,4/5,25 (m, 2 H), 5,35-5,2 (m, 1 H), 4,8-3,9 (m, 2 H), 4,5 (m, 2 H), 4,15 (m, 2 H), 3,85 (m, 2 H), 3,3-2,9 (m, 2 H), 3,3-3,2 (m, 3 H), 2,8-2,5 (m, 2 H), 2,35-2,2 (m, 3 H), 0,85 (m, 9 H), 0,1 (m, 6 H).

Etapla D: N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-N-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-5-{5-cloro-2-[(5-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il)carbonil]fenil}-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa C (1,3 g; 1,57 mmoles) en una mezcla de diclorometano (6 mL) y de metanol (3 mL), se añade ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (0,49 g; 3,15 mmoles). El medio de reacción se desgasifica por burbujeo de argón durante 10 minutos y se añade tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (0,09 g; 0,07 mmoles). El conjunto se calienta a 40 °C durante 19 horas. Después de concentrar el metanol, el medio de reacción se diluye en una mezcla de acetato de etilo y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 9,45 (m, 1 H), 7,5-7,25 (m, 3 H), 7,2 (m, 1 H), 7-6,95 (m, 1 H), 6,8-6,6 (m, 2 H), 6,8-6,6 (m, 3 H), 6,75-6,6 (m, 4 H), 5,4-5,2 (m, 1 H), 4,8-4,1 (m, 2 H), 4,15 (m, 2 H), 3,9 (m, 2 H), 3,85 (m, 2 H), 3,3-3,2 (m, 3 H), 2,9-2,5 (m, 2 H), 2,35-2,2 (m, 3 H), 0,85 (m, 9 H), 0,1 (m, 6 H).

IR: v: -OH: 3.260 cm⁻¹; >C=O: 1.624 cm⁻¹.

Etapla E: N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-{5-cloro-2-[(5-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il)carbonil]fenil}-N-[3-(2-yodoetoxi)fenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa D (0,88 g; 1,17 mmoles) en acetona (15 mL), se añade yoduro de sodio (0,35 g; 2,34 mmoles). El medio de reacción se agita a 80 °C durante 24 horas. Después de filtrar éste, el filtrado se concentra. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de acetato de etilo y de agua. Después de extraer la fase acuosa con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo obtenido se aplica directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa F: 14-(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-6-cloro-10,11-dimetil-20,23-dioxa-1,10,14-triazahexaciclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]tetratríaconta-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-undecaeno-2,13-diona

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa E (0,98 g; 1,12 mmoles) en acetonitrilo (112 mL), se añade, en tres partes con un intervalo de una hora y a temperatura ambiente, carbonato de cesio (0,36 g; 1,12 mmoles). El medio de reacción se calienta entonces a 50 °C durante 4 horas, después se concentra. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de diclorometano y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El residuo obtenido se aplica directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa G: 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-20,23-dioxa-1,10,14-triazahexaciclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]tetratríaconta-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-undecaeno-2,13-diona

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa F (0,5 g; 0,67 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL), se añade una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano 1 N (1 mL; 1,01 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El medio de reacción se diluye entonces en una mezcla de diclorometano y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol amoniacal como eluyentes, seguido de una cromatografía en

columna quiral IC utilizando acetonitrilo, isopropanol y dietilamina. El sólido así obtenido se disuelve en una mezcla de agua / acetonitrilo, se filtra, después se liofiliza.

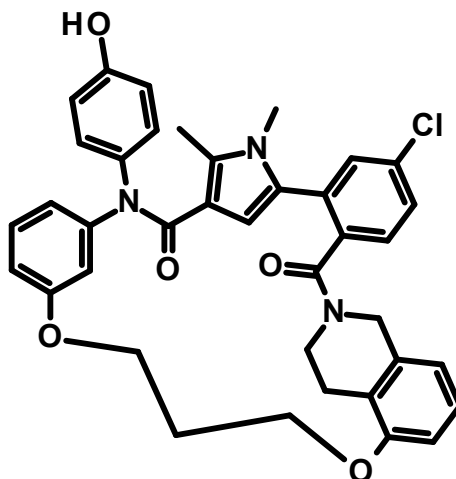
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{37}H_{32}ClN_3O_5$

[M+H]⁺ calculado 634,2103,

[M+H]⁺ medido 634,2102.

Ejemplo 2: 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-20,24-dioxa-1,10,14-triazahexaciclo[27.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~25,30~]pentatriaconta-3,5,7,9(35),11,15(34),16,18,25,27,29-undecaeno-2,13-diona



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1a y el compuesto de la Preparación 1a' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 2a'' en la Etapa C.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 70,42 : 69,92; %H = 5,29 : 5,00; %N = 6,48 : 6,48.

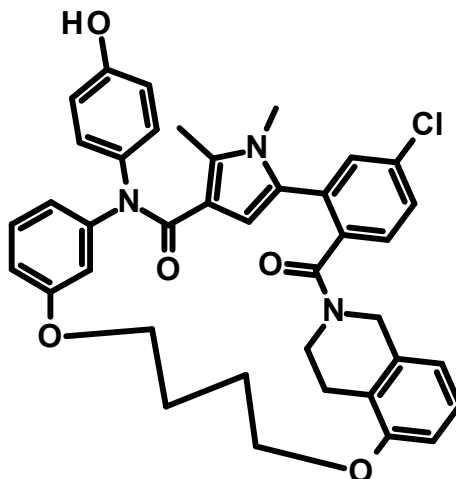
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{38}H_{34}ClN_3O_5$

[M+H]⁺ calculado 648,2259,

[M+H]⁺ medido 648,2260.

Ejemplo 3: 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-20,25-dioxa-1,10,14-triazahexaciclo[28.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~26,31~]hexatriaconta-3,5,7,9(36),11,15(35),16,18,26,28,30-undecaeno-2,13-diona



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

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 70,74 : 70,22; %H = 5,48 : 5,37; %N = 6,35 : 6,27.

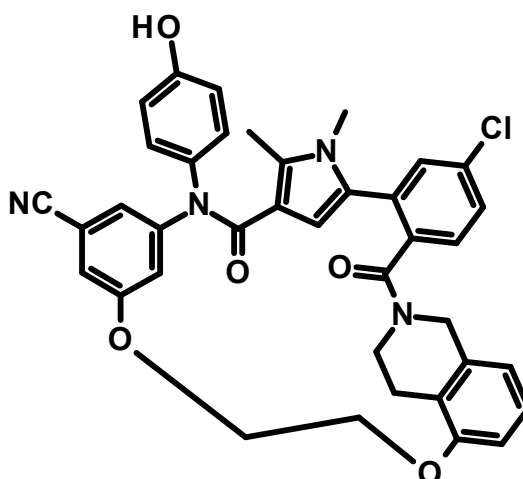
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₉H₃₆ClN₃O₅

[M+H]⁺ calculado 662,2416,

[M+H]⁺ medido 662,2422.

Ejemplo 4: 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-2,13-dioxo-20,23-dioxa-1,10,14-triazahexaciclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]tetratriaconta-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-undecaeno-17-carbonitrilo



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1a y el compuesto de la Preparación 1a' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 4a'' en la Etapa C.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 69,24 : 68,29; %H = 4,74 : 4,68; %N = 8,50 : 8,70 ; %Cl = 5,38 : 5,33.

Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{38}H_{31}ClN_4O_5$

[M+H]⁺ calculado 659,2057,

[M+H]⁺ medido 659,2056.

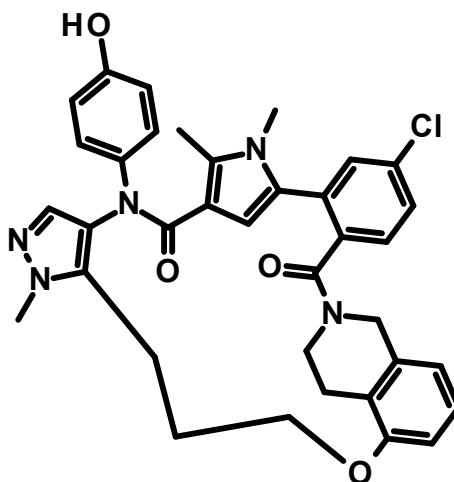
Ejemplo 5: 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-2,13-dioxo-20,24-dioxa-1,10,14-triazahehexaciclo[27.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~25,30~]pentatriaconta-3,5,7,9(35),11,15(34),16,18,25,27,29-undecaeno-17-carbonitrilo

Masa alta resolución (ESI+):

[M+H]⁺ calculado 673,2212,

[M+H]⁺ medido 673,2211.

Ejemplo 6: 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-4,16,17,23,24,25-hexahidro-1H,14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[b,h]pirazolo[4,3-p][1,6,11,15]oxatriazacicloicosina-5,14(8H)-diona



EtapA A: N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-(5-cloro-2-{[5-(prop-2-en-1-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-[5-(3-cloropropil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B del Ejemplo 1 (0,75 g; 1,6 mmoles) en dicloroetano (40 mL), se añade cloruro de oxalilo (0,28 mL; 3,2 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentra. El residuo se recoge en dicloroetano, después se concentra, efectuándose esta operación dos veces. El residuo final se recoge en dicloroetano (20 mL), después se añade a una disolución del compuesto de la Preparación 6a'' (0,61 g; 1,6 mmoles) y de piridina (0,4 mL; 4,8 mmoles) en dicloroetano (10 mL). El conjunto se agita a 110 °C durante 16 horas. El medio de reacción se concentra, después el residuo se recoge en una mezcla de diclorometano y de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Después de extraer la fase acuosa con diclorometano, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,5-7,25 (m, 3 H), 7,2-7,1 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,15-6,93 (m, 2 H), 6,82-6,7 (m, 2 H), 6,8 (m, 1 H), 6,62-6,5 (m, 1 H), 6,08 (m, 1 H), 5,5-5,2 (m, 2 H), 5,38-5,2 (m, 1 H), 4,75-2,9 (m, 2 H), 4,55 (m, 2 H), 4,25-3,9 (m, 2 H), 3,73 (m, 3 H), 3,55 (m, 2 H), 3,3-3,15 (m, 3 H), 2,7-2,3 (m, 2 H), 2,6 (m, 2 H), 2,3-2,15 (m, 3 H), 1,6 (m, 2 H), 0,8 (m, 9 H), 0,1 (m, 6 H).

EtapA B: 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-4,16,17,23,24,25-hexahidro-1H,14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[b,h]pirazolo[4,3-p][1,6,11,15] oxatriazacicloicosina-5,14(8H)-diona

El compuesto del título se obtiene según los procedimientos descritos en las Etapas D, E, F y G del Ejemplo 1, utilizando el compuesto de la etapa precedente como producto de partida.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 67,97 : 68,05; %H = 5,39 : 5,25; %N = 11,01 : 10,77.

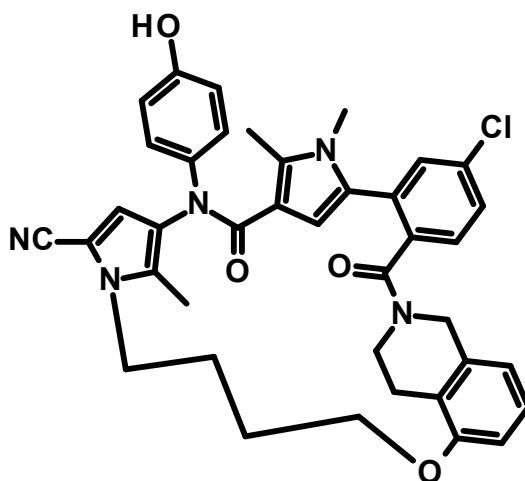
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{36}H_{34}ClN_5O_4$

[M+H]⁺ calculado 636,2372,

[M+H]⁺ medido 636,2369.

Ejemplo 7: 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11,33-trimetil-2,13-dioxo-23-oxa-1,10,14,18-tetraazahexaciclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,18~.0~3,8~.0~24,29~]tetratriaconta-3,5,7,9(34),11,15(33),16,24,26,28-decaeno-17-carbonitrilo



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6 utilizando el ácido obtenido en la Etapa B del Ejemplo 1 y la amina de la Preparación 7a''.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 69,48 : 69,01; %H = 5,38 : 5,34; %N = 10,39 : 10,19.

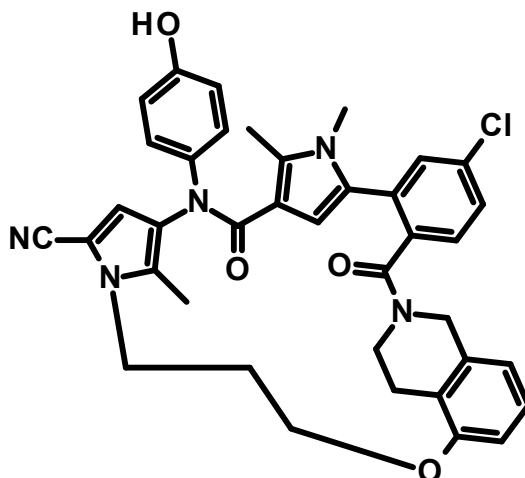
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{39}H_{36}ClN_5O_4$

[M+H]⁺ calculado 674,2529,

[M+H]⁺ medido 674,2515.

Ejemplo 8: 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11,32-trimetil-2,13-dioxo-22-oxa-1,10,14,18-tetraazahexaciclo[25.3.1.1~9,12~.1~15,18~.0~3,8~.0~23,28~]tritriaconta-3,5,7,9(33),11,15(32),16,23,25,27-decaeno-17-carbonitrilo



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6 utilizando el ácido obtenido en la Etapa B del Ejemplo 1 y la amina de la Preparación 8a''.

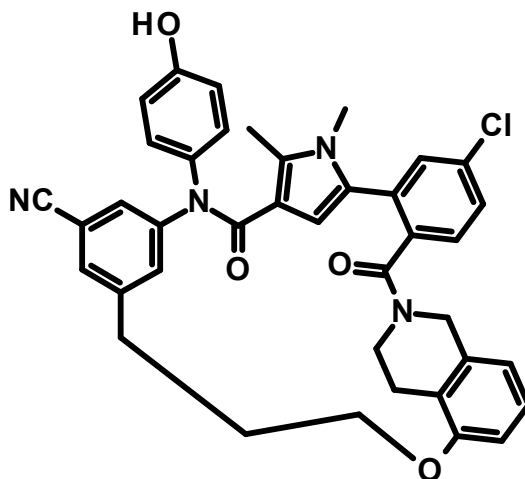
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{38}H_{34}ClN_5O_4$

[M+H]⁺ calculado 660,2372,

[M+H]⁺ medido 660,2377.

Ejemplo 9: 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-2,13-dioxo-23-oxa-1,10,14-triazahexaciclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]tetratriaconta-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-undecaeno-17-carbonitrilo



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6 utilizando el ácido obtenido en la Etapa B del Ejemplo 1 y la amina de la Preparación 9a''.

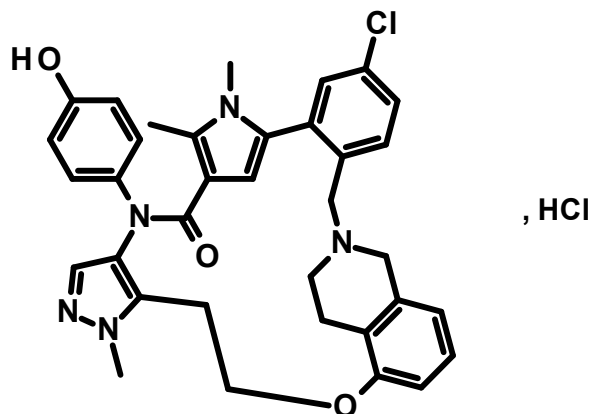
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{39}H_{33}ClN_4O_4$

[M+H]⁺ calculado 657,2263,

[M+H]⁺ medido 657,2267.

Ejemplo 10: Hidrocloruro de 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-1,4,16,17,23,24-hexahidro-14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[l,r]pirazolo[3,4-d][1,6,10,15]oxatriazaciclonoicadecin-5(8H)-ona



Etapa A: 5-(5-cloro-2-[[5-(prop-2-en-1-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il]metil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una disolución del compuesto resultante de la Etapa B de la Preparación 1a (2 g; 6,54 mmoles) en diclorometano (25 mL), se añaden sucesivamente el compuesto obtenido en la Preparación 1a' (1,5 g; 6,54 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,2 g; 10 mmoles). El conjunto se agita entonces durante una noche a temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte sobre una mezcla de agua y de cloruro de amonio. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y etanol amoniacal como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 7,6 (d, 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 6,03 (m, 1 H), 5,38 (m, 1 H), 5,23

(m, 1 H), 4,54 (m, 2 H), 4,16 (cuad, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 3,4 (s, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 2,64 (m, 2 H), 2,56 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H).

IR: v: >C=O: 1.692 cm⁻¹; >C-O-C<: 1.063 cm⁻¹

Etapas B: ácido 5-(5-cloro-2-{[5-(prop-2-en-1-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il]metil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (2,1 g; 4,4 mmoles) en dioxano (12 mL), se añade una disolución acuosa de litina 1 N (13 mL; 13,1 mmoles). El conjunto se agita bajo microondas (300 W) a 120 °C durante 4,5 horas. El medio de reacción se vierte sobre una mezcla de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y de hielo. El producto se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran para suministrar sin más purificación el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,61 (d, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,27 (br. s, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 6,04 (m, 1 H), 5,39 (d, 1 H), 5,23 (d, 1 H), 4,53 (m, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 3,2 (s, 3 H), 2,63 (m, 2 H), 2,55 (m, 2 H), 2,5 (s, 3 H).

IR: v: -OH: 3.300-2.200 cm⁻¹; >C=O: 1.661 cm⁻¹; >C-O-C<: 1.258 cm⁻¹.

Etapas C: N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-(5-cloro-2-{[5-(prop-2-en-1-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il]metil}fenil)-1,2-dimetil-N-{1-metil-5-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (2 g; 4,43 mmoles) en dicloroetano (50 mL), se añade 1-cloro-N,N,2-trimetil-prop-1-en-1-amina (0,59 mL; 4,87 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añade el compuesto de la Preparación 10a'' (3,2 g; 7,4 mmoles) y piridina (1,8 mL; 22,1 mmoles). El conjunto se agita a 80 °C durante 24 horas. El medio de reacción se vierte sobre una mezcla de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo. Después de extraer la fase acuosa con diclorometano, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica

por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano e isopropanol como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,45 (d, 1 H), 7,3 (dd, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 6,97 (t, 1 H), 6,9/6,6 (ab, 4 H), 6,5 (d, 1 H), 5,95 (m, 1 H), 5,3 (s, 1 H), 5,3/5,15 (m, 2 H), 4,48 (m, 2 H), 4,3 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,5-3,25 (m, 6 H), 3,2-3,1 (m, 4 H), 3,08 (s, 3 H), 2,8-2,5 (m, 2 H), 2,5 (m, 2 H), 2,3 (s, 3 H), 1,6-1,2 (m, 6 H), 0,87-0,8 (s, 9 H), 0,1-0 (s, 6 H).

Etapas D: N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-{5-cloro-2-[(5-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il)metil]fenil}-N-[5-(2-hidroxietil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene en dos etapas. El compuesto de la Etapa C se somete previamente a una reacción de desprotección según el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1 y se aplica en la siguiente etapa.

A una disolución del producto así obtenido (430 mg; 0,52 mmoles) en metanol (15 mL), se añade *para*-toluenosulfonato de piridina (140 mg; 0,52 mmoles). El medio de reacción se agita a 80 °C durante una noche, después se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 9,2 (s, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,94-6,6 (m, 4 H), 6,8 (t, 1 H), 6,5 (d, 1 H), 6,35 (d, 1 H), 5,7-5,3 (s, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,3 (m, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,6 (m, 2 H), 2,5 (m, 2 H), 2,48 (m, 2 H), 2,3 (s, 3 H), 0,8 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H).

Etapas E: Hidrocloruro de 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-1,4,16,17,23,24-hexahidro-14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[l,r]pirazolo[3,4-d][1,6,10,15]oxatriazaciclónonadecin-5(8H)-ona

Una disolución del compuesto obtenido en la Etapa D (250 mg; 0,34 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (80 mL) y de tolueno (80 mL) se desgasifica con argón durante 10 minutos. Se le añade tri-*n*-butilfosforano de cianometileno (0,18 mL; 0,75 mmoles),

después el conjunto se sella y se agita a 110 °C durante 48 horas. El medio de reacción se concentra, después se diluye en una mezcla de acetato de etilo y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano amoniacal como eluyente, después se aplica en la siguiente etapa.

A una disolución del producto obtenido en metanol (5 mL), se añade una disolución de potasa en metanol 1 M (0,34 mL; 0,34 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después se vierte sobre una mezcla de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de hielo. Después de extraer la fase acuosa con diclorometano, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y etanol amoniacal como eluyentes. El sólido así obtenido se disuelve en una mezcla de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y de acetonitrilo, se filtra, después se liofiliza para obtener el producto del título.

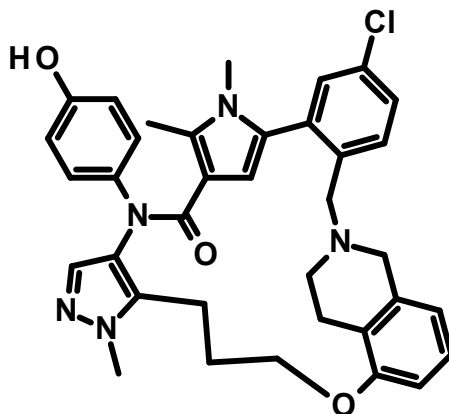
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{35}H_{34}ClN_5O_3 \cdot HCl$

[M+H]⁺ calculado 608,2423,

[M+H]⁺ medido 608,2425.

Ejemplo 11: 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-4,16,17,23,24,25-hexahidro-1H,14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[b,h]pirazolo[4,3-p][1,6,11,15]oxatriazacicloicosin-5(8H)-ona



Etapa A: N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-(5-cloro-2-{[5-(prop-2-en-1-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il]metil}fenil)-N-[5-(3-cloropropil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 6, utilizando el ácido de la Etapa B del Ejemplo 10 y la amina de la Preparación 6a''.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,53 (d, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,1 (d, 1 H), 7,05 (t, 1 H), 6,99 (d, 2 H), 6,75 (d, 1 H), 6,69 (d, 2 H), 6,59 (d, 1 H), 6,04 (m, 1 H), 5,4/5,24 (m+m, 1+1 H), 5,4 (s, 1 H), 4,55 (d, 2 H), 3,7 (s, 3 H), 3,59 (t, 2 H), 3,34 (s, 2 H), 3,22 (br. s, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 2,63 (m, 2 H), 2,62 (m, 2 H), 2,5 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 1,73 (m, 2 H), 0,87 (s, 9 H), 0,08 (s, 6 H).

Etapa B: N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-{5-cloro-2-[(5-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il)metil]fenil}-N-[5-(3-cloropropil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm 7,55 (d, 1 H), 7,4 (dd, 1 H), 7,3 (s, 1 H), 7,1 (d, 1 H), 7 (d, 2 H), 6,9 (t, 1 H), 6,7 (d, 2 H), 6,6 (d, 1 H), 6,4 (d, 1 H), 5,4 (s, 1 H), 3,7 (s, 3 H), 3,6 (t, 2 H), 3,3 (s, 2 H), 3,2 (br. s, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 2,6 (m, 2 H), 2,55 (m, 2 H), 2,5 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 1,7 (quint, 2 H), 0,85 (s, 9 H), 0,1 (s, 6 H).

IR: v: -OH: 3.500-2.500 cm⁻¹; >C=O: 1.635 y 1.622 cm⁻¹.

Etapa C: N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-{5-cloro-2-[(5-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il)metil]fenil}-N-[5-(3-yodopropil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente. El residuo obtenido se aplica directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa D: 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-4,16,17,23,24,25-hexahidro-1H,14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[b,h]pirazolo[4,3-p][1,6,11,15]oxatriazacicloicosin-5(8H)-ona

A una disolución del producto obtenido en acetonitrilo (2 mL), se añade una disolución de ácido trifluoroacético (1 mL) en agua (0,5 mL). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, después se concentra a sequedad. El residuo obtenido se recoge en acetonitrilo, después se añade, gota a gota, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta pH=7. El medio se concentra a sequedad, después se recoge en etanol y se filtra. El filtrado se concentra, después el residuo obtenido se purifica por cromatografía en fase Oasis® utilizando acetonitrilo y agua como eluyentes antes de liofilizarlo para obtener el producto del título.

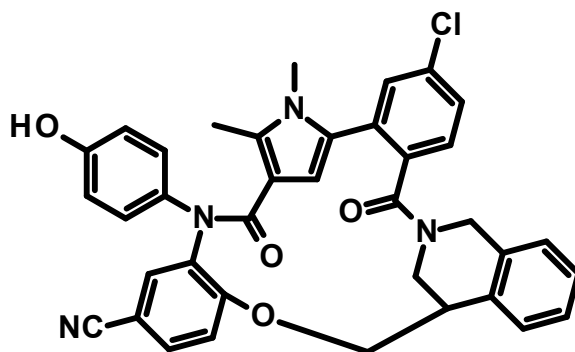
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{38}H_{30}ClN_4O_8P \cdot 2 Na$

[M+H]⁺ calculado 783,1358,

[M+H]⁺ medido 783,1361.

Ejemplo 13: 12-cloro-5-(4-hidroxifenil)-8,9-dimetil-6,15-dioxo-6,9,22,23-tetrahidro-5H,15H,17H-16,22-metano-7,10-(meteno)tribenzo[b,j,o][1,4,8,13]oxatriazaciclooctadecina-3-carbonitrilo



Etapas A: 5-(2-{[4-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il}carbonil]-5-clorofenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una disolución de la Preparación 2a' (2,95 g; 18,1 mmoles) en diclorometano (30 mL), se añaden imidazol (3,08 g; 45,25 mmoles), 4-(dimetil)-amino-piridina (0,11 g; 0,9 mmoles) y cloro-*terc*-butil-dimetilsilano (3,28 g; 21,72 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de hidrolizar, la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como

eluyentes, después se aplica en la siguiente etapa sin purificación.

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1, utilizando el residuo intermedio anterior y el ácido de la Preparación 1a.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7,6-7,35 (m, 3 H), 7,2-6,85 (m, 4 H), 6,45-5,9 (4s, 1 H), 5,05-2,7 (m, 4 H), 4,1/3,95 (2m, 2 H), 3,85-3,2 (m, 2 H), 3,45/3,3 (2s, 3 H), 2,9/2,6 (2m, 1 H), 2,45/2,35/2,2 (3s, 3 H), 1,2/1,05 (2m, 3 H), 0,85/0,7 (2br. s, 9 H), 0,05-0 (3br. s, 6 H)

IR: v: >C=O: 1.697 y 1.634 cm⁻¹.

Etapa B: ácido 5-(5-cloro-2-{[4-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1 utilizando el éster obtenido en la etapa precedente.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7,6-7,4 (m, 3 H), 7,2-7 (m, 4 H), 6,5-6,2 (4br. s, 1 H), 5,05/4,3-3,95 (5m, 2 H), 4,3-2,8 (6m, 2 H), 3,75-2,8 (m, 2 H), 3,47/3,3 (2s, 3 H), 2,85/2,6 (3m, 1 H), 2,5/2,35/2,25 (3s, 3 H).

IR: v: >C=O: 1.662 y 1.613 cm⁻¹.

Etapa C: ácido 5-(2-{[4-(tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il]carbonil}-5-clorofenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (3,65 g; 8,32 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se añaden cloro-*tert*-butil-dimetilsilano (3 g; 20 mmoles) y 4-(dimetil)-amino-piridina (0,11 g; 0,9 mmoles), después el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añade entonces 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-*a*]azepina (1,65 mL; 10,8 mmoles), gota a gota a 0 °C. El medio de reacción se agita a fase 70 °C durante 24 horas. Después de añadir una disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 N (10 mL), se deja el medio de reacción con agitación durante 3 horas. El medio de reacción se diluye en una mezcla de agua y de acetato de etilo. Después de extraer con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice

utilizando diclorometano, metanol y ácido acético como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7,5-7,1 (m, 7 H), 6,3 (m, 1 H), 3,6-3,4 (m, 2 H), 3,5 (m, 4 H), 3,4 (m, 3 H), 3 (s, 1 H), 2,5-2,3 (m, 3 H), 0,9 (s, 9 H), 0,1 (s, 6 H).

***Etapas D:* 5-(2-{[4-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il]carbonil}-5-clorofenil)-N-(5-ciano-2-fluorofenil)-1,2-dimetil-N-[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 6 utilizando el ácido obtenido en la etapa precedente y la amina de la Preparación 11a''. El residuo obtenido se aplica directamente en la siguiente etapa sin purificación.

***Etapas E:* 5-(5-cloro-2-{[4-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolein-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(5-ciano-2-fluorofenil)-1,2-dimetil-N-[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1, utilizando el compuesto resultante de la etapa precedente. El residuo obtenido se aplica directamente en la siguiente etapa sin purificación.

***Etapas F:* 12-cloro-5-(4-hidroxifenil)-8,9-dimetil-6,15-dioxo-6,9,22,23-tetrahidro-5H,15H,17H-16,22-metano-7,10-(meteno)tribenzo[b,j,o][1,4,8,13]oxatriazaciclooctadecina-3-carbonitrilo**

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa E (40 mg; 0,058 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL), se añade, a 0 °C, hidruro de sodio (4,64 mg; 0,012 mmoles), después la mezcla se agita a 40 °C durante 16 horas. Dos veces más, se añade una cantidad idéntica de hidruro de sodio, después el medio de reacción se agita a 40 °C durante 16 horas antes de diluirlo en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de extraer con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1 utilizando el residuo anterior.

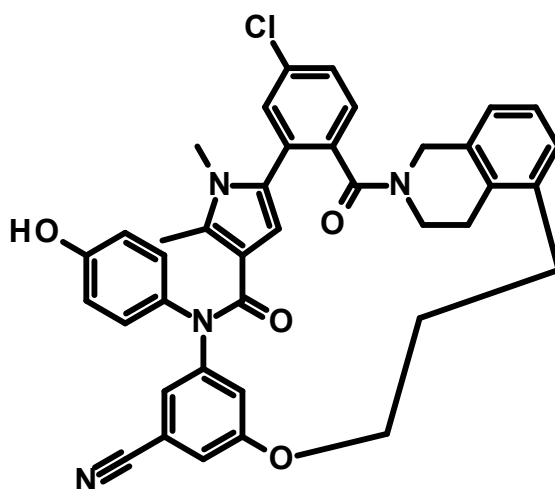
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{37}H_{29}ClN_4O_4$

[M+H]⁺ calculado 629,195,

[M+H]⁺ medido 629,194.

Ejemplo 14: *6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-2,13-dioxo-20-oxa-1,10,14-triazahexaciclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]tetratriaconta-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-undecaeno-17-carbonitrilo*



Etapa A: *5-[3-(3-ciano-5-{[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]amino}fenoxi)propil]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo*

A una disolución del compuesto de la Preparación 1b'' (1 g; 1,63 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0 °C, se añade una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano 1 N (2,45 mL; 2,45 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El medio de reacción se concentra, después se diluye en una mezcla de acetato de etilo y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra.

A una disolución del residuo obtenido en acetonitrilo, se añaden bromuro de alilo (142 µL; 1,63 mmoles), después carbonato de cesio (0,53 g; 1,63 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después durante 2 horas a 60 °C tras la adición de 0,2 equivalentes de bromuro de alilo. El medio de reacción se concentra, después se diluye en una mezcla de acetato de etilo y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre

sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 8,24 (s, 1 H), 7,1 (dd, 1 H), 7,06 (dd, 2 H), 7 (d, 2 H), 6,94 (d, 2 H), 6,77-6,6 (3dd, 3 H), 6,04 (m, 1 H), 5,4/5,26 (2*d, 2 H), 4,54 (d, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 3,96 (t, 2 H), 3,52 (t, 2 H), 2,76-2,64 (m, 4 H), 1,92 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

IR: ν : >NH: 3.340 cm⁻¹; -CN: 2.225 cm⁻¹; >C=O: 1.624 cm⁻¹.

Etapas B: 5-[3-(3-{{5-[2-(terc-butoxicarbonil)-5-clorofenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il}carbonil)[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]amino}-5-cianofenoxi)propil]-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto resultante de la Preparación 1b (0,7 g; 2 mmoles) en diclorometano (20 mL) y *N,N*-dimetilformamida (5 gotas), se añade 1-cloro-*N,N*-2-trimetil-prop-1-en-1-amina (0,53 mL; 4 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentra. El residuo se recoge en dicloroetano, después se concentra, efectuándose esta operación dos veces. El residuo final se recoge en dicloroetano (10 mL), después se añade a una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (1,08 g; 2 mmoles) y de piridina (0,48 mL; 6 mmoles) en dicloroetano (10 mL). El conjunto se calienta a 80 °C durante 16 horas. El medio de reacción se diluye en una mezcla de diclorometano y de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de extraer la fase acuosa con diclorometano, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 7,8 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,15 (d, 2 H), 7,15/7,05/7 (3s, 3 H), 7,1-6,95 (m, 3 H), 6,9 (d, 2 H), 6 (m, 1 H), 5,35/5,2 (d+d, 1+1 H), 5,25 (s, 1 H), 4,55 (d, 2 H), 4,45 (br. s, 2 H), 4 (t, 2 H), 3,5 (t, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 2,7 (m, 4 H), 2,45 (s, 3 H), 1,9 (quint, 2 H), 1,4 (s, 9 H), 1,3 (s, 9 H).

IR: ν : -CN: 2.230 cm⁻¹; >C=O: 1.695 cm⁻¹; >C=O: 1.645 cm⁻¹.

Etapas C: 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-2,13-dioxo-20-oxa-1,10,14-triazahexaciclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]tetratriaconta-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-undecaeno-17-carbonitrilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (0,58 g; 0,67 mmoles) en dioxano (15 mL), se añaden trietilamina (1,38 mL; 10 mmoles) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,8 mL; 10 mmoles). El medio de reacción se agita a reflujo durante 2 horas, después se vierte en agua helada. Después de extraer con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran.

A una disolución del residuo así obtenido en diclorometano (200 mL), se añade sucesivamente 1-hidroxibenzotriazol (0,108 g; 0,67 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,153 g; 0,8 mmoles) y diisopropiletilamina (0,57 mL; 3,33 mmoles). El conjunto se agita entonces durante 24 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye con una mezcla de diclorometano y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyentes.

A una disolución del residuo así obtenido en una mezcla de diclorometano (10 mL) y de metanol (5 mL), se añade ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (0,036 g; 0,23 mmoles). El medio de reacción se desgasifica con argón durante 10 minutos y se añade tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (0,013 g; 0,01 mmoles). El medio de reacción se calienta a 40 °C durante 45 minutos. Después de concentrar el metanol, el medio de reacción se diluye en una mezcla de acetato de etilo y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en fase Oasis® utilizando acetonitrilo y agua como eluyentes. El sólido así obtenido se disuelve en una mezcla de agua y de acetonitrilo, se filtra, después se liofiliza para obtener el producto del título.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 71,28 : 70,81; %H = 5,06 : 4,94; %N = 8,53 : 8,51.

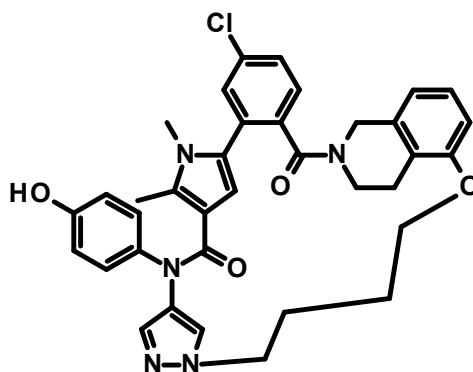
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₉H₃₃ClN₄O₅

[M+H]⁺ calculado 673,2212,

[M+H]⁺ medido 673,2211.

Ejemplo 15: 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-23-oxa-1,10,14,17,18-pentaazahexaciclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,18~.0~3,8~.0~24,29~]tetratriaconta-3,5,7,9(34),11,15(33),16,24,26,28-decaeno-2,13-diona



Etapa A: 5-(4-{4-[(5-{2-(terc-butoxicarbonil)-5-clorofenil}-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)carbonil](4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-1H-pirazol-1-il}butoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 14, utilizando el compuesto de la Preparación 1b (ácido) y el compuesto de la Preparación 2b'' (amina).

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 7,83 (s, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,51 (dd, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,14-7,06 (m, 3 H), 7,1 (s, 1 H), 6,82 (d, 2 H), 6,73 (dd, 2 H), 4,97 (s, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,1 (t, 2 H), 3,91 (t, 2 H), 3,53 (t, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 2,59 (t, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 1,9 (m, 2 H), 1,64 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H), 1,27 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 0,07 (s, 6 H).

IR: v: >C=O: 1.695 cm⁻¹; >C=O: 1.633 cm⁻¹.

Etapa B: 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-23-oxa-1,10,14,17,18-pentaazahexaciclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,18~.0~3,8~.0~24,29~]tetratriaconta-3,5,7,9(34),11,15(33),16,24,26,28-decaeno-2,13-diona

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (0,13 g; 0,14 mmoles) en dioxano (5 mL), se añaden trietilamina (0,1 mL; 0,71 mmoles) y trifluorometanosulfonato de

trimetilsililo (0,13 mL; 0,71 mmoles). El medio de reacción se agita a reflujo durante 1 hora, después se vierte en agua helada. Después de extraer con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran.

A una disolución del residuo obtenido en diclorometano (85 mL), se añaden sucesivamente 1-hidroxibenzotriazol (0,046 g; 0,34 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,065 g; 0,34 mmoles) y diisopropiletilamina (0,243 mL; 1,42 mmoles). El conjunto se agita entonces durante 20 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye con una mezcla de diclorometano y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes.

A una disolución del residuo obtenido en metanol (3 mL), se añade una disolución de potasa 1 N en metanol (0,11 mL; 0,11 mmoles). El conjunto se agita entonces durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar el metanol, el medio de reacción se diluye en una mezcla de diclorometano y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en fase Oasis[®] utilizando acetonitrilo y agua como eluyentes. El sólido así obtenido se disuelve en una mezcla de agua y de acetonitrilo, después se liofiliza para obtener el producto del título.

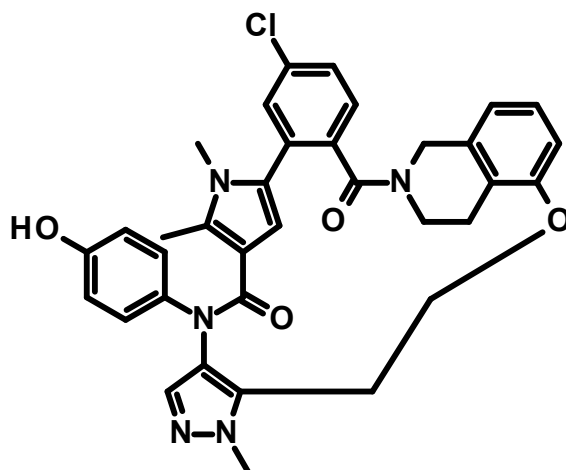
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{36}H_{34}ClN_5O_4$

[M+H]⁺ calculado 636,2372,

[M+H]⁺ medido 636,2375.

Ejemplo 16: *11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-1,4,16,17,23,24-hexahidro-14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[l,r]pirazolo[3,4-d][1,6,10,15]oxatriazaciclononadecina-5,14(8H)-diona*



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 15 utilizando el ácido de la Preparación 1b y la amina de la Preparación 3b''.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 67,57 : 67,70; %H = 5,18 : 4,89; %N = 11,26 : 11,16.

Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₅H₃₂ClN₅O₄

[M+H]⁺ calculado 622,2209,

[M+H]⁺ medido 622,2216.

Ejemplo 17: 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-16-(morfolin-4-ilmetil)-4,16,17,23,24,25-hexahidro-1H,14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[b,h]pirazolo[4,3-p][1,6,11,15]oxatriazacicloicosina-5,14(8H)-diona

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 14, utilizando el ácido de la Preparación 1b y la amina de la Preparación 4b’’.

IR: ν : >C=O: 1.706 cm^{-1} ; >C=O: 1.640 cm^{-1} .

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (3,28 g; 4,21 mmoles) en metanol (30 mL), se añade *para*-toluenosulfonato de piridinio (1,5 g; 0,42 mmoles), después el conjunto se agita durante 4 horas a 80 °C. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye con diclorometano y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm: 7,75 (d, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 6,75 (d, 2 H), 5,15 (s, 1 H), 4,5 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,3 (t, 2 H), 3,2 (s, 3 H), 2,5 (t, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,5 (m, 2 H), 1,31 (s, 9 H), 0,9 (s, 9 H), 0,1 (s, 6 H).

IR: v: -OH: 3.421 cm^{-1} ; >C=O: 1.708 cm^{-1} ; >C=O: 1.634 cm^{-1} .

Etapas C: 5-(3-{4-[(5-{2-(terc-butoxicarbonil)-5-clorofenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il}carbonil)(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]-1-metil-1H-pirazol-5-il}propoxi)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (1,67 g; 2,9 mmoles), de trifenilfosfina (1,26 g; 3,5 mmoles) y del compuesto de la Preparación 4' (0,84 g; 2,9 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL), se añade, gota a gota, una disolución de azodicarboxilato de diisopropilo (1 mL; 3,5 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluye en una mezcla de acetato de etilo y de agua. Después de extraer la fase acuosa con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en fase RP-18 utilizando acetonitrilo y agua como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm: 7,74 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,1 (t, 1 H), 7,03 (d, 2 H), 6,74 (d, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,69 (d, 2 H), 5,15 (s, 1 H), 4,64/4,08 (d+m, 1+1 H), 4,59/4,46 (m+m, 1 H), 3,9 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,49 (m, 4 H), 3,16 (s, 3 H), 2,73/2,58 (m+m, 1+1 H), 2,69 (m, 2 H), 2,5-2,2 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 2,24/1,98 (m+m, 1+1 H), 1,79 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H), 1,25 (s, 9 H), 0,85 (s, 9 H), 0,07 (s, 6 H).

IR: v: >C=O: 1.693 cm^{-1} ; >C=O: 1.641 cm^{-1} .

Etapas D: 11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-16-(morfolin-4-ilmetil)-4,16,17,23,24,25-hexahidro-1H,14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[b,h]pirazolo[4,3-p][1,6,11,15]oxatriazacicloicosina-5,14(8H)-diona

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa C (0,315 g; 0,31 mmoles) en dicloroetano (12,5 mL), se añaden trietilamina (0,13 mL; 0,92 mmoles) y bromuro de cinc (0,34 g; 1,53 mmoles). El medio de reacción se agita a 120 °C durante 2 horas bajo microondas (150 W) 3 veces, después se vierte en una mezcla de diclorometano y de agua helada. Después de extraer con diclorometano, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran.

A una disolución del residuo así obtenido en diclorometano (15 mL), se añaden sucesivamente 1-hidroxibenzotriazol (0,052 g; 0,23 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,072 g; 0,23 mmoles) y diisopropiletilamina (0,2 mL; 0,6 mmoles). El conjunto se agita entonces durante 16 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye con una mezcla de diclorometano y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad.

A una disolución del residuo así obtenido en tetrahidrofurano (14 mL), se añade una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (0,5 mL; 0,5 mmoles). El conjunto se agita entonces durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de concentrar, el residuo se recoge en una mezcla de acetato de etilo y de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol amoniacal como eluyentes. El sólido así obtenido se disuelve en una mezcla de agua y de acetonitrilo, después se liofiliza para obtener el producto del título.

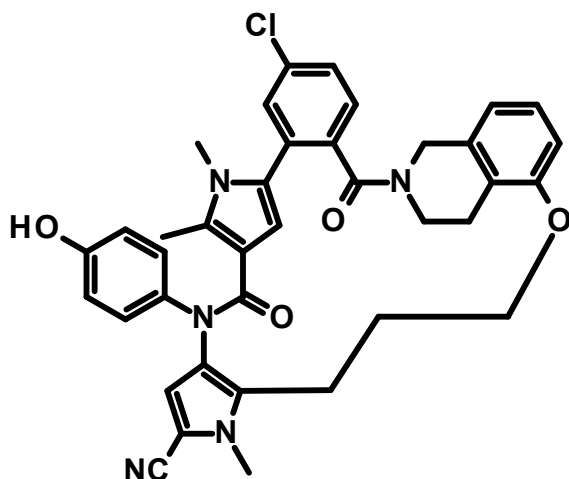
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{41}H_{43}ClN_6O_5$

[M+H]⁺ calculado 735,3056,

[M+H]⁺ medido 735,3061.

Ejemplo 18: *11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-5,14-dioxo-4,5,8,16,17,23,24,25-octahidro-1H,14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[b,h]pirrolo[3,2-p][1,6,11,15]oxatriazacicloicosina-2-carbonitrilo*



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 15 utilizando el ácido de la Preparación 1b y la amina de la Preparación 5b''.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 69,14 : 68,70; %H = 5,19 : 5,16; %N = 10,61 : 9,97.

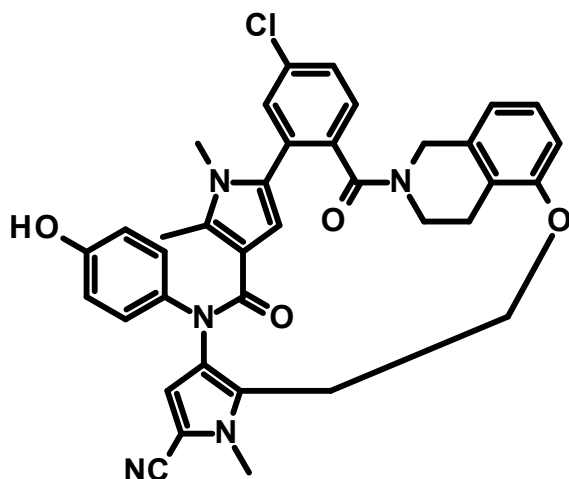
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₈H₃₄ClN₅O₄

[M+H]⁺ calculado 660,2372,

[M+H]⁺ medido 660,2374.

Ejemplo 19: *11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-5,14-dioxo-1,4,5,8,16,17,23,24-octahidro-14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[l,r]pirrolo[2,3-d][1,6,10,15]oxatriazaciclono-nadecina-2-carbonitrilo*



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 15 utilizando el ácido de la Preparación 1b y la amina de la Preparación 6b''.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 68,78 : 68,64; %H = 4,99 : 5,01; %N = 10,84 : 10,66.

Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₇H₃₂ClN₅O₄

[M+H]⁺ calculado 646,2217,

[M+H]⁺ medido 646,2216.

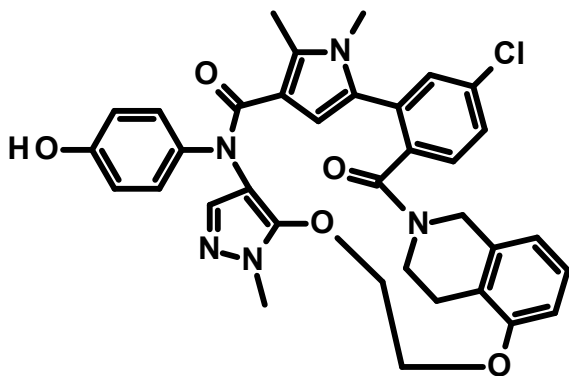
Ejemplo 20: *11-fluoro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-1,4,16,17,23,24-hexahidro-14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[l,r]pirazolo[3,4-d][1,6,10,15]oxatriazaciclononadecina-5,14(8H)-diona*

Masa alta resolución (ESI+):

[M+H]⁺ calculado 606,2511,

[M+H]⁺ medido 606,2517.

Ejemplo 21: *11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-1,4,16,17,23,24-hexahidro-14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[m,s]pirazolo[3,4-e][1,4,7,11,16]dioxatriazacicloicosina-5,14(8H)-diona*



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 15 utilizando el ácido de la Preparación 1b y la amina de la Preparación 7b''.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 65,88 : 65,61; %H = 5,05 : 4,98; %N = 10,60 : 10,94.

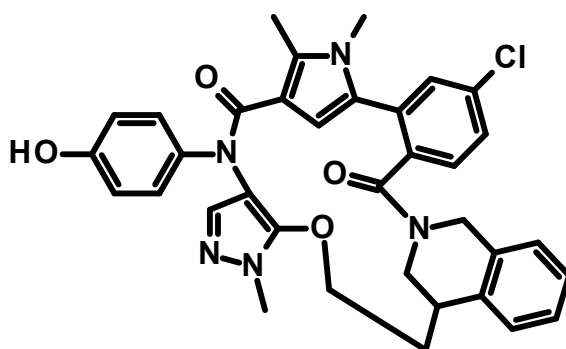
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₅H₃₂ClN₅O₅

[M+H]⁺ calculado 638,2165,

[M+H]⁺ medido 638,2166.

Ejemplo 22: *11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-1,4,16,21,22,23-hexahidro-14H-15,21-metano-6,9-(meteno)dibenzo[j,o]pirazolo[3,4-b][1,4,8,13]oxatriazaciclounadecina-5,14(8H)-diona*



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 15 utilizando el ácido de la Preparación 1b y la amina de la Preparación 8b''.

Masa alta resolución (ESI+):

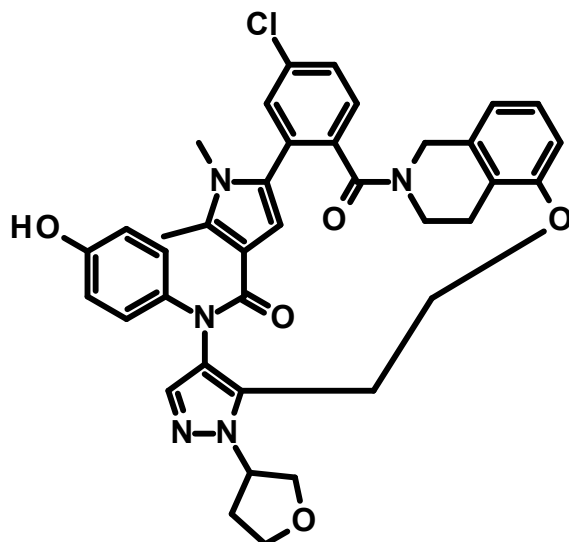
Fórmula bruta: C₃₅H₃₂ClN₅O₄

[M+H]⁺ calculado 622,2216,

[M+H]⁺ medido 622,2208.

Ejemplo 23: *11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-7,8-dimetil-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1,4,16,17,23,24-hexahidro-14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[l,r]pirazolo[3,4-*

d/[1,6,10,15]oxatriazaciclononadecina-5,14(8H)-diona



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 15 utilizando el ácido de la Preparación 1b y la amina de la Preparación 9b''.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 67,30 : 67,12; %H = 5,35 : 5,08; %N = 10,33 : 10,31.

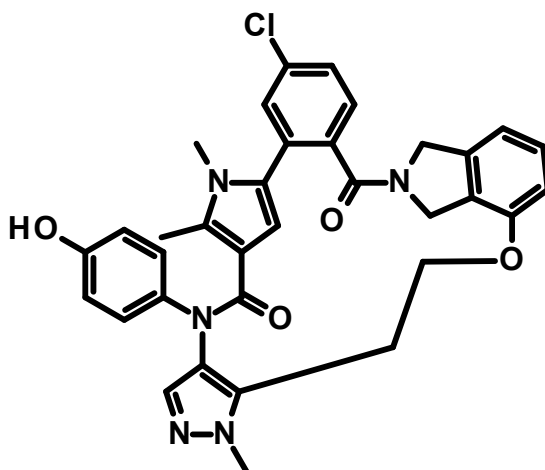
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₈H₃₆ClN₅O₅

[M+H]⁺ calculado 678,2478,

[M+H]⁺ medido 678,2481.

Ejemplo 24: *11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8-trimetil-1,4,22,23-tetrahidro-14H,16H-15,17-metano-6,9-(meteno)dibenzo[b,g]pirazolo[4,3-o]/[1,5,10,14]oxatriazaciclooctadecina-5,14(8H)-diona*



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 15 utilizando el ácido de la Preparación 1b y la amina de la Preparación 10b''.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 67,16 : 67,31; %H = 4,97 : 4,91; %N = 11,52 : 11,30.

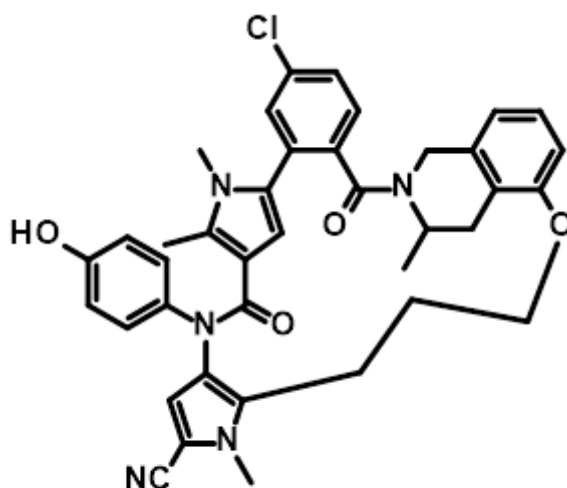
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₄H₃₀ClN₅O₄

[M+H]⁺ calculado 608,2059,

[M+H]⁺ medido 608,2074.

Ejemplo 25: *(16R o S)-11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8,16-tetrametil-5,14-dioxo-4,5,8,16,17,23,24,25-octahidro-1H,14H-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[b,h]pirrolo[3,2-p][1,6,11,15]oxatriazacicloicosina-2-carbonitrilo*



enantiómero 1

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 15 utilizando el ácido de la Preparación 1b y la amina de la Preparación 11b''.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 69,48 : 69,13; %H = 5,38 : 5,37; %N = 10,39 : 10,05.

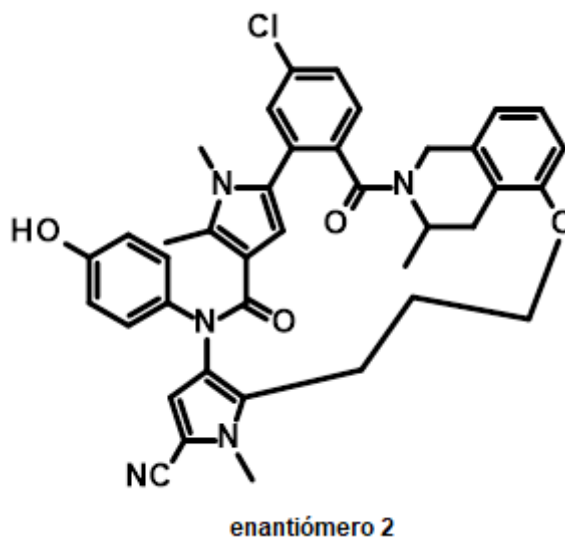
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₉H₃₆ClN₅O₄

[M+H]⁺ calculado 674,2529,

[M+H]⁺ medido 674,253.

Ejemplo 26: (16*S* o *R*)-11-cloro-4-(4-hidroxifenil)-1,7,8,16-tetrametil-5,14-dioxo-4,5,8,16,17,23,24,25-octahidro-1*H*,14*H*-15,18-metano-6,9-(meteno)dibenzo[*b,h*]pirrolo[3,2-*p*][1,6,11,15]oxatriazacicloicosina-2-carbonitrilo



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 15 utilizando el ácido de la Preparación 1b y la amina de la Preparación 12b''.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 69,48 : 68,73; %H = 5,38 : 5,47; %N = 10,39 : 10,13.

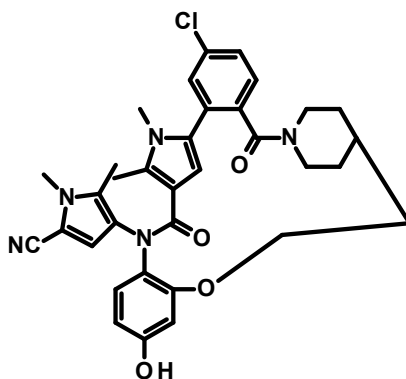
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₉H₃₆ClN₅O₄

[M+H]⁺ calculado 674,2529,

[M+H]⁺ medido 674,2532.

Ejemplo 27: 4-[15-cloro-3-hidroxi-18,19-dimetil-12,21-dioxo-7,8,9,10,18,21-hexahidro-6H,12H,22H-8,11-etano-20,17-(meteno)dibenzo[b,j][1,4,8,13]oxatriazaciclooctadecin-22-il]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo



EtapA A: 4-(2-{5-(benciloxi)-2-[(5-[2-(terc-butoxicarbonil)-5-clorofenil]-1,2-dimetil-1H-

pirrol-3-il}carbonil)(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)amino}fenoxi}etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 14 utilizando el ácido de la Preparación 1b y la amina de la Preparación 13b''.

RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆, 300 K) δ ppm: 7,8 (d, 1 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,45-7,25 (m, 5 H), 7,05 (d, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,65 (br. s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,5 (d, 1 H), 5,35 (br. s, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 3,95 (br. s, 2 H), 3,85/2,55 (2br. s, 4H), 3,55 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,1 (br. s, 3 H), 1,6/0,95 (m+m, 2+2 H), 1,55 (m, 1 H), 1,55 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,25 (s, 9 H).

IR: v: -CN: 2.209 cm⁻¹; >C=O: 1.715, 1.688 y 1.640 cm⁻¹.

Etapa B: 4-[15-cloro-3-hidroxi-18,19-dimetil-12,21-dioxo-7,8,9,10,18,21-hexahidro-6H,12H,22H-8,11-etano-20,17-(meteno)dibenzo[b,j][1,4,8,13]oxatriazaciclooctadecin-22-il]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (1,3 g; 1,29 mmoles) en diclorometano (12 mL), se añade bromuro de cinc (1,45 g; 6,44 mmoles). El medio de reacción se agita a reflujo durante 17 horas, después se vierte en agua. La mezcla de reacción se agita entonces durante 2 horas y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes.

A una disolución del residuo obtenido en diclorometano (470 mL), se añade sucesivamente 1-hidroxibenzotriazol (0,252 g; 1,86 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,320 g; 1,86 mmoles) y diisopropiletilamina (1,28 mL; 7,77 mmoles). El conjunto se agita entonces durante 20 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye con una mezcla de diclorometano y de agua. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes.

A una disolución del residuo así obtenido en una mezcla de metanol (25 mL) y de acetato de etilo (25 mL), se añade paladio sobre carbón (15 % másico), después el conjunto se

hidrogena durante 4 horas a temperatura ambiente bajo 0,6 bares. El medio de reacción se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes, después por cromatografía en RP-18 en fase supercrítica utilizando etanol con 0,1 % de dietilamina como eluyente. El sólido así obtenido se disuelve en una mezcla de agua y de acetonitrilo, después se liofiliza para obtener el producto del título.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 66,71 : 66,25; %H = 5,60 : 5,52; %N = 11,44 : 11,37.

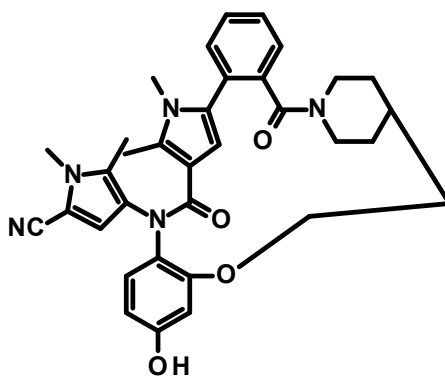
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₄H₃₄ClN₅O₄

[M+H]⁺ calculado 612,2367,

[M+H]⁺ medido 612,2372.

Ejemplo 28: 4-[3-hidroxi-18,19-dimetil-12,21-dioxo-7,8,9,10,18,21-hexahidro-6H,12H,22H-8,11-etano-20,17-(meteno)dibenzo[b,j][1,4,8,13]oxatriazaciclooctadecin-22-il]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo



El compuesto del título se obtiene como producto secundario durante la Etapa B del Ejemplo 27.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 70,69 : 70,15; %H = 6,11 : 6,13; %N = 12,12 : 12,86.

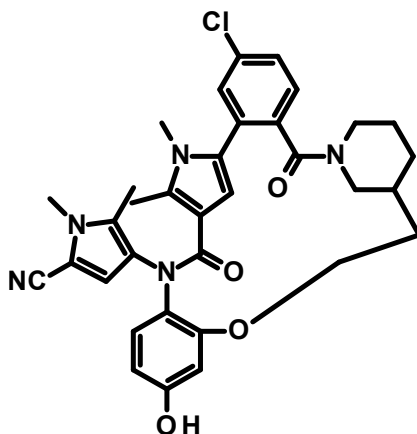
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{34}H_{35}N_5O_4$

[M+H]⁺ calculado 578,2773,

[M+H]⁺ medido 578,2762.

Ejemplo 29: 4-[16-cloro-3-hidroxi-19,20-dimetil-13,22-dioxo-6,7,8,9,10,11,19,22-octahidro-13H,23H-8,12-metano-21,18-(metano)dibenzo[b,j][1,4,8,13]oxatriazaciclononadecin-23-il]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 27 utilizando el ácido de la Preparación 1b y la amina de la Preparación 14b''.

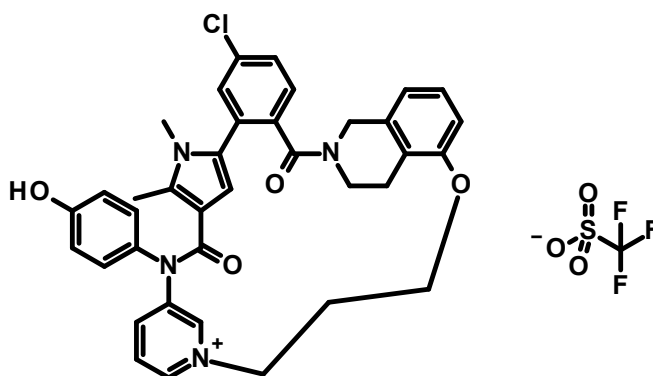
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{34}H_{34}ClN_5O_4$

[M+H]⁺ calculado 612,2372,

[M+H]⁺ medido 612,2367.

Ejemplo 30: trifluorometilsulfonato de 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-2,13-dioxo-23-oxa-1,10,14-triaza-19-azoniahexaciclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]tetratriaconta-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-undecaeno



Etapa A: 3-({5-[2-(terc-butoxicarbonil)-5-clorofenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il}carbonil)[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]amino}-1-(3-{[2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-5-il]oxi}propil)piridinio

A una disolución del compuesto obtenido en la Preparación 1b (0,47 g; 1,36 mmoles) en diclorometano (34 mL), se añade 1-cloro-*N,N*-2-trimetil-prop-1-en-1-amina (0,183 mL; 1,49 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentra. El residuo se recoge en tetrahidrofurano (14 mL).

En paralelo, se prepara una disolución de hidruro de sodio (65 mg; 1,63 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) y del compuesto de la Preparación 15b'' (960 mg; 1,49 mmoles) en tetrahidrofurano (15 mL), la cual se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añade el residuo obtenido precedentemente, y el conjunto se agita durante 3 horas. El medio de reacción se diluye en una mezcla de diclorometano y de agua. Después de extraer la fase acuosa con diclorometano, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 9,14 (br. s, 1 H), 8,87 (d, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,06 (dd, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,17 (d, 2 H), 7,13 (t, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,95 (d, 2 H), 6,77 (d, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 6,01 (m, 1 H), 5,34 (d, 1 H), 5,21 (d, 1 H), 5,2 (s, 1 H), 4,8 (t, 2 H), 4,57 (d, 2 H), 4,45 (br. s, 2 H), 4,05 (t, 2 H), 3,48 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 2,46 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,4 (m, 2 H), 1,41/1,3 (2s, 18 H).

Etapla B: trifluorometilsulfonato de 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-2,13-dioxo-23-oxa-1,10,14-triaza-19-

azoniahexaciclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]tetratriaconta-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-undecaeno

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 14 utilizando el compuesto obtenido en la etapa precedente.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 58,27 : 58,74; %H = 4,38 : 4,35; %N = 7,15 : 7,71.

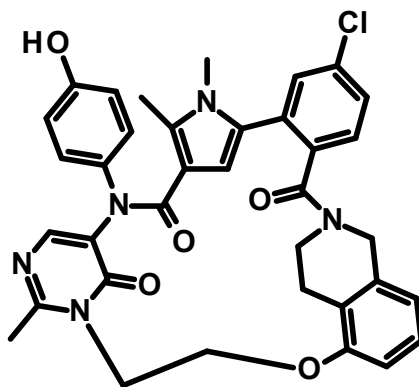
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₈H₃₄ClF₃N₄O₇S

[M-CF₃SO₃]⁺ calculado 633,2249,

[M-CF₃SO₃]⁺ medido 633,2263.

Ejemplo 31: 6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11,18-trimetil-22-oxa-1,10,14,17,19-pentaazahexaciclo[25.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~23,28~]tritriaconta-3,5,7,9(33),11,15,17,23,25,27-decaeno-2,13,32-triona



Etapla A: 4-cloro-2-[1,5-dimetil-4-({2-metil-4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]pirimidin-5-il};[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]carbamoil)-1H-pirrol-2-il]benzoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 30 utilizando el compuesto de la Preparación 1b y el de la Preparación 16b”.

RMN ^1H (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δ ppm: 8,36 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,05 (d, 1 H), 6,87 (d, 2 H), 5,99 (m, 1 H), 5,33 (d, 1 H), 5,29 (s, 1 H), 5,2 (d, 1 H), 4,56 (m, 1 H), 4,53 (d, 2 H), 4,45 (m, 2 H), 3,83/3,61 (2m, 2 H), 3,69/3,35 (2m, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 1,63/1,37 (2m, 2 H), 1,51/1,38 (2m, 2 H), 1,42/1,32 (2m, 2 H), 1,29 (s, 9 H).

IR: ν : >C=O : 1.703 cm^{-1} ; >C=O : 1.644 cm^{-1} .

Etapas B: 5-{2-[5-{{5-[2-(terc-butoxicarbonil)-5-clorofenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il}carbonil)]4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil}amino}-2-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il}etoxi}-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (0,97 g; 1,35 mmoles) en metanol (7 mL), se añade *para*-toluenosulfonato de piridinio (0,34 g; 1,35 mmoles), después el conjunto se agita durante 4 horas a $80\text{ }^\circ\text{C}$. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra, después se diluye con acetato de etilo y agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad.

A una disolución del residuo obtenido (0,579 g; 0,915 mmoles) en diclorometano (5 mL), se añaden cloruro de tosilo (0,349 g; 1,83 mmoles) y trietilamina (514 μL ; 3,66 mmoles), después el conjunto se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye con diclorometano y agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad.

A una disolución del residuo obtenido (0,7 g; 0,752 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL), se añaden el compuesto de la Preparación 3b' (0,225 g; 0,903 mmoles) y carbonato de potasio (0,313 g; 2,26 mmoles), después el conjunto se agita durante 2 horas a $125\text{ }^\circ\text{C}$. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y agua. Después de decantar, la fase orgánica se lava con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de litio, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ^1H (500 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,88 (s, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,5 (dd, 1 H), 7,15 (d, 2 H), 7,08 (t, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 6,84 (d, 2 H), 6,74 (d, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 5,99 (m, 1 H), 5,36 (s, 1 H), 5,33 (d, 1 H), 5,2 (d, 1 H), 4,52 (d, 2 H), 4,43 (br. s, 2 H), 4,39 (t, 2 H), 4,2 (t, 2 H), 3,48 (t, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,47 (t, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 1,41/1,28 (2s, 18 H).

IR: ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1.682 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1.639 cm^{-1} .

Etapas C: *6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11,18-trimetil-22-oxa-1,10,14,17,19-pentaazahexaciclo[25.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~23,28~]tritriacont-3,5,7,9(33),11,15,17,23,25,27-decaeno-2,13,32-triona*

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 14 utilizando el compuesto de la etapa precedente.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 66,51 : 66,29; %H = 4,96 : 4,95; %N = 10,77 : 10,38.

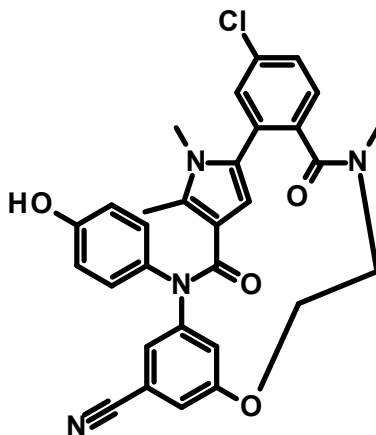
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_5$

[M+H] $^{+}$ calculado 650,2169,

[M+H] $^{+}$ medido 650,2165.

Ejemplo 32: *18-cloro-11-(4-hidroxifenil)-2,14,15-trimetil-1,12-dioxo-1,2,3,4,12,15-hexahidro-11H-6,10:13,16-di(meteno)-5,2,11,15-benzoxatriazaciclooctadecina-8-carbonitrilo*



Etapla A: 2-(4-{(3-{2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]etoxi}-5-cianofenil)[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]carbamoil}-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-4-clorobenzoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 14 utilizando el compuesto de la Preparación 1b y el de la Preparación 17b’.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d6, 300 K) δ ppm : 7,78 (d, 1 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,28 (br. s, 1 H), 7,19 (br. s, 1 H), 7,14 (d, 2 H), 7,07 (d, 1 H), 6,99 (masivo, 1 H), 6,92 (d, 2 H), 6 (m, 1 H), 5,34/5,21 (2dcuad, 2 H), 5,26 (s, 1 H), 4,55 (m, 2 H), 4,11 (m, 2 H), 3,48 (t, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 2,8 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 1,3 (m, 18 H).

IR: v: >CN: 2.230 cm⁻¹; >C=O: 1.697 y 1.645 cm⁻¹.

Etapla B: 18-cloro-11-(4-hidroxifenil)-2,14,15-trimetil-1,12-dioxo-1,2,3,4,12,15-hexahidro-11H-6,10:13,16-di(meteno)-5,2,11,15-benzoxatriazaciclooctadecina-8-carbonitrilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 14 utilizando el compuesto de la etapa precedente.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 66,60 : 65,92; %H = 4,66 : 4,62; %N = 10,36 : 10,08.

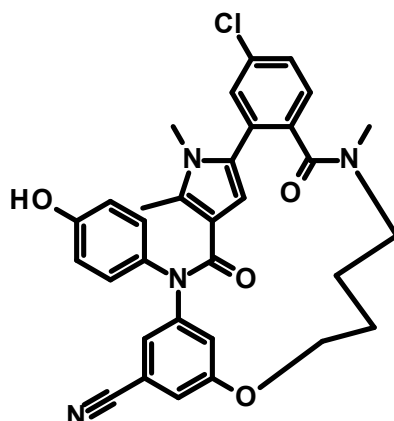
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₀H₂₅ClN₄O₄

[M+H]⁺ calculado 541,1642,

[M+H]⁺ medido 541,1637.

Ejemplo 33: 21-cloro-6-(4-hidroxifenil)-2,3,17-trimetil-5,18-dioxo-5,6,13,14,15,16,17,18-octahidro-2H-4,1:11,7-di(meteno)-12,2,6,17-benzoxatriazaciclicosina-9-carbonitrilo



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 32 utilizando el ácido de la Preparación 1b y la amina de la Preparación 18b''.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 67,54 : 67,16; %H = 5,14 : 5,05; %N = 9,85 : 9,27.

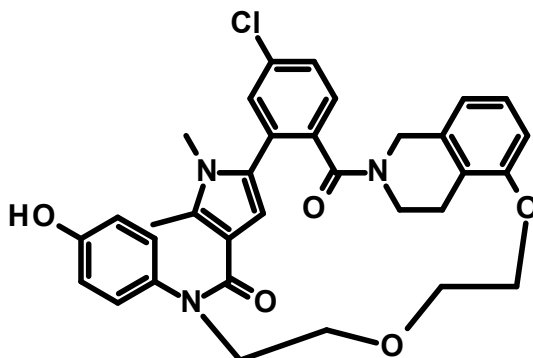
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₂H₂₉ClN₄O₄

[M+H]⁺ calculado 569,1955,

[M+H]⁺ medido 569,1950.

Ejemplo 34: *18-cloro-11-(4-hidroxifenil)-14,15-dimetil-6,7,10,11,23,24-hexahidro-9H,21H-1,22-metano-13,16-(meteno)dibenzo[m,s][1,4,7,11,16]dioxatriazacicloicosina-12,21(15H)-diona*



Etapas A: 5-(2-{2-[(5-{2-(terc-butoxicarbonil)-5-clorofenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il}carbonil)(4-{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]etoxi}etoxi)-3,4-dihidroisoquinoleína-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 14 utilizando el ácido de la Preparación 1b y la amina de la Preparación 19b''.

RMN ^1H (500 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm: 7,7 (d, 1 H), 7,5 (dd, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 7,05 (m, 2 H), 6,8 (t, 1 H), 6,7 (d, 2 H), 6,65 (m, 2 H), 4,85 (s, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,05 (m, 2 H), 3,87 (m, 2 H), 3,7 (m, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 2,6 (m, 2 H), 2,4 (s, 3 H), 1,4-0,8 (s, 27 H), 0,1 (s, 6 H).

Etapla B: 18-cloro-11-(4-hidroxifenil)-14,15-dimetil-6,7,10,11,23,24-hexahidro-9H,21H-1,22-metano-13,16-(meteno)dibenzo[m,s][1,4,7,11,16]dioxatriazacicloicosina-12,21(15H)-diona

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 17 utilizando el compuesto de la etapa precedente.

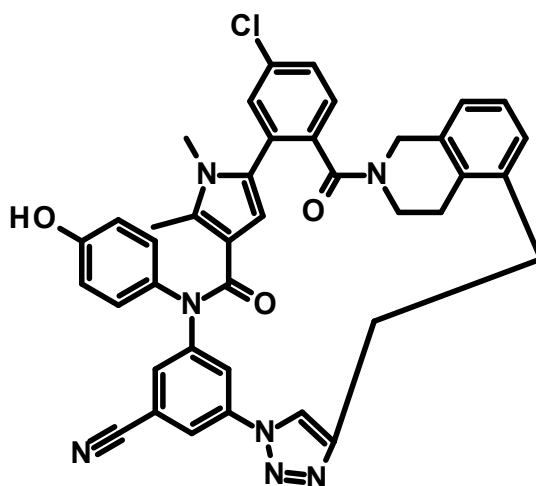
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_5$

[M+H] $^+$ calculado 586,2103,

[M+H] $^+$ medido 586,2124.

Ejemplo 35: 21-cloro-29-(4-hidroxifenil)-25,26-dimetil-17,28-dioxo-2,3,4,16,25,29-hexaazaheptaciclo[28.3.1.1~2,5~.1~12,16~.1~24,27~.0~8,13~.0~18,23~]heptatriaconta-1(34),3,5(37),8,10,12,18,20,22,24(35),26,30,32-tridecaeno-32-carbonitrilo



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 34 utilizando el ácido de la Preparación 1b y la amina de la Preparación 20b''.

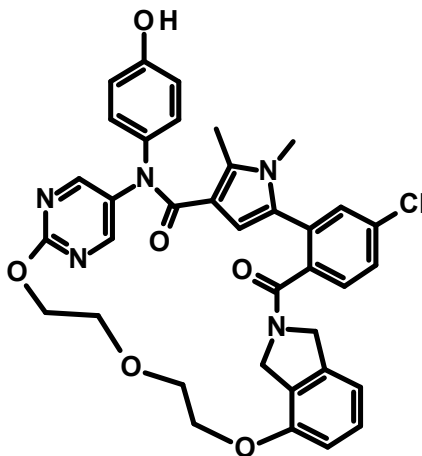
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₄₀H₃₂ClN₇O₃

[M+H]⁺ calculado 694,2328,

[M+H]⁺ medido 694,233.

Ejemplo 36: *10-cloro-2-(4-hidroxifenil)-5,6-dimetil-23,26,29-trioxa-2,6,15,31,34-pentaazahexaciclo[28.2.2.1~4,7~.1~15,18~.0~8,13~.0~17,22~]hexatriaconta-1(32),4,7(36),8,10,12,17,19,21,30,33-undecaeno-3,14-diona*



Etapa A: *4-(2-{2-[(5-{[5-(2-(terc-butoxicarbonil)-5-clorofenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il}carbonil)[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]amino}pirimidin-2-il)oxi]etoxi}etoxi)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo*

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 14 utilizando el ácido de la Preparación 1b y la amina de la Preparación 21b''.

RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆, 300 K) δ ppm: 8,46/8,45 (s, 2 H), 7,77 (d, 1 H), 7,54 (dd, 1 H), 7,26-6,83 (m, 3 H), 7,21 (m, 2 H), 7,08 (d, 1 H), 6,92 (m, 2 H), 5,99 (m, 1 H), 5,33/5,2 (m+m, 2 H), 5,23/5,22 (s, 1 H), 4,6-4,41 (m, 4 H), 4,54 (m, 2 H), 4,45-3,75 (m, 8 H), 3,15 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 1,46-1,25 (s, 18 H).

Etapas B: ácido 4-cloro-2-(4-{(2-{2-[2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloxi)etoxi]etoxi}pirimidin-5-il)[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]carbamoil}-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)benzoico

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (1,2 g; 1,36 mmoles) en dioxano (18 mL), se añaden trietilamina (1,9 mL; 13,6 mmoles) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (2,46 mL; 13,6 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se vierte en agua helada. El precipitado obtenido se filtra, después se purifica por cromatografía en fase RP-18 utilizando acetonitrilo, agua y acetato de amonio como eluyentes para obtener el producto del título.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm: 10,98 (brs, 2 H), 8,36 (s, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,3 (dd, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 6,97 (d, 1 H), 6,95 (m, 2 H), 6,95 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 6,03 (m, 1 H), 5,41 (s, 1 H), 5,38/5,25 (m+m, 2 H), 4,57 (m, 2 H), 4,41 (brs, 2 H), 4,4-3,72 (m, 8 H), 4,33 (brs, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H).

Etapas C: 10-cloro-2-(4-hidroxifenil)-5,6-dimetil-23,26,29-trioxa-2,6,15,31,34-pentaazahexaciclo[28.2.2.1~4,7~.1~15,18~.0~8,13~.0~17,22~]hexatriaconta-1(32),4,7(36),8,10,12,17,19,21,30,33-undecaeno-3,14-diona

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (370 mg; 0,61 mmoles) en diclorometano (50 mL), se añade tetrafluoroborato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolin-4-io (237 mg; 0,7 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de un lavado con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra.

A una disolución del residuo así obtenido en una mezcla de diclorometano (10 mL) y de metanol (5 mL), se añade ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (0,159 g; 1 mmol). El medio de reacción se desgasifica con argón durante 10 minutos y se añade tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (0,030 g; 0,02 mmoles). La mezcla se agita entonces durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar los disolventes, el residuo se purifica por cromatografía en fase RP-18 utilizando acetonitrilo, agua y acetato de amonio como eluyentes para obtener el producto del título.

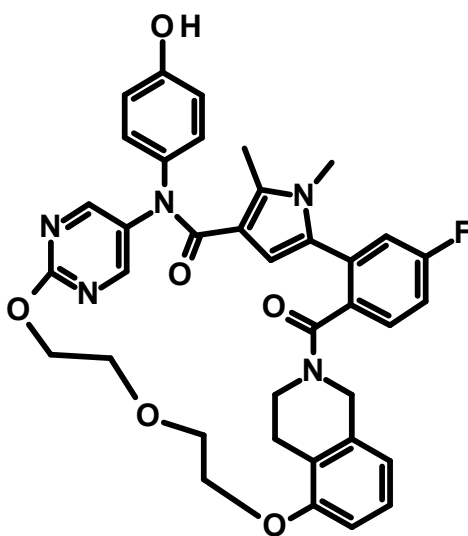
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_6$

[M+H]⁺ calculado 666,2198,

[M+H]⁺ medido 666,2108.

Ejemplo 37: *10-fluoro-2-(4-hidroxifenil)-5,6-dimetil-24,27,30-trioxa-2,6,15,32,35-pentaazahexaciclo[29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~]heptatriaconta-1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-undecaeno-3,14-diona*



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 36 utilizando el ácido de la Preparación 2b y la amina de la Preparación 22b''.

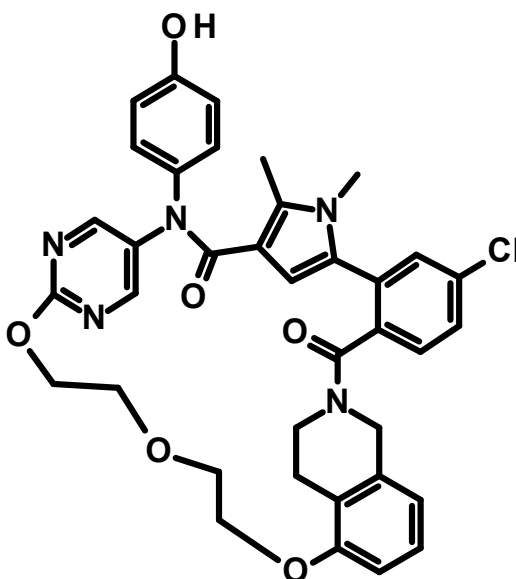
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₇H₃₄FN₅O₆

[M+H]⁺ calculado 664,2559,

[M+H]⁺ medido 664,2571.

Ejemplo 38: *10-cloro-2-(4-hidroxifenil)-5,6-dimetil-24,27,30-trioxa-2,6,15,32,35-pentaazahexaciclo[29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~]heptatriaconta-1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-undecaeno-3,14-diona*



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 36 utilizando el ácido de la Preparación 1b y la amina de la Preparación 22b''.

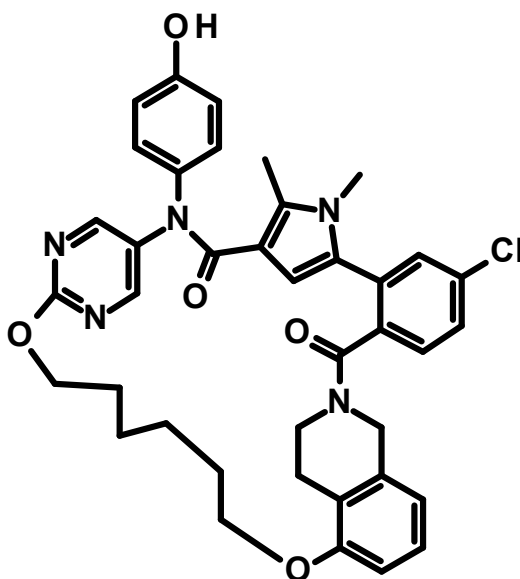
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{37}H_{34}ClN_5O_6$

[M+H]⁺ calculado 680,2276,

[M+H]⁺ medido 680,2280.

Ejemplo 39: *10-cloro-2-(4-hidroxifenil)-5,6-dimetil-24,31-dioxa-2,6,15,33,36-pentaazahexaciclo[30.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~]octatriaconta-1(34),4,7(38),8,10,12,18,20,22,32,35-undecaeno-3,14-diona*



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 38 utilizando la amina de la Preparación 23b''.

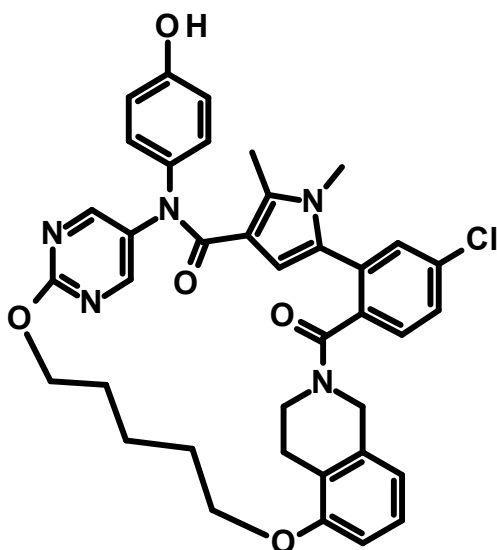
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{39}H_{38}ClN_5O_5$

[M+H]⁺ calculado 692,2640,

[M+H]⁺ medido 692,2646.

Ejemplo 40: *10-cloro-2-(4-hidroxifenil)-5,6-dimetil-24,30-dioxa-2,6,15,32,35-pentaazahexaciclo[29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~]heptatriaconta-1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-undecaeno-3,14-diona*



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 38 utilizando la amina de la Preparación 24b''.

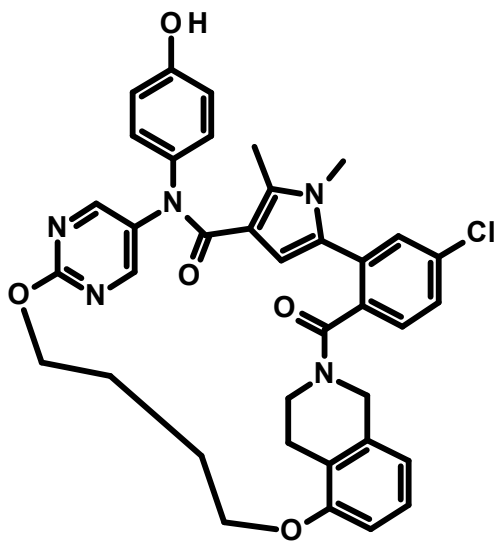
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{38}H_{36}ClN_5O_5$

[M+H]⁺ calculado 678,2484,

[M+H]⁺ medido: 678,2488.

Ejemplo 41: *10-cloro-2-(4-hidroxifenil)-5,6-dimetil-24,29-dioxa-2,6,15,31,34-pentaazahexaciclo[28.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~]hexatriaconta-1(32),4,7(36),8,10,12,18,20,22,30,33-undecaeno-3,14-diona*



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 38 utilizando la amina de la Preparación 25b''.

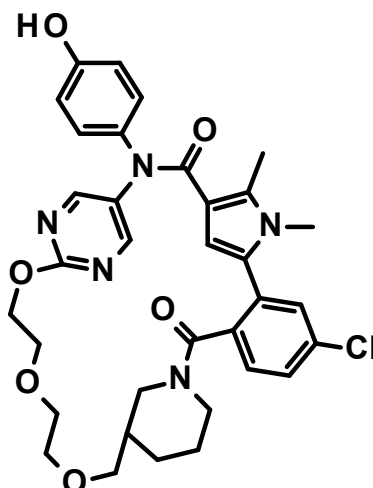
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₇H₃₄ClN₅O₅

[M+H]⁺ calculado: 664,2328

[M+H]⁺ medido: 664,2331

Ejemplo 42: *10-cloro-2-(4-hidroxifenil)-5,6-dimetil-21,24,27-trioxa-2,6,15,29,32-pentaazapentaciclo[26.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~]tetratriaconta-1(30),4,7(34),8,10,12,28,31-octaeno-3,14-diona*



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 38 utilizando la amina de la Preparación 26b''.

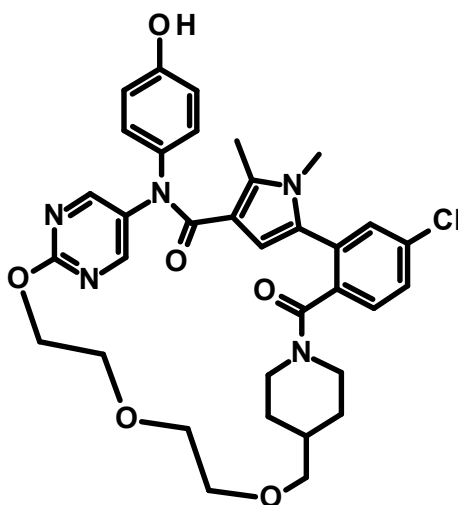
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: C₃₄H₃₆ClN₅O₆

[M+H]⁺ calculado: 646,2433

[M+H]⁺ medido: 646,2427.

Ejemplo 43: *6-cloro-14-(4-hidroxifenil)-10,11-dimetil-19,22,25-trioxa-1,10,14,17,32-pentaazapentaciclo[25.2.2.2~15,18~.1~9,12~.0~3,8~]tetratriaconta-3,5,7,9(34),11,15,17,32-octaeno-2,13-diona*



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 38 utilizando la amina de la Preparación 27b''.

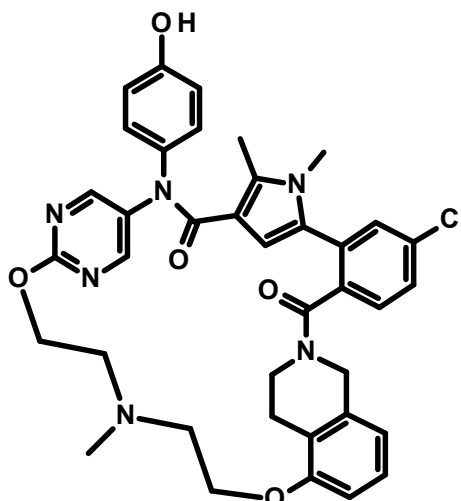
Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{34}H_{36}ClN_5O_6$

[M+H]⁺ calculado: 646,2433

[M+H]⁺ medido: 646,2426.

Ejemplo 44: *10-cloro-2-(4-hidroxifenil)-5,6,27-trimetil-24,30-dioxa-2,6,15,27,32,35-hexaazahexaciclo[29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~]heptatriaconta-1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-undecaeno-3,14-diona*



El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 38 utilizando la amina de la Preparación 28b''.

Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta: $C_{38}H_{37}ClN_6O_5$

[M+H]⁺ calculado: 693,2593

[M+H]⁺ medido: 693,2583.

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

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

Los ensayos de polarización de la fluorescencia se han realizado en microplacas (384 pocillos). La proteína Bcl-2 etiquetada (etiquetahis-Bcl-2 tal que Bcl-2 corresponde al número de orden primario UniProtKB®: P10415), a la concentración final de 5×10^{-9} M, se mezcla con un péptido fluorescente (Fluoresceína-REIGAQLRRMADDLNAQY), a la concentración final de $1,00 \times 10^{-9}$ M en una disolución tampón (Hepes 10 mM, NaCl 150 mM, Tween20 0,05%, pH 7,4), en presencia o en ausencia de concentraciones crecientes de los compuestos a ensayar. Después de una incubación de 2 horas, se mide la polarización de la fluorescencia.

Los resultados se expresan en CI_{50} (concentración de compuesto que inhibe el 50 % de la polarización de la fluorescencia) y se presentan en la tabla 1 más adelante.

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

EJEMPLO B: Citotoxicidad *in vitro*.

Los estudios de citotoxicidad se han realizado en la línea tumoral de leucemia RS4 ;11.

Las células se reparten en microplacas y se exponen a los compuestos a ensayar durante 48 horas. La viabilidad celular se cuantifica entonces por un ensayo colorimétrico, el Ensayo de Microcultivo con Tetrazolio (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Los resultados se expresan en CI_{50} (concentración de compuesto que inhibe el 50 % de la viabilidad celular) y se presentan en la tabla 1 más adelante.

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

Tabla 1: CI₅₀ de la inhibición de Bcl-2 (ensayo de polarización de la fluorescencia) y de citotoxicidad para las células RS4 ;11 **pág 155**

	CI ₅₀ (μM) Bcl-2 FP	CI ₅₀ (M) MTT RS4;11		CI ₅₀ (μM) Bcl-2 FP	CI ₅₀ (M) MTT RS4;11
Ejemplo 1	0,0067	1,07E-07	Ejemplo 22	0,0153	1,18E-08
Ejemplo 2	0,0044	1,79E-07	Ejemplo 23	0,0143	7,33E-08
Ejemplo 3	0,0655	7,49E-07	Ejemplo 24	0,0149	1,06E-07
Ejemplo 4	0,0023	7,73E-09	Ejemplo 25	0,268	8,09E-07
Ejemplo 5	0,00205	2,14E-08	Ejemplo 26	0,0041	1,66E-09
Ejemplo 6	0,0052	2,66E-08	Ejemplo 27	0,0098	1,04E-07
Ejemplo 7	0,003	4,94E-09	Ejemplo 28	0,0288	4,01E-07
Ejemplo 8	0,00615	4,93E-08	Ejemplo 29	no ensayado	7,05E-08
Ejemplo 9	0,0023	5,24E-09	Ejemplo 30	0,0314	>1,88E-06
Ejemplo 10	0,299	>3E-07	Ejemplo 31	74,55% a 1,1 μM	1,33E-06
Ejemplo 11	0,157	4,48E-07	Ejemplo 34	0,0693	1,24E-06
Ejemplo 12	no ensayado	no ensayado	Ejemplo 36	41,5% a 10 μM	>6E-07
Ejemplo 13	0,0332	2,39E-07	Ejemplo 37	0,0102	4,96E-08
Ejemplo 14	0,0147	1,46E-08	Ejemplo 38	0,00385	2,31E-08
Ejemplo 15	0,0037	1,16E-08	Ejemplo 39	0,0768	1,49E-07
Ejemplo 16	0,00555	5,33E-08	Ejemplo 40	0,0064	2,99E-08
Ejemplo 17	0,0123	6,28E-08	Ejemplo 41	0,0467	1,97E-07
Ejemplo 18	0,00365	8,36E-09	Ejemplo 42	39,2% a 10 μM	>6E-07
Ejemplo 19	0,0055	1,03E-08	Ejemplo 43	34,8% a 10 μM	>1,88E-06
Ejemplo 20	0,0123	8,12E-08	Ejemplo 44	0,00497	3,54E-08
Ejemplo 21	0,0148	1,31E-07			

EJEMPLO C: Cuantificación de la forma escindida de la caspasa 3 *in vivo*.

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

Se injertan 1.10⁷ 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 de 2 horas de tratamiento, se recuperan las masas tumorales, se lisan y se cuantifica la forma escindida (activada) de la caspasa 3 en los lisados tumorales.

Esta cuantificación se realiza utilizando el ensayo « Plataforma de ELISA Meso Scale Discovery (MSD) » que dosifica específicamente la forma escindida de la caspasa 3. Ésta se expresa en la forma de un factor de activación correspondiente a la relación entre la cantidad de caspasa 3 escindida en los ratones tratados dividida por la cantidad de caspasa 3 escindida en los ratones control.

Los resultados muestran que los compuestos de la invención son capaces de inducir la apoptosis en las células tumorales RS4 ;11 *in vivo*.

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

Compuesto ensayado	Formulación	Dosis (mg/kg)	Factor de activación ± SEM (frente al control)
Ejemplo 6	PEG/EtOH/Agua	12,5	6,8 ± 4,2
Ejemplo 6	PEG/EtOH/Agua	25	32,3 ± 9,1
Ejemplo 16	PEG/EtOH/Agua	25	31,7 ± 2,9
Ejemplo 16	PEG/EtOH/Agua	50	75,1 ± 13,2
Ejemplo 18:	PEG/EtOH/Phosal	6,25	7,8 ± 2,5
Ejemplo 18:	PEG/EtOH/Phosal	12,5	31,7 ± 6,0
Ejemplo 29:	PEG/EtOH/Phosal	25	13,3 ± 6,3
Ejemplo 29:	PEG/EtOH/Phosal	50	54,4 ± 9,7

EJEMPLO D: Composición farmacéutica: Comprimidos

1.000 comprimidos con dosis de 5 mg de un compuesto elegido entre los ejemplos 1 a 44	5 g
Almidón de trigo	20 g
Almidón de maíz.....	20 g
Lactosa	30 g
Estearato de magnesio	2 g
Sílice	1 g
Hidroxipropilcelulosa	2 g

