

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 417**

51 Int. Cl.:

**A61N 5/10** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**C07F 9/6558** (2006.01)  
**C07F 9/09** (2006.01)  
**A61K 31/675** (2006.01)  
**C07F 9/6561** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2014** E 14178030 (4)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016** EP 2829545

54 Título: **Nuevos derivados fosfato, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

**23.07.2013 FR 1357259**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**09.12.2016**

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (50.0%)**  
**35, rue de Verdun**  
**92284 Suresnes Cedex, FR y**  
**VERNALIS (R&D) LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LE TIRAN, ARNAUD;**  
**LE DIGUARHER, THIERRY;**  
**STARCK, JÉRÔME-BENOÎT;**  
**HENLIN, JEAN-MICHEL;**  
**GUILLOUZIC, ANNE-FRANÇOISE;**  
**DE NANTEUIL, GUILLAUME;**  
**GENESTE, OLIVIER;**  
**DAVIDSON, JAMES EDWARD PAUL;**  
**MURRAY, JAMES BROOKE y**  
**CHEN, I-JEN**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

ES 2 593 417 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

### **Nuevos derivados fosfato, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen**

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

Los compuestos de la presente invención son nuevos y presentan características farmacológicas y farmacocinéticas muy interesantes para su utilización en el ámbito de la apoptosis y la oncología.

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

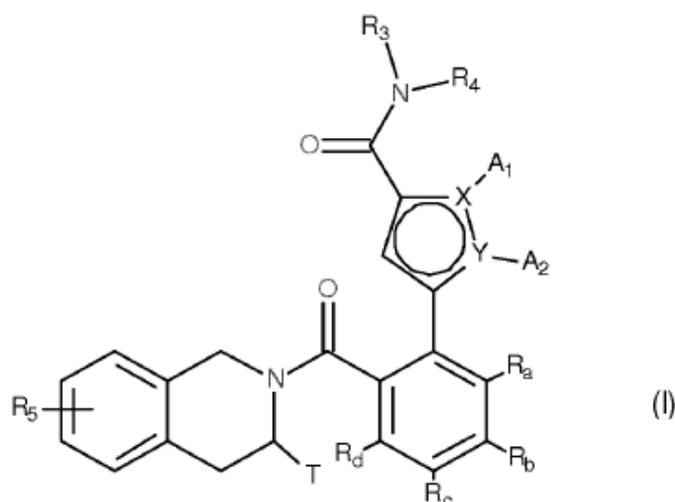
- 15 En la muerte celular de tipo apoptótico intervienen cambios morfológicos, como la condensación del núcleo, la fragmentación del ADN, y fenómenos bioquímicos, como la activación de las caspasas, que degradan componentes estructurales clave de la célula para inducir su desmantelamiento y muerte. La regulación del proceso de apoptosis es compleja e implica la activación o represión de diversas vías de señalización intracelular (Cory S. y col., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).

- 20 En determinadas patologías intervienen desregulaciones de la apoptosis. Las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la isquemia, tienen asociado un aumento de la apoptosis. A la inversa, deficiencias en la ejecución de la apoptosis representan un papel importante en el desarrollo de los cánceres y su quimiorresistencia, de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias e infecciones virales. Por consiguiente, la ausencia de apoptosis forma parte de las firmas fenotípicas del cáncer (Hanahan D. y col., Cell 2000, 100, 57-70).

- 25 Las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 están asociadas a numerosas patologías. La implicación de las proteínas de la familia Bcl-2 está descrita en numerosos tipos de cáncer, como cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, cáncer de próstata, leucemia linfocítica crónica, linfoma folicular, mieloma... La sobreexpresión de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 interviene en la tumorigénesis, en la resistencia a la quimioterapia y en el pronóstico clínico de los pacientes de cáncer. Por tanto, existe una necesidad terapéutica de compuestos que inhiban la actividad antiapoptótica de las proteínas de la familia Bcl-2. Entre los inhibidores de Bcl-2 ya conocidos en la literatura se distinguen los compuestos 1-[2-[(3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolin-2-il)carbonil]fenil]-pirazol-3-carboxamida descritos en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 19 (6), 2009, 1767-1772 y Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 19 (1), 2008, 230-233. En Biorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 22 (12), 2012, 3946-3950 se dan a conocer otros derivados de pirazol carboxamidas. Todos tienen un interés potencial en el tratamiento del cáncer. Además, en Bundgaard H, "Design and application of prodrugs", 1991, se describe la preparación de profármacos por esterificación de un grupo hidroxilo con ácido fosfórico.

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

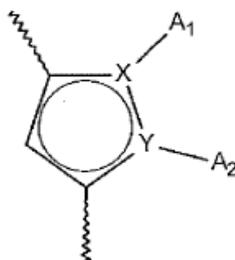
En particular, la presente invención se refiere a un compuesto fosfato de fórmula (I):



donde:

- X e Y representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, entendiéndose que no pueden representar simultáneamente dos átomos de carbono o dos átomos de nitrógeno,
- 5 • A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> forman, junto con los átomos que los portan, un heterociclo Het opcionalmente sustituido, aromático o no, constituido por 5, 6 o 7 miembros de anillo, que puede contener, además del nitrógeno representado por X o Y, de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o un grupo -C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o un cicloalquilo,
- 10 • T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, o un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sub>6</sub>,
- 15 • R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterocicloalquilo,
- R<sub>3</sub> representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de estos grupos, o de sus eventuales sustituyentes, pueden estar deuterados,
- 20 • R<sub>4</sub> representa un fenilo sustituido en posición *para* con un grupo de fórmula -OPO(OM)(OM)<sup>+</sup>, -OPO(OM)(O<sup>-</sup>M<sub>1</sub><sup>+</sup>), -OPO(O<sup>-</sup>M<sub>1</sub><sup>+</sup>)(O<sup>-</sup>M<sub>2</sub><sup>+</sup>), -OPO(O<sup>-</sup>)(O<sup>-</sup>M<sub>3</sub><sup>2+</sup>), -OPO(OM)(O[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>), u -OPO(O<sup>-</sup>M<sub>1</sub><sup>+</sup>)(O[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>), o R<sub>4</sub> representa un grupo pirimidin-5-ilo, sustituido en posición *para* con un grupo de fórmula -OPO(O<sup>-</sup>M<sub>1</sub><sup>+</sup>)(O<sup>-</sup>M<sub>2</sub><sup>+</sup>), donde M y M' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, estando constituidos ambos por 5 a 6 miembros de anillo, mientras que M<sub>1</sub><sup>+</sup> y M<sub>2</sub><sup>+</sup> representan, independientemente entre sí, un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M<sub>3</sub><sup>2+</sup> representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero entre 1 y 5, entendiéndose que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,
- 30 • R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado o un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado
- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- 35 • R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> representan, independientemente entre sí, R<sub>7</sub>, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo trifluorometoxi, -NR<sub>7</sub>R<sub>7</sub><sup>+</sup>, nitro, R<sub>7</sub>-CO-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sub>7</sub>-CO-NH-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, NR<sub>7</sub>R<sub>7</sub><sup>+</sup>-CO-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, NR<sub>7</sub>R<sub>7</sub><sup>+</sup>-CO-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, R<sub>7</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sub>7</sub>-NH-CO-NH-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sub>7</sub>-O-CO-NH-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, un grupo heterocicloalquilo, o los sustituyentes de una de las parejas (R<sub>a</sub>,R<sub>b</sub>), (R<sub>b</sub>,R<sub>c</sub>) o (R<sub>c</sub>,R<sub>d</sub>), junto con los átomos de carbono que los portan, forman un anillo constituido por 5 a 7 miembros de anillo, que puede contener de uno a dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno y azufre, y entendiéndose además que uno o más átomos de carbono del anillo anteriormente definido pueden estar deuterados o sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- 40

- $R_7$  y  $R_7'$  representan, independientemente entre sí, un hidrógeno, un alquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado, un alqueno( $C_2-C_6$ ) lineal o ramificado, un alquino( $C_2-C_6$ ) lineal o ramificado, un arilo o un heteroarilo, o  $R_7$  y  $R_7'$ , junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo constituido por 5 a 7 miembros de anillo,
- 5 entendiéndose que:
- por el concepto "arilo" se entiende grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
  - por el concepto "heteroarilo" se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 miembros de anillo, que posee al menos una parte aromática y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno (incluyendo nitrógenos cuaternarios),
- 10 - por el concepto "cicloalquilo" se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene de 3 a 10 miembros de anillo,
- por el concepto "heterocicloalquilo" se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico, fusionado o espiro, constituido por 3 a 10 miembros de anillo, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, SO,  $SO_2$  o nitrógeno,
- 15 pudiendo los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi estar sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado eventualmente sustituido, espiro( $C_3-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado eventualmente sustituido, ( $C_1-C_6$ )alquil-S-, hidroxilo, oxo (o *N*-óxido en caso dado), nitro, ciano,  $-COOR'$ ,  $-OCOR''$ ,  $NR'R''$ , polihaloalquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado, trifluorometoxi, ( $C_1-C_6$ )alquilsulfonilo, halógeno, arilo eventualmente
- 20 sustituido, heteroarilo, ariloxi, ariltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o grupos alquilo, entendiéndose que  $R'$  y  $R''$  representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado eventualmente sustituido,
- pudiendo el grupo Het definido en la fórmula (I) estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre alquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado, hidroxilo, alcoxi( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado,  $NR_1'R_1''$ , o halógeno,
- 25 entendiéndose que  $R_1'$  y  $R_1''$  tienen las mismas definiciones que los grupos  $R'$  y  $R''$  anteriormente mencionados,
- sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
- 30 Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, a título no limitativo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, canfórico, etc.
- Entre las bases farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, a título no limitativo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, terc-butilamina, etc. Entre los compuestos preferentes de la invención se encuentran aquellos compuestos de fórmula (I) donde  $R_4$  representa un fenilo sustituido en posición *para* con un grupo de fórmula  $-OPO(OM)(OM')$ ,  $-OPO(OM)(OM_1^+)$ ,  $-OPO(OM_1^+)(OM_2^+)$ ,  $-OPO(O^-)(O^-)M_3^{2+}$ ,  $-OPO(OM)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$ , u  $-OPO(OM_1^+)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$ , representando M y  $M'$ , independientemente
- 35 entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado, un grupo alqueno( $C_2-C_6$ ) lineal o ramificado, un grupo alquino( $C_2-C_6$ ) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, estando constituidos ambos por 5 a 6 miembros de anillo, mientras que  $M_1^+$  y  $M_2^+$  representan, independientemente
- 40 entre sí, un catión monovalente farmacéuticamente aceptable,  $M_3^{2+}$  representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero entre 1 y 5, entendiéndose que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno.
- Son preferentes los compuestos de fórmula (I) donde  $R_4$  representa un fenilo o un grupo pirimidin-5-ilo, ambos sustituidos en posición *para* con un grupo de fórmula  $-OPO(OM_1^+)(OM_2^+)$ , y más particularmente con un grupo de fórmula  $-OPO(O^-Na^+)(O^-Na^+)$ .
- 45 Ventajosamente, X representa un átomo de carbono e Y representa un átomo de nitrógeno. De forma todavía más ventajosa, el grupo:



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

Preferentemente, T representa un grupo metilo, (morfolin-4-il)metilo o 3-(morfolin-4-il)propilo.

- 5 En los compuestos preferentes de la invención,  $R_a$  y  $R_d$  representan en cada caso un átomo de hidrógeno y ( $R_b, R_c$ ), junto con los átomos de carbono que los portan, forman un grupo 1,3-dioxolano, un grupo 1,4-dioxano, o  $R_a, R_c$  y  $R_d$  representan en cada caso un átomo de hidrógeno y  $R_b$  representa un hidrógeno o un halógeno.

En otro modo de realización de la invención,  $R_a$  y  $R_d$  representan en cada caso un átomo de hidrógeno,  $R_b$  representa un átomo de halógeno y  $R_c$  un grupo metoxi.

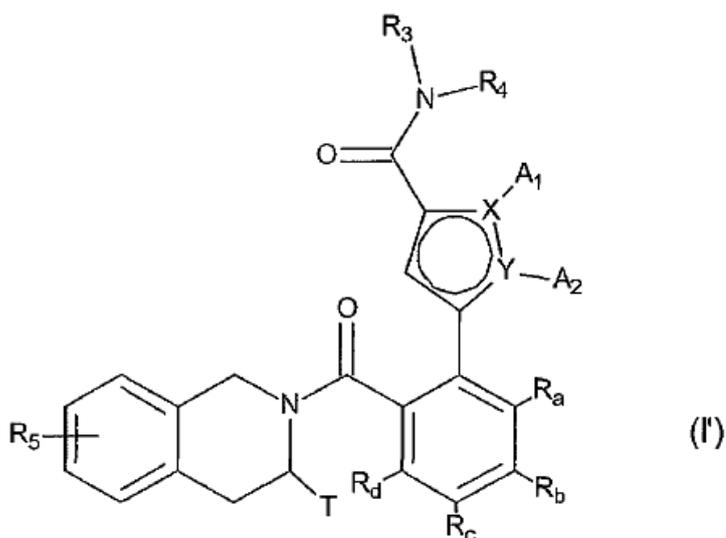
- 10 Alternativamente,  $R_a, R_b$  y  $R_d$  representan ventajosamente en cada caso un átomo de hidrógeno y  $R_c$  representa un grupo  $NR_7R_7'-CO$ -alquil( $C_0-C_6$ )-O-, y de forma especialmente preferente  $R_c$  representa un grupo 2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi.

- 15 Además,  $R_3$  representa un grupo seleccionado entre fenilo, 1*H*-indol, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, piridina, 1*H*-pirazol, 1*H*-pirrol, y 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, incluyendo estos grupos eventualmente uno o varios sustituyentes seleccionados entre alquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado (y de forma especialmente preferente metilo), ciano, o trideuteriometilo.

Entre los compuestos preferentes de la invención se pueden mencionar:

- 4-[[[3-(6-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil)amino]fenilfosfato de disodio,
  - 20 – 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]fenilfosfato de disodio,
  - 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil][1-(trideuteriometil)-1*H*-pirazol-4-il]amino]fenilfosfato de disodio,
  - 25 – 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil](5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)amino]fenilfosfato de disodio,
  - 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil](5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)amino]fenilfosfato de disodio,
  - 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil](1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]fenilfosfato de disodio,
  - 30 – 4-[[[5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il][[5-(5-fluor-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil]amino]fenilfosfato de disodio,
  - 4-[[[5-(5-fluor-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil](1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]fenilfosfato de disodio,
- 35 sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o una base farmacéuticamente aceptable.

El estudio farmacocinético de los compuestos fosfato de fórmula (I) ha demostrado que éstos se convertían *in vivo* en los compuestos de fórmula (I'), caracterizados porque la función fosfato había sido metabolizada en una función hidroxilo. Por tanto, los compuestos de fórmula (I) se comportan como profármacos de los compuestos de fórmula (I') con la siguiente fórmula:



donde

- X e Y representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, entendiéndose que no pueden representar simultáneamente dos átomos de carbono o dos átomos de nitrógeno;
- 5 • A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> forman, junto con los átomos que los portan, un heterociclo Het eventualmente sustituido, aromático o no, constituido por 5, 6 o 7 miembros de anillo, que puede contener, además del nitrógeno representado por X o Y, de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o un grupo -C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o un cicloalquilo,
- 10 • T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, o un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sub>6</sub>,
- 15 • R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterocicloalquilo,
- R<sub>3</sub> representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de estos grupos, o de sus eventuales sustituyentes, pueden estar deuterados,
- 20 • R<sub>4</sub> representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de estos grupos, o de sus eventuales sustituyentes, pueden estar deuterados,
- 25 • R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> representan, independientemente entre sí, R<sub>7</sub>, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo trifluorometoxi, -NR<sub>7</sub>R<sub>7</sub><sup>'</sup>, nitro, R<sub>7</sub>-CO-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sub>7</sub>-CO-NH-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, NR<sub>7</sub>R<sub>7</sub><sup>'</sup>-CO-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, NR<sub>7</sub>R<sub>7</sub><sup>'</sup>-CO-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, R<sub>7</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sub>7</sub>-NH-CO-NH-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sub>7</sub>-O-CO-NH-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, un grupo heterocicloalquilo, o los sustituyentes de una de las parejas (R<sub>a</sub>,R<sub>b</sub>), (R<sub>b</sub>,R<sub>c</sub>) o (R<sub>c</sub>,R<sub>d</sub>), junto con los átomos de carbono que los portan, forman un anillo constituido por 5 a 7 miembros de anillo, que puede contener de uno a dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno y azufre, y entendiéndose además que uno o más átomos de carbono del anillo anteriormente definido pueden estar deuterados o sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- 30 • R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub><sup>'</sup> representan, independientemente entre sí, un hidrógeno, un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un arilo o un heteroarilo, o R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub><sup>'</sup>, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo constituido por 5 a 7 miembros de anillo,
- 35 entendiéndose que:
- 40

- por el concepto "arilo" se entiende grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- por el concepto "heteroarilo" se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 miembros de anillo, que posee al menos una parte aromática y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno (incluyendo los nitrógenos cuaternarios),
- 5 - por el concepto "cicloalquilo" se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que tiene de 3 a 10 miembros de anillo,
- por el concepto "heterocicloalquilo" se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico, fusionado o espiro, constituido por 3 a 10 miembros de anillo, que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, SO, SO<sub>2</sub> o nitrógeno,
- 10 pudiendo los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi estar sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado eventualmente sustituido, espiro(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado eventualmente sustituido, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil-S-, hidroxilo, oxo (o N-óxido en caso dado), nitro, ciano, -COOR', -OCOR', NR'R'', polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, trifluorometoxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilsulfonilo, halógeno, arilo eventualmente
- 15 sustituido, heteroarilo, ariloxi, ariltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos alquilo, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado eventualmente sustituido,

pudiendo el grupo Het definido en la fórmula (I') estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, NR'<sub>1</sub>R''<sub>1</sub>, o halógeno, entendiéndose que R'<sub>1</sub>' y R''<sub>1</sub>' tienen las mismas definiciones que los grupos R' y R'' anteriormente

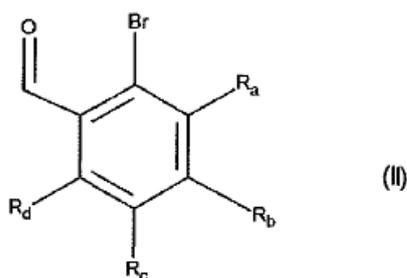
20 mencionados,

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

Los compuestos de fórmula (I') poseen propiedades proapoptóticas y, por tanto, tienen un importante interés terapéutico en el tratamiento del cáncer, de enfermedades autoinmunes y del sistema inmunitario. En la presente invención se ha demostrado que, administrando los compuestos fosfato de fórmula (I), se optimizaba la exposición *in vivo* de los compuestos de fórmula (I'). En efecto, la solubilidad de los compuestos de fórmula (I) es muy superior a la de los compuestos de fórmula (I'). En consecuencia, la utilización de los compuestos de fórmula (I) para la producción de composiciones farmacéuticas resulta particularmente

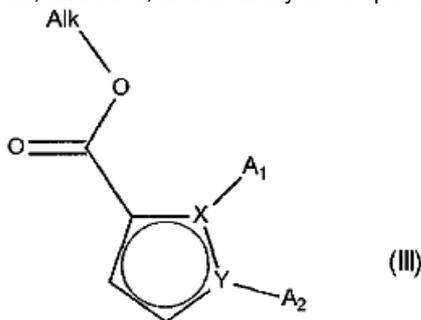
30 ventajosa en el plano galénico.

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



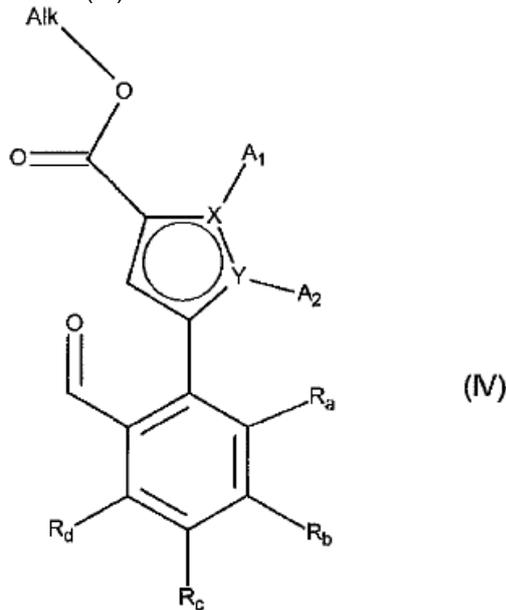
donde R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> tienen los significados definidos en la fórmula (I'),

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



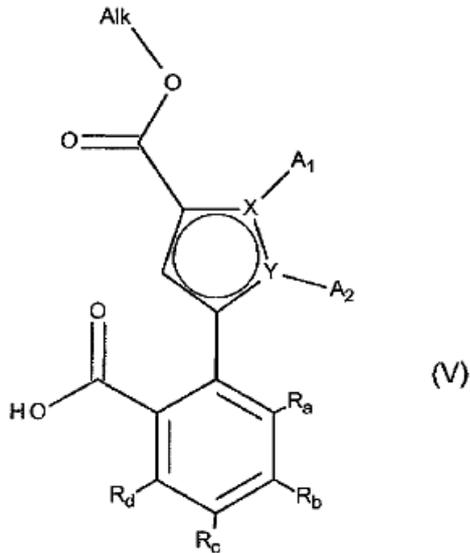
donde los grupos A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, X e Y tienen los significados definidos en la fórmula (I') y Alk representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

para obtener el compuesto de fórmula (IV):



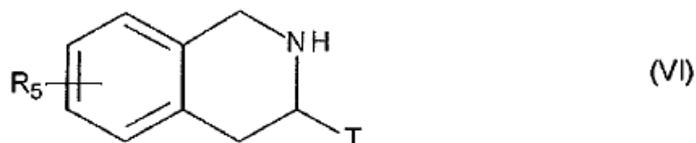
donde  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$  tienen los significados definidos en la fórmula (I') y  $Alk$  tiene el significado arriba definido,

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



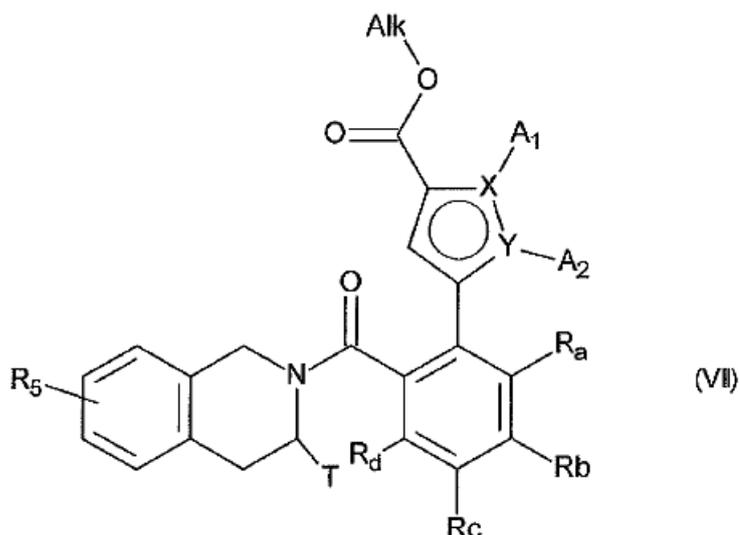
donde  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$  tienen los significados definidos en la fórmula (I') y  $Alk$  tiene el significado arriba definido,

- 10 compuesto de fórmula (V) que se somete a continuación a un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (VI):



donde  $T$  y  $R_5$  tienen los significados definidos en la fórmula (I'),

para obtener el compuesto de fórmula (VII):



donde  $A_1$ ,  $A_2$ , X, Y,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$  tienen los significados definidos en la fórmula (I') y Alk tiene el significado arriba definido,

5 compuesto de fórmula (VII) cuya función éster se hidroliza para obtener el ácido carboxílico o el carboxilato correspondiente, que se puede convertir en un derivado de ácido, tal como cloruro de acilo o el anhídrido correspondiente, antes de acoplarse a una amina  $NHR_3R_4$ , donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el mismo significado que en la fórmula (I'), antes de someterse a la acción de un derivado pirofosfato, fosfonato o fosforilo en condiciones básicas, pudiendo el compuesto así obtenido someterse opcionalmente a hidrólisis o hidrogenólisis para obtener el compuesto de fórmula (I),

10 compuesto de fórmula (I) que se puede purificar según técnicas de separación clásicas, que se transforma, si así se desea, en sus sales de adición a un ácido o una base farmacéuticamente aceptables y del que eventualmente se separan los isómeros según técnicas de separación clásicas,

15 entendiéndose que, en todo momento considerado oportuno durante el procedimiento arriba descrito, determinados grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos o productos intermedios de síntesis se pueden proteger y después desproteger en función de las necesidades de la síntesis.

Los compuestos de fórmulas (II), (III), (VI), así como la amina  $NHR_3R_4$ , son comerciales o accesibles para los especialistas por medio de reacciones químicas clásicas y descritas en la literatura.

20 Más concretamente, los compuestos fosfato de fórmula (I) según la invención son útiles en el tratamiento de cánceres quimiorresistentes o radiorresistentes, así como en hemopatías malignas y cáncer de pulmón de células pequeñas. Entre los tratamientos de cánceres considerados se pueden mencionar, de forma no exclusiva, el tratamiento del cáncer de vejiga, de cerebro, de mama, de útero, de leucemias linfocíticas crónicas, del cáncer colorrectal, de cánceres de esófago, de hígado, de leucemias linfoblásticas, de linfomas no Hodgkin, de melanomas, de hemopatías malignas, de mielomas, del cáncer de ovario, del cáncer de pulmón de células no pequeñas, del cáncer de próstata y del cáncer de pulmón de células pequeñas. Entre los linfomas no Hodgkin se pueden mencionar de forma especialmente preferente linfomas foliculares, los linfomas de células del manto, linfomas difusos de células B grandes, linfomas linfocíticos pequeños y linfomas de células B de la zona marginal.

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

30 Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden mencionar más particularmente aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral, nasal, percutánea o transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, y en concreto los comprimidos simples o en grageas, comprimidos sublinguales, sobres, paquetes, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos y ampollas bebibles o inyectables.

La posología varía en función del 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.

Además, la presente invención se refiere igualmente a una combinación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticanceroso seleccionado entre agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores del proteasoma, inhibidores de quinasa o anticuerpos, así como a las composiciones farmacéuticas que contienen este tipo de asociación y su utilización para la producción de medicamentos útiles en el tratamiento del cáncer. Los compuestos de la invención también pueden ser utilizados en asociación con radioterapia en el tratamiento del cáncer.

10 Las siguientes Preparaciones y Ejemplos ilustran la invención y no la limitan en modo alguno.

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

*Etapa A: Ácido 1-formil-2-piperidincarboxílico*

15 A una solución de 40 g de una mezcla racémica de ácido 2-piperidincarboxílico (0,310 mmol) en 300 ml de ácido fórmico a 0°C se añaden gota a gota 200 ml (2,15 mmol) de anhídrido acético. A continuación, el conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después, el medio de reacción se enfría a 0°C, se hidroliza por adición de 250 ml de agua y se agita durante media hora a 0°C antes de concentrarse en seco. El aceite así obtenido se recoge en 200 ml de metanol y después se concentra en seco. De este modo se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite, con un rendimiento de un 98%. Éste se utiliza directamente, sin ninguna purificación adicional para la siguiente etapa.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d6; 300°K): 13,0 (m, 1H OH); 8,0-8,05 (2s, 1H aldehído); 4,9-4,5 (2d, 1H α de N y COOH); 4,1-2,6 (m, 2H en α del N); 2,2-1,2 (m, 6H piperidina).

**IR:** v: -OH: 2000-3000 cm<sup>-1</sup> ácido; v: >C=O 1703 cm<sup>-1</sup> banda ancha.

*Etapa B: 5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizincarboxilato de metilo*

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

30 A continuación, el medio de reacción se diluye con cloruro de metileno, se lava sucesivamente con una disolución de HCl 1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y después con salmuera hasta obtener un pH neutro. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra en seco y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente heptano/AcOEt). De este modo se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 300 °K): 6,55-6,40 (d, 2H, tetrahidroindolizina); 3,91 (t, 3H metil éster); 3,78 (s, 3H tetrahidroindolizina); 3,08 (t, 2H, tetrahidroindolizina); 1,95-1,85 (m, 4H, tetrahidroindolizina).

**IR:** v: >C=O 1692 cm<sup>-1</sup> éster.

*Etapa C: 3-(6-formil-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizincarboxilato de metilo*

40 A una solución de 6,4 g del éster obtenido en la Etapa B (35,7 mmol) en 12 ml de *N,N*-dimetilacetamida se añaden sucesivamente 12,3 g de 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído (53,6 mmol), 7 g de acetato de potasio (71,4 mmol), y después el conjunto se agita bajo argón durante 20 minutos. Después se añaden 1,3 g de catalizador de paladio diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) (1,8 mmol). A continuación, el medio de reacción se calienta a 130°C durante una hora antes de añadir 139 µl de H<sub>2</sub>O. El calentamiento se mantiene a esta misma temperatura durante la noche. Luego se deja que el medio vuelva a temperatura ambiente y después se diluye con AcOEt. Luego se añade carbono animal (25 g por g de producto) y el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se filtra. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en seco. El producto bruto así obtenido se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente heptano/AcOEt). De este modo se obtiene el producto

50 indicado en el título en forma de un aceite.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d6; 353 °K): 9,65 (s, 1H, H aldehído); 7,3-7,15 (2s, 2H, H aromáticos); 6,45 (s, 1H tetrahidroindolizina); 6,20 (s, 2H metileno-dioxi); 3,70 (s, 3H metil éster); 3,5-4,0 (m, 2H tetrahidroindolizina); 3,05 (m, 2H tetrahidroindolizina); 1,85 (m, 4H tetrahidroindolizina).

**IR:** v: >C=O 1695 cm<sup>-1</sup> éster; v: >C=O 1674 cm<sup>-1</sup>.

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

Se prepara una solución que contiene 3,37 g del compuesto obtenido en la Etapa C (10,3 mmol) en 9,3 ml de acetona y 8,8 ml (80,24 mmol) de 2-metil-2-buteno, que se dispone a 0°C. Después se añaden, gota a gota, 9,3 ml de una disolución acuosa que contiene una mezcla de 3,3 g de clorito de sodio (NaClO<sub>2</sub>) (36,05 mmol) y 3,6 g de dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) (25,75 mmol). El conjunto se agita a continuación a temperatura ambiente durante 7 horas. Después, el medio de reacción se concentra para eliminar la acetona. El sólido obtenido se filtra, se lava con agua y después se seca bajo vacío a 40°C durante una noche. De este modo se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido, que se utiliza después sin ninguna purificación adicional.

15 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d6; 300 °K): 12,10 (m, 1H, H ácido carboxílico); 7,40-6,88 (2s, 2H, H aromáticos); 6,20 (s, 1H, H tetrahidroindolizina); 6,18 (s, 2H, H metileno-dioxi); 3,70 (s, 3H, metil éster); 3,55 (t, 2H tetrahidroindolizina); 3,00 (t, 2H tetrahidroindolizina); 1,80 (m, 4H, H tetrahidroindolizina).

**IR:** v: -OH: 3000-2000 cm<sup>-1</sup> ácido; >C=O 1686-1676 cm<sup>-1</sup> éster + ácido; v: >C=C< 1608 cm<sup>-1</sup>.

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

20 Se procede de acuerdo con el protocolo descrito en la Preparación 1 sustituyendo el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por 2-bromo-benzaldehído.

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

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

25 A una solución de 16,2 ml de piridina (200 mmol) en 120 ml de acetato de etilo se le añaden por porciones 27,8 g (200 mmol) de ácido bromoacético. El conjunto se agita a continuación a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado así obtenido se filtra, después se lava con acetato de etilo frío. Después de secado se obtiene el producto indicado en el título en forma de un polvo, que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

30 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d6; 300 °K): 9,15 (d, 2H, H aromáticos piridina); 8,7 (t, 1H, H aromático); 8,25 (t, 2H, H aromático); 5,65 (s, 2H, H CH<sub>2</sub>COOH).

**IR:** v: C=O: 1732 cm<sup>-1</sup>; -OH ácido: 2800 cm<sup>-1</sup>.

*Etapa B: 1-indolizincarboxilato de metilo*

35 A una suspensión de 6,55 g de la sal de piridinio obtenida en la Etapa A (30 mmol) en 240 ml de tolueno se le añaden sucesivamente 16,7 ml de acrilato de metilo (150 mmol), 4,2 ml de trietilamina (30 mmol) y después 20,9 g de MnO<sub>2</sub> (240 mmol) en porciones. A continuación, el conjunto se calienta a 90°C durante 3 h. Después de enfriar, el medio de reacción se filtra a través de una torta de celite y se concentra en seco. Después se aísla el producto indicado en el título mediante purificación sobre gel de sílice (gradiente heptano/AcOEt: 0-10%) en forma de un aceite que se cristaliza en frío.

40 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (300 MHz; dmsó-d6; 300 °K): 8,5 (d, 1H, H indolizina); 8,05 (d, 1H, H indolizina); 7,6 (s, 1H, H indolizina); 7,15 (m, 2H, H indolizina); 6,85 (m, 1H, H indolizina); 4,25 (q, 2H, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,35 (t, 3H, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR:** v: C=O éster: 1675 cm<sup>-1</sup>; C=C aromáticos: 1634 cm<sup>-1</sup>.

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

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

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

45 *Etapa A: 1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo*

A una solución de 10 g de 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (65,3 mmol) y 8,95 ml (130,6 mmol) de yoduro de metilo en 70 ml de dimetilformamida a 0°C se le añaden en tres porciones 2,61 g (65,3 mmol) de

5 hidruro de sodio al 60%. A continuación, el conjunto se agita a 0°C durante 1 hora. Después, el medio de reacción se hidroliza por adición de 420 ml de agua helada. Acto seguido, el medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava sucesivamente con una disolución de HCl 0,1M, una disolución acuosa saturada de LiCl y después salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra en seco y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente éter de petróleo/AcOEt).

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d<sub>6</sub>; 300K): 6,65 (d, 1H pirrol); 6,3 (1d, 1H pirrol); 4,1 (1q, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,5 (s, 3H N-pirrol); 2,4 (s, 3H pirrol); 1,5 (1t, 3H OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR:** v: >C=O: 1688 cm<sup>-1</sup>; v: C-O-C: 1172 cm<sup>-1</sup>.

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

10 A una solución de 10,5 g del compuesto obtenido en la Etapa A (62,8 mmol) en 65 ml de *N,N*-dimetilacetamida se añaden sucesivamente 15,2 g de 2-bromo-4-clorobenzaldehído (69 mmol), 12,3 g de acetato de potasio (125,6 mmol), y el conjunto se agita después bajo argón durante 20 minutos. Luego se añaden 2,2 g de catalizador de paladio PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3,14 mmol). A continuación, el medio de reacción se calienta a 130°C durante la noche. Después se deja que el medio vuelva a temperatura ambiente y luego se diluye con diclorometano. A continuación, se añade carbono animal (30 g) y el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y después se filtra. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en seco. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente éter de petróleo/AcOEt). De este modo se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido.

20 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d<sub>6</sub>; 300K): 9,8 (s, 1H, formilo); 7,91-7,69-7,61 (d, 3H aromáticos); 6,5 (s, 1H pirrol); 4,2 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,4 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-N-pirrol); 2,55 (s, 3H pirrol); 1,28 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

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

25 Se prepara una solución que contiene 12,85 g del compuesto obtenido en la Etapa B (42 mmol) y 35,7 ml (336 mmol) de 2-metil-2-buteno en una mezcla constituida por 20 ml de acetona y 20 ml de tetrahidrofurano. Después se añaden, gota a gota, 200 ml de una solución acuosa que contiene una mezcla de 13,3 g de clorito de sodio (NaClO<sub>2</sub>) (147 mmol) y 14,5 g de dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O) (105 mmol). A continuación, el conjunto se agita enérgicamente a temperatura ambiente durante 7 horas. Después, el medio de reacción se concentra para eliminar la acetona. Luego se añade acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua y después se concentra en seco. A continuación, el residuo se recoge en un mínimo de éter etílico. El sólido obtenido se filtra, se lava con éter y después se seca bajo vacío a 40°C durante una noche. De este modo se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido, que se utiliza después sin ninguna purificación adicional.

35 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d<sub>6</sub>; 300K): 13 (m, 1H COOH); 7,85-7,6-7,41(d, dd, df, 3H, H aromáticos); 6,3 (s, 1H, H pirrol); 4,15 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-N-pirrol); 2,5 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-pirrol); 1,25 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR:** v: -OH: 3100-2500 cm<sup>-1</sup> ácido; v: >C=O: 1681 cm<sup>-1</sup> éster + ácido.

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

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

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

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4 sustituyendo el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por 2-bromo-4-fluor-3-metoxibenzaldehído.

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

45 Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4 sustituyendo el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por 2-bromo-4-fluorobenzaldehído.

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

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 4 sustituyendo en la Etapa A el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo por 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo, y el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehído.

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

5 *Etapa A: 3-(4-benciloxi-2-formilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxilato de metilo*

Se introduce 5-benciloxi-2-bromobenzaldehído (12,3 g, 42,2 mmol) en un matraz en presencia de acetato de potasio (8,3 g; 84,2 mmol) y 120 ml de dimetilacetamida. Después de desgasificación bajo argón, se añade diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,04 g, 1,5 mmol) y la mezcla se desgasifica luego bajo argón antes de calentarla a 100°C durante 16 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte sobre 200 ml de acetato de etilo, se filtra mediante celite y se lava con agua y después con salmuera. Las fases orgánicas reunidas se extraen con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con el fin de obtener el producto indicado en el título.

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

15 A una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (4,63 g, 11,89 mmol) en 300 ml de acetona se añade 2-metil-2-buteno (6,31 ml, 59 mmol). A continuación, se añade gota a gota una solución de dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (6,56 g, 47,6 mmol) y clorito de sodio (2,69 g, 23,8 mmol) en 40 ml de agua manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se acidifica con una disolución de HCl 2M y luego se decanta. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan en seco para obtener el compuesto previsto.

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

*Etapa A: (3S)-3-(4-morfolinilcarbonil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxilato de bencilo*

25 A una solución de 5 g de ácido (3S)-2-[(benciloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxílico (16 mmol) en 160 ml de diclorometano se añade 1,5 ml de morfolina (17,6 mmol) y después 9 ml de *N,N,N*-trietilamina (64 mmol), 3,3 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (19,2 mmol) y 2,6 g de hidroxibenzotriazol (HOBt) (19,2 mmol). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche, después se vierte sobre una disolución acuosa de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. A continuación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después se evapora en seco. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol). De este modo se obtiene el producto en forma de una espuma.

30 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d<sub>6</sub>; 353 °K): 7,30 (m, 5H bencilo); 7,15 (m, 4H aromáticos); 5,2-5,0 (m, 3H, 2H bencilo, 1H dihidroisoquinolina); 4,75-4,5 (2d, 2H dihidroisoquinolina); 3,55-3,3 (m, 8H morfolina); 3,15-2,9 (2dd, 2H dihidroisoquinolina).

35 **IR:** ν: >C=O: 1694; 1650 cm<sup>-1</sup>.

*Etapa B: (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxilato de bencilo*

40 A una solución de 5,3 g del producto obtenido en la Etapa A (13,9 mmol) en 278 ml de tetrahidrofurano se añaden 14 ml de complejo borano-dimetilsulfuro (BH<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>S) (27,8 mmol) a temperatura ambiente. El conjunto se calienta durante 4 horas a 80°C. Después se deja volver a temperatura ambiente, se añaden 7 ml (14 mmol) de BH<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>S. El medio de reacción se calienta de nuevo a 80°C durante 2 horas. A continuación, se evapora el tetrahidrofurano y luego se añade lentamente metanol y después 5,6 ml de ácido clorhídrico 5M (27,8 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y después a 80°C durante 1 h. A continuación, se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> al medio de reacción a 0°C hasta alcanzar un pH = 8, luego se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después se filtra y se evapora en seco. De este modo se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite.

50 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d<sub>6</sub>; 353 °K): 7,43-7,30 (masivo, 5H bencilo); 7,19 (m, 4H aromáticos); 5,16 (m, 2H, 2H bencilo); 4,79-4,29 (d, 2H dihidroisoquinolina); 4,58 (m, 1H dihidroisoquinolina); 3,50 (m, 4H morfolina); 3,02-2,80 (dd, 2H dihidroisoquinolina); 2,42-2,28 (masivo, 5H, 4H morfolina, 1H morfolina); 2,15 (dd, 1H morfolina).

**IR:** ν: >CH: 2810 cm<sup>-1</sup>; ν: >C=O: 1694 cm<sup>-1</sup>; ν: >C-O-C<: 1114 cm<sup>-1</sup>; ν: >CH-Ar: 751; 697 cm<sup>-1</sup>.

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

A una solución de 4,9 g del compuesto de la Etapa B (13,4 mmol) en 67 ml de etanol se le añaden 0,980 g de dihidróxido de paladio (20% en masa) a temperatura ambiente. El medio de reacción se dispone bajo 1,2 bar de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, se pasa por un filtro Wathman y el paladio se enjuaga varias veces con etanol. El filtrado se evapora en seco. De este modo se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d6; 300 °K): 7,12-7,0 (masivo, 4H aromáticos); 3,92 (s, 2H tetrahidroisoquinolina); 3,60 (t, 4H morfolina); 2,98 (m, 1H tetrahidroisoquinolina); 2,68 (dd, 1H tetrahidroisoquinolina); 2,5-2,3 (masivo, 8H, 1H tetrahidroisoquinolina, 6H morfolina, 1H NH).

**IR:** v: >NH: 3322 cm<sup>-1</sup>; v: >C-O-C: 1115 cm<sup>-1</sup>; v: >CH-Ar: 742 cm<sup>-1</sup>.

**Preparación 2': Clorhidrato de (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina****Etapa A: 4-metilbencenosulfonato de {(3S)-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il}metilo**

A una solución de 30,2 g de [(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metanol (185 mmol) en 750 ml de diclorometano se le añaden sucesivamente 91,71 g de cloruro de tosilo (481 mmol) y después, gota a gota, 122,3 ml de N,N,N-trietilamina (740 mmol). A continuación, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Luego se diluye con diclorometano, se lava sucesivamente con una disolución HCl 1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y después salmuera hasta obtener un valor neutro. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra en seco. El sólido obtenido se solubiliza en un volumen mínimo de diclorometano y luego se añade ciclohexano hasta la formación de un precipitado. Este precipitado se filtra y se lava con ciclohexano. Después de secado se obtiene el producto indicado en el título en forma de cristales.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d6; 300 °K): 7,75 (d, 2H, H aromáticos, *orto* O-tosilo); 7,6 (d, 2H, H aromáticos, *orto* N-tosilo); 7,5 (d, 2H, H aromáticos, *meta* O-tosilo); 7,3 (d, 2H, H aromáticos, *meta* N-tosilo); 7,15-6,9 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidro isoquinolina); 4,4-4,15 (dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,25 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina); 4,0-3,8 (2dd, 2H, H alifáticos, CH<sub>2</sub>-O-tosilo); 2,7 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 2,45 (s, 3H, O-SO<sub>2</sub>-Ph-CH<sub>3</sub>); 2,35 (s, 3H, N-SO<sub>2</sub>-Ph-CH<sub>3</sub>).

**IR:** v: -SO<sub>2</sub>: 1339-1165 cm<sup>-1</sup>.

**Etapa B: (3R)-3-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**

A una suspensión de 8,15 g (214,8 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> en 800 ml de metil terc-butil éter (MTBE) se añaden 101,2 g del derivado ditosilado obtenido en la Etapa A (214,8 mmol) en solución en 200 ml de MTBE. A continuación, el conjunto se calienta a 50°C durante 2 horas. Luego se deja enfriar y se dispone a 0°C y después se añaden, gota a gota, 12 ml de una disolución de NaOH 5M. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. El sólido así obtenido se filtra, se lava con MTBE y después con diclorometano. A continuación, el filtrado se concentra en seco. De este modo se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d6; 300 °K): 7,70 (d, 2H, H aromáticos, *orto* N-tosilo); 7,38 (d, 2H, H aromáticos, *meta* N-tosilo); 7,2-7,0 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,4 (m, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,3 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina); 2,85-2,51 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 2,35 (s, 3H, N-SO<sub>2</sub>-Ph-CH<sub>3</sub>); 0,90 (d, 3H, tetrahidroisoquinolina-CH<sub>3</sub>).

**IR:** v: -SO<sub>2</sub>: 1332-1154 cm<sup>-1</sup>.

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

A una solución de 31,15 g (103,15 mmol) del derivado monotosilado obtenido en la Etapa B en 500 ml de metanol anhidro se le añaden 3,92 g (161 mmol) de virutas de magnesio en gránulos. El conjunto se agita en presencia de ultrasonidos durante 96 h. A continuación, el medio de reacción se filtra y el sólido se lava varias veces con metanol. El filtrado se concentra en seco. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/EtOH/NH<sub>4</sub>OH) se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d6; 300 °K): 7,05 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 3,90 (m, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 2,85 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina); 2,68-2,4 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahidro isoquinolina); 1,12 (d, 3H, tetrahidroisoquinolina-CH<sub>3</sub>); 2,9-2,3 (m, ancho, 1H, HN(tetrahidroisoquinolina)).

**IR:** v: -NH: 3248 cm<sup>-1</sup>.

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

A una solución de 14,3 g (97,20 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa C en 20 ml de etanol anhidro se le añaden, gota a gota, 100 ml de una solución de éter clorhídrico 1M. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se filtra. Los cristales así obtenidos se lavan con éter etílico. Después de secado se obtiene el producto indicado en el título en forma de cristales.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d<sub>6</sub>; 300 °K): 9,57 (m, ancho, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup> (tetrahidro isoquinolina); 7,22 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,27 (s, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 3,52 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina); 3,03-2,85 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 1,39 (d, 3H, tetrahidroisoquinolina-CH<sub>3</sub>).

**IR:** v: -NH<sub>2</sub><sup>+</sup>: 3000-2300 cm<sup>-1</sup>; v: -CH aromático: 766 cm<sup>-1</sup>.

**Preparación 3': (3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina***Etapa A: 4-metilbencenosulfonato de {(3S)-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il}metilo*

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

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

A una suspensión de 1 g de NaH (60%) (25,08 mmol) en 30 ml de MTBE se le añade gota a gota una solución de 5 g de 3-morfolin-3-oxopropanoato de terc-butilo (21,81 mmol) en 20 ml de MTBE anhidro. Esta suspensión se agita a temperatura ambiente durante 1 h y después se añade el compuesto obtenido en la Etapa A en forma de polvo. El conjunto se agita a 60°C durante 30 h. Luego se añade una solución de 100 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Esta solución se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra en seco. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/MeOH) se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

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

**IR (ATR) cm<sup>-1</sup>:** v: >C=O: 1731 (éster); v: >C=O: 1644 (amida); v: -SO<sub>2</sub>: 1334-1156; v: >C-O-C<: 1115; γ: >CH- Ar: 815-746-709.

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

A una solución de 9,5 g (17,97 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa B en 40 ml de dioxano se le añaden gota a gota 20 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M en dioxano. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 48 h y después la solución se concentra en seco. Después de secado se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

**RMN <sup>1</sup>R:** (400 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>) δ ppm: 12,75 (m, 1 H); 7,6 (2\*d, 2 H); 7,3 (2\*d, 2 H); 7,1/6,95 (2\*m, 4 H); 4,7-4,2 (d, 2 H); 4,25/4,12 (2\*m, 1 H); 3,9-3,3 (m, 9 H); 2,55 (d, 2 H); 2,3 (2\*s, 3 H); 1,8 (t, 2 H).

**IR (ATR) cm<sup>-1</sup>:** v: -OH: 3500 a 2000; v: >C=O: 1727 (ácido); v: >C=O: 1634 (amida); v: -SO<sub>2</sub>: 1330-1155.

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

A una solución de 7,80 g (16,51 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa C en 100 ml de DMSO se le añaden 1,16 g (19,83 mmol) de cloruro de sodio sólido y después gota a gota 5 ml de agua. El conjunto se agita a 130°C durante 1 h y después la solución se concentra a 3/4. A continuación, el medio de reacción se diluye con diclorometano, se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de cloruro de litio y después con salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra en seco. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente ciclohexano/acetato de etilo) se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7,65 (d, 2 H) 7,3 (d, 2 H); 7,15/7 (2 m, 4 H); 4,6 (d, 1 H); 4,25 (d, 1 H); 4,2 (m, 1 H); 3,5 (m, 4 H); 3,4 (2 m, 4 H); 2,6 (2 dd, 2 H); 2,35 (s, 3 H); 2,3 (m, 2 H); 1,5 (cuad, 2 H).

**IR (ATR) cm<sup>-1</sup>:** v: >C=O: 1639; v: -SO<sub>2</sub>: 1331-1156; γ: >CH-Ar: 815-675.

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

A una solución de 6,0 g (14,0 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa D en 60 ml de MTBE y 14 ml de diclorometano se le añaden 1,06 g (28 mmol) de LAH en porciones a lo largo de 5 minutos. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 15 h. Luego se añaden gota a gota 1,5 ml de agua y la mezcla se agita durante 15 minutos. A continuación, se añaden gota a gota 15 ml de sosa 5M y la mezcla se agita durante 15 minutos. Acto seguido, el medio de reacción se diluye con MTBE y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra en seco. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/EtOH/NH<sub>4</sub>OH), se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7,68 (d, 2 H); 7,32 (d, 2 H); 7,1 (masivo, 4 H); 4,65/4,23 (AB, 2 H); 4,2 (m, 1 H); 3,55 (t, 4 H); 2,7/2,6 (ABx, 2 H); 2,35 (s, 3 H); 2,25 (t, 4 H); 2,2 (t, 2 H); 1,4/1,3 (2m, 4 H).  
**IR (ATR) cm<sup>-1</sup>:** v: -SO<sub>2</sub>: 1333-1158.

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

A una solución de 1,50 g (3,62 mmol) del derivado obtenido en la Etapa E en 20 ml de metanol anhidro se le añaden 2,0 g (82,3 mmol) de virutas de magnesio en gránulos. El conjunto se agita en presencia de ultrasonidos durante 96 horas. A continuación, el medio de reacción se filtra, el sólido se lava varias veces con metanol y el filtrado se concentra en seco. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/EtOH/NH<sub>4</sub>OH), se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7,3 (d, 2 H); 7,1 (t, 2 H); 7,1 (d+t, 3 H); 7 (d, 2 H); 3,9 (s, 2 H); 3,55 (t, 4 H); 2,75 (m, 1 H); 2,72/2,45 (dd, 2 H); 2,35 (t, 4 H); 2,25 (t, 2 H); 1,6 (m, 2 H); 1,45 (m, 2 H).  
**IR (ATR) cm<sup>-1</sup>:** v: >NH<sub>2</sub>+ /NH<sup>+</sup>: 3500-2300; v: >C-O-C<: 1115.  
**Masa alta resolución (ESI<sup>+</sup>-/FIA/HR):**

Fórmula molecular: C<sub>16</sub> H<sub>24</sub> N<sub>2</sub> O  
 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 261,1961  
 [M+H]<sup>+</sup> medido: 261,1959

#### 25 **Preparación 4': (3R)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1' sustituyendo el ácido (3S)-2-[(benciloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxílico utilizado en la Etapa A por ácido (3R)-2-[(benciloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxílico.

#### **Preparación 1'': 4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-N-fenilnilina**

A una solución de 12 g de 4-anilino-fenol (64,7 mmol) en 200 ml de acetonitrilo se le añaden a temperatura ambiente 6,7 g de imidazol (97,05 mmol) y 11,7 g de terc-butil(cloro)dimetilsilano (77,64 mmol). El conjunto se somete a agitación a 70°C durante 4 horas. Después, el medio de reacción se vierte sobre agua y se extrae con éter. A continuación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después se filtra y se evapora en seco. El producto bruto así obtenido se purifica después por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente éter de petróleo/ diclorometano). De este modo se obtiene el producto indicado en el título en forma de un polvo.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300 °K): 7,84 (s, 1H NH); 7,17 (t, 2H anilina); 6,98 (d, 2H fenoxi); 6,94 (d, 2H anilina); 6,76 (d, 2H fenoxi); 6,72 (t, 1H anilina); 0,95 (s, 9H terc.-butilo); 0,15 (s, 6H dimetilo).  
**IR:** v: >NH: 3403 cm<sup>-1</sup>; >Ar: 1597 cm<sup>-1</sup>.

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

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 5" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por 5-bromo-1-metil-1H-indol.

#### **Preparación 3'': N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-amina**

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 5" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por 5-bromo-1-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (obtenido de acuerdo con un protocolo descrito en la literatura: Heterocycles, 60(4), 865, 2003).

**IR:** v: -NH-: 3278 cm<sup>-1</sup>; v: -C=C- aromáticos: 1605 cm<sup>-1</sup>.

#### **Preparación 4'': N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)piridin-4-amina**

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 5" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por 4-bromopiridina.

IR:  $\nu$  -NH-: 3200 y 2500  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  -Si-O-: 902  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  -Si-C-: 820  $\text{cm}^{-1}$ .

**Preparación 5": N-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina**

5 **Etapa A: 4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]anilina**

El compuesto indicado en el título se obtiene a partir de 4-aminofenol en THF en presencia de imidazol y *terc*-butil(cloro)dimetilsilano de acuerdo con el protocolo descrito en la literatura (S. Knaggs y col., Organic & Biomolecular Chemistry, 3(21), 4002-4010; 2005).

10 **RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K): 6,45-6,55 (dd, 4H, H aromáticos); 4,60 (m, 2H, NH<sub>2</sub>-Ph); 0,90 (s, 9H, Si (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0,10 (s, 6H, Si (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).  
**IR:**  $\nu$  -NH<sub>2</sub><sup>+</sup>: 3300-3400  $\text{cm}^{-1}$ .

**Etapa B: N-[4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-metilpirazol-4-amina**

15 A una solución de 30,8 g (0,137 mol) del compuesto de la Etapa A en 525 ml de tolueno anhidro se le añaden sucesivamente 29,8 g de *terc*-butilato de sodio (0,310 mol), 4,55 g de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (también denominado tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0)) (4,96 mmol), 4,81 g de 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (9,91 mmol) y 12,8 ml de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (0,124 mol). El conjunto se desgasifica bajo argón durante 30 min y después se calienta a reflujo durante 3 h. Luego se deja enfriar. El medio de reacción se concentra en seco, luego se recoge en diclorometano y se filtra a través de celite y después se concentra de nuevo en seco. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt) para  
20 obtener el producto previsto en forma de un sólido.

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K): 7,55 (s, 1H, pirazol); 7,23 (s, 1H, pirazol); 7,18 (ancho s, 1H, NH<sub>2</sub>-Ph), 6,64 (m, 4H, H aromáticos); 3,77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-pirazol); 0,90 (s, 9H, Si (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0,12 (s, 6H, Si (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).  
25 **IR:**  $\nu$  -NH<sup>+</sup>: 3275  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  Ar y C=N: 1577 y 1502  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  -Si-C-: 1236  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  -Si-O-: 898  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  -Si-C-: 828, 774  $\text{cm}^{-1}$ .

**Preparación 6": N-{4-[[*terc*-butildimetilsilil]oxilfenil]-1-trideuteriometil-1H-pirazol-4-amina**

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

30 A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite) (2,83 g, 70,8 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) enfriada en baño de hielo se le añade 4-bromo-1H-pirazol (9,05 g, 61,6 mmol) en porciones. Después de retirar el baño de hielo, la solución se agita a temperatura ambiente durante 0,5 h. Ésta se enfría de nuevo en baño de hielo y se añade yodometano-*d*<sub>3</sub> (5,0 ml, 80,3 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente durante 19h. A continuación, la suspensión se concentra. El residuo de evaporación se tritura con metil *terc*-butil éter (90 ml) y se filtra. El filtrado se concentra bajo vacío para obtener el compuesto previsto en forma de un aceite.

35 **RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 7,37 (s, 1 H); 7,43 (s, 1 H).

**Etapa B: N-{4-[[*terc*-butildimetilsilil]oxi]fenil}-1-trideuteriometil-1H-pirazol-4-amina**

40 En un tricol de 500 ml se introdujeron 4-bromo-1-trideuteriometil-1H-pirazol (9,6 g, 58,5 mmol), 4-[[*terc*-butildimetilsilil]oxi]anilina (14,4 g, 64,6 mmol) y tolueno (150 ml). La solución se desgasifica con nitrógeno durante 15 minutos y después se añaden sucesivamente *terc*-butilato de sodio (11,4 g, 0,12 mol), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,77 g, 1,81 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,64 g, 1,79 mmol). La suspensión se calienta a 85°C durante 1,5 h. A continuación, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se añade agua (270 ml). La mezcla se agita durante 30 minutos. Luego se añade celite (30 g) y la suspensión se filtra a través de un lecho de celite. Las fases del filtrado se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se filtran.  
45 El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente acetato de etilo/heptano). El producto obtenido se recristaliza en heptano (80 ml) para obtener el compuesto previsto.

**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0,16 (s, 6 H); 0,97 (s, 9 H); 4,92 (s, 1 H); 6,61-6,73 (m, 4 H); 7,25 (s, 1 H); 7,36 (s, 1 H).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -4,37; 18,28; 25,86; 38,67 (sept, <sup>1</sup>J<sub>C-D</sub> = 21,0 Hz); 115,12; 120,73; 123,76; 126,52; 134,74; 141,07; 148,43.

**MS (ESI):** [M+H]<sup>+</sup> 307,08.

**Preparación 7<sup>o</sup>: 4-({4-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo**

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

Una solución de bromo (6,58 ml, 0,13 mol) en ácido acético (60 ml) se añade gota a gota con ayuda de una ampolla de adición a una solución de 1,5-dimetil-1*H* pirrol-2-carbonitrilo (15,0 g, 0,12 mol) en ácido acético (300 ml). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 24 h. A continuación, la mezcla de reacción se vierte en un vaso de precipitado que contiene 300 ml de agua. El sólido formado se filtra y se enjuaga con agua. Después se solubiliza en diclorometano (300 ml) y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío para obtener el producto previsto en forma de un sólido.

**RMN <sup>1</sup>H:** (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,25 (s, 3 H); 3,67 (s, 3 H); 6,74 (s, 1 H).

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

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

25 **RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0,15 (s, 6 H); 0,97 (s, 9 H); 2,13 (s, 3 H); 3,66 (s, 3 H); 4,68 (ancho s, 1 H); 6,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H); 6,64 (s, 1 H); 6,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4,34; 9,72; 18,30; 25,88; 32,94; 101,27; 114,37; 114,70; 116,41; 120,73; 124,52; 131,23; 141,54; 148,27.

**MS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> medido: 342,3.

30 **Preparación 8<sup>o</sup>: 4-[(4-[(*terc*-butil(dimetil)silil)oxi]fenil)amino]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo**

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

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

40 **RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3,78 (m, 2 H); 6,12-6,18 (m, 1 H); 6,74-6,82 (m, 1 H).

*Etapa B: 4-bromo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo*

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

**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3,77 (s, 3 H); 6,75 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H); 6,80 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H).

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

En una solución de 4-bromo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (2,82 g, 15,2 mmol) y 4-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]anilina (4,08 g, 18,3 mmol) en tolueno (55 ml) se deja bullir nitrógeno durante 5 minutos. A continuación se añaden a la mezcla de reacción *terc*-butilato de sodio (2,92 g, 30,4 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (556 mg, 0,6 mmol) y 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (255 mg, 0,6 mmol). El medio se agita durante 1 h a 80°C bajo nitrógeno. A continuación, la suspensión se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de celite. El tampón de celite se enjuaga con acetato de etilo. El filtrado se lava con agua y después con salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. El producto se purifica dos veces por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente AcOEt/heptano) y a continuación por trituración en heptano para obtener el producto previsto en forma de un sólido.

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

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: -4,48; 18,17; 25,72; 35,46; 103,01; 113,56; 113,69; 115,92; 119,55; 120,67; 129,04; 139,94; 148,85.

**MS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> 328,25.

Las aminas NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> en las que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan independientemente entre sí un grupo arilo o heteroarilo se obtienen de acuerdo con los procedimientos descritos en la literatura (Surry D.S y col., Chemical Science, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. y col., Organic Letters, 2005, 7, 3965-3968). La reacción de protección de la función hidroxil del 4-anilino fenol descrita en la Preparación 1" se puede aplicar a diversas aminas secundarias NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> (tal como se definen más arriba) que incluyen una o varias funciones hidroxil, cuando éstas están comercialmente disponibles. Alternativamente, las aminas secundarias incluyen al menos un sustituyente hidroxil que se puede sintetizar directamente en una forma protegida, es decir, a partir de reactivos cuya función hidroxil ha sido previamente protegida. Entre los grupos protectores, *terc*-butil(dimetil)sililoxy y benciloxy son particularmente preferentes.

Entre las aminas NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> que incluyen un sustituyente hidroxil utilizadas para sintetizar los compuestos de la invención se pueden mencionar: 4-(4-toluidin)fenol, 4-(4-cloroanilino)fenol, 4-(3-fluoro-4-metil-anilino)fenol, 4-[4-(trifluorometoxi)anilino]fenol, 4-(4-hidroxianilino)fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]fenil]metanol, 4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-6-ilamino)fenol, 4-[(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]ciclohexanol, 4-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)amino]fenol, 4-[(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)amino]fenol, 4-[4-(dietilamino)anilino]fenol, 4-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilamino)fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indazol-5-il)amino]fenol, 4-[(1'-metil-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)amino]fenol, 4-[(1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)anilino]fenol, 4-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)anilino]fenol, 2-fluor-4-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-isopropil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-(butilamino)fenol, 3-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-1-propanol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-1-butanol, 4-[(3-fluor-4-metilfenil)amino]fenol, 4-[(3-cloro-4-metilfenil)amino]fenol, 4-[(4-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)amino]fenol, 4-[(4-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(2-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(3-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(2,4-difluorofenil)amino]fenol, 4-[(3,4-difluorofenil)amino]fenol, 3-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitrilo, 4-[(3-metoxifenil)amino]fenol, 4-[(3,5-difluorofenil)amino]fenol, 4-[(3-metilfenil)amino]fenol, 4-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitrilo, 4-[(3-clorofenil)amino]fenol, 4-(pirimidin-2-ilamino)fenol, 4-[(ciclobutilmetil)amino]fenol, 2-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitrilo, 4-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino]fenol, 4-[(ciclopropilmetil)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]amino]fenol, 4-(but-2-in-1-ilamino)fenol, 4-(pirazin-2-ilamino)fenol, 4-(piridin-2-ilamino)fenol, 4-(piridazin-3-ilamino)fenol, 4-(pirimidin-5-ilamino)fenol, 4-(piridin-3-ilamino)fenol, 4-[(3,5-difluoro-4-metoxifenil)amino]fenol, 4-(piridin-4-ilamino)fenol, 4-[(3-fluor-4-metoxifenil)amino]fenol, 2-(fenilamino)pirimidin-5-ol, 5-[(4-hidroxifenil)amino]-2-metoxibenzonitrilo, 4-[(3-trifluorometil)fenil]amino]fenol.

La o las funciones hidroxil de las aminas secundarias arriba enumeradas se protegen previamente con un grupo protector adaptado antes de cualquier acoplamiento con un derivado de ácido del compuesto de fórmula (VII) tal como se define en el anterior procedimiento general.

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

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

A una solución de 2 g del compuesto de la Preparación 1 (5,83 mmol) en 20 ml de diclorometano se le añaden a temperatura ambiente 5,5 ml de *N,N,N*-trietilamina (6,96 mmol), 2,12 g del compuesto de la Preparación 1' (6,96 mmol) y después 0,94 g de hidroxibenzotriazol (HOBT) y 1,34 g de etil-3-(3'-

5 dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) (6,96 mmol). A continuación, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 noche, después se vierte sobre una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Acto seguido, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después se filtra y se evapora en seco. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente heptano/AcOEt). De este modo se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite.

10 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (500 MHz; dmsó-d6; 300 °K): 7,2-6,9 (m, 4H, H aromáticos); 7,04-7,03-7,00 (m, 1H, H aromático); 6,85 (m, 1H, H aromático); 6,35-6,26-6,06 (m, 1H, H tetrahidroindolizina); 6,15-6,12 (m, 2H, H metileno-dioxi); 5,06-4,84 (m, 1H, H dihidroisoquinolina); 4,86-4,17 (m, 2H, H dihidroisoquinolina); 3,65-3,6-3,55 (m, 3H, H éster metílico); 3,43-4,26 (m, 2H, H tetrahidroindolizina); 3,58-3,5 (m, 4H, H morfolina); 2,37-3,05 (m, 4H, 2H dihidroisoquinolina, 2H tetrahidroindolizina); 1,68-2,56 (m, 4H, H morfolina); 1,4-2,0 (m, 4H, H tetrahidroindolizina).

**IR:** ν: >C=O 1695 cm<sup>-1</sup> éster; ν: >C=O 1625 cm<sup>-1</sup> amida; ν: >C-O-C< 1214-1176-1115 cm<sup>-1</sup>; >CH-Ar 772-744 cm<sup>-1</sup>.

15 **Etapa B:** 3-[6-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizincarboxilato de litio

20 A una solución de 4,6 g del compuesto de la Etapa A (8,26 mmol) en 24 ml de dioxano se le añade una solución de hidróxido de litio (675 mg, 16,1 mmol). El conjunto se dispone en un horno microondas a 140 W, 100°C durante un tiempo de 2h30. A continuación, el medio de reacción se filtra y se evapora. El sólido así obtenido se seca a 40°C en una estufa en presencia de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d6; 353 °K): 6,7-7,15 (masivo, 6H, H aromáticos); 6,21 (s, 1H, H aromático); 6,03 (s, 2H, H metileno-dioxi); 4,0-5,0 (masivo, 3H dihidroisoquinolina); 3,4-3,6 (masivo, 3H tetrahidroindolizina, 3H morfolina); 2,5-3,1 (masivo, 4H, 2H tetrahidroindolizina, 2H morfolina); 1,5-2,4 (masivo, 10H morfolina).

**IR:** ν: >C=O 1567 ancho cm<sup>-1</sup> acetato; ν: 1236 cm<sup>-1</sup>.

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

30 A una solución de 2,6 g del compuesto de la Etapa B (4,73 mmol) en 47 ml de diclorometano se le añaden, gota a gota, 1,2 ml de cloruro de oxalilo (14,2 mmol) a 0°C. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 11 horas, después se coevapora varias veces con diclorometano. El producto así obtenido se suspende en 37 ml de diclorometano y después se añade a una solución de 2,1 g del compuesto obtenido en la Preparación 1" (7,1 mmol) en 10 ml de diclorometano en presencia de 0,6 ml de piridina (7,1 mmol). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche.

El medio de reacción se concentra, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol). De este modo se obtiene el producto indicado en el título en forma de una espuma.

35 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (500 MHz; dmsó-d6; 300 °K): 6,9-7,3 (9H aromáticos); 6,88 (2H aromáticos); 6,72-6,87 (2H aromáticos); 6,64 (2H aromáticos); 6,13 (2H metileno-dioxi); 5,05-4,74 (1H dihidroisoquinolina); 4,25-4,13 (2H dihidroisoquinolina); 3,44-3,7 (4H morfolina); 3,62-3,52 (2H tetrahidroindolizina); 3,0-2,6 (4H, 2H tetrahidroindolizina, 2H dihidroisoquinolina); 2,54-1,94 (6H morfolina); 1,91-1,53 (4H tetrahidroindolizina); 0,92 (9H terc.-butilo); 0,17 (6H dimetilo).

40 **IR:** ν: >C=O: 1632 cm<sup>-1</sup>; ν: >C-O-C<: 1237 cm<sup>-1</sup>; ν: -Si-O-C-: 1035 cm<sup>-1</sup>, -Si-C-: 910 cm<sup>-1</sup>; >CH-Ar: 806 cm<sup>-1</sup>.

**Etapa D:** Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(3S)-3-(4-morfolinometil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizincarboxamida

45 A una solución de 1,9 g del compuesto obtenido en la Etapa C (2,3 mmol) en 4 ml de metanol se le añaden 0,646 g (11,5 mmol) de hidróxido de potasio solubilizado en 8 ml de metanol. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, el medio de reacción se diluye en diclorometano y se lava sucesivamente con una disolución de HCl 1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y después con salmuera hasta alcanzar un pH neutro. Acto seguido, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol). A continuación, el sólido se solubiliza en diclorometano y se añaden 2 ml de éter clorhídrico 1M. El conjunto se agita durante 1 hora y después se evapora en seco. El clorhidrato así obtenido se disuelve en una mezcla de agua/acetonitrilo hasta solubilización total, y después se liofiliza.

**Microanálisis elemental: (% teórico: medido)** %C = 69,11:68,95; %H = 5,8:5,46; %N = 7,5:7,51; %Cl = 4,74:4,48.

**Rotación óptica:** (α)<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 50,8° (c = 9 mg/ml, MeOH).

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

A una suspensión de 82 mg de hidruro de sodio (2,06 mmol) en 10 ml de THF anhidro se le añaden por porciones y a 0°C 700 mg del compuesto de la Etapa D. Después de 30 minutos de agitación a 0°C y 30 minutos a temperatura ambiente, se añade pirofosfato de a 0°C y el medio de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el medio de reacción bruto se diluye con diclorometano (30 ml) y se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y después con salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra en seco, y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). De este modo se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido.

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

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

A una solución del producto obtenido en la Etapa A (505 mg; 0,52 mmol) en metanol (10 ml) se le añaden 50 mg de Pd(OH)<sub>2</sub> y después el medio de reacción se dispone bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 5 h. Después de filtrar el catalizador y concentración en seco, el medio de reacción bruto se solubiliza en metanol (5 ml) y se trata con 0,95 ml de sosa 1M. Los disolventes se evaporan y el medio de reacción bruto se purifica por cromatografía sobre fase OASIS® (gradiente acetonitrilo/H<sub>2</sub>O para obtener un sólido blanco.

#### Microanálisis elemental

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

**IR:** v: -C=O: 1628 cm<sup>-1</sup>; v: C-O-C: 1234 cm<sup>-1</sup>; v: P=O: 115 cm<sup>-1</sup>; v: P-O: 985 cm<sup>-1</sup>; v: CH-Ar: 876 cm<sup>-1</sup>.

#### Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C<sub>43</sub> H<sub>41</sub> N<sub>4</sub> Na<sub>2</sub> O<sub>9</sub> P  
 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 835,2479  
 [M+H]<sup>+</sup> medido: 835,2467

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

*Etapa A: N-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida*

Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 sustituyendo en la Etapa A el producto de la Preparación 1' por el de la Preparación 2', entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

#### Microanálisis elemental: (% teórico: medido)

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

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

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

#### Masa alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C<sub>39</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>P

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 706,2313

[M+H]<sup>+</sup> medido: 706,2324

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

- 5 *Etapa A: Clorhidrato de 3-{5'-cloro-2-[[3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]carbonil}fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizincarboxamida*

Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 sustituyendo por un lado el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 2, y por otro lado el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 2".

**Microanálisis elemental**

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

- 10 **Rotación óptica:** ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 55,9° (c = 7 mg/ml, MeOH)

*Etapa B: 4-[[1-metil-1H-indol-5-il]{{3-(2-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)il]carbonil}fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}-amino]fenilfosfato de disodio*

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

**Masa alta resolución (ESI+):**

- 15 Fórmula molecular: C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>N<sub>5</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P  
[M-2Na+3H]<sup>+</sup> calculado: 800,3208  
[M-2Na+3H]<sup>+</sup> medido: 8006,3211

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

- 20 *Etapa A: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)indolizin-1-carboxamida*

Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 sustituyendo por un lado los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos de las Preparaciones 3 y 2', y por otro lado el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 3".

25

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

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

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

- 30 A una suspensión del compuesto obtenido en la Etapa A (1,5 mmol) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro se le añade trietilamina (0,42 ml; 3 mmol) y después dietilcianofosfonato (0,24 ml; 1,65 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y después con salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra en seco y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). De este modo se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido.

35

*Etapa C: 4-[[3-(6-[[3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il]indolizin-1-il]carbonil}(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)amino]fenilfosfato de disodio*

- 40 A una solución del producto obtenido en la Etapa B (0,78 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml) se le añaden 0,4 ml de bromuro de trimetilsililo (3 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 5 h y después se añade lentamente una disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (580 mg) en agua (4 ml) a 0°C. Después de 30 minutos de agitación, el medio de reacción se concentra en seco, se diluye con metanol anhidro (25 ml) y se somete a filtrado- $\mu$ . El filtrado se seca y se purifica por cromatografía sobre fase OASIS® (gradiente acetonitrilo/H<sub>2</sub>O).

45

**Masa alta resolución (ESI+):**

Fórmula molecular: C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>N<sub>5</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P

[M-2Na+3H]<sup>+</sup> calculado: 800,3211  
[M-2Na+3H]<sup>+</sup> medido: 800,3201

**Ejemplo 5. 4-[[[3-(6-[[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]indolizin-1-il]carbonil](piridin-4-il)amino]fenilfosfato de disodio**

- 5 *Etapa A: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(piridin-4-il)indolizin-1-carboxamida*

Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 sustituyendo por un lado los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos de las Preparaciones 3 y 2', y por otro lado el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 4".

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

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

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

- 15 A una suspensión de 950 mg del compuesto obtenido en la Etapa A (1,5 mmol) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro se le añade trietilamina (0,42 ml; 3 mmol) y después dietilcianofosfonato (0,24 ml; 1,65 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y después con salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra en seco y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). De este modo se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (500 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>; 300K): 8,5-8,0 (m, 5H); 7,2-7,1 (m, 1H); 6,85-6,65 (m, 1H); 7,3-6,8 (m, 10H); 6,25-6,10 (s1, 1H); 6,2 (s1, 2H); 5,1-3,7 (6d, 2H); 4,7-3,8 (m, 1H); 4,15 (m, 4H); 3,0-1,7 (m, 2H); 1,25 (m, 6H); 0,85-0,24 (m, 3H).

- 25 *Etapa C: 4-[[[3-(6-[[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]indolizin-1-il]carbonil](piridin-4-il)amino]fenilfosfato de disodio*

A una solución del producto obtenido en la Etapa B (591 mg; 0,78 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml) se le añaden 0,4 ml de bromuro de trimetilsililo (3 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 5 h y después se añade lentamente una disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (580 mg) en agua (4 ml) a 0°C. Después de 30 minutos de agitación, el medio de reacción se concentra en seco, se diluye con metanol anhidro (25 ml), y se somete a filtración-μ. El filtrado se seca y se purifica por cromatografía sobre fase OASIS® (gradiente acetonitrilo / H<sub>2</sub>O).

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (500 MHz; D<sub>2</sub>O; 300K): 8,23-7,98 (m, 2H, piridilo); 7,01-6,97 (m, 2H, piridilo); 7,88-7,80 (m, 1H, indolizina); 7,18-6,57 (m, 13H, aromáticos THIQ + arilo + indolizina + fenol); 6,17-6,15 (m, 1H, indolizina); 5,96 (m, 2H, metilenodioxo); 4,61-3,76 (m, 1H, Cterciario THIQ); 4,16 (m, 2H, Csecundario THIQ); 2,86-2,31 (m, 2H, Csecundario THIQ); 0,94-0,76 (m, 3H, Cprimario THIQ).

**IR:** v: -C=O: 1620 cm<sup>-1</sup>; v: C-O-C: 1218 cm<sup>-1</sup>; v: P=O: 1107 cm<sup>-1</sup>; v: P-O: 981 cm<sup>-1</sup>; v: CH-Ar: 881-741 cm<sup>-1</sup>.

**Masa alta resolución (ESI+):**

- 40 Fórmula molecular: C<sub>38</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>8</sub>P  
[M-2Na+3H]<sup>+</sup> calculado: 703,1952  
[M-2Na+3H]<sup>+</sup> medido: 703,1951

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

Se procede de acuerdo con el protocolo descrito en las Etapas A-E del Ejemplo 1.

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

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

Se procede de acuerdo con el protocolo descrito en las Etapas A y B del Ejemplo 5.

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

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

10 A una solución del producto obtenido en la Etapa E del Ejemplo 1 (500 mg; 0,51 mmol) en metanol (10 ml) se le añaden 100 mg de Pd(OH)<sub>2</sub> y después el medio de reacción se dispone bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 5 h. Después de filtrar el catalizador y de concentración en seco, el medio de reacción bruto se purifica inmediatamente por cromatografía sobre fase C18 (gradiente acetonitrilo/H<sub>2</sub>O + 0,2% HCl) para obtener un sólido.

**Masa alta resolución (ESI+):**

15 Fórmula molecular: C<sub>43</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>P  
[M+H]<sup>+</sup> calculado: 791,2846  
[M+H]<sup>+</sup> medido: 791,2852

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

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

25 Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 sustituyendo por un lado los compuestos de la Preparación 1 y los utilizados en la Etapa A por los compuestos de las Preparaciones 4 y 2', y por otro lado el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 4".

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

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

**Masa alta resolución (ESI+):**

30 Fórmula molecular: C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  
[M+H]<sup>+</sup> calculado: 591,2157  
[M+H]<sup>+</sup> medido: 591,2178

*Etapa B: 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]fenilfosfato de disodio*

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

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

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

40 Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 sustituyendo por un lado el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 5, y por otro lado el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 3".

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

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

45 *Etapa B: 4-[[[1,2-dimetil-5-(6-[[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil](1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)amino]fenilfosfato de disodio*

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

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

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

- 5 Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 sustituyendo por un lado el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 5, y por otro lado el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 5".

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

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

- 10 *Etapa B: 4-[[[1,2-dimetil-5-(6-[[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil](1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenilfosfato de disodio*

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** ν: C=O: 1628; ν: (fosfato; éter): 1238, 1143, 1113, 985; γ: >CH Ar: 740.

**Microanálisis elemental**

	%C	%H	%N
Calculado	57,64	4,84	10,34
Hallado	56,62	4,54	10,14

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

- 15 Fórmula molecular: C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>9</sub>P  
[M-Na+H]<sup>+</sup> calculado: 791,2565  
[M-Na+H]<sup>+</sup> medido: 791,2564

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

20

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

- 25 Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 sustituyendo por un lado los compuestos de las Preparaciones 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos de las Preparaciones 5 y 3', y por otro lado el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 3".

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

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

**Masa alta resolución (ESI+):**

- 30 Fórmula molecular: C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  
[M+H]<sup>+</sup> calculado: 793,3708  
[M+H]<sup>+</sup> medido: 793,3704

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

- 35 Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas E y F del Ejemplo 1.

- 40 Salvo que se indique lo contrario, los compuestos de los siguientes ejemplos se sintetizan de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando: (i) el ácido apropiado obtenido de acuerdo con una de las Preparaciones 1 a 9 y (ii) el derivado de tetrahidroisoquinolina apropiado obtenido de acuerdo con una de las Preparaciones 1 a 4, así como en la Etapa C: (iii) la amina NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> adecuada (en las Preparaciones 1" a 8" se propone una lista no exhaustiva).

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

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

Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 sustituyendo por un lado el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otro lado el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 4". Por último, el producto obtenido se somete a una etapa de salificación en presencia de ácido clorhídrico 1 M en éter. El compuesto previsto se obtiene después de una filtración y liofilización en una mezcla de acetonitrilo/agua.

**Masa alta resolución (ESI+):**

Fórmula molecular: C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>  
 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 676,2685  
 [M+H]<sup>+</sup> medido: 676,2684

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

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

RMN <sup>31</sup>P (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm: -0,05.

IR (cm<sup>-1</sup>): ν: C=O: 1631; ν: (fosfato; éter): 1243, 1136, 1112, 982; γ: >CH Ar: 883, 745.

**Microanálisis elemental**

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

**Masa alta resolución (ESI+):**

Fórmula molecular: C<sub>39</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>5</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P  
 [M-Na+2H]<sup>+</sup> calculado: 778,2168  
 [M-Na+2H]<sup>+</sup> medido: 778,2169

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

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

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

Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 sustituyendo por un lado el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7, y por otro lado el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 5". Por último, el producto obtenido se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico en éter. El compuesto previsto se obtiene después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua.

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

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

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

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

RMN <sup>31</sup>P (400/500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: -0,5.

IR (cm<sup>-1</sup>): ν: C=O: 1628; ν: (fosfato; éter): 1238, 1114, 983.

**Microanálisis elemental**

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

**Masa alta resolución (ESI+):**

Fórmula molecular: C<sub>38</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>6</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P  
 [M-2Na+3H]<sup>+</sup> calculado: 743,2752  
 [M-2Na+3H]<sup>+</sup> medido: 743,2760

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

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

10 Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 sustituyendo por un lado el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 8, y por otro lado el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 5". Por último, el producto obtenido se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1 M en éter. El compuesto previsto se obtiene después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua.

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

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

**Masa alta resolución (ESI+):**

15 Fórmula molecular: C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>  
[M+H]<sup>+</sup> calculado: 703,3236  
[M+H]<sup>+</sup> medido: 703,3239

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

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

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

30 A una solución de 125 mg del compuesto de la Etapa B (0,15 mmol) en una mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua (5 ml) se le añaden gota a gota 4 ml de ácido trifluoroacético. Después de 20 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se evapora en seco y la temperatura del baño maría se mantiene por debajo de 40°C. A continuación, el residuo se trata con una disolución de carbonato de sodio (95 mg; 0,9 mmol) en agua (4 ml). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se evapora en seco y luego se añaden 6 ml de etanol anhidro. El sólido se filtra y el filtrado se concentra en seco y después se purifica sobre fase OASIS® (gradiente acetonitrilo/agua).

**RMN <sup>31</sup>P** (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm: 0,9.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** ν: C=O: 1623; ν: (fosfato; éter): 1235, 1162, 1115, 1065, 985; γ: >CH Ar: 745.

**Masa alta resolución (ESI+):**

40 Fórmula molecular: C<sub>40</sub>H<sub>41</sub>N<sub>6</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>9</sub>P  
[M-2Na+3H]<sup>+</sup> calculado: 783,2902  
[M-2Na+3H]<sup>+</sup> medido: 783,2907

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

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

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

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

Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 sustituyendo por un lado el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otro lado el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 6". Por último, el producto obtenido se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M. El compuesto previsto se obtiene después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua.

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

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

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

Fórmula molecular: C<sub>38</sub> H<sub>36</sub> Cl D<sub>3</sub> N<sub>6</sub> O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 682,2982

[M+H]<sup>+</sup> medido: 682,2986

*Etapa B: 4-([5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil)[1-(trideuterometil)-1H-pirazol-4-il]amino]fenilfosfato de disodio*

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

**RMN <sup>31</sup>P** (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm: 4,8.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** ν: C=O: 1626; ν: (fosfato; éter): 1243, 1141, 1115, 982; γ: >CH Ar: 880, 831.

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

Fórmula molecular: C<sub>38</sub> H<sub>35</sub> Cl D<sub>3</sub> N<sub>6</sub> Na<sub>2</sub> O<sub>7</sub> P

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 806,2285

[M+H]<sup>+</sup> medido: 806,2280

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

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

Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 sustituyendo por un lado el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otro lado el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 7". Por último, el producto obtenido se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M. El compuesto previsto se obtiene después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>) δ ppm: 11,2 (sl, 1H); 9,39 (sl, 1H); 7,83 (d, 1 H); 7,54 (d, 1 H); 7,33 (s, 1 H); 7,14 (m, 2 H); 7 (m, 2 H); 6,8 (d, 2 H); 6,62 (d, 2 H); 6,57 (sl, 1 H); 5,26 (s, 1 H); 5,26 (m, 1 H); 4,64/4,03 (AB, 2 H); 4,01/3,92 (2m, 4 H); 3,75/3,43/3,15/3,02 (4m, 4 H); 3,59 (s, 3 H); 3,3/3,15 (2m, 2 H); 2,97 (s, 3 H); 2,69/2,52 (dd+d, 2 H); 2,06 (s, 3 H); 1,91 (s, 3 H).

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

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

**Masa alta resolución (ESI+):**

Fórmula molecular: C<sub>41</sub> H<sub>41</sub> Cl N<sub>6</sub> O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 717,2952

[M+H]<sup>+</sup> medido: 717,2951

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

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

**RMN <sup>31</sup>P** (500 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3,7.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** ν: -CN: 2210 cm<sup>-1</sup>; ν: C=O: 1623; ν: (fosfato; éter): 1227, 1133, 1110, 982; γ: >CH Ar: 884-741.

**Microanálisis elemental**

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

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

Fórmula molecular: C<sub>41</sub> H<sub>40</sub> Cl N<sub>6</sub> Na<sub>2</sub> O<sub>7</sub> P

[M-2Na+H]<sup>+</sup> calculado: 797,2614

[M-2Na+H]<sup>+</sup> medido: 797,2618

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

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

10 Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 sustituyendo por un lado el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otro lado el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 8". Por último, el producto obtenido se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M. El compuesto previsto se obtiene después de filtración y liofilización en una mezcla acetónitrilo/agua.

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

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

**Masa alta resolución (ESI+):**

15 Fórmula molecular: C<sub>40</sub> H<sub>39</sub> Cl N<sub>6</sub> O<sub>4</sub>  
[M+H]<sup>+</sup> calculado: 703,2794  
[M+H]<sup>+</sup> medido: 703,2789

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

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

20 **RMN <sup>31</sup>P** (500 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 4,5.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** ν: -CN: 2215 cm<sup>-1</sup>; ν: C=O 1626; ν: (fosfato; éter): 1227, 1141, 1112, 982; γ: >CH Ar: 826-742

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

25 Fórmula molecular: C<sub>40</sub> H<sub>38</sub> Cl N<sub>6</sub> Na<sub>2</sub> O<sub>7</sub> P  
[M-2Na+3H]<sup>+</sup> calculado: 783,2457  
[M-2Na+3H]<sup>+</sup> medido: 783,2462

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

*Etapa A: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[[(3R)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizincarboxamida*

30 Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 sustituyendo el compuesto de la Preparación 1' utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4'. A continuación, el sólido se solubiliza en diclorometano y se añaden 2 ml de éter clorhídrico 1M. El conjunto se agita durante 1 hora y después se evapora en seco. El clorhidrato así obtenido se disuelve en una mezcla agua/acetónitrilo hasta solubilización total y después se liofiliza.

**Microanálisis elemental**

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

35 **Rotación óptica:** (α)<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 45,1 ° (c = 9 mg/ml, MeOH).

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

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

**RMN <sup>31</sup>P** (400/500 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 2,6.

**Microanálisis elemental**

	%C	%H	%N
Calculado	61,87	4,95	6,71
Hallado	61,33	4,93	7,14

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

40 Fórmula molecular: C<sub>43</sub> H<sub>41</sub> N<sub>4</sub> Na<sub>2</sub> O<sub>9</sub> P  
[M-2Na+H]<sup>+</sup> calculado: 791,2840

[M-2Na+H]<sup>+</sup> medido: 791,2845

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

- 5 *Etapa A: 3-[4-benciloxi-2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]fenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxilato de metilo*

A una solución de 14,19 g (35,0 mmol) del compuesto obtenido en la Preparación 9 en 200 ml de dimetilformamida se le añaden sucesivamente 4-[(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]morfolina (Preparación 1'; 8,13 g; 35,0 mmol), hidroxibenzotriazol (6,15 g; 45,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (6,70 g; 45,5 mmol) y trietilamina (21,95 ml; 0,16 mol). A continuación, el conjunto se agita durante una noche a temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte sobre 400 ml de acetato de etilo y después se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera. Las fases acuosas reunidas se extraen con acetato de etilo. Las fases orgánicas resultantes se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto indicado en el título.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>, 300K) δ ppm: 7,5-7,3 (m, 5 H); 7,38 (d, 1 H); 7,2-6,9 (m, 4 H); 7,15 (dd, 1 H); 6,9 (d, 1 H); 6,35/6,25/6,08 (3\*s, 1 H); 5,21/5,12 (3\*s, 2 H); 5,09/4,85/3,7 (3\*m, 1 H); 4,9-3,8 (8\*d, 2 H); 4,2-3,4 (m, 2 H); 3,65/3,6/3,55 (3\*s, 3 H); 3,6-3,4 (m, 4 H); 3-2,4 (m, 2 H); 2,9-1,8 (6\*dd, 2 H); 2,5-1,95 (4\*m, 4 H); 2,35-1,7 (6\*m, 2 H); 2-1,45 (6\*m, 4 H).

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

A una solución de 12,7 g (20 mmol) del compuesto obtenido en la etapa anterior en 40 ml de dioxano se le añaden 40,1 ml de una solución acuosa de LiOH 1M. El conjunto se calienta a 100°C durante 1 noche. El medio de reacción se vierte sobre agua y después se extrae con éter etílico. La fase eterificada se extrae de nuevo una vez con agua. Las fases acuosas reunidas se acidifican a pH 4 por adición de ácido cítrico en polvo y después se extraen con diclorometano. La fase de diclorometano se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en seco. De este modo se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>, 300K) δ ppm: 11,35 (sl, 1 H); 7,5-7,3 (m, 5 H); 7,38 (m, 1 H); 7,2-6,9 (m, 4 H); 7,15 (m, 1 H); 6,9 (m, 1 H); 6,31/6,25/6,1 (3\*s, 1 H); 5,22/5,2/5,15 (3\*s, 2 H); 5,1/4,82/3,7 (3\*m, 1 H); 4,85-3,8 (8\*d, 2 H); 4,2-3,4 (m, 2 H); 3,6-3,45 (m, 4 H); 3-2,3 (m, 2 H); 2,9-1,8 (m, 2 H); 2,5-1,9 (6\*m, 4 H); 2,35-1,8 (6\*m, 2 H); 1,9-1,3 (m, 4 H).

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

35 El ácido obtenido en la Etapa B (9 g, 11,8 mmol) se disuelve en 90 ml de 1,2-dicloroetano. Luego se añaden 1,9 ml de 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (14 mmol). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente se añaden 90 ml de tolueno y 4,62 g de N-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (Preparación 3", 13 mmol). El medio de reacción se calienta a 110°C durante 20 h. Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra en seco. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/etanol) para obtener el producto previsto.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>, 300K) δ ppm: 7,95/7,8/7,75 (3\*d, 1 H); 7,68/7,65/7,4 (3\*d, 1 H); 7,4/7,3 (2\*d, 1 H); 7,25-6,8 (m, 9 H); 7,05/6,9 (2\*m, 1 H); 7-6,6 (3\*dl, 2 H); 6,9 (m, 1 H); 6,75-6,45 (3\*dl, 2 H); 6,7 (m, 1 H); 6,3 (2\*d, 1 H); 5,15-4,95 (m, 2 H); 5,15/5,1/4,8 (3\*s, 1 H); 4,95/4,6/3,5 (3\*m, 1 H); 4,9-3,7 (8\*d, 2 H); 3,8-3,3 (3\*m, 2 H); 3,75/3,7/3,5 (3\*s, 3 H); 3,45/3,3 (2\*m, 4 H); 3-2,5 (3\*m, 2 H); 3-2,3 (m, 2 H); 2,4-1,75 (5\*m, 4 H); 2,25-1,7 (6\*m, 2 H); 1,75-1,3 (m, 4 H); 0,7 (sl, 9 H); 0,1 (m, 6 H).

*Etapa D: N-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-3-[4-hidroxil-2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]fenil]-N-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida*

50 A una solución de 8,88 g (8,4 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa C en 100 ml de etanol se le añaden 0,9 g de Pd/C al 10% bajo ebullición de argón. La mezcla de reacción se dispone bajo 1,2 bar de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 h. El catalizador se filtra y el disolvente se evapora bajo presión reducida para obtener el compuesto indicado en el título.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>, 300K) δ ppm: 8,06/7,92/7,87 (3\*d, 1 H); 7,75/7,51/7,39 (3\*d, 1 H); 7,5 (m, 1 H); 7,28-6,9 (m, 5 H); 6,87/6,7 (2\*m, 2 H); 6,76 (m, 1 H); 6,75/6,67/6,62 (3\*m, 2 H); 6,67/6,46 (m, 1 H); 6,4/6,36 (2\*m, 1 H); 5,19/5,13/4,9 (3\*sl, 1 H); 5,06/4,7/3,6 (3\*m, 1 H); 4,97/4,2/4,15/4,07 (4\*m, 2 H); 4,87/4,81 (sl, 1H); 3,86/3,56/3,39 (3\*m, 2 H); 3,78/3,57 (2\*m, 3 H); 3,59/3,44 (2\*m, 4 H); 2,96-2,61 (2\*m, 2 H); 2,88/2,6 (2\*m, 2 H); 2,59-1,81 (m, 6 H); 1,87-1,42 (m, 4 H); 0,89 (s, 9 H); 0,12 (m, 6 H).

*Etapa E: N-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-N-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-[2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-4-[2-oxo-2-(1-piperidil)etoxilfenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida*

El compuesto de la Etapa D (3,0 g, 2,9 mmol) se disuelve en 100 ml de tolueno. Después se añaden 1,53 g (5,8 mmol) de trifenilfosfina y 0,62 g (4,3 mmol) de 2-hidroxi-1-(1-piperidil)etanona. La mezcla se calienta a 50°C y después se añaden 1,01 g (4,3 mmol) de azodicarboxilato de di-terc-butilo. El medio de reacción se agita a 50°C durante 1 h y después se deja volver a temperatura ambiente antes de añadir 1 ml de ácido trifluoroacético. Después de una noche bajo agitación a temperatura ambiente, la mezcla se lava sucesivamente con agua, una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y una disolución de salmuera. Las fases orgánicas reunidas se extraen con acetato de etilo. Las fases orgánicas resultantes se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/etanol 98/2) para obtener el compuesto previsto.

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

*Etapa F: N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-[2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-4-[2-oxo-2-(1-piperidil)etoxilfenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida*

A una solución del compuesto obtenido en la Etapa E (2,92 g, 2,9 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano se le añade una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M (3,14 ml, 3 mmol) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Después de 5 minutos bajo agitación, el medio de reacción se vierte sobre una mezcla 50/50 de acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica decantada se lava con agua y después con salmuera. Las fases acuosas reunidas se extraen con acetato de etilo. Las fases orgánicas resultantes se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/etanol/amoníaco) para obtener el compuesto indicado en el título.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>, 300K) δ ppm: 9,4 (m, OH); 8,1-7,8 (3\*d, 1 H); 7,7-7,3 (2\*m, 1 H); 7,5/7,4 (2\*m, 1 H); 7,3-6,9 (m, 4 H); 7,2 (m, 1 H); 6,9 (m, 1 H); 6,8-6,5 (m, 2 H); 6,7-6,5 (m, 2 H); 6,7 (m, 1 H); 6,4 (m, 1 H); 5,3-5 (m, 1 H); 5,1/4,7/3,6 (3\*m, 1 H); 5-3,6 (m, 2 H); 5-3,6 (m, 2 H); 4,8 (m, 2 H); 3,8-3,6 (m, 3 H); 3,6/3,4 (m, 2 H); 3,4 (m, 6 H); 3,1-2,5 (m, 2 H); 2,9-1,9 (m, 2 H); 2,5-1,7 (m, 4 H); 1,8-1,4 (m, 6 H); 1,6-1,3 (m, 4 H).

*Etapa G: N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-2,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-[2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-4-[2-oxo-2-(1-piperidil)etoxilfenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida*

A una solución en 20 ml de ácido acético del compuesto obtenido en la Etapa F (2,0 g, 2,2 mmol) se le añaden 0,71 g (11 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Después de 14 h de agitación a temperatura ambiente se añaden otros 0,36 g (5,5 mmol) de cianoborohidruro de sodio y la mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 3 h antes de una segunda adición de 0,1 eq. de cianoborohidruro de sodio para completar la reacción en 30 min a 50°C. El ácido acético se evapora bajo presión reducida y después el residuo se recoge en diclorometano y se lava con una disolución acuosa saturada en NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera. Las fases acuosas reunidas se extraen con diclorometano. Las fases orgánicas resultantes se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/etanol/amoníaco) para obtener el compuesto indicado en el título en forma de un merengue.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>, 300K) δ ppm: 9,3 (sl, 1 H); 7,5/7,4/7,3 (3\*m, 1 H); 7,2/6,7 (2\*m, 1 H); 7,2 (m, 1 H); 7,1-6,8 (m, 4 H); 6,9/6,7 (m, 1 H); 6,9 (m, 1 H); 6,8-6,5 (m, 2 H); 6,7-6,5 (m, 2 H); 5,3-5,1 (2\*d, 1 H); 5,1/4,7/3,6 (3\*m, 1 H); 4,9/4,2-3,5 (2\*m, 1 H); 4,9/4,2-3,5 (2\*, 1 H); 4,9-4,8 (m, 2 H); 3,6/3,4 (2\*m, 4 H); 3,4/3,3 (m, 2 H); 3,4 (m, 6 H); 3,1-2,5 (m, 4 H); 3-2,4 (m, 2 H); 2,8/2,6 (m, 3 H); 2,6-1,7 (m, 6 H); 1,9-1,3 (m, 10 H).

*Etapa H: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-2,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-[2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-4-[2-oxo-2-(1-piperidil)etoxilfenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida*

La base obtenida en la Etapa G (0,60 g, 0,69 mmol) se solubiliza en acetonitrilo y después se salifica con 0,7 ml (0,7 mmol) de una disolución de HCl 1N. La solución se filtra, se congela y después se liofiliza para obtener el clorhidrato indicado en el título en forma de un polvo.

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

5 %C = 68,02:68,06; %H = 6,49:6,21; %N = 10,89:10,87; %Cl = 4,14:3,94

**Masa alta resolución (ESI+):**

Fórmula molecular: C<sub>51</sub> H<sub>57</sub> N<sub>7</sub> O<sub>6</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 869,4445

[M+H]<sup>+</sup> medido: 864,4443

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

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** v: C=O: 1625; v: (fosfato; éter): 1229, 1138, 1115, 982; γ: >CH Ar: 880-748-745.

**Microanálisis elemental**

	%C	%H	%N
Calculado	62,00	5,71	9,92
Hallado	61,45	5,53	9,96

15

**Masa alta resolución (ESI+):**

Fórmula molecular: C<sub>51</sub> H<sub>56</sub> N<sub>7</sub> Na<sub>2</sub> O<sub>9</sub> P

[M-2Na+3H]<sup>+</sup> calculado: 944,4106

[M-2Na+3H]<sup>+</sup> medido: 944,4116

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

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

25 Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 substituyendo por un lado el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otro lado el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 5". Por último, el producto obtenido se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico en éter. El compuesto previsto se obtiene después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua.

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

30 %C = 63,77:62,83; %H = 5,63:5,83; %N = 11,74:11,29; %Cl = 4,95:5,42

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

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

**IR (cm<sup>-1</sup>):** v: C=O: 1625; v: (fosfato; éter): 1241, 1146, 1112, 983.

**Microanálisis elemental**

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

35

**Masa alta resolución (ESI+):**

Fórmula molecular: C<sub>38</sub> H<sub>38</sub> Cl N<sub>6</sub> Na<sub>2</sub> O<sub>7</sub> P

[M-2Na+3H]<sup>+</sup> calculado: 759,2457

[M-2Na+3H]<sup>+</sup> medido: 759,2465

40 **Ejemplo 25.** 4-[[[5-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il){[5-(5-fluor-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil}amino]fenilfosfato de disodio

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

- Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 sustituyendo por un lado el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7, y por otro lado el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 7". Por último, el producto obtenido se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico en éter. El compuesto previsto se obtiene después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua.

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

- Fórmula molecular: C<sub>41</sub> H<sub>41</sub> FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>  
 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 701,3246  
 [M+H]<sup>+</sup> medido: 701,3282

*Etapa B: 4-[[5-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il){{5-(5-fluor-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil}amino]fenilfosfato de disodio*

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

- RMN <sup>31</sup>P (400/500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: -0,5.  
 IR (cm<sup>-1</sup>): ν: -CN: 2211 cm<sup>-1</sup> ν: C=O: 1629; ν: (fosfato; éter): 1236, 1114, 984.

**Microanálisis elemental**

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

**Masa alta resolución (ESI<sup>+</sup>):**

- Fórmula molecular: C<sub>41</sub> H<sub>40</sub> F N<sub>6</sub> Na<sub>2</sub> O<sub>7</sub>P  
 [M-2Na+3H]<sup>+</sup> calculado: 781,2909  
 [M-2Na+3H]<sup>+</sup> medido: 781,2898

**ESTUDIOS FARMACOLÓGICOS Y FARMACOCINÉTICOS**

- Para una mayor claridad, en todo lo que sigue, los compuestos de fórmula (I') se designarán como "fármaco Ejemplo x" del que se derivan. Por ejemplo, la N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizincarboxamida se designará "fármaco del Ejemplo 1".

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

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

- 1·10<sup>7</sup> células RS4;11 se injertan vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). De 25 a 30 días después del injerto, los animales son tratados vía oral con los diferentes compuestos. Dieciséis horas después del tratamiento, las masas tumorales se recuperan y se someten a lisis, midiéndose la actividad de caspasa 3 en los lisados tumorales.

- Esta medida enzimática se realiza dosificando la aparición de un producto de disociación fluorogénica (actividad DEVDase, Promega). Se expresa en forma de un factor de activación correspondiente a la relación entre las dos actividades de caspasas: la de los ratones tratados dividida entre la de los ratones de control.

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

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

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

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

1·10<sup>7</sup> células RS4;11 se injertan vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). De 25 a 30 días después del injerto, los animales son tratados vía oral con los diferentes compuestos. Después del tratamiento, las masas tumorales se recuperan y se someten a lisis, y la forma disociada (activada) de la caspasa 3 se cuantifica en los lisados tumorales.

- 5 Esta cuantificación se realiza utilizando el ensayo “Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform”, que dosifica específicamente la forma disociada de la caspasa 3. Se expresa en forma de un factor de activación correspondiente a la relación entre la cantidad de caspasa 3 disociada en los ratones tratados dividida entre la cantidad de caspasa 3 disociada en los ratones de control.

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

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

Compuesto analizado	Dosis (mg/kg)	Tiempo de muestreo	Factor de activación ±EEM
Fármaco del ejemplo 13	12,5	2 h	24,5±7,5
Fármaco del ejemplo 19	12,5	2 h	13,5±1,2
Fármaco del ejemplo 20	12,5	2 h	52,0±8,6
Fármaco del ejemplo 21	12,5	2 h	22,6±2,4
Fármaco del ejemplo 24	25	2 h	45,7±2,0
Fármaco del ejemplo 25	12,5	2 h	38,7±10,7
Fármaco del ejemplo 15	25	2 h	29,8±4,0

15 **Ejemplo A3: Cuantificación de la forma disociada de la caspasa 3 *in vivo* inducida por los compuestos de fórmula (I)**

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

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

Compuesto analizado	Dosis (mg/kg)	Tiempo de muestreo	Factor de activación±EEM
Ejemplo 13	12,5	2 h	58,6±4,6
Ejemplo 1	50	2 h	21,2±1,3
Ejemplo 19	12,5	2 h	27,5±3,5
Ejemplo 20	12,5	2 h	62,1±3,4
Ejemplo 21	25	2 h	55,2±6,2
Ejemplo 24	25	2 h	60,5±4,5
Ejemplo 25	12,5	2 h	61,8±8,9
Ejemplo 15	25	2 h	12,1±1,1

20

**Ejemplo B: Solubilidad de los compuestos de fórmula (I)**

La solubilidad de los compuestos de la fórmula (I) se ha medido en agua y se ha comparado con la de los compuestos de fórmula (I').

- 25 Más concretamente, el 4-[[[3-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil]-(fenil)amino]fenilfosfato de disodio (también denominado compuesto del Ejemplo 1) se ha analizado y comparado con la N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizincarboxamida (también denominada fármaco del Ejemplo 1).

- 30 La solubilidad del compuesto del Ejemplo 1 en agua es mayor o igual a 10 mg/ml (12,6 mM), mientras que la del fármaco asociado solo es de 40 µg/ml (56,2 µM). Las solubilidades de los compuestos también se han medido en un medio tamponado a pH fisiológico (véase la tabla 3).

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

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

- 5 Los resultados demuestran que los compuestos de fórmula (I) son mucho más solubles que los compuestos de fórmula (I'). Únicamente los compuestos de fórmula (I) tienen solubilidades superiores o iguales a 100 µM.

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

- 10 El perfil farmacocinético de los derivados fosfato de fórmula (I) se evalúa en una formulación lipídica y en solución acuosa en ratones SCID hembra. Se compara con el perfil farmacocinético de los compuestos de fórmula (I') en una formulación lipídica. Más concretamente, el 4-[[[3-(6-[[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil)amino]fenilfosfato de disodio (también denominado compuesto del Ejemplo 1) se ha analizado y comparado con la N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[[3(S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizincarboxamida (también denominada fármaco del
- 15 Ejemplo 1).

#### Formulación lipídica del compuesto del Ejemplo 1

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

- 20
- Grupo 1: 3 mg/kg *p.o.* (alimentación forzada, 10 ml/kg).
  - Grupo 2: 25 mg/kg *p.o.* (alimentación forzada, 10 ml/kg).

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

#### 25 Formulación acuosa del compuesto del Ejemplo 1

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

- 30
- Grupo 1: 30 mg/kg *p.o.* en solución en carbonato de sodio 1 mM (alimentación forzada, 10 ml/kg).
  - Grupo 2: 100 mg/kg *p.o.* en agua (alimentación forzada, 10 ml/kg).

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

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

#### Formulación lipídica del fármaco del compuesto del Ejemplo 1

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

- 5
- Grupo 1: 3 mg/kg *p.o.* (alimentación forzada, 10 ml/kg).
  - Grupo 2: 30 mg/kg *p.o.* (alimentación forzada, 10 ml/kg).
  - Grupo 3: 25 mg/kg *p.o.* (alimentación forzada, 10 ml/kg).
  - Grupo 4: 100 mg/kg *p.o.* (alimentación forzada, 10 ml/kg).

Las muestras de sangre se extraen en los siguientes tiempos (3 animales por cada tiempo y 3 muestras por animal en los grupos 1-2 o 1 muestra por animal en los grupos 3 y 4):

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

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

20 Los valores medios de las concentraciones plasmáticas de los compuestos ensayados se someten a un análisis farmacocinético no compartimental. Los resultados se muestran más abajo en las tablas 4 y 5.

25 Los resultados muestran que, sean cuales sean la dosis (de 3 a 100 mg/kg) y el vehículo (formulación del tipo lipídico o acuoso), el profármaco de fórmula (I) se convierte rápida y mayoritariamente *in vivo* en el fármaco correspondiente de fórmula (I') (véase la tabla 4). La exposición plasmática del profármaco ( $C_{máx}$ , AUC) es débil en comparación con la del fármaco correspondiente. Los resultados también muestran que la concentración plasmática del fármaco así medida (después de la administración del profármaco) es equivalente o incluso superior a la medida después de una administración directa del fármaco vía oral (véase la tabla 5).

30

**Tabla 4**

Compuesto administrado	Compuesto medido	
	Ejemplo 1	Fármaco del Ejemplo 1
Ejemplo 1, 3 mg/kg <i>p.o.</i> <i>Formulación lipídica</i>	$C_{máx}$ (ng/ml) = 16 $T_{max}$ (h) = 0,25 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 5	$C_{máx}$ (ng/ml) = 342 $T_{max}$ (h) = 0,25 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 314
Ejemplo 1, 25 mg/kg <i>p.o.</i> <i>Formulación lipídica</i>	$C_{máx}$ (ng/ml) = 244 $T_{max}$ (h) = 0,25 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 92	$C_{máx}$ (ng/ml) = 6204 $T_{max}$ (h) = 0,5 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 20952
Ejemplo 1, 30 mg/kg <i>p.o.</i> <i>Formulación acuosa</i>	$C_{máx}$ (ng/ml) = 391 $T_{max}$ (h) = 1,0 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 879	$C_{máx}$ (ng/ml) = 11967 $T_{max}$ (h) = 0,5 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 49416
Ejemplo 1, 100 mg/kg <i>p.o.</i> <i>Formulación acuosa</i>	$C_{máx}$ (ng/ml) = 359 $T_{max}$ (h) = 2,0 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 797	$C_{máx}$ (ng/ml) = 28066 $T_{max}$ (h) = 2,0 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 168478

35

Tabla 5

Compuesto administrado	Compuesto medido
	Fármaco del Ejemplo 1
Fármaco del Ejemplo 1, 3 mg/kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\text{máx}}$ (ng/ml) = 295 $T_{\text{max}}$ (h) = 0,25 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 225
Fármaco del Ejemplo 1, 25 mg/kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\text{máx}}$ (ng/ml) = 5070 $T_{\text{max}}$ (h) = 2,0 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 20400
Fármaco del Ejemplo 1, 30 mg/kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\text{máx}}$ (ng/ml) = 8580 $T_{\text{max}}$ (h) = 1,0 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 24200
Fármaco del Ejemplo 1, 100 mg/kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\text{máx}}$ (ng/ml) = 25878 $T_{\text{max}}$ (h) = 0,5 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 148046

- 5 Más concretamente, la administración p.o. del profármaco en un vehículo acuoso permite obtener concentraciones plasmáticas de fármaco equivalentes o incluso superiores a las obtenidas después de la administración p.o. directa del fármaco en un vehículo lipídico. Por tanto, el profármaco ofrece facilidades de formulación en relación con el fármaco correspondiente, en concreto en medio acuoso, lo que resulta muy ventajoso desde la perspectiva de un desarrollo clínico. En efecto, como muestra el Ejemplo D, el fármaco el Ejemplo 1 es difícilmente formulable en un medio acuoso.

*Formulación acuosa de los compuestos de los Ejemplos 20 y 25*

- 10 Los compuestos de los Ejemplos 20 y 25 se administran vía oral en un medio acuoso en ratones SCID en las siguientes condiciones:
- Grupo 1: 3 mg/kg p.o. en solución en carbonato de sodio 1M (alimentación forzada, 10 ml/kg).
  - Grupo 2: 25 mg/kg p.o. en solución en carbonato de sodio 1M (alimentación forzada, 10 ml/kg).

- 15 Las muestras de sangre se extraen en los siguientes tiempos (3 animales por cada tiempo): 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 6 h y 24 h después de la administración oral.

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

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

Los fármacos de los Ejemplos 20 y 25 se preparan en una mezcla de polietilenglicol 300/etanol/phosal 50PG (30/10/60, v/v/v) destinada a una administración vía p.o. a ratones SCID en las siguientes condiciones:

- 25
- Grupo 1: 3 mg/kg p.o. (alimentación forzada, 10 ml/kg).
  - Grupo 2: 25 mg/kg p.o. (alimentación forzada, 10 ml/kg).

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

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

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

Tabla 6, Ejemplo 20

Compuesto administrado	Compuestos medidos	
	Ejemplo 20	Fármaco del Ejemplo 20
Ejemplo 20, 3 mg/kg p.o. <i>Formulación acuosa</i>	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) = BLQ $T_{max}$ (h) = ND $AUC_t$ (ng.h/ml) = ND	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) = 56 $T_{max}$ (h) = 1,0 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 51
Ejemplo 20, 25 mg/kg p.o. <i>Formulación acuosa</i>	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) = 127 $T_{max}$ (h) = 0,25 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 106	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) = 3701 $T_{max}$ (h) = 1,0 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 8724

ND: no determinado  
BLQ: por debajo del límite de cuantificación

Tabla 7, Ejemplo 20

Compuesto administrado	Compuesto medido
	Fármaco del Ejemplo 20
Fármaco del Ejemplo 20, 3 mg/kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) = 39 $T_{max}$ (h) = 1,0 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 55
Fármaco del Ejemplo 20, 25 mg/kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) = 5524 $T_{max}$ (h) = 2,0 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 10172

5

Tabla 8, Ejemplo 25

Compuesto administrado	Compuestos medidos	
	Ejemplo 25	Fármaco del Ejemplo 25
Ejemplo 25, 3 mg/kg p.o. <i>Formulación acuosa</i>	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) = 17 $T_{max}$ (h) = 1,0 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 14	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) = 29 $T_{max}$ (h) = 1,0 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 31
Ejemplo 25, 25 mg/kg p.o. <i>Formulación acuosa</i>	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) = 106 $T_{max}$ (h) = 1,0 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 114	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) = 2232 $T_{max}$ (h) = 1,0 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 3965

Tabla 9, Ejemplo 25

Compuesto administrado	Compuesto medido
	Fármaco del Ejemplo 25
Fármaco del Ejemplo 25, 3 mg/kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) = 33 $T_{max}$ (h) = 1,0 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 37
Fármaco del Ejemplo 25, 25 mg/kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) = 3004 $T_{max}$ (h) = 1,0 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 5704

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

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

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

El fármaco del Ejemplo 1 se prepara en suspensión acuosa en hidroxietilcelulosa al 1% (m/v) en agua y se compara con una formulación lipídica constituida por una mezcla de etanol anhidro/polietilenglicol 400/phosal

50PG (10/30/60, v/v/v). Las dos formulaciones se administran vía oral a ratas Wistar macho (3 ratas/formulación) en una dosis de 100 mg/kg p.o. (alimentación forzada, 10 ml/kg).

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

- 5 Las concentraciones del compuesto analizado se determinan en plasma después de su extracción seguida de una cromatografía líquida acoplada con una detección por espectrometría de masas. El límite de cuantificación es de 0,1 ng/ml. Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

**Tabla 10**

Compuesto administrado	Compuesto medido
	Fármaco del Ejemplo 1
Fármaco del Ejemplo 1, 100 mg/kg p.o. <i>Formulación acuosa</i>	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) = 816 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 3480
Fármaco del Ejemplo 1, 100 mg/kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) = 5070 $AUC_t$ (ng.h/ml) = 42900

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

**Ejemplo E: Análisis in vitro en células humanas Caco-2**

- 15 El paso celular de A hacia B (de apical a basolateral) de los derivados fosfato de fórmula (I) y de los compuestos de fórmula (I') (fármacos correspondientes) se estudia en células humanas Caco-2. Cada compuesto se deposita en apical en 1 o 3  $\mu$ M (por duplicado) y después se incuba durante 120 minutos.

Durante el experimento se realizan varias tomas de muestras:

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

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

- 25 La permeabilidad aparente ( $P_{ap}$ ) y la fracción absorbida ( $F_{abs}$ ) prevista en el hombre se calculan en el caso del fármaco, en el caso del fármaco después de la incubación del profármaco y en el caso del fármaco después de la incubación del fármaco (Hubatsch y col., Nat Protoc. 2007; 2(9), 2111-2119).

También se calcula el rendimiento del experimento, que corresponde a la proporción (en porcentaje) de la cantidad total de compuesto hallado al final del experimento con respecto a la célula incubada.

- 30 Los resultados se han reunido en la tabla 11. Éstos muestran que los profármacos de los compuestos de fórmula (I) se degradan considerablemente en el curso del experimento (rendimientos de experimento < 1,5%), lo que implica la formación de los fármacos asociados en proporciones importantes.

Finalmente, la fracción absorbida prevista en el hombre para los fármacos formados después de la incubación de los profármacos es similar a la obtenida después de la incubación de los fármacos.

**Tabla 11**

Compuesto administrado	Compuestos medidos	
	Ejemplo 1	Fármaco del Ejemplo 1
Ejemplo 1	$P_{ap}$ ( $10^{-6}$ cm/s) = 0,01 $F_{abs}$ (%) = ND Rendimiento (%) = 0	$P_{ap}$ ( $10^{-6}$ cm/s) = 0,83 $F_{abs}$ (%) = 71 Rendimiento (%) = 420
Fármaco del Ejemplo 1		$P_{ap}$ ( $10^{-6}$ cm/s) = 0,65 $F_{abs}$ (%) = 67 Rendimiento (%) = 37
	Ejemplo 5	Fármaco del Ejemplo 5

Compuesto administrado	Compuestos medidos	
Ejemplo 5	$P_{ap} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,26$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendimiento (%) = 1,2	$P_{ap} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 2,3$ $F_{abs} (\%) = 86$ Rendimiento (%) = 78
Fármaco del Ejemplo 5		$P_{ap} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,7$ $F_{abs} (\%) = 68$ Rendimiento (%) = 34
	Ejemplo 20	Fármaco del Ejemplo 20
Ejemplo 20	$P_{ap} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendimiento (%) = 0,94	$P_{ap} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,16$ $F_{abs} (\%) = 16$ Rendimiento (%) = 100
Fármaco del Ejemplo 20		$P_{ap} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,29$ $F_{abs} (\%) = 25$ Rendimiento (%) = 91
	Ejemplo 21	Fármaco del Ejemplo 21
Ejemplo 21	$P_{ap} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendimiento (%) = 0,83	$P_{ap} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,21$ $F_{abs} (\%) = 19$ Rendimiento (%) = 100
Fármaco del Ejemplo 21		$P_{ap} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,27$ $F_{abs} (\%) = 24$ Rendimiento (%) = 82
	Ejemplo 25	Fármaco del Ejemplo 25
Ejemplo 25	$P_{ap} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendimiento (%) = 33	$P_{ap} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,22$ $F_{abs} (\%) = 20$ Rendimiento (%) = 48
Fármaco del Ejemplo 25		$P_{ap} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,49$ $F_{abs} (\%) = 40$ Rendimiento (%) = 100
<i>ND: no determinado</i>		

**Ejemplo F: Actividad antitumoral *in vivo***

La actividad antitumoral de los compuestos de la invención se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células leucémicas RS4 ;11.

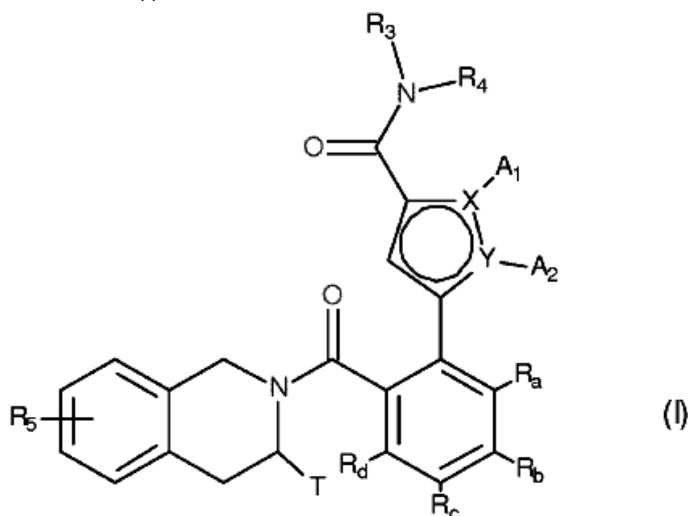
- 5  $1 \cdot 10^7$  células RS4; 11 se injertan por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). De 25 a 30 días después del injerto, cuando la masa tumoral ha alcanzado aproximadamente  $150 \text{ mm}^3$ , los ratones son tratados vía oral con los diferentes compuestos en dos esquemas diferentes (tratamiento cotidiano durante cinco días por semana a lo largo de dos semanas, o dos tratamientos por semana durante dos semanas). La masa tumoral se mide 2 veces por semana desde el comienzo del tratamiento.
- 10 Los compuestos de la invención presentan actividades antitumorales, por vía oral, en el modelo de leucemia RS4 ;11 (leucemia aguda linfoblástica). Los resultados obtenidos muestran que los compuestos de la invención pueden inducir una regresión tumoral significativa.

**Ejemplo G: Composición farmacéutica: comprimidos**

- 15 1.000 comprimidos con dosis de 5 mg de un compuesto elegido entre los ejemplos 1 a 25 .....5 g
  - Almidón de trigo ..... 20 g
  - Almidón de maíz..... 20 g
  - Lactosa ..... 30 g
  - Estearato de magnesio..... 2 g
- 20 Sílice..... 1 g
  - Hidroxipropilcelulosa ..... 2 g

## Reivindicaciones

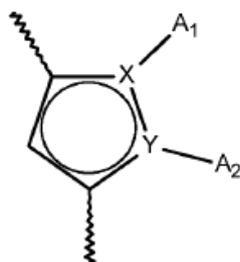
1. Compuesto fosfato de fórmula (I):



donde:

- 5
- X e Y representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, entendiéndose que no pueden representar simultáneamente dos átomos de carbono o dos átomos de nitrógeno;
  - A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> forman, junto con los átomos que los portan, un heterociclo Het eventualmente sustituido, aromático o no, constituido por 5, 6 o 7 miembros de anillo, que puede contener, además del nitrógeno representado por X o Y, de uno a tres heteroátomos seleccionados
- 10
- independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o un grupo -C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o un cicloalquilo,
- 15
- T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, o un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sub>6</sub>,
- 20
- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterocicloalquilo,
- R<sub>3</sub> representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de estos grupos, o de sus eventuales sustituyentes, pueden estar
- 25
- deuterados,
  - R<sub>4</sub> representa un fenilo sustituido en posición *para* con un grupo de fórmula -OPO(OM)(OM'), -OPO(OM)(O<sup>-</sup>M<sub>1</sub><sup>+</sup>), -OPO(O<sup>-</sup>M<sub>1</sub><sup>+</sup>)(O<sup>-</sup>M<sub>2</sub><sup>+</sup>), -OPO(O<sup>-</sup>)(O<sup>-</sup>)M<sub>3</sub><sup>2+</sup>, -OPO(OM)(O[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>), u -OPO(O<sup>-</sup>M<sub>1</sub><sup>+</sup>)(O[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>), o R<sub>4</sub> representa un grupo pirimidin-5-ilo, sustituido en posición *para* con un grupo de la fórmula -OPO(O<sup>-</sup>M<sub>1</sub><sup>+</sup>)(O<sup>-</sup>M<sub>2</sub><sup>+</sup>), donde M y M' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, estando
- 30
- constituidos ambos por 5 a 6 miembros de anillo, mientras que M<sub>1</sub><sup>+</sup> y M<sub>2</sub><sup>+</sup> representan, independientemente entre sí, un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M<sub>3</sub><sup>2+</sup> representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero entre 1 y 5, entendiéndose que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o
- 35
- varios átomos de halógeno,
  - R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
  - R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- 40

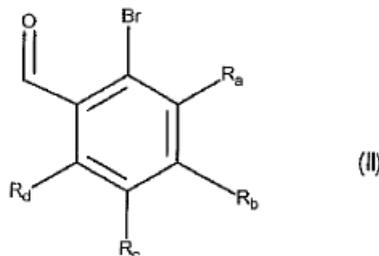
- 5
- $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$  representan, independientemente entre sí,  $R_7$ , un átomo de halógeno, un grupo alcoxi( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo polihaloalquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado, un grupo trifluorometoxi,  $-NR_7R_7'$ , nitro,  $R_7-CO$ -alquil( $C_0-C_6$ )-,  $R_7-CO-NH$ -alquil( $C_0-C_6$ )-,  $NR_7R_7'-CO$ -alquil( $C_0-C_6$ )-,  $NR_7R_7'-CO$ -alquil( $C_0-C_6$ )-O-,  $R_7-SO_2-NH$ -alquil( $C_0-C_6$ )-,  $R_7-NH-CO-NH$ -alquil( $C_0-C_6$ )-,  $R_7-O-CO-NH$ -alquil( $C_0-C_6$ )-, un grupo heterocicloalquilo, o los sustituyentes de una de las parejas ( $R_a, R_b$ ), ( $R_b, R_c$ ) o ( $R_c, R_d$ ), junto con los átomos de carbono que los portan, forman un anillo constituido por 5 a 7 miembros de anillo, que puede contener de uno a dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno y azufre, y entendiéndose además que uno o más átomos de carbono del anillo anteriormente definido pueden estar deuterados o sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halógeno o alquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado,
  - $R_7$  y  $R_7'$  representan, independientemente entre sí, un hidrógeno, un alquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado, un alqueno( $C_2-C_6$ ) lineal o ramificado, un alquino( $C_2-C_6$ ) lineal o ramificado, un arilo o un heteroarilo, o  $R_7$  y  $R_7'$ , junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo constituido por 5 a 7 miembros de anillo,
- 10 entendiéndose que:
- por el concepto "arilo" se entiende grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
  - por el concepto "heteroarilo" se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 miembros de anillo, que posee al menos una parte aromática y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno (incluyendo nitrógenos cuaternarios),
  - por el concepto "cicloalquilo" se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene de 3 a 10 miembros de anillo
  - por el concepto "heterocicloalquilo" se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico, fusionado o espiro, constituido por 3 a 10 miembros de anillo, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, SO, SO<sub>2</sub> o nitrógeno,
- 15 pudiendo los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi estar sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado eventualmente sustituido, espiro( $C_3-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado eventualmente sustituido, ( $C_1-C_6$ )alquil-S-, hidroxilo, oxo (o *N*-óxido en caso dado), nitro, ciano,  $-COOR'$ ,  $-OCOR'$ ,  $NR''R''$ , polihaloalquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado, trifluorometoxi, ( $C_1-C_6$ )alquilsulfonilo, halógeno, arilo eventualmente sustituido, heteroarilo, ariloxi, ariltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o grupos alquilo, entendiéndose que  $R'$  y  $R''$  representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado eventualmente sustituido,
- 20 pudiendo el grupo Het definido en la fórmula (I) estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre alquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado, hidroxilo, alcoxi( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado,  $NR_1'R_1''$ , o halógeno, entendiéndose que  $R_1'$  y  $R_1''$  tienen las mismas definiciones que los grupos  $R'$  y  $R''$  anteriormente mencionados,
- 25 sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
- 30
- 35
- 40
2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque  $R_4$  representa un fenilo sustituido en posición *para* con un grupo de fórmula  $-OPO(OM)(OM^+)$ ,  $-OPO(OM)(OM_1^+)$ ,  $-OPO(O^-M_1^+)(OM_2^+)$ ,  $-OPO(O^-)(O^-)M_3^{2+}$ ,  $-OPO(OM)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$ , u  $-OPO(O^-M_1^+)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$ , donde M y M' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado, un grupo alqueno( $C_2-C_6$ ) lineal o ramificado, un grupo alquino( $C_2-C_6$ ) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, estando constituidos ambos por 5 a 6 miembros de anillo, mientras que  $M_1^+$  y  $M_2^+$  representan, independientemente entre sí, un catión monovalente farmacéuticamente aceptable,  $M_3^{2+}$  representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero entre 1 y 5, entendiéndose que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno.
  3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque  $R_4$  representa un fenilo sustituido en posición *para* con un grupo de fórmula  $-OPO(O^-Na^+)(O^-Na^+)$ .
  4. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque X representa un átomo de carbono e Y representa un átomo de nitrógeno.
  5. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el grupo:



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

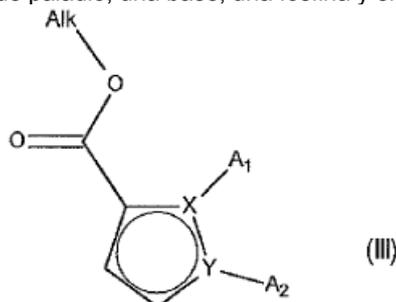
6. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque T representa un grupo metilo, (morfolin-4-il)metilo o 3-(morfolin-4-il)propilo.
- 5 7. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R<sub>a</sub> y R<sub>d</sub> representan en cada caso un átomo de hidrógeno y (R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>), junto con los átomos de carbono que los portan, forman un grupo 1,3-dioxolano, un grupo 1,4-dioxano, o R<sub>a</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> representan en cada caso un átomo de hidrógeno y R<sub>b</sub> representa un hidrógeno o un halógeno.
- 10 8. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R<sub>a</sub> y R<sub>d</sub> representan en cada caso un átomo de hidrógeno, R<sub>b</sub> representa un átomo de halógeno y R<sub>c</sub> un grupo metoxi.
9. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>d</sub> representan ventajosamente en cada caso un átomo de hidrógeno y R<sub>c</sub> representa un grupo NR<sub>7</sub>R<sub>7'</sub>-CO-alkil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-O-.
- 15 10. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R<sub>3</sub> representa ventajosamente un grupo seleccionado entre fenilo, 1*H*-indol, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, piridina, 1*H*-pirazol, 1*H*-pirrol, y 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, incluyendo estos grupos eventualmente uno o varios sustituyentes seleccionados entre alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, ciano o trideuteriometilo.
- 20 11. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado entre la siguiente lista:
- 4-[[[3-(6-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil)amino]fenilfosfato de disodio,
  - 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]fenilfosfato de disodio,
  - 25 - 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil][1-(trideuteriometil)-1*H*-pirazol-4-il]amino]fenilfosfato de disodio,
  - 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil)(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)amino]fenilfosfato de disodio,
  - 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil)(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)amino]fenilfosfato de disodio,
  - 30 - 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil)(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]fenilfosfato de disodio,
  - 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil)[5-(5-fluor-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil]amino]fenilfosfato de disodio,
  - 35 - 4-[[[5-(5-fluor-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil)(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]fenilfosfato de disodio,
- sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
- 40 12. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 11, caracterizado porque es 4-[[[3-(6-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil)amino]fenil fosfato de disodio.
13. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 11, caracterizado porque es 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]fenil-fosfato de disodio.

14. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 11, caracterizado porque es 4-([5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil)[1-(trideuteriometil)-1H-pirazol-4-il]amino]fenilfosfato de disodio.
- 5 15. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 11, caracterizado porque es 4-([5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil)(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)amino]fenilfosfato de disodio.
16. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 11, caracterizado porque es 4-([5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil)(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]fenilfosfato de disodio.
- 10 17. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 11, caracterizado porque es 4-([5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenilfosfato de disodio.
18. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 11, caracterizado porque es 4-([5-(5-fluor-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil)amino]fenilfosfato de disodio.
- 15 19. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 11, caracterizado porque es 4-([5-(5-fluor-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenilfosfato de disodio.
- 20 20. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque como producto de partida se utiliza el compuesto de fórmula (II):



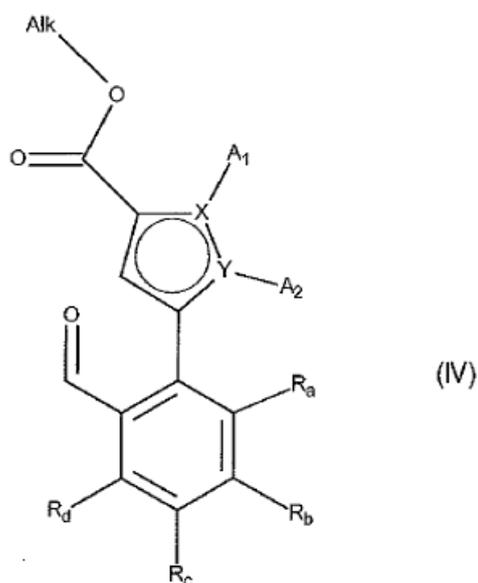
donde  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

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



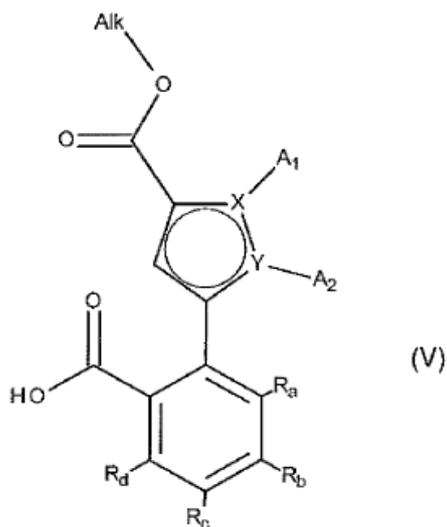
- 25 donde los grupos  $A_1$ ,  $A_2$ , X e Y tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y Alk representa un alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ) lineal o ramificado,

para obtener el compuesto de fórmula (IV):



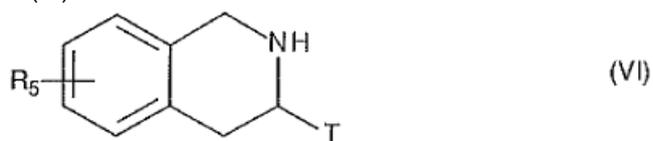
donde  $A_1$ ,  $A_2$ , X, Y,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y Alk tiene el significado arriba definido,

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

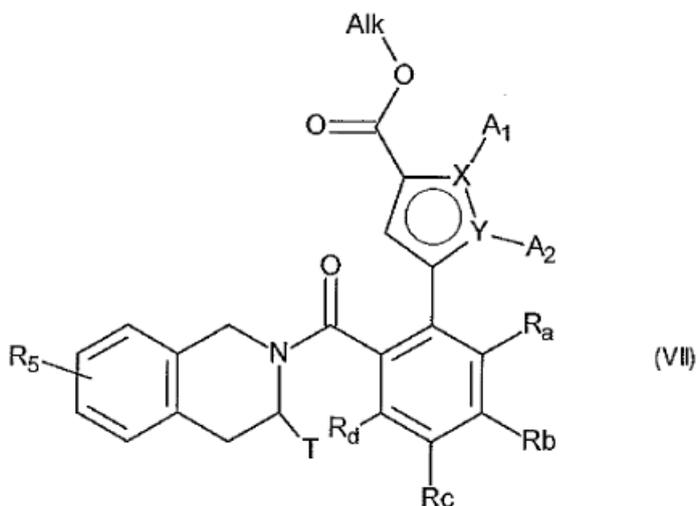


donde  $A_1$ ,  $A_2$ , X, Y,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y Alk tiene el significado arriba definido,

10 compuesto de fórmula (V) que se somete a continuación a un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (VI):



donde T y  $R_5$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1,  
para obtener el compuesto de fórmula (VII):



donde  $A_1$ ,  $A_2$ , X, Y,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y Alk tiene el significado arriba definido,

- 5 compuesto de fórmula (VII) cuya función éster se hidroliza para obtener el ácido carboxílico o el carboxilato correspondiente, que se puede convertir en un derivado de ácido tal como cloruro de acilo o el anhídrido correspondiente, antes de acoplarse con una amina  $NHR_3R_4$ , en la que  $R_3$  y  $R_4$  tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, antes de someterse a la acción de un derivado de pirofosfato, fosfonato o fosforilo en condiciones básicas, pudiendo el compuesto así obtenido someterse opcionalmente a hidrólisis o hidrogenólisis para obtener el compuesto de fórmula (I),
- 10 compuesto de fórmula (I) que se puede purificar de acuerdo con técnicas de separación clásicas, que se transforma, si así se desea, en sus sales de adición a un ácido o una base farmacéuticamente aceptables y del que eventualmente se separan los isómeros de acuerdo con técnicas de separación clásicas,
- 15 entendiéndose que, en todo momento considerado oportuno en el curso del procedimiento arriba descrito, determinados grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos o productos intermedios de síntesis se pueden proteger y después desproteger en función de las necesidades de la síntesis.
21. Composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una de sus sales de adición a un ácido o una base farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 22. Composición farmacéutica según la reivindicación 21 para su uso como profármaco de un agente proapoptótico.
23. Composición farmacéutica según la reivindicación 21 para su uso en el tratamiento de cánceres, enfermedades autoinmunes y del sistema inmunitario.
- 25 24. Composición farmacéutica según la reivindicación 23 para su uso en el tratamiento de cánceres de vejiga, de cerebro, de mama, de útero, de leucemias linfocíticas crónicas, de cáncer colorrectal, de cánceres de esófago, de hígado, de leucemias linfoblásticas, de linfomas no Hodgkin, de melanomas, de hemopatías malignas, de mielomas, de cáncer de ovario, de cáncer de pulmón de células no pequeñas, de cáncer de próstata y de cáncer de pulmón de células pequeñas.
- 30 25. Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 21 para la producción de un medicamento para su uso como agente proapoptótico.
26. Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 21 para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de cánceres, enfermedades autoinmunes y del sistema inmunitario.
- 35 27. Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 26 para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de cánceres de vejiga, de cerebro, de mama, de útero, de leucemias linfocíticas crónicas, de cáncer colorrectal, de cánceres de esófago, de hígado, de leucemias linfoblásticas, de linfomas no Hodgkin, de melanomas, de hemopatías malignas, de mielomas, de cáncer de ovario, de cáncer de pulmón de células no pequeñas, de cáncer de próstata y de cáncer de pulmón de células pequeñas.

- 5      **28.**      Composición de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 19 o una de sus sales de adición a un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de cánceres de vejiga, de cerebro, de mama, de útero, de leucemias linfocíticas crónicas, de cáncer colorrectal, de cánceres de esófago, de hígado, de leucemias linfoblásticas, de linfomas no Hodgkin, de melanomas, de hemopatías malignas, de mielomas, de cáncer de ovario, de cáncer de pulmón de células no pequeñas, de cáncer de próstata y de cáncer de pulmón de células pequeñas.
- 10      **29.**      Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 19 o una de sus sales de adición a un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de cánceres de vejiga, de cerebro, de mama, de útero, de leucemias linfocíticas crónicas, de cáncer colorrectal, de cánceres de esófago, de hígado, de leucemias linfoblásticas, de linfomas no Hodgkin, de melanomas, de hemopatías malignas, de mielomas, de cáncer de ovario, de cáncer de pulmón de células no pequeñas, de cáncer de próstata y de cáncer de pulmón de células pequeñas.
- 15      **30.**      Combinación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 con un agente anticanceroso seleccionado de entre agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores del proteasoma, inhibidores de quinasa o anticuerpos.
- 31.**      Composición farmacéutica que contiene una combinación según la reivindicación 30 en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 32.**      Combinación según la reivindicación 30 para su uso en el tratamiento de cánceres.
- 20      **33.**      Utilización de una combinación según la reivindicación 30 para la producción de un medicamento útil en el tratamiento de cánceres.
- 34.**      Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en asociación con radioterapia en el caso del tratamiento de cánceres.