

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 515**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2014 E 14178016 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2829539**

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

30 Prioridad:

23.07.2013 FR 1357258

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.06.2017

73 Titular/es:

LES LABORATOIRES SERVIER (50.0%)
35, rue de Verdun
92284 Suresnes Cedex, FR y
VERNALIS (R&D) LTD. (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;
FEJES, IMRE;
TATAI, JANOS;
NYERGES, MIKLOS;
DAVIDSON, JAMES EDWARD PAUL;
MURRAY, JAMES BROOKE;
CHEN, I-JEN y
DURAND, DIDIER

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 620 515 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 de pirrol, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen

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

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

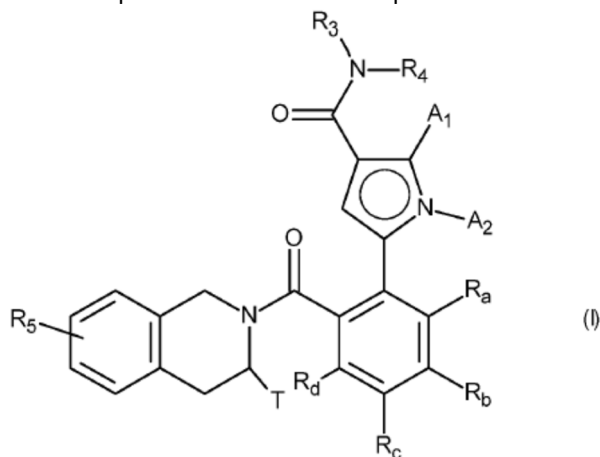
- 10 La apoptosis, o muerte celular programada, es un proceso fisiológico crucial para el desarrollo embrionario y el mantenimiento de la homeostasis tisular. En la muerte celular de tipo apoptótico intervienen cambios morfológicos, como la condensación del núcleo, la fragmentación del ADN, y fenómenos 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 la represión de diversas vías de señalización intracelular (Cory S. et al., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).
- 15 La desregulación de la apoptosis interviene en determinadas patologías. Las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la isquemia, llevan asociado un aumento de la apoptosis. A la inversa, ciertas deficiencias en la ejecución de la apoptosis tienen un papel importante en el desarrollo de cánceres y su quimiorresistencia, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias e infecciones virales. Por consiguiente, la ausencia de apoptosis forma parte de las firmas fenotípicas del cáncer (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70).

- 20 Las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 están asociadas a numerosas patologías. Se ha descrito la implicación de las proteínas de la familia Bcl-2 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.

- 30 Entre los inhibidores de Bcl-2 ya conocidos en la literatura se distinguen los derivados de 2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonil)-4-(sulfonilcarbamoil)fenilo descritos en el documento WO2012/162365, los derivados de 1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonil)-2,3,4-trihidroxifenilo descritos en el documento WO2006/023778 y los derivados de 3-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonil)fenil]indolizina descritos en el documento WO2013/110890. Todos tienen un interés potencial en el tratamiento del cáncer.

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

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



donde:

- A_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un polihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo,
- 5 • A_2 representa un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado eventualmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, NR'R" y morfolina, o bien A_2 representa un polihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo ciclopropilo, entendiéndose que R' y R" representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,
- 10 • T representa un átomo de hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, alquil(C_1-C_4)-NR₁R₂, o un grupo alquilo(C_1-C_4)-OR₆,
- R_1 y R_2 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o bien R_1 y R_2 forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un heterocicloalquilo,
- R_3 representa un grupo arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o más de los átomos de carbono de los grupos anteriores o de sus eventuales sustituyentes pueden estar deuterados,
- 15 • R_4 representa un grupo fenilo, 4-hidroxifenilo, 3-fluor-4-hidroxifenilo, 2-hidroxipirimidina o 3-hidroxipiridina, entendiéndose que uno o más de los átomos de carbono de los grupos anteriores o de sus eventuales sustituyentes pueden estar deuterados,
- R_5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado,
- 20 • R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,
- R_a y R_d representan en cada caso un átomo de hidrógeno y (R_b, R_c) forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un grupo 1,3-dioxolano, un grupo 1,4-dioxano, o bien R_a, R_c y R_d representan en cada caso un átomo de hidrógeno y R_b representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo metoxi, o bien R_a y R_d representan en cada caso un átomo de hidrógeno, R_b representa un átomo de hidrógeno o de halógeno y R_c un grupo hidroxilo o metoxi, o bien R_a y R_d representan en cada caso un átomo de hidrógeno, R_b representa un grupo hidroxilo o metoxi y R_c un átomo de halógeno,
- 25

entendiéndose que:

- por "arilo" se entiende un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- por "heteroarilo" se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 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),
- 30 - por "cicloalquilo" se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene de 3 a 10 miembros de anillo,
- por "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, SO₂ o nitrógeno,
- 35 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, espiro(C_3-C_6), alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, (C_1-C_6)alquil-S-, hidroxilo, oxo (o en su caso N-óxido), nitro, ciano, -COOR', -OCOR', NR'R", polihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, halógeno, arilo, heteroarilo, ariloxi, ariltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo eventualmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo,
- 40

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

- 45 Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar de forma no limitativa 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 de forma no limitativa hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, *terc*-butilamina, etc.

- 50 Ventajosamente, A_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

De forma todavía más preferente, tanto A_1 como A_2 representan un grupo metilo.

En una forma de realización preferente de la invención, T representa alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado. En otra forma de realización preferente, T representa un grupo alquil(C_1-C_4)-NR₁R₂, y más particularmente un grupo alquil(C_1-C_4)-NR₁R₂ donde R_1 y R_2 forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un heterocicloalquilo.

En los compuestos preferentes de la invención, T representa metilo, un grupo aminometilo, (morfolin-4-il)metilo, (4-metilpiperazin-1-il)metilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, [2-(morfolin-4-il)etoxi]metilo, hidroximetilo, [2-(dimetilamino)etoxi]metilo, hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1*H*)-ilmetilo, 1-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilmetilo, 3-(morfolin-4-il)propilo o trifluorometilo. De forma todavía más preferente, T representa un grupo

5 (morfolin-4-il)metilo, metilo o 3-(morfolin-4-il)propilo.

De forma especialmente preferente, R_a y R_d representan en cada caso un átomo de hidrógeno y (R_b, R_c) forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un grupo 1,3-dioxolano, o bien R_a, R_c y R_d representan en cada caso un átomo de hidrógeno y R_b representa un halógeno, preferentemente un átomo de cloro o de flúor.

De forma todavía más preferente, R₄ representa un grupo 4-hidroxifenilo.

10 En los compuestos preferentes de la invención, R₃ representa preferentemente un grupo seleccionado entre fenilo, 1*H*-pirazol, 1*H*-indol, 1*H*-indazol, piridina, pirimidina, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1*H*-bencimidazol, 1*H*-pirrol, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina, 5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina, tiofeno, pirazina, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina, 1,2-oxazol, 1*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina, incluyendo estos grupos eventualmente uno o varios sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo(C₁-C₆) lineal o

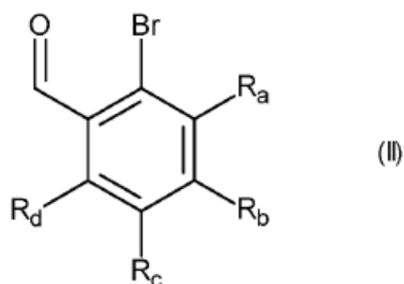
15 ramificado, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, ciano, ciclopropilo, oxetano, tetrahidrofurano, -CO-O-CH₃, trideuterometilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, o 2-(morfolin-4-il)etoxi. De forma especialmente preferente, R₃ representa un grupo 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, piridin-4-ilo, 1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilo, 5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-3-ilo, 5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-ilo, 1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilo o 5-ciano-2-metil-1-(trideuterometil)-1*H*-pirrol-3-ilo.

20 Los compuestos preferentes según la invención están incluidos en el siguiente grupo:

- 5-(5-cloro-2-(((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 5-(5-cloro-2-(((3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 25 - *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-(((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-(((3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 30 - 5-(5-fluor-2-(((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 5-(5-cloro-2-(((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 5-(5-cloro-2-(((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(piridin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 35 - 5-(5-cloro-2-(((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-fenil)-*N*-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- *N*-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-5-(5-fluor-2-(((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 5-(5-cloro-2-(((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-fenil)-*N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 40 - 5-(5-cloro-2-(((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- *N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-5-(5-fluor-2-(((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida,
- 45 - 5-(5-cloro-2-(((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-fenil)-*N*-[5-ciano-2-metil-1-(trideuterometil)-1*H*-pirrol-3-il]-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida,

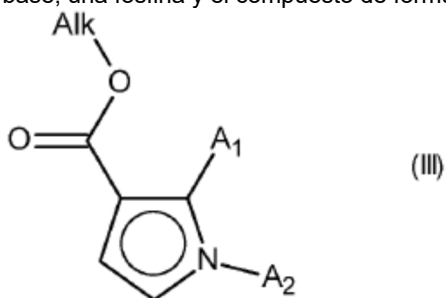
sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptables.

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



donde R_a , R_b , R_c y R_d son tal como se definen en la fórmula (I),

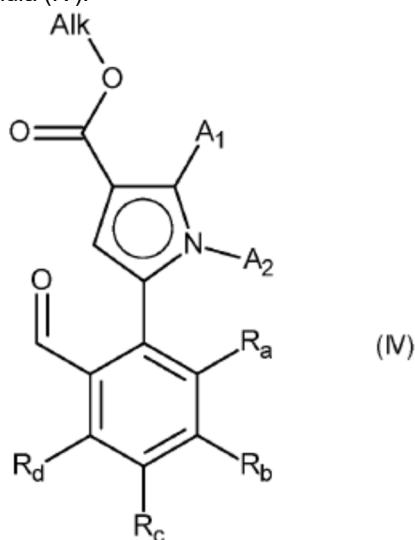
compuesto de fórmula (II) que se somete a una reacción de Heck, en un medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio, una base, una fosfina y el compuesto de fórmula (III):



5

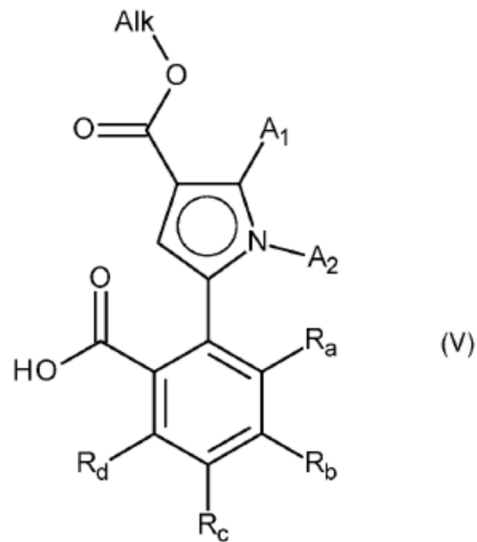
donde los grupos A_1 y A_2 son tal como se definen en la fórmula (I) y Alk representa un alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado,

para obtener el compuesto de fórmula (IV):



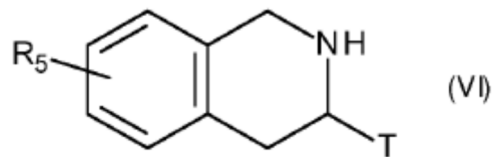
10 donde A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c y R_d son tal como se definen en la fórmula (I) y Alk es como se ha definido anteriormente,

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



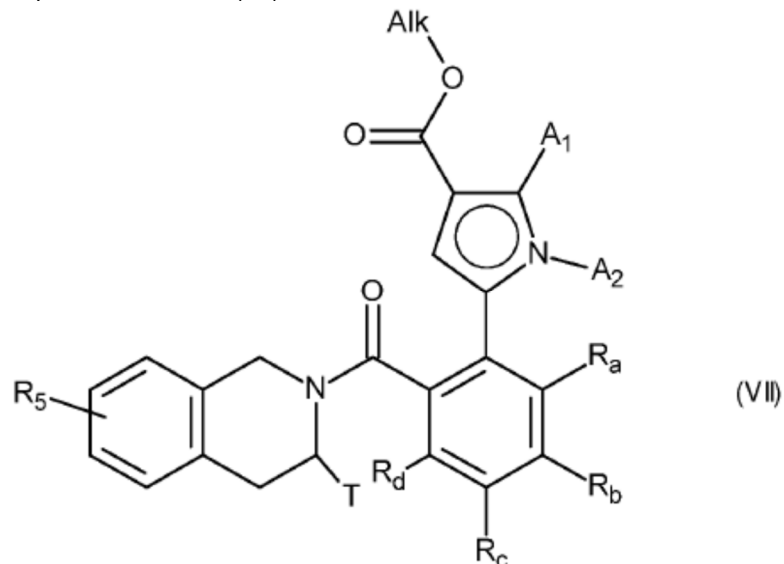
donde A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c y R_d son tal como se definen en la fórmula (I) y Alk es como se ha definido anteriormente,

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



donde T y R_5 son tal como se han definido en la fórmula (I),

para obtener el compuesto de fórmula (VII):



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

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 acoplarlo con una amina NHR_3R_4 , donde R_3 y R_4 tienen el mismo significado que en la fórmula (I), para obtener el compuesto de fórmula (I),

5 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 de un ácido o base farmacéuticamente aceptables y del que eventualmente se separan los isómeros de acuerdo con técnicas de separación clásicas,

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.

10 Más concretamente, cuando uno de los grupos R_3 o R_4 de la amina NHR_3R_4 está sustituido con una función hidroxi, esta última se puede someter previamente a una reacción de protección antes de cualquier acoplamiento con el ácido carboxílico del compuesto de fórmula (VII), o con uno de sus derivados de ácido correspondientes, y el compuesto de fórmula (I) protegido se somete a continuación a una reacción de desprotección y después se convierte eventualmente en una de sus sales de adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

15 Los compuestos de fórmulas (II), (III), (II'), (IV'), (VI), así como la amina NHR_3R_4 , son productos comerciales o accesibles para los expertos por reacciones químicas clásicas y descritas en la literatura.

20 El estudio farmacológico de los derivados de la invención ha demostrado que éstos tienen propiedades proapoptóticas. La capacidad de reactivar el proceso apoptótico en las células cancerosas tiene un interés terapéutico fundamental en el tratamiento de los cánceres, de enfermedades autoinmunes y del sistema inmunitario.

25 Más concretamente, los compuestos según la invención serán 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 cáncer considerados se pueden mencionar, de forma no exclusiva, el tratamiento de cánceres de vejiga, de cerebro, de mama, de útero, leucemias linfocíticas crónicas, cáncer colorrectal, cánceres de esófago, de hígado, leucemias linfoblásticas, linfomas no Hodgkin, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células pequeñas. Entre los linfomas no Hodgkin se pueden mencionar de forma especialmente preferente linfomas foliculares, linfomas de las células del manto, linfomas difusos de células B grandes, linfomas linfocíticos pequeños y linfomas de células B de la zona marginal.

30 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.

35 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.

40 Además, la presente invención se refiere también 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.

45 Los compuestos de la invención también pueden emplearse en asociación radioterapia en el tratamiento del cáncer.

50 Por último, los compuestos de la invención pueden estar vinculados a anticuerpos monoclonales o a fragmentos de éstos, o pueden estar vinculados a proteínas de estructura que pueden estar relacionadas o no con anticuerpos monoclonales. Por fragmentos de anticuerpos se han de entender fragmentos de tipo Fv, scFv, Fab, F(ab')₂, F(ab'), scFv-Fc, o diacuerpos, que en general tienen la misma especificidad de enlace que los anticuerpos de los que proceden. De acuerdo con la presente invención, los fragmentos de anticuerpos de la invención se pueden obtener a partir de anticuerpos por métodos tales como digestión por enzimas como

pepsina o papaína, y/o por rotura de puentes disulfuro por reducción química. De otro modo, los fragmentos de anticuerpos incluidos en la presente invención se pueden obtener por técnicas de recombinación genética también bien conocidas por los expertos, o mediante síntesis de péptidos con sintetizadores automáticos de péptidos, por ejemplo como los suministrados por la compañía Applied Biosystems, etc. Por proteínas de estructura que pueden estar relacionadas o no con anticuerpos monoclonales se entiende una proteína que comprende o no un plegamiento de inmunoglobulina y que proporciona una capacidad de enlace similar a la de un anticuerpo monoclonal. Los expertos en la técnica saben cómo seleccionar la proteína de estructura. Más concretamente, se sabe que, para ser seleccionada, una estructura de este tipo debería presentar varias características tal como se indica a continuación (Skerra A., J. Mol. Recogn. 13, 2000, 167-187): una buena conservación filogenética, una arquitectura robusta con una organización molecular tridimensional bien conocida (como cristalografía o RMN, por ejemplo), un tamaño pequeño, ninguna o pocas modificaciones postraduccionales, facilidad de producción, expresión y purificación. Una proteína de estructura de este tipo puede ser, de forma no exclusiva, una estructura seleccionada entre el grupo consistente en fibronectina, y preferentemente el décimo dominio de tipo III de la fibronectina (FNfn10), lipocalina, anticalina, (Skerra A., J. Biotechnol., 2001, 74(4):257-75), proteína Z derivada del dominio B de la proteína A de estafilococo, tioredoxina A o una proteína cualquiera con un dominio repetido tal como una "repetición de anquirina" (Kohl et al., PNAS, 2003, vol. 100, nº 4, 1700-1705), una "repetición de armadillo", una "repetición rica en leucina" o una "repetición de tetratricopéptido". También se podría mencionar una estructura derivada de toxinas (como toxinas de escorpión, insectos, plantas o moluscos, por ejemplo) o de proteínas inhibitoras de la óxido nítrico sintasa (PIN).

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

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

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

A una 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 hidruro de sodio (NaH) 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. A continuación, el medio de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava sucesivamente con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (HCl) 0,1M, una disolución acuosa saturada de LiCl y después salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra en seco y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo/ AcOEt).

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 6,65 (d, 1H pirrol); 6,3 (1d, 1H pirrol); 4,1 (1q, 2H, OCH₂CH₃); 3,5 (s, 3H N-pirrol); 2,4 (s, 3H pirrol); 1,5 (1t, 3H OCH₂CH₃) IR: v: >C=O: 1688 cm⁻¹; v: C-O-C: 1172 cm⁻¹.

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

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 le añaden sucesivamente 15,2 g de 2-bromo-4-clorobenzaldehído (69 mmol), 12,3 g de acetato de potasio (125,6 mmol), y después el conjunto se agita bajo argón durante 20 minutos. Luego se añaden 2,2 g de catalizador de paladio PdCl₂(PPh₃)₂ (3,14 mmol). A continuación, el medio de reacción se calienta a 130°C a lo largo de la noche. Después se deja que el medio vuelva a temperatura ambiente y luego se diluye con diclorometano. Después se añade carbón animal (2 g por g de producto) y el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se filtra. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra en seco. El producto así obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo/ AcOEt). Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 9,8 (s, 1H, formilo); 7,91-7,69-7,61 (d, 3H aromáticos); 6,5 (s, 1H pirrol); 4,2 (q, 2H, OCH₂CH₃); 3,4 (s, 3H, CH₃-N-pirrol); 2,55 (s, 3H pirrol); 1,28 (t, 3H, OCH₂CH₃).

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

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 consistente en 20 ml de acetona y 20 ml de tetrahidrofurano. Después se añaden, gota a gota, 200 ml de una disolución acuosa que contiene una mezcla de 13,3 g de clorito de sodio (NaClO₂) (147 mmol) y 14,5 g de hidrogenofosfato sódico (NaHPO₄) (105 mmol). El conjunto se agita a continuación enérgicamente a temperatura ambiente durante 7 horas. Después, el medio de reacción se concentra para eliminar la acetona. Se añade acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, 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. Se

obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido, que se utiliza a continuación sin ninguna purificación adicional.

5 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K): 13 (m, 1H COOH); 7,85-7,6-7,41(d, dd, df, 3H, H aromáticos); 6,3 (s, 1H, H pirrol); 4,15 (q, 2H, OCH₂CH₃); 3,25 (s, 3H, CH₃-N-pirrol); 2,5 (s, 3H, CH₃-pirrol); 1,25 (t, 3H, OCH₂CH₃). IR: v: -OH: 3100-2500 cm⁻¹ ácido; v: >C=O: 1681 cm⁻¹ éster + ácido.

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

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 sustituyendo por un lado el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo utilizado en la Etapa A por 1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo y por otro lado el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por 2-bromo-benzaldehído.

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

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 sustituyendo el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo utilizado en la Etapa A por 1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo.

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

15 Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 sustituyendo por un lado el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo utilizado en la Etapa A por 1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo y por otro lado el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído.

IR: v: -OH: 3500-2300 cm⁻¹ ácido; v: >C=O: 1688-1670 cm⁻¹ éster + ácido.

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

20 Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 sustituyendo en la Etapa A por un lado el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo por 1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo y por otro lado el yoduro de metilo por yoduro de etilo (véase el protocolo descrito en el documento US 6,258,805 B1).

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

25 Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 sustituyendo en la Etapa A por un lado el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo por 1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo y por otro lado el yoduro de metilo por ácido ciclopropilbórico (véase el protocolo descrito en Bénard S. et al, Journal of Organic Chemistry 73(16), 6441-6444, 2008).

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

30 Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 sustituyendo en la Etapa A por un lado el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo por 1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo y por otro lado el yoduro de metilo por yoduro de isopropilo (véase el protocolo descrito en Okada E. et al, Héterocycles 34(7), 1435-1441, 1992).

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

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 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, así como el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por 2-bromo-4-fluorobenzaldehído.

35 IR: v: -OH: 2727-2379 cm⁻¹ ácido; v: >C=O: 1687 cm⁻¹.

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

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

40 Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Etapa A de la Preparación 1 sustituyendo el yoduro de metilo utilizado como agente alquilante por bencil 2-bromoetil éter.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K): 7,32 (t, 2H, H aromáticos, H éter *meta* bencilico); 7,3 (t, 1H, H aromáticos, H éter *para* bencilico); 7,23 (d, 2H, H aromáticos, H éter *orto* bencilico); 6,72 (d, 1H, H-pirrol); 6,35 (d, 1H, H-pirrol); 4,48 (s, 2H, H alifáticos, O-CH₂-Ph); 4,15 (q, 2H, H alifáticos, O-CH₂-CH₃); 4,1 (t, 2H, H

alifáticos, CH₂-O-CH₂-Ph); 3,7 (t, 2H, H alifáticos, CH₂-CH₂-O-CH₂-Ph); 2,45 (s, 3H, CH₃-pirrol); 1,25 (t, 3H, H alifáticos, O-CH₂-CH₃).
IR: v: >C=O: 1689 cm⁻¹.

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

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

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 7,35 (s, 1H, H aromático, H benzodioxol); 7,30 (m, 3H, H aromáticos, H éter bencilico); 7,25 (s, 1H, H aromático, H benzodioxol); 7,10 (d, 2H, H aromáticos, H éter *orto* bencilico); 12,55 (s ancho, 1H, COOH); 6,75 (s, 1H, H-pirrol); 6,15 (s ancho, 2H, H alifáticos, O-CH₂-O); 4,30 (s, 2H, H alifáticos, O-CH₂-Ph); 4,15 (q, 2H, H alifáticos, O-CH₂-CH₃); 3,9 (m, 2H, H alifáticos, CH₂-CH₂-O-CH₂-Ph); 3,40 (t, 2H, H alifáticos, CH₂-CH₂-O-CH₂-Ph); 2,50 (s, 3H, CH₃-pirrol); 1,25 (t, 3H, H alifáticos, O-CH₂-CH₃).
IR: v: -OH: 3200-2300 cm⁻¹ ácido; v: >C=O: 1687 cm⁻¹ ácido.

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

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

IR: v: -OH: 3200-2305 cm⁻¹ ácido; v: >C=O: 1690 cm⁻¹ ácido.

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

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

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

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

- 25 IR: v: -OH: 3000-2500 cm⁻¹ ácido; v: >C=O: 1693 + 1670 cm⁻¹ ácido + éster.

Preparación 13: 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 1 sustituyendo en la Etapa A el 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo por 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo, así como el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehído.

- 30 IR: v: -OH: 3100-2500 cm⁻¹ ácido; v: >C=O: 1690 + 1674 cm⁻¹ ácido + éster.

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

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

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

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

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

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

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

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 11 sustituyendo el yoduro de metilo por yoduro de etilo (véase el protocolo descrito en el documento US 6.258.805 B1).

Preparación 18: Ácido 6-[4-(etoxicarbonil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

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

- 5 Se añade 4,4,4-trifluor-3-oxobutanoato de etilo (29 ml, 0,219 mmol) a metilamina (solución al 40% en agua) (50 ml, 0,580 mmol) enfriada a 10°C; se forma un precipitado blanco. Después se añade gota a gota acetato de 1,2-dibromoetilo (preparado de acuerdo con Molecules, 16, 9368-9385; 2011). El reactor se cierra y se calienta a 70°C durante 45 minutos. El medio de reacción se enfría, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) y se evapora en seco. El producto de reacción bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Se obtiene el compuesto previsto en forma de cristales.

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

RMN ¹⁹F (400 MHz, dmsó-d6) δ ppm: -53,9.

IR (ATR) cm⁻¹: 3145 + 3128 v -CH, 1711 v >C=O, 1183 + 1117 + 1078 v -CF₃.

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

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

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

Etapas A: 1-(2-benciloxietil)-2-metilpirrol-3-carboxilato de etilo

- 20 Se disuelve 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (10 g, 65,3 mmol) en 100 ml de dimetilformamida bajo argón enfriado a 0°C, después se añade 2-bromoetoximetilbenceno (28,1 g, 130,6 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción se pone bajo agitación. A continuación, se añade a 0°C, en tres porciones, NaH (1,72 g, 71,83 mmol) a lo largo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a 0°C, después durante 15 h a temperatura ambiente. A continuación, se vierte sobre un baño de hielo y después se extrae 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava 3 veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de litio, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora en seco. El residuo así obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes. Se obtiene el compuesto previsto en forma de un aceite.

- 30 RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 7,32 (t, 2 H), 7,3 (t, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 6,72 (d, 1 H), 6,35 (d, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,15 (cuad., 2 H), 4,1 (t, 2 H), 3,7 (t, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H).

IR (ATR) cm⁻¹: 1689 v -C=O.

Etapas B: 1-(2-Benciloxietil)-5-(6-formil-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilpirrol-3-carboxilato de etilo

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

- 35 RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 9,5 (s, 1 H), 7,3 (s, 1 H), 7,25 (m, 3 H), 7,05 (m, 2 H), 7 (s, 1 H), 6,4 (s, 1 H), 6,2 (sl, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 4,2 (cuad., 2 H), 4,05 (m, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H).

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

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Etapa C de la Preparación 1.

- 40 RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 12,55 (sl, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,3 (m, 3 H), 7,2 (m, 3 H), 6,75 (s, 1 H), 6,15 (s, 2 H), 4,3 (s, 2 H), 4,15 (cuad., 2 H), 3,9 (m, 2 H), 3,4 (t, 2 H), 2,5 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H).

IR (ATR) cm⁻¹: 3200-2300 v -OH, 1687 (+ saliente) v -C=O ácido carboxílico + éster conjugados.

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

Se procede de acuerdo con el protocolo descrito en la Preparación 11 sustituyendo el yoduro de metilo por yoduro de etilo.

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

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

5 Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 11 sustituyendo el yoduro de metilo por 1-bromo-2-fluoroetano.

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

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

IR: v: -OH: 3700-2400 cm⁻¹ ácido; v: >C=O: 1689 cm⁻¹ ácido; v: >CF: 1213 cm⁻¹.

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

Etapa A: Ácido 3,3-dietoxipropanoico

15 A una solución de 25 g de 3,3-dietoxipropionato de etilo (131 mmol) en 79 ml de metanol se le añaden 13,1 ml de una disolución acuosa de sosa al 35% (452 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, el medio de reacción se concentra para eliminar el metanol. Después de solubilizar el insoluble mediante adición de agua, se añade una disolución acuosa de HCl 5N hasta pH 5. Luego se añade diclorometano y la fase orgánica se lava después con salmuera. Después se un secado sobre MgSO₄ y una concentración en seco, se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite que se utiliza en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

20 RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 12,2 (s, 1 H), 4,8 (t, 1 H), 3,58/3,47 (2m, 4 H), 2,5 (d, 2 H), 1,09 (t, 6 H).

Etapa B: 5,5-dietoxi-3-oxopentanoato de etilo

25 A una solución de 16 ml de ácido 3-etoxi-3-oxomalónico (135 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano se le añaden, bajo argón, 21,9 g de magnesio en polvo (90,4 mmol). A continuación, la mezcla obtenida se calienta a 80°C durante 7 horas. Después de volver a temperatura ambiente, esta mezcla se vierte con cánula sobre una solución de 10 g del compuesto obtenido en la Etapa A (61,7 mmol) en 64 ml de tetrahidrofurano, a la que se le ha añadido previamente, en porciones, 11 g de carbonildiimidazol (66 mmol). El medio de reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente. Después de concentración, el residuo se recoge en una mezcla de acetato de etilo y una disolución acuosa de hidrogenosulfato sódico (NaHSO₄). La mezcla se agita vigorosamente hasta que finaliza el desprendimiento de gases. Después de decantación, la fase orgánica se lava sucesivamente con agua, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y finalmente salmuera. Después de secado sobre MgSO₄ y concentración en seco, se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite, que se utiliza en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

30 RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 4,84 (t, 1 H), 4,08 (q, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,56/3,46 (2m, 4 H), 2,8 (d, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 1,09 (t, 6 H).

35 *Etapa C: 2-(2,2-dietoxietil)-1-metilpirrol-3-carboxilato de etilo*

40 A una solución de 11,8 g del compuesto obtenido en la Etapa B (50,8 mmol) en 76 ml de agua se le añaden, gota a gota a 0°C, 6,6 ml de una disolución acuosa de metilamina al 40% (76,2 mmol). El medio de reacción se agita y se calienta lentamente hasta la temperatura ambiente durante 5 horas. Después de volver a 0°C, se añaden respectivamente, gota a gota, a una temperatura inferior a 10°C, 8,8 ml de una disolución acuosa de metilamina al 40% (102 mmol), después 16,6 ml de una solución acuosa de cloroacetaldehído al 50% (127 mmol). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y después se diluye en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra en seco. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite.

45 RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 6,7 (d, 1 H), 6,33 (d, 1 H), 4,55 (t, 1 H), 4,15 (q, 2 H), 3,6 (m, 2 H), 3,6 (s, 3 H), 3,3 (m, 2 H), 3,15 (d, 2 H), 1,25 (t, 3 H), 1,05 (t, 6 H).

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

A una solución de 3,8 g del compuesto obtenido en la Etapa C (14,05 mmol) en 28 ml de tetrahidrofurano se le añaden 58 ml de una disolución acuosa de ácido sulfúrico al 10%. El medio de reacción se agita a temperatura

ambiente durante 2 horas y después se diluye en una mezcla de acetato de etilo y agua. Después de separación, la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra en seco. A una solución del residuo así obtenido en 70 ml de dicloroetano se le añaden una solución de 13,5 ml de morfolina (14,5 mmol) en una mezcla consistente en 30 ml de dicloroetano y 3,6 ml de una disolución acuosa de HCl 4N en dioxano (14,5 mmol), y después 7,4 g de triacetoxiborohidruro de sodio ($NaBH(OAc)_3$) (35,13 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y después se diluye en una mezcla de diclorometano y una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Después de la separación de las fases y la extracción de la fase acuosa con diclorometano, las fases orgánicas se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran en seco. El producto bruto así obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes. El producto indicado en el título se aísla en forma de un aceite.

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

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

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

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

Etapas A: 4,4-dietoxi-3-oxobutanoato de etilo

A una solución de 40 g de dietoxiacetato de etilo (227 mmol) en 67 ml de acetato de etilo se le añaden bajo argón, en porciones, 6 g de sodio (261 mmol). A continuación, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Luego se añaden 10 ml de metanol y la mezcla se hidroliza después con 65 ml de agua. El pH del medio de reacción se ajusta a 6 por adición de una disolución acuosa de HCl 1N. La mezcla se decanta y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran en seco. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite, que se utiliza en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3,6 (s, 2 H), 1,28 (t, 9 H), 3,7-3,6 (2m, 4 H), 4,7 (s, 1 H), 4,2 (cuad, 2 H).

Etapas B: 2-(2,2-dietoximetil)-1-metilpirrol-3-carboxilato de etilo

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa C de la Preparación 22 a partir del 4,4-dietoxi-3-oxobutanoato de etilo obtenido en la etapa precedente.

RMN 1H (400 MHz, $dmsO-d_6$) δ ppm: 6,73 (d, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,17 (q, 2 H), 3,7 (s, 3 H), 3,68/3,43 (2m, 4 H), 1,26 (t, 3 H), 1,13 (t, 6 H).

Etapas C: 1-metil-2-(2-morfolinmetil)pirrol-3-carboxilato de etilo

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa D de la Preparación 22 a partir del 2-(2,2-dietoximetil)-1-metilpirrol-3-carboxilato de etilo obtenido en la etapa precedente.

RMN 1H (400 MHz, $dmsO-d_6$) δ ppm: 6,74 (d, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 4,15 (q, 2 H), 3,8 (s, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,5 (m, 4 H), 2,32 (m, 4 H), 1,22 (t, 3 H).

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

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

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

Etapas A: 2-(2-metoxietil)-1-metilpirrol-3-carboxilato de metilo

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la Etapa C de la Preparación 22 utilizando 5-metoxi-3-oxovalerato de metilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

15 RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 7,6 (dd, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 6,22 (s, 1 H), 4,15 (q, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H), 1,23 (t, 3 H).
RMN ¹⁹F (400 MHz, dmsó-d6) δ ppm: -113.

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

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

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 9,65 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 4,19 (q, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 1,26 (t, 3 H).

Preparación 28: Ácido 2-(4-etoxicarbonil-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-4-fluor-5-metoxibenzoico

25 Se procede de acuerdo con la Preparación 1 sustituyendo el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por 4-fluor-5-metoxibenzoaldehído.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 12,9 (m, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,2 (cuad, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H).

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

30 Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 sustituyendo el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por 2-bromo-5-clorobenzaldehído.

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

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 19 sustituyendo el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído por 2-bromo-4-clorobenzaldehído.

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

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 sustituyendo en la Etapa A el 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo por 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo, así como el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por 2-bromo-5-metoxibenzoaldehído.

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

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

Se procede de acuerdo con el protocolo de la Preparación 19 sustituyendo el 2-bromoetoximetilbenceno utilizado en la Etapa A por 2-bromo-1,1-difluoroetano.

Preparación 1': 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

- 5 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. Acto seguido se diluye con diclorometano y se lava sucesivamente con una disolución de HCl 1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después con salmuera hasta neutralidad. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. Después, 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 del secado se obtiene el producto indicado en el título en forma de cristales.

- 15 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 7,75 (d, 2H, H aromáticos, *orto* O-tosilo); 7,6 (d, 2H, H aromáticos, *orto* N-tosilo); 7,5 (d, 2H, H aromáticos, *meta* O-tosilo); 7,3 (d, 2H, H aromáticos, *meta* N-tosilo); 7,15-6,9 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,4-4,15 (dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,25 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina); 4,0-3,8 (2dd, 2H, H alifáticos, CH₂-O-tosilo); 2,7 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 2,45 (s, 3H, O-SO₂-Ph-CH₃); 2,35 (s, 3H, N-SO₂-Ph-CH₃).
IR: ν: -SO₂: 1339-1165 cm⁻¹.

- 20 *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 hidruro de litio-aluminio (LiAlH₄) en 800 ml de metil *tert*-butil éter (MTBE) se le 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 5N. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. El sólido así obtenido se filtra y se lava con MTBE y después con diclorometano. A continuación, el filtrado se concentra en seco. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido.

- 30 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 7,70 (d, 2H, H aromáticos, *orto* N-tosilo); 7,38 (d, 2H, H aromáticos, *meta* N-tosilo); 7,2-7,0 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,4 (m, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,3 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina); 2,85-2,51 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 2,35 (s, 3H, N-SO₂-Ph-CH₃); 0,90 (d, 3H, tetrahidroisoquinolina-CH₃).
IR: ν: -SO₂: 1332-1154 cm⁻¹.

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

- 35 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 a espátula. 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. A continuación, el filtrado se concentra en seco. Después de purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y etanol con contenido en amoníaco como eluyentes, se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite.

- 40 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 7,05 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 3,90 (m, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 2,85 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina); 2,68-2,4 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 1,12 (d, 3H, tetrahidroisoquinolina-CH₃); 2,9-2,3 (m, ancho, 1H, HN (tetrahidroisoquinolina)).
IR: ν: -NH: 3248 cm⁻¹.

- 45 *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 h y después 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.

- 50 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 9,57 (m, ancho, 2H, NH₂⁺(tetrahidroisoquinolina), 7,22 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,27 (s, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 3,52 (m, 1H, H alifático,

tetrahidroisoquinolina); 3,03-2,85 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 1,39 (d, 3H, tetrahidroisoquinolina-CH₃).
IR: v: -NH₂⁺: 3000-2300 cm⁻¹ v: -CH aromático: 766 cm⁻¹.

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

5 *Etapla A: (3S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de bencilo*

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

10 RMN ¹H: δ (300 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7,33 (m, 5H, H aromáticos, O-bencilo); 7,15 (s, 4H, H aromáticos, H tetrahidroisoquinolina); 5,13 (s, 2H, CH₂-Ph); 4,73 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 4,47 (m, H, CH₂OH); 4,36 (m, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 4,28 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 3,39 (dd, 1H, CH₂OH); 3,23 (dd, 1H, CH₂OH); 2,93 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 2,86 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina).
15 IR: v: OH: 3416 cm⁻¹; v: <C=O 1694 cm⁻¹; v: >C-H aromático: 754 cm⁻¹.

Etapla B: (3S)-3-(azidometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de bencilo

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

20 RMN ¹H: δ (400 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7,36 (m, 5H, H aromáticos, O-bencilo); 7,19 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahidroisoquinolina); 5,16 (s, 2H, CH₂-Ph); 4,76 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 4,53 (m, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 4,30 (m, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 3,28 (m, 2H, CH₂N₃); 3,06 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 2,78 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina).
25 IR: v: N₃: 2095 cm⁻¹ v: <C=O: 1694 cm⁻¹; v: >C-H aromático: 754 cm⁻¹.

Etapla C: (3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de bencilo

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

30 RMN ¹H: δ (400 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7,40 (m, 5H, H aromáticos, O-bencilo); 7,20 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahidroisoquinolina); 5,15 (s, 2H, CH₂-Ph); 4,75-4,3 (m, 2H, H tetrahidroisoquinolina); 4,30 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 2,90 (m, 2H, CH₂NH₂); 2,45 (m, 2H, H tetrahidroisoquinolina); 1,40 (m, 2H, NH₂).
35 IR: v: NH₂: 3400-3300 cm⁻¹; v: <C=O: 1688 cm⁻¹.

*Etapla D: (3S)-3-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de bencilo*

A una solución de 18,4 g (62,1 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa C en 630 ml de diclorometano se le añaden sucesivamente 17,5 ml (124 mmol) de trietilamina y, a espátula, 14,9 g (68,3 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, el medio de reacción se concentra y después se añade acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de HCl 1M, salmuera, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después salmuera. Después de secado, concentración en seco y purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes, se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite.

40 RMN ¹H: δ (400 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7,35 (m, 5H, H aromáticos, O-bencilo); 7,15 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahidroisoquinolina); 6,51 (m, 1H, NHBoc); 5,12 (s, 2H, CH₂-Ph); 4,76 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 4,51 (m, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 4,36 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 2,95 (m, 3H, H tetrahidroisoquinolina + CH₂NHBoc); 2,71 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 1,34 (s, 9H, NHBoc).
45 IR: v: NH: 3351 cm⁻¹ v: <C=O: 1686 cm⁻¹.

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

A una solución de 21 g (53 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa D en 600 ml de acetato de etilo se le añaden 2,1 g de paladio sobre carbono 10%. El conjunto se agita a temperatura ambiente bajo 1,3 bar de presión de dihidrógeno durante 5 h. A continuación, el medio de reacción se filtra y se concentra en seco. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido.

RMN ¹H: δ (400 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7,15 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahidro isoquinolina); 6,85 (t, 1H, NHBoc); 3,90 (m, 2H, H tetrahidroisoquinolina); 3,00 (m, 2H, CH₂NHBoc); 2,80 (m, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 2,65 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 2,40 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 1,40 (s, 9H, NHBoc).
IR: v: NH: 3386-3205 cm⁻¹ (NH amida); v: <C=O: 1688 cm⁻¹; v: NH: 1526 cm⁻¹ (NH amina).

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

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

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 le añaden 1,5 ml de morfolina (17,6 mmol) y después 9 ml de *N,N,N*-triethylamina (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 y después se vierte sobre una disolución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. A continuación, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y después se filtra y se evapora en seco. El producto bruto así obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes. Se obtiene el producto en forma de una espuma.

20 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsO-d₆; 353K): 7,30 (m, 5H bencilo); 7,15 (m, 4H aromáticos); 5,2-5,0 (m, 3H, 2H bencilo, 1H dihidroisoquinolina); 4,75-4,5 (2d, 2H dihidroisoquinolina); 3,55-3,3 (m, 8H morfolina); 3,15-2,9 (2dd, 2H dihidroisoquinolina).
IR: v: >C=O: 1694;1650 cm⁻¹.

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

A una solución de 5,3 g del producto obtenido en la Etapa A (13,9 mmol) en 278 ml de tetrahidrofurano se le añaden 14 ml de complejo borano-sulfuro de dimetilo (BH₃Me₂S) (27,8 mmol) a temperatura ambiente. El conjunto se calienta durante 4 horas a 80°C. Se deja volver a temperatura ambiente y después se añaden 7 ml (14 mmol) de BH₃Me₂S. Le medio de reacción se calienta de nuevo a 80°C durante 2 horas. A continuación, se evapora el tetrahidrofurano y después se añade lentamente metanol, y luego 5,6 ml de una disolución acuosa de HCl 5N (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 NaHCO₃ al medio de reacción a 0°C hasta alcanzar pH=8, y después se extrae con acetato de etilo. A continuación, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, después se filtra y se evapora en seco. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite.

35 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsO-d₆; 353K): 7,43-7,30 (en masa, 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 (en masa, 5H, 4H morfolina, 1H morfolina); 2,15 (dd, 1H morfolina).
IR: v: >CH: 2810 cm⁻¹; v: >C=O: 1694 cm⁻¹; v: >C-O-C<: 1114 cm⁻¹; v: >CH-Ar: 751; 697 cm⁻¹.

40 *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 después el paladio se lava varias veces con etanol. El filtrado se evapora en seco. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsO-d₆; 300K): 7,12-7,0 (en masa, 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 (en masa, 8H, 1H tetrahidroisoquinolina, 6H morfolina, 1H NH).
IR: v: >NH: 3322 cm⁻¹; v: >C-O-C<: 1115 cm⁻¹; v: >CH-Ar: 742 cm⁻¹.

50 Preparación 4': (3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 3' sustituyendo la morfolina utilizada en la Etapa A por 1-metilpiperazina.

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

Etapa A: (3S)-3-(2-morfolin-2-oxoetil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo

- 5 A una solución de 3 g (10,30 mmol) de ácido [(3S)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]acético en 100 ml de diclorometano se le añaden, gota a gota, 1,10 ml (11,32 mmol) de morfolina, también gota a gota 4,3 ml (30,9 mmol) de trietilamina, 2,20 g (12,40 mmol) de EDC y 1,70 g (1,68 mmol) de HOBt' hidroxibenzotriazol. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 15 h. El medio de reacción se diluye a continuación con diclorometano, se lava sucesivamente con una disolución de HCl 1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después salmuera hasta alcanzar un valor neutro. Después, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. Después de purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes, se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite.

- 15 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 7,20-7,10 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,70 (m, 1H, H alifáticos, CH tetrahidroisoquinolina); 4,75-4,20 (2m, 2H, H alifáticos, CH₂ en alfa de N tetrahidroisoquinolina); 3,60 (m, 8H, H alifáticos, morfolina); 3,00 y 2,70 (2dd, 2H, H alifático, tetrahidroisoquinolina); 2,50-2,20 (2d, 2H, H alifáticos, CH₂CO); 1,40 (s, 9H, ^tBu).
IR: v: C=O: 1687; 1625 cm⁻¹.

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

- 20 A una solución de 2,88 g (7,18 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa A en 16 ml de diclorometano se le añaden gota a gota 80 ml (80 mmol) de una solución de éter clorhídrico 1M. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 15 h y después la suspensión se filtra y el precipitado se lava con éter. Después de secado se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido.

- 25 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 9,80-9,50 (m, 2H, NH₂⁺); 7,30-7,10 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,30 (m, 2H, H alifáticos, CH₂ en alfa de N tetrahidroisoquinolina); 3,80 (m, 1H, H alifáticos, CH tetra- hidroisoquinolina); 3,70-3,40 (2m, 8H, H alifáticos, morfolina); 3,15 y 2,8 (m, 4H, H alifático, CH₂ tetrahidroisoquinolina y CH₂CO).
IR: v: -NH₂⁺: 2800-1900 cm⁻¹; v: C=O: 1620 cm⁻¹.

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

- 30 Se prepara una solución de 2,2 g (7,44 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa B en 22 ml de MTBE y 5 ml de diclorometano. Después de enfriar en un baño de hielo a 0°C, se le añaden gota a gota 15 ml (15 mmol) de una solución de LiAlH₄ 1M en tetrahidrofurano. A continuación, el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 6 h. Se dispone a 0°C y luego se añade gota a gota 1 ml de una disolución de NaOH 5M. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. El sólido se filtra y se lava con MTBE y después con diclorometano, y el filtrado se concentra en seco. El aceite así obtenido se diluye con diclorometano y se añaden gota a gota 6,3 ml de una solución de éter clorhídrico 1M. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 h y después se filtra. Los cristales así obtenidos se lavan con éter etílico. Después del secado se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido.

- 40 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 11,35 + 9,80 (2m, 2H, NH₂⁺); 10,00 (m, H, NH⁺); 7,20 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,30 (s, 2H, H alifáticos, CH₂ en alfa de N tetrahidroisoquinolina); 4,00 + 3,85 (2m, 4H, H alifáticos, CH₂ en alfa de N morfolina); 3,70 (m, 1H, H alifáticos, CH tetrahidroisoquinolina); 3,55-3,30 (m, 4H, H alifáticos, CH en alfa de O morfolina y CH₂-morfolina); 3,15 (dd, 1H, H alifático, CH₂ tetrahidroisoquinolina); 3,10 (m, 2H, H alifático, CH en alfa de O morfolina); 2,90 (dd, 1H, H alifático, CH₂ tetrahidroisoquinolina); 2,30 + 2,15 (2m, 2H, H alifático, CH₂-tetrahidroisoquinolina).
45 IR: v: NH⁺ / -NH₂⁺: entre 3500 y 2250 cm⁻¹; v: C=C: débil 1593 cm⁻¹; v: C-H aromático: 765 cm⁻¹.

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

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

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

- 50 *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*

5 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. Después, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. Después de purificación por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y MeOH como eluyentes, se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

10 RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 7,63/7,59 (2d, 2 H), 7,3/7,26 (2d, 2 H), 7,13 (m, 2 H), 7,09/6,97 (2t, 2 H), 4,64/4,55/4,36/4,28 (2AB, 2 H), 4,25/4,11 (2m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,73-3,48 (m, 4 H), 3,57-3,32 (m, 4 H), 2,51 (m, 2 H), 2,32/2,31 (2s, 3 H), 1,88/1,79 (2m, 2 H), 1,39/1,38 (2s, 9 H).
IR (ATR) cm⁻¹: v: >C=O: 1731 (éster); v: >C=O: 1644 (amida); v: -SO₂: 1334-1156; v: >C-O-C<: 1115; γ: >CH-Ar: 815-746-709.

15 *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 HCl 4M en dioxano. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 48 h y después la solución se concentra en seco. Después de un secado se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

20 RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 12,75 (m, 1 H), 7,6 (2*d, 2 H), 7,3 (2*d, 2 H), 7,1/6,95 (2*m, 4 H), 4,7-4,2 (d, 2 H), 4,25/4,12 (2*m, 1 H), 3,9-3,3 (m, 9 H), 2,55 (d, 2 H), 2,3 (2*s, 3 H), 1,8 (t, 2 H).
IR (ATR) cm⁻¹: v: -OH: 3500 a 2000; v: >C=O: 1727 (ácido); v: >C=O: 1634 (amida); v: -SO₂: 1330-1155.

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

25 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 (NaCl) sólido y después 5 ml de agua gota a gota. 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 salmuera. Después, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. Después de purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando ciclohexano y acetato de etilo como eluyentes, se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

30 RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 7,65 (d, 2 H), 7,3 (d, 2 H), 7,15/7 (2 m, 4 H), 4,6 (d, 1 H), 4,25 (d, 1 H), 4,2 (m, 1 H), 3,5 (m, 4 H), 3,4 (2 m, 4 H), 2,6 (2 dd, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,3 (m, 2 H), 1,5 (cuad., 2 H).
IR (ATR) cm⁻¹: v: >C=O: 1639; v: -SO₂: 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

35 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 LiH 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 1,5 ml de sosa 5M y la mezcla se agita durante 15 minutos. A continuación, el medio de reacción se diluye con MTBE y diclorometano. Después, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. Después de una purificación por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y etanol con contenido en amoníaco como eluyentes, se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

40 RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 7,68 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 7,1 (en masa, 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).
45 IR (ATR) cm⁻¹: v: -SO₂: 1333-1158.

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

50 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 a espátula. El conjunto se agita en presencia de ultrasonidos durante 96 h. 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 mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y etanol con contenido en amoníaco como eluyentes, se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 7,3 (d, 2 H), 7,1 (t, 2 H), 7,1 (d+t, 3 H), 7 (d, 2 H), 3,9 (s, 2 H), 3,55 (t, 4 H), 2,75 (m, 1 H), 2,72/2,45 (dd, 2 H), 2,35 (t, 4 H), 2,25 (t, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,45 (m, 2 H).
IR (ATR) cm⁻¹: >NH₂+/NH⁺: 3500-2300; v: >C-O-C<: 1115.

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

- 5 Fórmula molecular: C₁₆H₂₄N₂O
 [M+H]⁺ calculado: 261,1961
 [M+H]⁺ medido: 261,1959

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

10 *Etapas A: (9aS)-4-oxo-octahidropiperazin[2,1-c]morfolin-8-carboxilato de terc-butilo*

La síntesis de este compuesto es conocida en la literatura (J. Med. Chem. 2012, 55, 5887 para el enantiómero opuesto).

Etapas B: Clorhidrato de (9aS)-octahidropiperazin[2,1-c]morfolin-4-ona

- 15 Una solución de HCl 4M en dioxano (60 ml, 240 mmol) se añade al compuesto (9aS)-4-oxooctahidropiperazin[2,1-c]morfolin-8-carboxilato de terc-butilo (11,8 g, 46,0 mmol) enfrida en baño de hielo. A continuación, la solución se agita a temperatura ambiente durante 2 h y después a 50-60°C durante 1,5 h. Después, la solución se evapora en seco. El residuo se coevapora con dioxano (3 x 20 ml) y después se seca bajo vacío para obtener el compuesto previsto en forma de un sólido.

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

Etapas C: (3S)-3-[(9aS)-4-oxooctahidropiperazin[2,1-c]morfolin-8-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo

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

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

Etapas D: Triclorhidrato de (3S)-3-[(9aS)-octahidropiperazin[2,1-c]morfolin-8-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

- 40 Una solución de HCl 4M en dioxano (45 ml, 180 mmol) se añade al compuesto de la Etapa C (6,6 g, 46,0 mmol) enfrido en baño de hielo. A continuación, la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 24 h y después se evapora en seco. El residuo se coevapora con MTBE y después se seca bajo vacío. El sólido así obtenido se suspende en tetrahidrofurano (160 ml) y después se añade LiAlH₄ (3,0 g, 79,1 mmol). La suspensión se calienta a reflujo durante 6,5 h y después se enfría en baño de hielo. A continuación, se añade agua (3 ml) a lo largo de un período de 7 minutos. Al cabo de 0,5 h se añade una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (6 ml). Luego se añade de nuevo agua (6 ml) 0,25 h más tarde. Por último, se añaden Celite (7 g) y Na₂SO₄ (25 g) 0,5 h más tarde. La suspensión se filtra a través de Celite y se lava con tetrahidrofurano (2 x 100 ml). El filtrado se concentra en seco. El aceite así obtenido se solubiliza en MTBE (50 ml). La solución resultante se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se solubiliza en metanol (60 ml) y después se añade una solución de HCl 4M en dioxano (20 ml). La solución se calienta a 40°C y se trata con carbón activado (0,66 g) bajo agitación durante 1 h. La solución se filtra a través de Celite y se lava con metanol caliente. El filtrado se concentra hasta que el producto comienza a cristalizar. Luego se deja que la cristalización continúe durante 16 h a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtra y se lava con una mezcla de 2-propanol / MTBE (4/6) (2 x 20 ml) y después con MTBE (2 x 20 ml). Después de secado se obtiene el producto previsto.

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

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

MS (ESI): [M+H]⁺ 288,16.

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

Etapa A: (3S)-3-(yodometil)-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

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

15 RMN ¹H (400 MHz, dmsO-d₆) δ ppm: 7,64 (d, 2 H), 7,28 (d, 2 H), 7,15-7 (m, 4 H), 4,5/4,3 (2d, 2 H), 4,14 (m, 1 H), 3,22 (m, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H).
IR (ATR) cm⁻¹: 1897 v -Ar, 1333 + 1156 v -SO₂.

Etapa B: (3S)-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-(1-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

20 El compuesto yodado (2,5 g; 5,85 mmol) obtenido en la etapa precedente se disuelve en acetonitrilo (50 ml). Luego se añade oxalato de 1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (1,21 g; 6,36 mmol), seguido de carbonato de potasio (1,61 g; 11,7 mmol). El medio de reacción se calienta durante 15 horas a reflujo. El medio de reacción se filtra y se lava con acetonitrilo, después se evapora en seco. El compuesto se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol con contenido de amoníaco como eluyentes. Se obtiene el compuesto indicado en el título en forma de un aceite.

25 RMN ¹H (400 MHz, dmsO-d₆) δ ppm: 7,68 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 7,14-7 (m, 4 H), 4,53/4,2 (dd, 2 H), 4,34 (t, 2 H), 3,95 (m, 1 H), 3,5/3,4/2,98 (3m, 4 H), 2,7 (t, 2 H), 2,68-2,58 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,31-2,24 (m, 2 H).
IR (ATR) cm⁻¹: 1333 + 1156 v -SO₂.

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

30 El compuesto tosulado de la etapa precedente (1,3 g; 3,26 mmol) se disuelve en 10 ml de metanol. Luego se añade magnesio en polvo (633 mg; 26,08 mmol) en porciones de 160 mg cada 3 horas. El medio de reacción se agita en un baño de ultrasonidos durante 15 h. A continuación se filtra a través de Celíte, se lava abundantemente con metanol y se evapora en seco. El compuesto se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol con contenido de amoníaco como eluyentes. Se obtiene el compuesto en forma de un aceite.

35 RMN ¹H (400 MHz, dmsO-d₆) δ ppm: 7,01 (m, 4 H), 4,46 (t, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 3,51/3,05 (dd, 2 H), 2,73 (t, 2 H), 2,61/2,4 (m, 4 H), 2,4 (m, 1 H), 2,4 (m, 1 H).
IR (ATR) cm⁻¹: 3325 v >NH.

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

40 *Etapa A: (9aR)-4-oxo-octahidropiperazin[2,1-c]morfolin-8-carboxilato de terc-butilo*

La síntesis de este compuesto está descrita en la literatura (J. Med. Chem. 2012, 55, 5887).

Etapa B: Clorhidrato de (9aR)-octahidropiperazin[2,1-c]morfolin-4-ona

45 Una solución de HCl 4M en dioxano (39 ml, 154 mmol) se añade al compuesto de la Etapa A (11,3 g, 44,1 mmol). A continuación, la solución se agita a temperatura ambiente durante 5 h y después se añade de nuevo una solución de HCl 4M en dioxano (12 ml, 48 mmol). La mezcla se agita durante 16 h. A continuación, la solución se evapora en seco para obtener el producto previsto en forma de un sólido.

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

5 *Etapa C: (3S)-3-[(9aR)-4-oxooctahidropiperazin[2,1-c]morfolin-8-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo*

10 A una solución del compuesto de la etapa precedente (4,0 g, 20,7 mmol), ácido (3S)-2-[(*terc*-butoxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (6,04 g, 21,8 mmol), trietilamina (11,6 ml, 83,1 mmol) y HOBt (3,65 g, 27,0 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añade EDC (5,17 g, 27,0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Luego se añade una disolución acuosa de HCl 1M (70 ml) y el precipitado formado se filtra a través de Büchner. Las fases del filtrado se separan. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio y después se concentra bajo presión reducida. El residuo se preabsorbe en gel de sílice y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el compuesto previsto en forma de un sólido.

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

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

20 Una solución de HCl 4M en dioxano (24,0 ml, 96,2 mmol) se añade a una solución del compuesto de la Etapa C (8,00 g, 12,25 mmol) en diclorometano (25 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentra en seco. El producto bruto obtenido se añade a una suspensión de LiAlH₄ (1,97 g, 51,91 mmol) en tetrahydrofurano (140 ml). La mezcla se calienta a reflujo hasta que se completa la reacción (controlada mediante LC-MS) y después se enfría a 0°C. Luego se añade agua (2,5 ml) gota a gota. Al cabo de 10 minutos de agitación, se añade gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2M (5 ml).
25 Después de 10 minutos de agitación se añade de nuevo agua (5 ml). Por último se añade Celite (4 g) y Na₂SO₄ (12 g) después de otros 10 minutos de agitación. La suspensión se filtra a través de Celite y el filtrado se concentra en seco. El residuo bruto así obtenido se solubiliza en metanol (80 ml) y después se añade una solución de HCl 4M en dioxano (16,75 ml, 67,0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentra en seco. El residuo se solubiliza en un mínimo de metanol caliente (70 ml) y después
30 se añade MTBE (3-5 ml). La solución se enfría a 0°C durante 1 h en un baño de agua helada y el producto precipita. Luego se añade de nuevo un poco de MTBE (2-3 ml) y la mezcla se deja durante 1 h más a 0°C. El sólido obtenido se filtra a través de Büchner y se seca bajo vacío para obtener el compuesto en forma de un sólido.

35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD δ ppm: 2,65 (t, J = 11,1 Hz, 1 H), 2,74 - 2,97 (m, 4 H), 3,10 (d, J = 12,5 Hz, 1 H), 3,19 (dd, J = 17,6, 4,8 Hz, 1 H), 3,25 - 3,55 (m, 5 H), 3,59 - 3,74 (m, 2 H), 3,82 - 4,15 (m, 4 H), 4,45 (AB q, J = 15,9 Hz, 2 H), 7,21 - 7,35 (m, 4 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD δ ppm: 30,21, 45,67, 50,22, 51,99, 52,90, 53,58, 53,71, 59,25, 62,58, 65,30, 67,07, 127,76, 128,40, 129,08, 129,36, 130,16, 131,95.

MS (ESI): [M+H]⁺ 288,2.

40 Preparación 1^o: *N*-[4-[(*terc*-butil(dimetil)silil)oxifenil]-1-metilpirazol-4-amina

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 cloruro de *terc*-butil(dimetil)sililo de acuerdo con el protocolo descrito en la literatura (S. Knaggs et al, Organic & Biomolecular Chemistry, 3(21), 4002-4010; 2005).

45 RMN ¹H: δ (400 MHz; dms_o-d₆; 300K): 6,45-6,55 (dd, 4H, H aromáticos); 4,60 (m, 2H, NH₂-Ph); 0,90 (s, 9H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂); 0,10 (s, 6H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂).
IR: ν: -NH₂⁺: 3300-3400 cm⁻¹.

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

50 A una solución de 30,8 g (0,137 mol) del compuesto de la Etapa A en 525 ml de tolueno anhidro se añaden sucesivamente 29,8 g de *terc*-butilato de sodio (0,310 mol), 4,55 g de Pd₂(dba)₃ (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-1*H*-pirazol (0,124 mol). El conjunto se desgasifica bajo argón

durante 30 minutos y después se calienta a reflujo durante 3 h. Se deja enfriar. El medio de reacción se concentra en seco y después se recoge en diclorometano, se filtra a través de Celite y después se concentra en seco. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto previsto en forma de un sólido.

- 5 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K): 7,55 (s, 1H, pirazol); 7,23 (s, 1H, pirazol); 7,18 (ancho s, 1H, NH₂-Ph); 6,64 (m, 4H, H aromáticos); 3,77 (s, 3H, CH₃-pirazol); 0,90 (s, 9H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂); 0,12 (s, 6H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂).
IR: ν -NH⁺: 3275 cm⁻¹; ν Ar y C=N: 1577 y 1502 cm⁻¹; ν -Si-C-: 1236 cm⁻¹ ν -Si-O-: 898 cm⁻¹; ν -Si-C-: 828, 774 cm⁻¹.
- 10 Preparación 2^o: 4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-*N*-fenilánilina
- A una solución de 12 g de 4-anilínófenol (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 cloruro de *terc*-butil(dimetil)sililo (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 MgSO₄ y después se filtra y se evapora en seco. El producto bruto así obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y diclorometano como eluyentes. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un polvo.
- 15 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K): 7,84 (s, 1H NH); 7,17 (t, 2H anilina); 6,98 (d, 2H fenoxi); 6,94 (d, 2H anilina); 6,76 (d, 2H fenoxi); 6,72(t, 1H anilina); 0,95 (s, 9H *terc*-butilo); 0,15 (s, 6H dimetilo).
IR: ν: >NH: 3403 cm⁻¹; ν:>Ar: 1597 cm⁻¹.
- 20 Preparación 3^o: 5-[(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)amino-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo
- Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1^o sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por 5-bromo-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo.
- RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K): 7,85 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,95 (m, 3H); 6,75 (d, 2H); 6,58 (d, 1H); 1,65 (s, 9H); 1,00 (s, 9H); 0,2 (s, 6H).
- 25 Preparación 4^o: *N*-(4[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina
- Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1^o sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por 5-bromo-1-metil-1*H*-indol.
- Preparación 5^o: *N*-(4[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina
- Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1^o sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por 5-bromo-1-metil-1*H*-indazol.
- 30 Preparación 6^o: *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3-fluor-4-metilánilina
- Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1^o sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por 4-bromo-2-fluor-1-metilbenceno.
- Preparación 7^o: *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3-fluoroanilina
- 35 Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1^o sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por 1-bromo-3-fluorobenceno.
- Preparación 8^o: 4-benciloxi-*N*-fenilánilina
- A una solución de 4-hidróxi-*N*-fenilánilina (30 g; 162 mmol) en acetonitrilo (400 ml) se le añaden 58 g de Cs₂CO₃ (178 mmol) y la mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añade gota a gota bromuro de bencilo (22,5 ml; 178 mmol) y el medio de reacción se calienta a reflujo durante 4 h. Después de filtración y lavado con acetonitrilo, el filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido incoloro.
- 40 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K): 7,80 (m, 1H, NH); 7,45 (m, 2H, arilo); 7,40 (m, 2H, arilo); 7,30 (m, 1H, arilo); 7,15 (s, 2H, arilo); 7,05 (d, 2H, arilo); 6,9-7,0 (m, 4H, arilo); 6,70 (t, 1H, arilo); 5,05 (s, 2H, bencilo).
IR: ν: >NH: 3408 cm⁻¹.
- 45

Preparación 9": *N*-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)piridin-4-amina

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

IR: ν -NH-: 3200 y 2500 cm^{-1} ; ν -Si-O-: 902 cm^{-1} ; ν -Si-C-: 820 cm^{-1} .

5 Preparación 10": *N*-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-4-fluoroanilina

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

Preparación 11": *N*-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina

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

IR: ν -NH-: 3278 cm^{-1} ; ν -C=C- aromáticos: 1605 cm^{-1} .

Preparación 12": *N*-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-2-metoxipirimidin-5-amina

15 Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por 5-bromo-2-metoxipirimidina.

Preparación 13": *N*-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por 5-bromo-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina.

Preparación 14": *N*-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina

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

Preparación 15": *N*¹-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-*N*²,*N*²-dimetilpiridin-2,4-diamina

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por 4-bromo-*N,N*-dimetilpiridin-2-amina.

25 Preparación 16": *N*-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina

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

IR: ν -NH-: 3272 cm^{-1} ; ν -C=N-: 1634 cm^{-1} ; ν -C=C-: 1616 cm^{-1} .

Preparación 17": *N*-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-5-amina

30 Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por 5-bromo-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridina (obtenida de acuerdo con un protocolo de la literatura: WO 2006/052568 a partir de 2-metilpirazol-3-amina y 2-bromopropanodiol).

Preparación 18": 4-({4-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]fenil}amino)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

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

35 A una solución de bromo (6,58 ml, 0,13 mol) en ácido acético (60 ml) se le añade gota a gota con ayuda de un embudo de goteo 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 matraz que contiene 300 ml de agua. El sólido formado se filtra y se lava con agua. Después se solubiliza en diclorometano (300 ml) y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo vacío para obtener el producto previsto en forma de un sólido.

40 RMN ¹H (CDCl₃) 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-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Una solución del compuesto de la etapa precedente (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'-triiisopropilbifenilo (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 (controlada 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 obtenido se absorbe en gel de sílice y se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes). El producto así obtenido se solubiliza con calor 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.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,15 (s, 6 H), 0,97 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 4,68 (br, s, 1 H), 6,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 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]⁺ medido: 342,3.

Preparación 19^o: 4-((4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)fenil)amino)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

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

A una solución de pirrol-2-carbonitrilo (4 g, 43,4 mmol) en carbonato de dimetilo (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 de HCl 1N (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 la salmuera (1 x 80 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran bajo vacío para obtener el producto previsto en forma de un líquido.

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

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

A una solución de 1-metil-1H-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. A continuación se añade sílice (7 g) y la suspensión se evapora en seco. La preabsorción sobre sílice se deposita en una columna de gel de sílice y el producto se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el producto previsto en forma de un sólido.

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

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

A través de una solución de 4-bromo-1-metil-1H-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 hacen pasar burbujas de nitrógeno durante 5 minutos. A continuación se añaden *terc*-butilato de sodio (2,92 g, 30,4 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (556 mg, 0,6 mmol) y 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (255 mg, 0,6 mmol) a la mezcla de reacción. 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. A continuación, el tampón de Celite se lava con acetato de etilo. El filtrado se lava con agua y después se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo vacío. El producto se purifica dos veces mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes, y después mediante trituración en heptano para obtener el producto previsto en forma de un sólido.

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

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

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 328,25.

Preparación 20": *N*-[4-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-3-fluorofenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina

Se procede de acuerdo con el protocolo de la Preparación 1" sustituyendo el 4-aminofenol utilizado en la Etapa A por 2-fluor-4-aminofenol.

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

Preparación 21": 2-({4-[(*tert*-butildimetilsilil]oxi]fenil)amino)piridin-4-carbonitrilo

10 Una solución formada por 2-bromo-4-piridincarbonitrilo (5,00 g, 36,1 mmol), de 4-[(*tert*-butildimetilsilil]oxi]anilina (8,06 g, 36,1 mmol), *tert*-butilato de sodio (4,50 g, 46,9 mmol) y 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (0,458 g, 1,08 mmol) en tolueno (50 ml) se purga con nitrógeno. A continuación se añade tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,99 g, 1,08 mmol) a la mezcla de reacción y el conjunto se calienta después a 50°C durante 1,5 h. A continuación se deja que el medio se enfríe a temperatura ambiente. Luego se añade agua y la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera y después se concentran bajo presión reducida. El producto bruto se absorbe sobre gel de sílice y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes. El producto obtenido se solubiliza en caliente en heptano y se precipita bajo agitación a temperatura ambiente, y después a 0°C. Después de una filtración se obtiene el compuesto previsto en forma de un sólido.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,22 (s, 6 H), 1,00 (s, 9 H), 6,61 (br, s, 1 H), 6,81 - 6,84 (m, 2 H), 6,84 - 6,89 (m, 2 H), 7,12 - 7,17 (m, 2 H), 8,26 (dd, *J* = 5,1, 0,9 Hz, 1 H).

20 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,29, 18,31, 25,78, 109,11, 114,73, 117,23, 121,17, 121,74, 124,93, 132,12, 149,79, 153,45, 158,00.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 326,19.

Preparación 22": *N*-[4-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-amina

25 Una solución de 4-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]anilina (0,92 g, 3,48 mmol) y 4-yodo-1-tetrahidrofuran-3-ilpirazol (0,78 g, 3,48 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se agita durante una hora a temperatura ambiente en presencia de *tert*-butilato de sodio (1,7 ml, solución 2M en THF) y cloro(2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (84 mg, 0,122 mmol). El medio de reacción se filtra a través de Celite y después se evapora en seco. El residuo se cristaliza en una mezcla de heptano/acetato de etilo, se filtra y se lava con heptano, y después se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener el producto previsto.

35 RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆, 300 K) δ ppm: 7,62 (d, 1H, pirazol-H5), 7,29 (d, 1H, pirazol-H3), 7,26 (s, 1H, NH), 6,68 (d, 2H, Ar-H), 6,64 (d, 2H, Ar-H), 4,93 (m, 1H, THF-3'H), 3,95 (m, 1H, THF-5'H), 3,94 (m, 1H, THF-2'H), 3,87 (m, 1H, THF-2'H), 3,80 (m, 1H, THF-5'H), 2,33 (m, 1H, THF-4'H), 2,27 (m, 1H, THF-4'H), 0,93 (s, 9H, ^tBu), 0,12 (s, 6H, Me).

IR: ν C-H: 2857 cm⁻¹; ν aromático: 1505 cm⁻¹; ν Si-C: 1249 cm⁻¹.

Preparación 23": 6-({4-[(*tert*-butildimetilsilil]oxi]fenil)amino)piridin-2-carbonitrilo

40 A una solución de 6-cloropiridin-2-carbonitrilo (3,5 g, 25,3 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (70 ml) se le añade 4-aminofenol (3,3 g, 30,2 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 140-150°C durante 16 h en un matraz precintado. A continuación, el conjunto se enfría a temperatura ambiente. Después se añaden imidazol (3,4 g, 49,9 mmol) y cloruro de *tert*-butil(dimetil)sililo (7,6 g, 50,4 mmol) y la mezcla se agita durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con agua (140 ml) y el producto se extrae con AcOEt (4 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con agua (3 x 50 ml), y después se añade salmuera (1 x 50 ml). A continuación, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el producto indicado en el título.

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

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

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 326,24.

Preparación 24": 4-({4-[(*tert*-butildimetilsilil]oxi]fenil)amino)pirimidin-2-carbonitrilo

Etapa A: N-{4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]fenil}-2-cloropirimidin-4-amina

A una solución de 2,4-dicloropirimidina (10,0 g, 67,1 mmol) en etanol (150 ml) se le añaden 4-aminofenol (8,8 g, 80,6 mmol) y trietilamina (18,6 ml, 133,4 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 150°C durante 14 h en un matraz precintado. A continuación, el conjunto se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se evapora bajo vacío. Luego se añade diclorometano (200 ml) al residuo y después imidazol (9,1 g, 133,7 mmol) y cloruro de *terc*-butil(dimetil)sililo (12,1 g, 80,3 mmol). La mezcla se agita durante 15 h a temperatura ambiente. La reacción se diluye con agua (200 ml). Las fases se separan y la fase orgánica se lava con salmuera (1 x 100 ml). A continuación se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener un sólido. Éste se tritura en heptano, se filtra y se lava con heptano para obtener el compuesto previsto en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 0,22 (s, 6 H), 0,99 (s, 9 H), 6,42 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 6,81 (br, s, 1 H), 6,85 - 6,90 (m, 1 H), 7,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 8,07 (d, *J* = 5,9 Hz, 2 H).

Etapa B: 4-{4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]fenil}amino}pirimidin-2-carbonitrilo

En un matraz se introduce bajo nitrógeno *N,N*-dimetilformamida anhidra (10 ml) y después se añade el compuesto de la Etapa A (670 mg, 2,0 mmol). A continuación se añaden cianuro de zinc (468 mg, 4,0 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (404 mg, 0,3 mmol). A través de la solución se hacen pasar burbujas de nitrógeno durante 5 minutos y después la mezcla de reacción se agita a 120°C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción, controlada por LC-MS, está completa. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y después se añade agua (15 ml). El producto se extrae con AcOEt (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con agua (4 x 25 ml) y después salmuera (1 x 25 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el compuesto previsto en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,22 (s, 6 H), 0,99 (s, 9 H), 6,63 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 6,86 - 6,92 (m, 2 H), 7,03 (br, s, 1 H), 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 8,22 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,51, 18,10, 25,55, 106,32, 115,92, 121,00, 125,22, 129,73, 144,55, 154,16, 156,07, 161,56.

*Preparación 25": N-{4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]fenil}-1-trideuterometil-1H-pirazol-4-amina**Etapa A: 4-bromo-1-trideuterometil-1H-pirazol*

A una suspensión de NaH (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 un baño de hielo y se añade yodometano-*d*₃ (5,0 ml, 80,3 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente durante 19 h. A continuación, la suspensión se concentra. El residuo de evaporación se tritura con MTBE (90 ml) y se filtra. El filtrado se concentra bajo vacío para obtener el compuesto previsto en forma de un aceite.

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

Etapa B: N-{4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]fenil}-1-trideuterometil-1H-pirazol-4-amina

En un matraz de tres bocas de 500 ml se introducen 4-bromo-1-trideuterometil-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'-trisisopropilbifenilo (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 de reacción 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 sobre Na₂SO₄ y se filtran. Luego se añade sílice (36 g) al filtrado y el conjunto se evapora en seco. El producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes. El producto obtenido se recristaliza en heptano (80 ml) para obtener el compuesto previsto.

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

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

MS (ESI): [M+H]⁺ 307,08.

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

Etapas A: 4-bromo-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol

5 En primer lugar se disuelve 4-bromo-1*H*-pirazol (1,53 g, 10,7 mmol) en dimetilformamida anhidra (15 ml). Luego se añaden sucesivamente 3-bromooxetano (2,0 g, 14,6 mmol) y carbonato de cesio (4,7 g, 14 mmol). El medio de reacción se calienta durante 8 horas a 130°C en un matraz precintado. Al final de la reacción, el disolvente se evapora bajo vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano con contenido de dietilamina y metanol como eluyentes para obtener el compuesto previsto.

Etapas B: N-[4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina

10 Una solución de 4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxianilina (1,5 g, 7,2 mmol) y 4-bromo-1-(oxetan-3-il)pirazol (1,6 g, 7,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) se agita durante 3 horas a temperatura ambiente en presencia de *tert*-butilato de sodio (3,7 ml, solución 2M en THF) y cloro(2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (101 mg, 0,145 mmol). El medio de reacción se filtra a través de Celite y después se evapora en seco. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano con contenido de dietilamina y acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto previsto.

15 RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 7,76 (s, 1H, pirazol-5'H), 7,40 (s, 1H, pirazol-3'H), 7,34 (br s, 1H, NH), 6,70 (d, 2H, Ar-H), 6,65 (d, 2H, Ar-H), 5,49 (m, 1H, oxetano), 4,89 (d, 4H, oxetano), 0,93 (s, 9H, ^tBu), 0,13 (s, 6H, Me).

IR: ν: C-H: 2955 cm⁻¹; aromático: 1505 cm⁻¹; Si-C: 1237 cm⁻¹.

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

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

25 A una suspensión de NaH al 60% en aceite (0,3 g; 7,45 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se le añade a 10°C 4-bromo-3-metil-1*H*-pirazol en solución en 15 ml de tetrahidrofurano gota a gota en 15 minutos. Después de 40 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añade yodometano (0,45 ml; 7,45 mmol) gota a gota, y después el medio de reacción se deja bajo agitación a lo largo de una noche. Después de añadir agua, el medio de reacción se evapora y se recoge en diclorometano. La fase orgánica se separa y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para obtener una mezcla de los compuestos indicados en el título (4-bromo-1,3-dimetilpirazol y 4-bromo-1,5-dimetilpirazol respectivamente en una relación 4 : 6).

30 4-bromo-1,5-dimetil-1*H*-pirazol:

RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 7,41 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H).

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

RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 7,81 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H).

35 *Etapas B: Mezcla de N*-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-amina y *N*-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-amina

Se procede de acuerdo con la Etapa B de la Preparación 1" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol por la mezcla de isómeros resultante de la Etapa A. SE obtiene una mezcla de isómeros en una relación 4:6 (*N*-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-amina y *N*-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-amina, respectivamente).

40 Preparación 28": *N*-[4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-amina

Etapas A: 4-bromo-1-ciclopropil-1H-pirazol

45 En primer lugar se disuelve 4-bromo-1*H*-pirazol (1,76 g, 12 mmol) en dimetilformamida anhidra (15 ml). Después se añaden sucesivamente bromuro de ciclopropilo (2,9 ml, 36 mmol) y carbonato de cesio (7,8 g, 24 mmol). El medio de reacción se calienta durante 15 horas a 160°C en un matraz precintado. Al final de la reacción, el disolvente se evapora bajo vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y diclorometano como eluyentes para obtener el compuesto previsto.

Etapas B: N-[4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-amina

5 Una solución de 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxianilina (1,64 g, 7,3 mmol) y 4-bromo-1-ciclopropil-1*H*-pirazol (1,4 g, 7,3 mmol) en solución en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se agita durante 3 h a temperatura ambiente en presencia de *tert*-butilato de sodio (3,7 ml, solución 2M en THF) y cloro(2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (101 mg, 0,146 mmol). El medio de reacción se filtra a través de Celite y después se evapora en seco. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto previsto.

10 RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d₆, 300 K) δ ppm: 7,61 (s, 1H, pirazol-5'H), 7,23 (s, 1H, pirazol-3'H), 7,22 (br s, 1H, NH), 6,65 (d, 2H, Ar-H), 6,63 (d, 2H, Ar-H), 3,64 (m, 1H, Cp-H), 1,00 - 0,91 (m, 4H, Cp), 0,93 (s, 9H, ¹Bu), 0,12 (s, 6H, Me).
IR: v: C-H: 2930 cm⁻¹; aromático: 1504 cm⁻¹; Si-C: 1237 cm⁻¹.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₁₈H₂₇N₃OSi

[M+H]⁺ calculado: 330,2003

[M+H]⁺ medido: 330,1989

15 Preparación 29^o: 1,5-dimetil-4-(fenilamino)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

Se procede de acuerdo con el protocolo de la Preparación 1^o sustituyendo la 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]anilina utilizada en la Etapa B por anilina.

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

20 Preparación 30^o: 1-metil-*N*-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-amina

Se procede de acuerdo con el protocolo de la Etapa B de la Preparación 1^o utilizando anilina y 5-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (obtenida de acuerdo con un protocolo de la literatura: Héterociclos, 60(4), 865, 2003).

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 8,1 (d, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,17 (t, 2 H), 6,9 (d, 2 H), 6,7 (t, 1 H), 6,38 (d, 1 H), 3,8 (s, 3 H).

25 Preparación 31^o: *N*-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-trideuterometil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1^o sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por 5-bromo-1-(trideuterometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (obtenida de acuerdo con un protocolo de la literatura Héterociclos, 60(4), 865, 2003 sustituyendo yoduro de metilo por yoduro de metilo trideuterado).

30 RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 8,05 (d, 1 H), 7,6 (m+d, 2 H), 7,4 (d, 1 H), 6,85/6,7 (2d, 4 H), 6,3 (d, 1 H), 0,95 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H).

Preparación 32^o: 4-({4-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]fenil}amino)-1-trideuterometil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

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

35 En primer lugar se suspende NaH (60% en aceite) (2,61 g, 65,2 mmol) en tetrahidrofurano (110 ml) a 0°C. Luego se añade 1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (5 g, 54,3 mmol) gota a gota a lo largo de 10 minutos. A continuación, el medio de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos. Luego se enfría de nuevo a 0°C y se añade yodometano-*d*₃ (10,23 g, 70,6 mmol). La reacción se agita durante 16 h bajo nitrógeno a temperatura ambiente. A continuación, el medio de reacción se evapora bajo presión reducida y después se añade acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (1 x 80 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes. Las fracciones se combinan y se evaporan bajo vacío para obtener el compuesto previsto.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,13 (dd, *J* = 2,7, 3,9 Hz, 1 H), 6,75 (dd, *J* = 1,5, 4,1 Hz, 1 H), 6,79 (dd, *J* = 1,7, 2,6 Hz, 1 H).

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

A una solución del compuesto de la etapa precedente (4,09 g, 37,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (188 ml) se le añade *N*-bromosuccinimida (6,68 g, 37,5 mmol). La solución se agita durante 16 h a temperatura ambiente. El residuo se purifica mediante cromatografía utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el compuesto previsto en forma de un sólido.

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

Etapas C: 4-({4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1-trideuterometil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

- 10 A través de una solución formada por el compuesto obtenido en la etapa precedente (5,85 g, 31,1 mmol), 4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]anilina (8 g, 35,8 mmol), *terc*-butilato de sodio (3,88 g, 40,4 mmol) y 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triiopropilbifenilo (662 mg, 1,56 mmol) en tolueno (260 ml) se hacen pasar burbujas de nitrógeno durante 5 minutos. A continuación se añade tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,43 g, 1,56 mmol). La mezcla se agita durante 1 h a 70°C bajo nitrógeno. A continuación, la suspensión se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de Celite. A continuación, el tampón de Celite se lava con acetato de etilo. El filtrado se lava con agua (3 veces) y después salmuera (1 vez). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo vacío. El producto se purifica dos veces mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes, y después mediante cromatografía en fase inversa utilizando metanol y agua como eluyentes para obtener el compuesto previsto en forma de un polvo.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,17 (s, 6 H), 0,98 (s, 9 H), 4,96 (br. s, 1 H), 6,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 6,64 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 6,70 (br. s, 4 H).
 20 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,38, 18,26, 25,83, 34,83, 102,96, 113,69, 113,71, 115,95, 119,58, 120,75, 129,14, 140,10, 148,84.
 MS (ESI): [M+H]⁺ 331,09.

Preparación 33": 4-({4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1-trideuterometil-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

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

- 25 El compuesto se prepara de acuerdo con el protocolo descrito en Héterociclos 2011, 82, 1503.

Etapas B: 1-trideuterometil-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

- 30 Una solución de 5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0,30 g, 2,82 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se enfría a 0°C. Después se añade NaH (60% en aceite) (0,118 g, 2,96 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 minutos. Luego se añade yodometano-*d*₃ (4,15 ml, 67,2 mmol) en una sola porción, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. A continuación se diluye con agua (30 ml) y acetato de etilo (15 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae una segunda vez con acetato de etilo (15 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (1 x 50 ml) y después salmuera, y se secan sobre Na₂SO₄. Después de filtración y concentración bajo presión reducida, el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el compuesto previsto en forma de un sólido.

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

Etapas C: 4-bromo-1-trideuterometil-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

- 40 Una solución de bromo (0,133 ml, 2,60 mmol) en ácido acético (1,5 ml) se añade gota a gota a una solución del compuesto obtenido en la etapa precedente (0,305 g, 2,48 mmol) en ácido acético (5,5 ml) previamente enfriada a 0°C. La mezcla de reacción se agita y calienta progresivamente hasta la temperatura ambiente a lo largo de un período de 20 h. La mezcla de reacción se vierte sobre agua (50 ml) y la mezcla se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto previsto en forma de un sólido.

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

Etapas D: 4-({4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1-trideuterometil-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Una solución formada por el compuesto obtenido en la etapa precedente (7,00 g, 34,6 mmol), 4-[(terc-butildimetil-silil)oxi]anilina (8,90 g, 39,8 mmol), *terc*-butilato de sodio (4,33 g, 45,0 mmol) y 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triiopropilbifenilo (0,441 g, 1,04 mmol) en tolueno (70 ml) se purga con nitrógeno. Luego se añade tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,951 g, 1,04 mmol) y la mezcla de reacción se calienta después a 65°C

5 hasta que la reacción, controlada por CCM, se completa. El calentamiento se interrumpe y la mezcla se enfría a temperatura ambiente. Después se añade agua (200 ml) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera y después se concentran. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes. El producto obtenido se solubiliza en caliente en heptano; se deja precipitar a temperatura ambiente y después a 0°C para obtener el producto previsto en forma de cristales.

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

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

MS (ESI): [M+H]⁺ 345,13.

Preparación 34": 5-[(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)amino]-1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo

Etapas A: 5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo

15 A una suspensión de 1-metil-5-nitro-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo (2 g; 13,1 mmol) en una mezcla de agua (14 ml) y etanol (120 ml) se le añaden HCl al 37% (170 ml) y limaduras de hierro (5,1 g; 91 mmol). El medio de reacción se calienta durante 5 h a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra. El filtrado se concentra en seco y después se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto previsto en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 5,8 (s, 1 H), 5,7 (m, 2 H), 3,6 (s, 3 H).

20 *Etapas B: 5-[(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)amino]-1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo*

Se procede de acuerdo con el protocolo de la Etapa B de la Preparación 1" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol por (4-bromofenoxi)-(*tert*-butil)dimetil-silano y la 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]anilina por el compuesto resultante de la Etapa A.

25 RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 8,15 (s, 1 H), 6,9 (d, 2 H), 6,75 (d, 2 H), 6,45 (s, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H).

Preparación 35": 4-[(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)amino]-5-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 33" sustituyendo en la Etapa B el yodometano-d₃ por clorhidrato de 2-(cloroetil)morfolina.

30 RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 6,85 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,6 (d, 2 H), 6,5 (d, 2 H), 4,1 (t, 2 H), 3,55 (t, 4 H), 2,6 (t, 2 H), 2,4 (t, 4 H), 2,1 (s, 3 H), 0,9 (s, 9 H), 0,1 (s, 6 H).

Preparación 36": *N*-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]pirimidin-5-amina

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

35 Una suspensión de NaH (1,0 g, 25,0 mmol, 60% en aceite) en tetrahidrofurano anhidro se enfría a 0°C en un baño de hielo bajo argón y después se añade gota a gota 2-morfolinetanol (2,7 g, 20,7 mmol). El baño de hielo se retira y la suspensión se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se añade 5-bromo-2-cloropirimidina (4,0 g, 20,7 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego se añaden una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y agua (10 ml) al medio de reacción, y el pH se ajusta a 9 por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Esta solución se extrae 3 veces con acetato de etilo, y a continuación la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y después se evapora en seco. El compuesto previsto se precipita mediante adición de éter de petróleo.

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

IR (ATR) cm⁻¹: 1562 v >C=C< y C=N, 787 v -C-H Ar.

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

Se procede de acuerdo con el protocolo de la Etapa B de la Preparación 1" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol por el compuesto resultante de la Etapa A.

RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 8,3 (s, 2 H), 7,8 (s, 1 H), 6,9/6,75 (2d, 4 H), 4,35 (t, 2 H), 3,55 (t, 4 H), 2,7 (t, 2 H), 2,45 (t, 4 H), 0,95 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H).
IR (ATR) cm⁻¹: 3300 v -NH, 1506 v -NH, 837 v -Si-Me, 837 y 778 v -CH Ar.

Preparación 37": 4-({4-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

5 *Etapa A: 4-metil-N-(prop-2-en-1-il)benzeno-1-sulfonamida*

A una solución de cloruro de tosilo (25,1 g, 0,13 mol) en diclorometano (250 ml) enfriada en baño de hielo se le añade alilamina (10,6 ml, 0,14 mol) a lo largo de un período de 4 minutos. Luego se añade trietilamina (24 ml, 0,18 mol) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1,25 h. Después se añade una disolución acuosa de HCl 3N (60 ml) y las fases se separan. La fase orgánica se lava con otro volumen de disolución acuosa de HCl 3N (60 ml) y después con una disolución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio (60 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para obtener el compuesto previsto en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,43 (s, 3 H), 3,54 - 3,63 (m, 2 H), 4,50 (1s, 1 H), 5,05 - 5,22 (m, 2 H), 5,66 - 5,79 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H).

15 *Etapa B: 4-metil-N-(2-metilprop-2-en-1-il)-N-(prop-2-en-1-il)benzeno-1-sulfonamida*

A una suspensión de 4-metil-N-(prop-2-en-1-il)benzeno-1-sulfonamida (27,9 g, 0,13 mol) y carbonato de potasio (28,1 g, 0,20 mol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) enfriada en un baño de hielo se le añade 3-cloro-2-metilpropeno (20 ml, 0,20 mol) a lo largo de un período de 5 minutos. Al cabo de 20 minutos, la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión se concentra en seco. El residuo se recoge con acetato de etilo (250 ml) y agua (110 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de HCl 3N (50 ml), agua (3 x 50 ml), una disolución acuosa al 5% de bicarbonato de potasio (50 ml) y finalmente salmuera (50 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para obtener el compuesto previsto en forma de un aceite.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,69 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 3,70 (s, 2H), 3,75 - 3,79 (m, 2 H), 4,87 (d, *J* = 25,1 Hz, 1 H), 5,04 - 5,09 (m, 1 H), 5,09 - 5,12 (m, 1 H), 5,45 - 5,59 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H).

Etapa C: 3-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-1H-pirrol

Una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (15,2 g, 57,3 mmol) en tolueno (550 ml) se calienta a 80°C en presencia de (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetilona)(triciclohexilfosfina)-rutenio (catalizador de Grubbs, 2ª generación) (150 mg, 0,18 mmol) durante 1 h. Después se añade 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (16,1 g, 70,9 mmol) en una porción, y la solución se calienta a 80°C durante 24 h. La solución se filtra a través de Celite y el filtrado se concentra bajo vacío. El producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes para obtener el compuesto previsto en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,02 (d, *J* = 1,0 Hz, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 6,09 - 6,13 (m, 1H), 6,85 - 6,90 (m, 1 H), 7,03 - 7,07 (m, 1 H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H).

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

A una solución de 3-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-1*H*-pirrol (13,0 g, 55,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (230 ml) a temperatura ambiente se le añade cloruro de aluminio (19,4 g, 0,15 mol) en una sola porción. Después de 20 minutos de agitación se añade bromuro cianico (11,11 g, 0,10 mol) en porciones a lo largo de un período de 20 minutos. Después de 4,5 h se añade una cantidad suplementaria de bromuro cianico (1,94 g, 18,3 mmol). Después de 17 h de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte lentamente en una mezcla de diclorometano (300 ml) y agua (600 ml) enfriada a 0°C. La mezcla resultante se agita durante 1 h. A continuación, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo vacío para obtener el compuesto previsto en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,18 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 6,17 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,33 - 7,39 (m, 3 H), 7,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H).

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

A una suspensión de 3-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (14,45 g, 55,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 ml) a temperatura ambiente se le añade *N*-bromosuccinimida (12,0 g, 67,4 mmol) en una sola porción. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 29 h, y después se enfría en un baño de hielo. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de bisulfito de sodio (90 ml), agua (90 ml) y acetato de etilo (250 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae después con acetato de etilo (2 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa al 5% de bicarbonato de potasio (90 ml), agua (3 x 90 ml) y después salmuera (3 x 90 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando tolueno y heptano como eluyentes para obtener el compuesto previsto en forma de un sólido.

5
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,13 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H).

Etapa F: 4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A una suspensión de 4-bromo-3-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (4,66 g, 13,7 mmol) en metanol (95 ml) enfriada en baño de hielo se le añade hidróxido de potasio (3,65 g, 65,1 mmol) en una sola porción. Quince minutos después, la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 17 h. El metanol se evapora en seco. El residuo de evaporación se recoge con MTBE (25 ml) y se lava con agua (25 ml). La fase acuosa se extrae con MTBE (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran bajo vacío. El residuo obtenido se solubiliza en tetrahydrofurano (50 ml) y la solución se enfría en un baño de hielo. Luego se añade NaH (60% en aceite) (1,02 g, 25,5 mmol). Diez minutos después se añade también yodometano (2,4 ml, 38,6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. El tetrahydrofurano se evapora en seco. El residuo se recoge con diclorometano y se lava con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran bajo vacío para obtener el compuesto previsto en forma de un sólido.

20
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,16 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 6,74 (s, 1 H).

25 *Etapa G: 4-([4-([terc-butildimetilsilil]oxi]fenil)amino)-1,3-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo*

En primer lugar se solubilizan 4-bromo-1,3-dimetil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (2,03 g, 10,2 mmol) y 4-([terc-butildimetil-silil]oxi]anilina (3,41 g, 15,3 mmol) en tolueno (40 ml). La solución se desgasifica con nitrógeno durante 10 minutos. A continuación se añaden *terc*-butilato de sodio (1,18 g, 12,2 mmol), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (0,17 g, 0,41 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,187 g, 0,2 mmol). La mezcla se calienta a 100°C durante 30 minutos y después se enfría a temperatura ambiente. Luego se añaden agua (50 ml) y Celite (6 g). La suspensión se filtra a través de Celite y el filtrado se diluye con MTBE. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con MTBE (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se filtran. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y heptano como eluyentes, seguida por una cromatografía en fase inversa utilizando metanol y agua como eluyentes. El producto obtenido se liofiliza para obtener el compuesto previsto en forma de un sólido.

30
35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,15 (s, 6 H), 0,98 (s, 9 H), 2,05 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 4,69 (br. s, 1 H), 6,55 - 6,57 (m, 2 H), 6,64 - 6,69 (m, 3 H).

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

40 Preparación 38": 4-([4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)amino]-1-etil-5-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 33" sustituyendo en la Etapa B el yodometano-*d*₃ por yodoetano.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 6,85 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,6/6,5 (2d, 4 H), 4 (cuad, 2 H), 2,1 (s, 3 H), 1,3 (s, 3 H), 0,9 (s, 9 H), 0,1 (s, 6 H).

45 Preparación 39": *N*-[4-([terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-2-etoxi-pirimidin-5-amina

Etapa A: 5-bromo-2-etoxipirimidina

En primer lugar se disuelve 5-bromo-2-cloropirimidina (5,0 g, 25 mmol) en etanol (55 ml) y se añade etilato de sodio (1,81 g, 26,6 mmol) en porciones. El medio de reacción se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, el disolvente se evapora, se añade agua (200 ml) y el medio de reacción se extrae con diclorometano (2 x 100 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y después se evapora en seco para obtener 5-bromo-2-etoxipirimidina.

Etapa B: N-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-2-etoxi-pirimidin-5-amina

Una solución de 4-[terc-butil(dimetil)silil]oxianilina (1,8 g, 8 mmol) y 5-bromo-2-etoxipirimidina (1,6 g, 8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se agitan durante 1 h a temperatura ambiente en presencia de *terc*-butilato de sodio (4 ml, solución 2M en THF) y cloro(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (111 mg, 0,16 mmol). El medio de reacción se filtra a través de Celite y después se evapora en seco. El residuo se tritura en heptano para obtener el compuesto previsto después de filtración.

RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d6, 300 K) δ ppm: 8,31 (s, 2H, pirimidina-H), 7,80 (s, 1H, NH), 6,73 (d, 2H, Ar-H), 6,68 (d, 2H, Ar-H), 4,26 (q, 2H, CH₂CH₃), 1,31 (t, 3H, CH₂CH₃), 0,94 (s, 9H, ^tBu), 0,15 (s, 6H, Me).
IR: v: aromático: 1504 cm⁻¹; Si-C: 1247 cm⁻¹; C-O-C: 1057 cm⁻¹.

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

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

A una solución de 5 g de 6-bromopiridin-3-ol (28,7 mmol) y 7,53 g de dicarbonato de di-*terc*-butilo (34,5 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,18 g de 4-dimetilaminopiridina (1,4 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas y después se concentra. El residuo obtenido se disuelve en una mezcla de éter etílico y agua. Después de decantación, la fase orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se concentra en seco. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido, que se utiliza en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 8,4 (s, 1 H), 7,71 (s, 2 H), 1,5 (s, 9 H).

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

20 A una solución de 2,79 g del compuesto obtenido en la Etapa A (10,2 mmol) en 15 ml de tolueno y 15 ml de tetrahidrofurano se le añaden 1,18 g de *terc*-butilato de sodio (12,2 mmol), y después el conjunto se agita bajo argón durante 15 minutos. Luego se añaden 0,35 g de catalizador de paladio (0,5 mmol). A continuación, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y después se filtra. El filtrado se concentra y se recoge en una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se separa y después se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. El producto bruto así obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyentes. A continuación, el residuo se recoge en un mínimo de éter isopropílico. El sólido obtenido se filtra, se lava con éter y después se seca. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido, que se utiliza posteriormente sin ninguna purificación adicional.

30 RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 9 (s, 1 H), 8,35 (df, 1 H), 8,3 (df, 1 H), 8 (df, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,45 (df, 1 H), 6,8 (d, 1 H), 6,4 (df, 1 H), 3,8 (s, 3 H), 1,5 (s, 9 H).

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

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por 3-bromobenzonitrilo.

35 RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 8,3 (s, 1 H), 7,3 (t, 1 H), 7,2/7,1 (2 dd, 2 H), 7,15 (t, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 6,8 (d, 2 H), 0,95 (s, 9 H), 0,2 (s, 6 H).

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

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por 4-bromotiofeno-2-carbonitrilo.

40 RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 8,35 (s, 1 H), 7,59 (df, 1 H), 7,08 (df, 1 H), 6,95 (d, 2 H), 6,75 (d, 2 H), 0,94 (s, 9 H), 0,16 (s, 6 H).

Las aminas NHR₃R₄ en las que R₃ y R₄ representan, independientemente entre sí, un grupo arilo o heteroarilo se obtienen de acuerdo con los procedimientos descritos en la literatura (Surry D.S et al., Chemical Science, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. et al., Organic Letters, 2005, 7, 3965-3968). La reacción de protección de la función hidroxil del 4-anilino-fenol descrito en la Preparación 2" se puede aplicar a diversas aminas secundarias NHR₃R₄ (tal como se definen más arriba), que incluyen una o varias funciones hidroxil, cuando éstas están disponibles comercialmente. Alternativamente, las aminas secundarias que incluyen al menos un sustituyente hidroxil se pueden sintetizar directamente en una forma protegida, es decir, a partir de reactivos cuya función

hidroxi ha estado previamente protegida. Entre los grupos protectores son particularmente preferentes *terc*-butil(dimetil)sililoxi y benciloxi.

- Entre las aminas NHR_3R_4 que incluyen un sustituyente hidroxi y que se utilizan para sintetizar los compuestos de la invención se pueden mencionar:
- 5 4-(4-toluidino)fenol, 4-(4-cloroanilino)fenol, 4-(3-fluor-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-difluor-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, 4-(metilamino)fenol.

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

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

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

- 35 En primer lugar se disuelve dicarbonato de *terc*-butilo (1,64 g; 7,5 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y la solución se añade a una solución bien agitada de ácido 4-(2-aminoetil)benzoico (1,0 g; 5 mmol) en una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1M (25 ml) y 1,4-dioxano (10 ml). Después, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El 1,4-dioxano se elimina por evaporación bajo vacío y después se añade acetato de etilo (200 ml) al residuo. El pH de la fase acuosa se ajusta a 1,5 con una disolución acuosa de HCl 2M. La fase orgánica se separa y después se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan hasta un volumen de 10 ml. Luego se añade heptano al residuo y el precipitado sólido se filtra para obtener el compuesto indicado en el título.

- 40 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300K): 12,81 (br s, 1H, COOH), 7,85 (m, 2H, Ar-2' y 6'H), 7,31 (m, 2H, Ar-3' y 5'H), 6,91 y 6,51 (2x br s, 1H, NH), 3,16 (m, 2H, CH_2), 2,75 (t, 2H, CH_2), 1,35 y 1,31 (2 x br s, 9H, Bu¹).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K): 167,8 (q), 156,0 (CH), 145,3 (q), 129,8 (2 x CH), 129,3 (2 xCH), 129,1 (q), 78,0 (q), 41,5 (CH_2), 35,9 (CH_2), 28,7 (CH_3).

Etapas B: Ácido 4-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil]-2-yodobenzoico

- 45 El compuesto de la etapa precedente (0,88 g; 3,31 mmol), diacetato de yodobenceno (1,07 g; 3,31 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (1,22 g; 3,31 mmol), yodo (0,84 g; 3,31 mmol) y diacetoxipaladio (0,04 g; 0,165 mmol) se disuelven en 1,2-dicloroetano (8 ml). Después, la mezcla se calienta en un reactor de microondas a 80°C durante 90 minutos. La mezcla enfriada se divide entre una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 (30 ml) y el disolvente de origen. La fase orgánica se separa y el residuo acuoso se extrae con dietil éter (2 x 15 ml). El pH de la solución acuosa resultante se ajusta a 2 con una disolución acuosa de HCl 2M y después el producto se extrae con acetato de etilo (2 x 75 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para obtener la mezcla de regioisómeros, que se separan mediante CLHP preparativa utilizando agua-TFA y acetonitrilo como eluyentes. El pH de las fracciones apropiadas combinadas se ajusta a 5 con NaHCO_3 , y después el acetonitrilo se evapora bajo presión reducida. El precipitado se recupera mediante filtración y después se seca para obtener el compuesto indicado en el título.

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

Etapa C: [2-(3-yodo-4-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonilfenil)-etil]carbamato de terc-butilo

- 5 El compuesto de la etapa precedente (0,714 g; 1,82 mmol), TBTU (0,73 g; 2,28 mmol), N-etil-N-isopropilpropano-2-amina (0,94 ml; 5,46 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (22 mg) se agitan en diclorometano (20 ml) durante 5 minutos, y después se añade (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,282 g; 1,92 mmol) (véase la Preparación 1'). La mezcla se agita durante otras tres horas. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano (150 ml), después se lava con agua (25 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener el compuesto indicado en el título.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₂₄H₂₉IN₂O₃

[M+H]⁺ calculado: 521,1303

[M+H]⁺ medido: 521,1282

- 15 IR: v: C-H: 2931 cm⁻¹; >C=O: 1706, 1627 cm⁻¹ amida: 1505 cm⁻¹ C-O-C: 1248, 1166 cm⁻¹.

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

Etapa A: Ácido 2-yodo-5-metilbenzoico

- 20 En primer lugar se disuelve ácido 3-metilbenzoico (6,12 g; 45 mmol), diacetato de yodobenceno (14,49 g; 45 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (16,62 g, 45 mmol), yodo (11,43 g; 45 mmol) y diacetoxipaladio (0,5 g; 2,2 mmol) en 1,2-dicloroetano, y después la mezcla se calienta en un tubo precintado a 85°C durante 1 hora y 45 minutos. La solución enfriada se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes, para obtener el compuesto indicado en el título.

Etapa B: 2-yodo-5-metilbenzoato de metilo

- 25 El compuesto de la etapa precedente (6,25 g, 23,9 mmol) se disuelve en metanol anhidro (100 ml) y después se añade gota a gota SOCl₂ (3,6 ml, 49 mmol) a la solución bien agitada. La solución se calienta a reflujo durante 18 horas y después se evapora hasta un volumen de 25 ml, que a continuación se vierte en hielo triturado (100 g). La mezcla resultante se extrae con dietil éter (2 x 75 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora en seco para obtener el compuesto indicado en el título.

- 30 *Etapa C: 5-(bromometil)-2-yodobenzoato de metilo*

- 35 El compuesto de la etapa precedente (5,7 g; 20,7 mmol), N-bromosuccinimida (3,67 g; 20,7 mmol) y peróxido de dibenzoilo (0,24 g; 1 mmol) se disuelven en tetracloruro de carbono (40 ml) y después se calientan a reflujo durante 5 horas. A continuación se añade una nueva porción de N-bromosuccinimida (1,0 g; 5,6 mmol) y peróxido de dibenzoilo (0,05 g; 0,2 mmol) y el calentamiento continúa durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. Las partes insolubles se retiran por filtración y el filtrado concentrado se purifica después por cromatografía en gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes, para obtener el compuesto indicado en el título.

Etapa D: 5-(aminometil)-2-yodobenzoato de metilo

- 40 El compuesto de la etapa precedente (0,53 g; 1,5 mmol) se disuelve en amoníaco metanólico 7M (20 ml) y después se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se evapora en seco para obtener el compuesto indicado en el título, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

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

- 45 En primer lugar se disuelve bromhidrato de 5-(aminometil)-2-yodobenzoato de metilo (0,56 g; 1,5 mmol) en piridina (10 ml). Después se añade dicarbonato de di-terc-butilo (0,80 g; 3,6 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se evapora en seco. El residuo se disuelve en metanol (10 ml) y después se añaden una disolución acuosa de NaOH 2M (3 ml) y 2 ml de agua. La solución resultante se agita durante 2 horas a 50°C y después se diluye con agua (20 ml) y el metanol se evapora bajo presión reducida. El pH de la solución acuosa resultante se ajusta a 3 con una disolución acuosa de HCl 2M y después se extrae el producto con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera y después se seca sobre

Na₂SO₄ y se evapora en seco. El producto bruto se tritura con DCM. El sólido formado se recupera por filtración para obtener el compuesto indicado en el título.

RMN-¹H (500 MHz, dmsó-d₆, 300 K): 13,24 (s ancho, 1H, COOH), 7,91 (d, 1H, Ar-3'H), 7,58 (d, 1H, Ar-6'H), 7,47 (t, 1H, NH), 7,09 (d, 1H, (Ar-5'H)), 4,09 (d, 2H, CH₂), 1,38 (s, 9H, Boc).

5 RMN-¹³C (125 MHz, dmsó-d₆, 300K): 168,6 (q), 156,3 (q), 141,1 (q), 140,9 (CH), 137,1 (q), 131,6 (CH), 129,1 (CH), 92,2 (q), 78,5 (q), 28,7 (CH₃).

Etapá F: (4-yodo-3-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]bencil]-carbámato de terc-butilo

10 El compuesto de la etapa precedente (1,62 g; 4,3 mmol), TBTU (2,76 g; 8,59 mmol), *N*-etil-*N*-isopropil-propano-2-amina (1,48 ml; 8,59 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (10 mg) se dejan bajo agitación en DCM (50 ml) durante 5 minutos. Después se añade (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,76 g; 5,15 mmol) (véase la Preparación 1') y la mezcla se agita durante otros 15 minutos. Las partes insolubles se retiran por filtración y después el filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes, para obtener el compuesto indicado en el título.

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

Etapá A: 4-(aminometil)-2-bromobenzoato de metilo

20 Una solución de 2-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (4,57 g; 14,84 mmol) en 50 ml de metanol se añade gota a gota a una solución bien agitada de amoníaco en metanol (7M; 315 ml) a temperatura ambiente. Después, la solución se agita durante 3 horas. Todos los disolventes se evaporan y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes, para obtener el compuesto indicado en el título.

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

25 El compuesto de la etapa precedente (4,04 g; 16,6 mmol) se disuelve en piridina (55 ml). Después se añade dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,43 g; 24,9 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se evapora en seco. El residuo se disuelve en metanol (100 ml) y después se añade una disolución acuosa de NaOH 1M (54 ml). La solución resultante se agita durante 1,5 horas a 50°C y después se deja enfriar a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajusta a 7 con una disolución acuosa de HCl 2M y después se evapora el metanol bajo presión reducida. La solución acuosa resultante se diluye con agua (50 ml) y el pH se ajusta después a 3 con una disolución acuosa de HCl 2M. El producto se extrae con diclorometano (2 x 100 ml). La fase orgánica se lava con salmuera y después se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora en seco para obtener el compuesto indicado en el título, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

30 IR: v: N-H: 3359 cm⁻¹; C-H: 2983 cm⁻¹; >C=O: 1685, 1603 cm⁻¹; amida: 1519 cm⁻¹; C-OC: 1248, 1162, 1057 cm⁻¹.

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

35 El compuesto de la etapa precedente (3,7 g; 11,2 mmol), TBTU (7,19 g; 22,4 mmol), *N*-etil-*N*-isopropil-propano-2-amina (3,86 ml; 22,4 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (48 mg) se agitan en diclorometano (100 ml) durante 5 minutos, después se añade (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,98 g, 13,44 mmol) (véase la Preparación 1') y la mezcla se agita durante otra hora. Las partes insolubles se retiran por filtración y el filtrado se concentra y purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener el compuesto indicado en el título.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₂₃H₂₇BrN₂O₃

[M+H]⁺ calculado: 459,1285

[M+H]⁺ medido: 459,1282

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

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

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

- A una solución de 1,4 g del compuesto obtenido en la Preparación 1 (4,35 mmol) en 50 ml de diclorometano se le añaden sucesivamente 0,7 g del compuesto obtenido en la Preparación 1' (4,79 mmol), 0,7 g de HOBT (5,22 mmol), 0,81 g de EDC (5,22 mmol) y 1,6 ml de trietilamina (21,7 mmol). A continuación, el conjunto se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después, el medio de reacción se diluye con diclorometano, se lava 3 veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra en seco y después se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes).
- 5
- 10 RMN ¹H: δ (500 MHz; dmsó-d₆; 300K): 7,6-7,3 (m, 3H, H aromáticos, 4-clorofenilo); 7,2-6,85 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 6,45-6,3 (m, 1H, H pirrol); 5,0-4,8-3,8 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina); 5,3-3,75 (dd, 2H, H alifáticos tetrahidroisoquinolina); 4,2-4,0 (m, 2H, OCH₂CH₃); 3,25 (s, 3H, CH₃-N-pirrol); 3,0-2,2 (m, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 2,5 (s, 3H, CH₃-pirrol); 1,25 (t, 3H, OCH₂CH₃); 1,05 (d, 3H, tetrahidroisoquinolina-CH₃).
- 15 IR: v: >C=O: 1693 cm⁻¹ éster; v: >C=O: 1625 cm⁻¹ amida.

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

- A una solución de 1,7 g del compuesto obtenido en la Etapa A (3,77 mmol) en 5 ml de dioxano se le añaden 0,317 g de LiOH (7,5 mmol) en solución en 5 ml de agua. El conjunto se calienta en un aparato de microondas durante 4 h a 100°C (potencia 140 W). A continuación, el medio de reacción se filtra y se concentra en seco. El residuo así obtenido se recoge en diclorometano (50 ml) y después se le añade una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se lava con agua y después con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.
- 20
- 25 RMN ¹H: δ (500 MHz; dmsó-d₆; 300K): 11,05 (ancho s, 1H, COOH), 7,5-7,2 (m, 3H, H aromáticos, 4-clorofenilo); 7,2-6,9 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 6,45-6,2 (m, 1H, H alifático, H pirrol); 5,3-3,75 (dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 5,0-4,8-3,8 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina); 3,5-3,2 (s, 3H, CH₃-N-pirrol); 3,0-2,1 (H alifáticos, CH₃-tetraisoquinolina); 2,5-2,4-1,98 (m, 3H, CH₃-pirrol); 1,05-0,52 (m, 3H, H alifáticos, CH₃-tetraisoquinolina).
- 30 IR: v: -OH: 3500-2000 cm⁻¹ ácido carboxílico; v: >C=O: 1699 + 1658 cm⁻¹ ácido carboxílico; v: >C=N: 1625 cm⁻¹ amida.

Etapa C: N-(4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)fenil)-5-(5-cloro-2-((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

- A una solución de 0,65 g del compuesto obtenido en la Etapa B (1,54 mmol) en 15 ml de dicloroetano se le añaden, gota a gota, 0,244 ml de 1-cloro-N,N,2-trimetil-prop-1-en-1-amina. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añaden 0,56 g del compuesto de la Preparación 1" (1,84 mmol), 10 ml de dicloroetano y 0,376 g de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (3,07 mmol). El conjunto se agita a 110°C durante una noche. El medio de reacción se concentra, se disuelve en diclorometano y se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.
- 35
- 40

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

- A una solución de 0,8 g del compuesto obtenido en la Etapa C (1,03 mmol) en 2 ml de metanol se le añaden 1,55 ml de una solución metanólica de hidróxido de potasio 1M (1,55 mmol). 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 acuosa de HCl 1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después salmuera hasta obtener un valor neutro. A continuación, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes. El sólido así obtenido se disuelve en una mezcla agua/acetonitrilo hasta solubilización total, se filtra y después se liofiliza.
- 45
- 50

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

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

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₃₄H₃₂ClN₅O₃
 [M+H]⁺ calculado: 594,2266
 [M+H]⁺ medido: 594,2289

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

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

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

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

15 Una solución del derivado NH-Boc de la Etapa A en diclorometano se dispone a 0°C. Luego se le añaden, gota a gota, 10 equivalentes molares de ácido trifluoroacético. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 4 h hasta la desaparición total del producto de partida. A continuación, el medio de reacción se concentra en seco, se recoge y coevapora 2 veces con tolueno, después se recoge con una mezcla de acetonitrilo/H₂O y finalmente se liofiliza. Después de una etapa de neutralización se obtiene el producto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)
 % C = 77,75:77,27; % H = 5,97:5,73; % N = 10,36:10,44

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

Etapas A: *[[5-(5-cloro-2-[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]carbonil]amino]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo*

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

Etapas B: *5-(5-cloro-2-[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida*

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

35 *Microanálisis elemental: (% teórico:medido)*
 % C = 70,72:68,54; % H = 5,79:5,37; % N = 11,78:11,41; % Cl = 4,97:4,79

Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula molecular: C₄₂H₄₁ClN₆O₃
 [M+H]⁺ calculado: 713,3007
 [M+H]⁺ medido: 713,2973

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

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

45 *Microanálisis elemental: (% teórico:medido)*
 % C = 71,45:69,32; % H = 5,86:5,22; % N = 11,63:11,08

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₃H₄₂N₆O₅
 [M+H]⁺ calculado: 723,3295
 [M+H]⁺ medido: 723,3262

- 5 Salvo que se indique lo contrario, los compuestos de los siguientes ejemplos se sintetizan de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando en la Etapa A: (i) el ácido apropiado obtenido de acuerdo con una de las Preparaciones 1 a 32 y (ii) el derivado de tetrahidroisoquinolina apropiado obtenido de acuerdo con una de las Preparaciones 1' a 9', y en la Etapa C: (iii) la amina NHR₃R₄ adecuada (en las Preparaciones 1" a 42" se propone una lista no exhaustiva). Los compuestos así obtenidos se someten opcionalmente a una etapa de salificación en presencia de HCl en éter. Después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua se obtiene el clorhidrato del compuesto previsto.

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

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

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

- 15 **Ejemplo 6: 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-1-etil-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₄H₄₅ClN₆O₃

[M+H]⁺ calculado: 741,3320

- 20 [M+H]⁺ medido: 741,3326

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

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₅H₄₅ClN₆O₃

[M+H]⁺ calculado: 753,3320

- 25 [M+H]⁺ medido: 753,3306

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

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₅H₄₇ClN₆O₃

[M+H]⁺ calculado: 755,3476

- 30 [M+H]⁺ medido: 755,3466

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

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

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

Ejemplo 10: Clorhidrato de 5-(5-fluor-2-[[[(3S)-3-[(4-morfolin-4-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

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

Ejemplo 11: Clorhidrato de 5-(5-fluor-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-1-(3-hidroxi-propil)-2-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

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

- 45 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 10 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 2" en la Etapa C.

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

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

- 5 *Microanálisis elemental: (% teórico:medido)*
% C = 68,24:67,96; % H = 6,5,79; % N = 7,58:7,61; % Cl- = 4,8:4,75

Masa de alta resolución (ESI+):

- Fórmula molecular: C₄₂H₄₃FN₄O₅
[M+H]⁺ calculado: 703,3296
10 [M+H]⁺ medido: 703,33294

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

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)
% C = 67,33:67,39; % H = 5,65:5,18; % N = 11,22:11,52; % Cl- = 4,73:3,82

- 15 **Ejemplo 13: Clorhidrato de N-(3-fluor-4-metilfenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)
% C = 66,97:66,72; % H = 5,62:5,21; % N = 7,44:7,59; % Cl- = 4,71:4,54

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

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)
% C = 66,62:66,59; % H = 5,59:4,67; % N = 10,84:10,85; % Cl- = 4,57:4,24

- 25 **Ejemplo 15: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)
% C = 68,28:67,07; % H = 5,73:5,09; % N = 7,77:7,75; % Cl- = 4,92:5,71

Masa de alta resolución (ESI+):

- Fórmula molecular: C₄₁H₄₀N₄O₆
30 [M+H]⁺ calculado: 685,3026
[M+H]⁺ medido: 685,3033

Ejemplo 16: Clorhidrato de N-(3-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

- 35 % C = 66,62:66,11; % H = 5,45:5,2; % N = 7,58:7,89; % Cl- = 4,8:5,59

Ejemplo 17: 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-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)
% C = 67,51:66,91; % H = 5,66:5,05; % N = 7,87:7,88; % Cl- = 4,98:5,75

- 40 **Ejemplo 18: Clorhidrato de 1-(2-hidroxi)etil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[3S]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida**

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

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

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

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

Masa de alta resolución (ESI+):

10 Fórmula molecular: C₃₈H₄₀N₆O₅
[M+H]⁺ calculado: 729,3283
[M+H]⁺ medido: 729,3282

Ejemplo 19: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

15 % C = 69,63:69,45; % H = 6,13:5,94; % N = 7,92:7,79; % Cl- = 5,01:4,58

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

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

20 % C = 69,39:69,66; % H = 5,66:5,46; % N = 8,99:8,92; % Cl- = 5,69:5,29

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₃₆H₃₅N₄O₄
[M+H]⁺ calculado: 587,2653
[M+H]⁺ medido: 587,2649

25 **Ejemplo 21: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(7-[[[(1S)-3-(morfolin-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

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

Masa de alta resolución (ESI+):

30 Fórmula molecular: C₄₀H₄₃N₆O₆
[M+H]⁺ calculado: 703,3236
[M+H]⁺ medido: 703,3239

Ejemplo 22: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(7-[[[(3S)-3-(morfolin-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

35 % C = 68,61:67,97; % H = 5,89:5,59; % N = 7,62:7,55; % Cl- = 4,82:4,27

Ejemplo 23: 1-(2-hidroxietil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

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

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 9 y el compuesto de la Preparación 1" en la Etapa C.

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

45 A una solución de 6,86 g (8,19 mmol) del compuesto de la Etapa A en 70 ml de metanol anhidro se le añaden 1,37 g de Pd/C 10%. El conjunto se desgasifica durante 0,5 h y después se agita a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno (1,5 bar) durante 12 h. A continuación, el medio de reacción se filtra y después se concentra en seco. Se obtiene el producto previsto en forma de un sólido.

RMN ¹H: δ (500 MHz; dmsó-d6; 300K): 7,7-7,4 (s, 1H, H pirazol); 7,1-6,8 (s, 1H, H pirazol); 7,3-6,9 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahydroisoquinolina); 7,0-6,7 (m, 2H, H aromáticos); 6,9-6,4 (m, 2H, H aromáticos); 6,8-6,4 (m, 2H, H aromáticos); 6,1 (m, 2H, OCH₂O); 5,2, 5,0, 4,7 (4s, H, H-pirrol (presencia de conformeros)); 5,15 (d, 1H, H alifático, H tetrahydroisoquinolina); 4,9 (m, 1H, H alifático, H tetrahydroisoquinolina); 4,9-4,8 (m, 1H, CH₂OH); 4,7 (m, 1H, H alifático, H tetrahydroisoquinolina); 3,9 (d, 1H, H alifático, H tetrahydroisoquinolina); 3,85 (m, 1H, H alifático, H tetrahydroisoquinolina); 3,7 (m, 2H, H alifáticos, CH₂CH₂OH); 3,75 (2s, 3H); 3,5-3,2 (m, 2H, H alifáticos, CH₂CH₂OH); 3,0-2,4 (m, 2H, H alifático, H tetrahydroisoquinolina); 2,4-2,3 (4s, 3H, CH₃-pirrol); 1,5, 0,95, 0,75 (4 d, 3H, CH₃-THIQ); 0,85 (ancho s, 9H, Si(CH₃)₂(CH(CH₃)₂); 0,15 (m, 6H, Si(CH₃)₂(CH(CH₃)₂))
IR: v: -OH: 3346 cm⁻¹ ácido carboxílico; v: >C=O: 1621 cm⁻¹

10 **Etapa C: 1-(2-hidroxietyl)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

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

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

15 % C = 68,23:68,12; % H = 5,57:5,29; % N = 11,05:10,79

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₃₆H₃₆N₅O₆

[M+H]⁺ calculado: 634,2662

[M+H]⁺ medido: 634,2660

20 **Ejemplo 24: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

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

25 *Masa de alta resolución (ESI+):*

Fórmula molecular: C₃₉H₄₂N₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 675,3289

[M+H]⁺ medido: 675,3287

30 **Ejemplo 25: 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**

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

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

35 **Ejemplo 26: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-2-metil-1-[2-(metilamino)etyl]-5-(6-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

Se procede de acuerdo con las Etapas A, B y C del procedimiento del Ejemplo 30 sustituyendo la azida de sodio utilizada en la Etapa B por metilamina. Después de purificación en gel de sílice (gradiente CH₂Cl₂/MeOH/NH₃), el derivado obtenido 0,3 g (0,46 mmol) se solubiliza en 5 ml de metanol anhidro y se añaden, gota a gota, 0,464 ml (0,47 mmol) de una solución de éter clorhídrico 1M. El conjunto se agita durante 40 0,5 h a temperatura ambiente. El precipitado así obtenido se filtra y se seca, y después se solubiliza en una mezcla de CH₃CN/H₂O antes de liofilizarlo a baja temperatura. Se obtiene el producto previsto en forma de un sólido.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

45 % C = 65,05:64,64; % H = 5,75:5,43; % N = 12,3:12,3; % Cl- = 5,19:5,39

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₃₇H₃₈N₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 647,2903

[M+H]⁺ medido: 647,2922

50 **Ejemplo 27: Clorhidrato de 1-[2-(dimetilamino)etyl]-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

Se procede de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 sustituyendo la metilamina en la Etapa B por dimetilamina.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

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

5 *Masa de alta resolución (ESI+):*

Fórmula molecular: C₃₆H₄₀N₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 661,3060

[M+H]⁺ medido: 661,3045

10 **Ejemplo 28: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(piridin-4il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

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

15 *Masa de alta resolución (ESI+):*

Fórmula molecular: C₃₅H₃₂ClN₄O₃

[M+H]⁺ calculado: 591,2157

[M+H]⁺ medido: 591,2178

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

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

A una solución de 4,9 g del compuesto de la Preparación 1 en una mezcla de 40 ml de dimetilformamida y 40 ml de tetrahidrofurano se le añaden 2,73 g (1,1 equivalentes) de (3S)-3-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 7,95 ml de diisopropiltilamina y 9,84 g (1,7 equivalentes) de HATU. Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se seca, se recoge en acetato de etilo y después se lava con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% y agua. Las fases acuosas reunidas se extraen con acetato de etilo. Las fases orgánicas así obtenidas se reúnen, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y etanol como eluyentes para obtener el compuesto indicado en el título.

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

IR: ν -OH: 3388 cm⁻¹, ν >C=O: 1693 cm⁻¹ (éster conjugado), ν >C=O: 1620 cm⁻¹ (amida).

35 *Etapa B: 5-(5-cloro-2-[[3(S)-3-[[2-(morfolin-4-il)etoxi]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo*

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

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

IR: ν >C=O: 1694 cm⁻¹ (éster conjugado), ν >C=O: 1629 cm⁻¹ (amida).

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

5 A una solución de 1,46 g del compuesto de la etapa precedente en 5 ml de dioxano se le añaden 5 ml de una disolución acuosa de LiOH 1M. El conjunto se calienta a 100°C en un aparato de microondas (100 W) durante 2 h. El medio de reacción se vierte sobre agua y después se extrae con éter etílico. La fase eterificada se extrae de nuevo con 10 ml de agua. Las fases acuosas se acidifican a pH 5-6 con adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y después se extraen 2 veces con diclorometano. La fase en el diclorometano se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra en seco. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un merengue.

10 RMN ¹H: δ (500 MHz; dmsó-d₆; 300K): 11,4 (s ancho, 1H, CO₂H), 7,6-7,3 (m, 3H, Cl-Ph); 7,2-6,8 (m, 4H, Ar(THIQ)); 6,5-6,2 (4s anchos, 1H, pirrol); 5,25-3,75 (m, 2H, NCH₂ THIQ); 5,05-3,7 (3m, 1H, NCH THIQ); 3,5-3,2 (3s, 3H, N-CH₃); 3,6-2,7 (m, 8H, OCH₂ morfolinoetoximetilo); 2,5-2,2 (m, 6H, NCH₂ morfolinoetoximetilo); 3,0-2,0 (m, 2H, THIQ), 2,5-2,0 (3s, 3H, CH₃ pirrol).
IR: ν -OH: 3300-2200 cm⁻¹, ν >C=O: 1697-1662 cm⁻¹ (banda desdoblada, ácido carboxílico), ν >C=O: 1628 cm⁻¹ (amida).

15 **Etapa D:** *N*-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-5-(5-cloro-2-[[3S]-3-[[2-(morfolin-4-il)etoxi]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

20 El ácido obtenido en la Etapa C (1,48 g) se suspende en 15 ml de 1,2-dicloroetano. Luego se le añaden 1,1 equivalentes de 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina. Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, se añaden 15 ml de tolueno y 1,05 equivalentes del compuesto de la Preparación 2". El medio de reacción se calienta durante 14 h a 110°C y después se seca. El producto bruto así obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y etanol como eluyentes para obtener el producto previsto.

25 RMN ¹H: δ (500 MHz; dmsó-d₆; 300K): 7,55-7,25 (m, 3H, Cl-Ph); 7,25-6,6 (m, 9H, Ar(THIQ)+fenil); 6,8-6,5 (m, 2H, fenoxi); 7,0-6,6 (m, 2H, fenoxi); 5,7-5,05 (4s anchos, 1H, pirrol); 5,2-3,6 (8d, 2H, THIQ); 5,05-3,6 (4m, 1H, NCH THIQ), 3,6-2,9 (m, 8H, alifáticos morfolinoetoximetilo); 3,4-3,2 (3s anchos, 3H, N-CH₃); 3,0-2,1 (m, 2H, THIQ), 2,35 (m, 2H, NCH₂ morfolinoetoximetilo); 2,4-2,2 (m, 4H, NCH₂ morfolina); 2,4-2,15 (3s anchos, 3H, CH₃ pirrol); 0,8 (2s anchos, 9H, SiC(CH₃)₃); 0,1 (4s, 6 H, SiCH₃).
IR: ν >C=O: 1635-1595 cm⁻¹ (banda desdoblada), ν Si-O: 1117 cm⁻¹, ν Si-C: 837 cm⁻¹.

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

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

40 **Microanálisis elemental: (% medido (teórico))**
% C = 66,4 (66,75); % H = 5,98 (5,87); % N = 7,38 (7,41); % Cl = 9,42 (9,38); % Cl = 4,57 (4,69)

Ejemplo 30: Clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5(6-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

45 **Etapa A:** 2-{3-[[4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil](1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil]-2-metil-5-(6-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-1-il}etilmetanosulfonato

50 Una solución de 4,65 g del compuesto obtenido en la Etapa B del Ejemplo 23 (6,22 mmol) en 100 ml de THF anhidro se dispone a 0°C. Luego se añaden sucesivamente 3,5 ml (12,44 mmol) de trietilamina, después, gota a gota, 0,722 ml de cloruro de metano sulfónico (9,33 mmol) en solución en 20 ml de THF. A continuación, el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 2 h. El medio de reacción se hidroliza por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después se extrae 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se agrupan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran en seco. Se obtiene el compuesto previsto en forma de un sólido vítreo.

5 RMN ¹H: δ (500 MHz; dmsO-d6; 300K): 7,7-7,45 (s, 1H, H pirazol); 7,1-6,9 (s, 1H, H pirazol); 7,2-6,4 (m, 8H, H aromáticos); 6,95-6,65 (m, 2H, H aromáticos); 6,1 (m, 2H, OCH₂O); 5,2, 4,6 (4s, H, H-pirrol (presencia de confórmers)); 4,9, 4,6, 3,9, 3,8 (m, 1H), 5,05-3,75 (m, 1H, H alifático, H tetrahidroisoquinolina); 4,3-4,05 (m, 2H, H alifáticos, CH₂CH₂OSO₂CH₃); 4,2-3,95 (m, 2H, H alifáticos, CH₂CH₂OSO₂CH₃); 3,75-2,7 (2s, 3H, CH₃-pirazol); 3,0 (varios s, 3H, CH₂OSO₂CH₃); 3,05-2,5 (varios m, 2H, H alifáticos, H tetrahidroisoquinolina); 2,45-2,3 (varios s, 3H, CH₃-pirrol); 1,05, 0,75 (varios d, 3H, CH₃-tetraisoquinolina); 0,9 (varios s, 9H, Si(CH₃)₂(CH(CH₃)₂)); 0,1 (m, 6H, Si(CH₃)₂(CH(CH₃)₂)).
IR: v: >C=O: 1626 cm⁻¹, v: -SO₂: 1349 y 1172 cm⁻¹.

10 *Etapa B: 1-(2-azidoetil)-N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-2-metil-5-(6-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida*

15 A una solución de 2 g (2,42 mmol) del compuesto de la Etapa A en 20 ml de DMF anhidra se le añaden 0,472 g (7,26 mmol) de azida de sodio. El conjunto se agita a 65°C durante 4h30. El medio de reacción se vierte en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después se extrae 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se agrupan y se lavan con una disolución acuosa saturada de LiCl, se secan sobre MgSO₄ y se concentran en seco. Después de purificación en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol con contenido en amoníaco como eluyentes se obtiene el producto previsto en forma de una espuma.

20 RMN ¹H: δ (500 MHz; dmsO-d6; 300K): 7,65-7,45 (varios s, 1H, H pirazol); 7,1-6,9 (varios s, 1H, H pirazol); 7,3-6,4 (varios m, 6H, H aromáticos); 7,1-6,9 (varios s, 1H, H aromáticos); 6,8, 6,5 (2m, 2H, H aromáticos); 6,1 (varios s, 2H, OCH₂O); 5,25- 4,65 (varios s, 1H, H-pirrol (presencia de confórmers)); 4,9, 4,6,3,8 (varios m, 1H); 5,05-3,7 (varios m, 4H, H alifáticos, H-THIQ + CH₂CH₂N₃); 3,7 (varios s, 3H, H CH₃-pirazol); 3,5-3,25 (m, 2H, CH₂CH₂N₃); 3,1-2,4 (varios m, 3H, CH₃-pirrol); 2,45-2,3 (varios s, 3H, CH₃-pirrol); 1,0-0,75 (varios d, 3H, CH₃-THIQ); 0,9 (varios s, 9H, Si(CH₃)₂(CH(CH₃)₂)); 0,1 (varios s, 6H, Si(CH₃)₂(CH(CH₃)₂)).
IR: v: -N=N=N: 2100 cm⁻¹, v: >C=O: 1630 cm⁻¹, v: -Si-O-: 1035 cm⁻¹.

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

30 A una solución de 1,12 g del compuesto obtenido en la Etapa B (14,49 mmol) en 5 ml de metanol se le añaden, gota a gota, 7,24 ml de una solución metanólica 1M de hidróxido de potasio (72,45 mmol). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 3h. A continuación, el medio de reacción se concentra en seco, se recoge con diclorometano, se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después se extrae 2 veces con diclorometano. Después, las fases orgánicas se agrupan, se lavan con agua, se secan sobre MgSO₄ y se concentran en seco. Se obtiene el producto previsto en forma de una espuma, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

35 RMN ¹H: δ (500 MHz; dmsO-d6; 300K): 9,60 ((s, 1H, CH₂CH₂OH); 7,65-7,45 (varios s, 1H, H pirazol); 7,1-6,9 (varios s, 1H, H pirazol); 7,3-6,4 (varios m, 6H, H aromáticos); 7,1-6,9 (varios s, 1H, H aromáticos); 6,8, 6,5 (2m, 2H, H aromáticos); 6,15 (varios s, 2H, OCH₂O) 5,35- 4,8 (varios s, 1H, H-pirrol (presencia de confórmers)); 4,9, 4,6, 3,8 (varios m, 1H, H alifático, H tetrahidroisoquinolina); 3,7 (varios s, 3H, H CH₃-pirazol); 3,5-3,25 (m, 2H, CH₂CH₂N₃); 3,1-2,4 (varios m, 3H, CH₃-pirrol); 2,45-2,3 (varios s, 3H, H THIQ); 2,45-2,3 (varios s, 3H, CH₃-pirrol); 1,0-0,75 (varios d, 3H, CH₃-THIQ).
IR: v: -OH: 3171 cm⁻¹, v: -N=N=N: 2100 cm⁻¹, v: >C=O: 1617 cm⁻¹.

40 *Etapa D: Clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida*

45 A una solución de 1,27 g del compuesto obtenido en la etapa precedente (1,93 mmol) en 15 ml de etanol anhidro se le añaden 0,154 g de Pd/C 10%. El conjunto se desgasifica durante 0,5 h. A continuación se agita durante 12 h a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno (1,5 bar). A continuación, el medio de reacción se filtra y después se concentra en seco. Después de purificación por cromatografía en gel de sílice (gradiente CH₂Cl₂/MeOH/NH₃) se obtiene un residuo oleoso. Este último se disuelve en 10 ml de etanol anhidro y después se salifica por adición de dos equivalentes molares de una disolución etanólica de HCl 1N. A continuación, el producto se seca antes de solubilizarlo en la cantidad mínima de una mezcla de agua y acetonitrilo. Después de una etapa de liofilización a baja temperatura, se obtiene el producto previsto en forma de un sólido.

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

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

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₃₆H₃₆N₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 633,2820

55 [M+H]⁺ medido: 633,2808

Ejemplo 31: N-(4-hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida*Microanálisis elemental (% teórico:medido)*

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

- 5 *Masa de alta resolución (ESI+):*
 Fórmula molecular: C₃₅H₃₆N₅O₄
 [M+H]⁺ calculado: 590,2762
 [M+H]⁺ medido: 590,2778

10 **Ejemplo 32: (ejemplo de referencia) (4-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-3-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}bencil)carbamato de fenilo***Etapa A: N-(4-benciloxifenil)-N,1,2-trimetilpirrol-3-carboxamida*

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

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

- 15 El compuesto de la Preparación II (1,5 g; 2,96 mmol) y el compuesto de la Etapa A (1,16 g; 3,44 mmol) se disuelven en dimetilacetamida (25 ml), después burbujea nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. Después se añaden acetato de potasio (0,586 g; 5,92 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,2 g; 0,295 mmol) a la mezcla, que a continuación se calienta a 100°C y, después de 20 minutos de agitación, se añade agua (10 µl). La agitación a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno continúa durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y después se evapora hasta un volumen de 15 ml.
- 20 La mezcla resultante se filtra mediante una columna corta de Celite y después se purifica mediante CLHP preparativa utilizando agua-TFA y acetonitrilo como eluyentes. El pH de las fracciones apropiadas se ajusta a 7 con NaHCO₃ y el acetonitrilo se evapora después bajo presión reducida. El residuo acuoso se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora en seco para obtener el compuesto indicado en el título.
- 25

Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica: C₄₀H₄₁N₅O₄
 [M+H]⁺ calculado: 713,3705
 [M+H]⁺ medido: 713,3709

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

- El compuesto de la etapa precedente (1,18 g, 1,66 mmol) se disuelve/suspende en HCl 4M en dioxano (20 ml). La mezcla heterogénea se deja abajo agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se evapora en seco para obtener 1,19 g del compuesto indicado en el título, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.
- 35

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

El compuesto indicado en el título se obtiene a partir del compuesto de la etapa precedente de acuerdo con el procedimiento de la Etapa D del Ejemplo 45.

- 40 *Microanálisis elemental: (% medido (teórico))*
 % C = 72,83 (72,88); % H = 6,01 (5,96); % N = 8,02 (8,72)

- Masa de alta resolución (ESI+):*
 Fórmula molecular: C₃₉H₃₈N₄O₅
 [M+H]⁺ calculado: 643,2922
 [M+H]⁺ medido: 643,2916
- 45

Ejemplo 33: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N-(4-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida*Microanálisis elemental: (% medido (teórico))*

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

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

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

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

5 **Ejemplo 35:** (ejemplo de referencia) **N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(2-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-4-[[fenoxiacetil]amino]-metil]fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida**

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

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

10 % C = 72,53 (73,15); % H = 5,76 (6,14); % N = 8,31 (8,53)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₀H₄₀N₄O₅

[M+H]⁺ calculado: 657,3079

[M+H]⁺ medido: 657,3061

15 **Ejemplo 36:** (ejemplo de referencia) **5-(4-[[etilcarbamoil]amino]metil)-2-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32 utilizando en la Etapa D isocianato de etilo como agente acilante.

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

20 % C = 70,88 (70,8); % H = 6,02 (6,62); % N = 11,17 (11,8)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₃₅H₃₉N₅O₄

[M+H]⁺ calculado: 594,3100

[M+H]⁺ medido: 594,3083

25 **Ejemplo 37:** (ejemplo de referencia) **5-(4-[[bencilcarbamoil]amino]metil)-2-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32 utilizando en la Etapa D isocianato de bencilo como agente acilante.

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

30 % C = 73,21 (73,26); % H = 5,98 (6,3); % N = 10,23 (10,68)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₀H₄₁N₅O₄

[M+H]⁺ calculado: 656,3239

[M+H]⁺ medido: 656,3256

35 **Ejemplo 38:** **5-(5-cloro-2-[[{(3S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

% C = 70,97 (71,34); % H = 5,2 (5,32); % N = 6,96 (6,93)

40 **Ejemplo 39:** **N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

% C = 69,81 (69,64); % H = 5,6 (5,51); % N = 11,55 (11,6)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₃₅H₃₄N₅O₅

45 [M+H]⁺ calculado: 604,2554

[M+H]⁺ medido: 604,2565

Ejemplo 40: (ejemplo de referencia) **(3-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-4-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin(1H)-il]carbonil}bencil]carbamoato de fenilo**

Etapas A: N-(4-benciloxifenil)-N,1,2-trimetilpirrol-3-carboxamida

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

Etapas B: Clorhidrato de 5-[5-(aminometil)-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

- 5 El compuesto de la Preparación III (1,84 g; 3,99 mmol) y el compuesto de la Etapa A (1,60 g; 4,48 mmol) se disuelven en dimetilacetamida (20 ml), después se burbujea nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. Luego se añaden acetato de potasio (0,78 g; 7,48 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,28 g; 0,4 mmol) a la mezcla, que a continuación se calienta a 105°C y, después de 10 minutos de agitación, se añade agua (11 µl). La agitación a 105°C bajo una atmósfera de nitrógeno continúa durante otras 6 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtra mediante una columna corta de Celite y después se purifica mediante CLHP preparativa utilizando agua-TFA y acetonitrilo como eluyentes. El pH de las fracciones apropiadas se ajusta a 7 con NaHCO₃ y después se evapora el acetonitrilo bajo presión reducida. El sólido precipitado se retira por filtración y después se seca (5 mbar, 45°C, 16 horas) para formar
- 10 [3-(4-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-4-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]bencil]carbamato de *tert*-butilo, que se disuelve/suspende en HCl 4M en dioxano (35 ml). La mezcla heterogénea se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se evapora en seco para obtener el compuesto indicado en el título, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

Masa de alta resolución (ESI+):

- 20 Fórmula empírica: C₃₉H₄₀N₄O₃
 [M+H]⁺ calculado: 613,3180
 [M+H]⁺ medido: 613,3194
 IR: v: N-H+: 2854 cm⁻¹; >C=O: 1621 cm⁻¹; C-O-C: 1234, 1120, 1011 cm⁻¹.

Etapas C: (3-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-4-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]bencil]carbamato de fenilo

- 25 El compuesto indicado en el título se obtiene a partir del compuesto de la etapa precedente de acuerdo con el procedimiento de la Etapa D del Ejemplo 45.

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

% C = 73,2 (72,88); % H = 5,83 (5,96); % N = 8,13 (8,72)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 30 Fórmula molecular: C₃₉H₃₈N₄O₅
 [M+H]⁺ calculado: 643,2922
 [M+H]⁺ medido: 643,2902

Ejemplo 41: N-(3-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-3(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

- 35 **Microanálisis elemental: (% medido (teórico))**
 % C = 71,44 (71,95); % H = 4,95 (5,22); % N = 6,8 (6,8)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 40 Fórmula molecular: C₃₇H₃₃FN₃O₅
 [M+H]⁺ calculado: 618,2399
 [M+H]⁺ medido: 618,2392

Ejemplo 42: N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[(3R)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**Microanálisis elemental: (% medido (teórico))**

% C = 71,32 (71,65); % H = 5,17 (5,4); % N = 10,67 (10,71)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 45 Fórmula molecular: C₃₉H₃₆N₅O₅
 [M+H]⁺ calculado: 654,2711
 [M+H]⁺ medido: 654,2710

Ejemplo 43: N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[(3R)-3-metil-5-(6-[(3R)-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida**Microanálisis elemental: (% medido (teórico))**

% C = 73,9 (74,11); % H = 5,16 (5,55); % N = 6,81 (7,01)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₃₇H₃₄N₃O₅

[M+H]⁺ calculado: 600,2493

[M+H]⁺ medido: 600,2495

5

Ejemplo 44: 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

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

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

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₃H₄₂N₆O₆

[M+H]⁺ calculado: 739,3239

[M+H]⁺ medido: 739,3246

15

Ejemplo 45: (ejemplo de referencia) [2-(3-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-4-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]etil]carbamato de fenilo

Etapa A: N-(4-benciloxifenil)-N,1,2-trimetilpirrol-3-carboxamida

20 A una suspensión de ácido 1,2-dimetilpirrol-3-carboxílico (2,085 g; 15 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml) se le añade 1a1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (2,37 ml; 17,9 mmol) y la solución formada se agita durante 1 hora. A esta solución se le añade gota a gota una solución helada de 4-benciloxi-N-metilaniлина (3,73 g; 15 mmol) y N-etil-N-isopropil-propano-2-amina (7,75 ml; 45 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluye con diclorometano (250 ml) y se lava con agua (2 x 30 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El producto bruto se tritura con éter dietílico y el sólido formado se filtra para obtener el compuesto indicado en el título.

25 IR: v: >C=O: 1616 cm⁻¹; amida: 1508 cm⁻¹; C-O-C: 1230, 1172, 1009 cm⁻¹.

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

30 El compuesto de la Preparación I (0,869 g; 1,67 mmol) y el compuesto de la Etapa A (0,558 g; 1,67 mmol) se disuelven en dimetilacetamida (8 ml), después se burnieja nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. Luego se añaden acetato de potasio (0,33 g; 3,34 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,117 g; 0,167 mmol) a la mezcla, que a continuación se calienta a 140°C y, después de 10 minutos de agitación, se añade agua (80 µl). La agitación a 140°C bajo atmósfera de nitrógeno continúa durante otras 16 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y después se evapora. El residuo se divide entre diclorometano (100 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lava con agua (20 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El residuo se purifica mediante CLHP preparativa utilizando agua-TFA y acetonitrilo como eluyentes. El pH de las fracciones se ajusta a 12 con una disolución acuosa de NaOH y después el acetonitrilo se evapora bajo presión reducida. El residuo acuoso se extrae con diclorometano (2 x 100 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora en seco para obtener el compuesto indicado en el título.

40 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₅H₅₀N₄O₅

[M+H]⁺ calculado: 727,3861

[M+H]⁺ medido: 727,3852

IR: v: >C=O: 1705, 1618 cm⁻¹; amida: 1509 cm⁻¹; C-O-C: 1242, 1166, 1012 cm⁻¹.

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

El compuesto de la Etapa B (0,35 g; 0,48 mmol) se disuelve/suspende en HCl 4M en dioxano (3 ml). La mezcla heterogénea se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y des pues se evapora en seco para obtener el compuesto indicado en el título, que se utiliza en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

50 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₀H₄₂N₄O₃

[M+H]⁺ calculado: 627,3337

[M+H]⁺ medido: 627,3309

IR: v: C-H: 2931 cm⁻¹; >C=O: 1608 cm⁻¹; amida: 1508 cm⁻¹; C-O-C: 1233, 1012 cm⁻¹.

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

- 5 El compuesto de la Etapa C (0,10 g; 0,15 mmol) se disuelve en diclorometano. Después se añaden carbonocloridato de fenilo (0,027 g; 0,17 mmol) y diisopropiletilamina (0,097 g, 0,75 mmol). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de diluirlo en diclorometano (100 ml), la fase orgánica se lava con agua (20 ml), se evapora y se concentra. El residuo se disuelve en etanol y se añade un catalizador de Pd/C (10 mg). El medio de reacción se hidrogena a presión atmosférica y a temperatura ambiente. Una vez que la reacción ha finalizado, el catalizador se elimina por filtración, el filtrado se concentra y el producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener el producto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

% C = 72,36 (73,15); % H = 6,15 (6,14); % N = 8,14 (8,53)

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

Fórmula molecular: C₄₀H₄₀N₄O₅

[M+H]⁺ calculado: 657,3077

[M+H]⁺ medido: 657,3062

- 20 **Ejemplo 46:** (ejemplo de referencia) **N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-[2-fenoxiacetil]amino)etil-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45 utilizando en la Etapa D cloruro de 2-fenoxiacetilo como agente acilante.

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

% C = 72,74 (73,41); % H = 6,38 (6,31); % N = 7,65 (8,35)

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

Fórmula molecular: C₄₁H₄₂N₄O₅

[M+H]⁺ calculado: 671,3235

[M+H]⁺ medido: 671,3226

- 30 **Ejemplo 47:** **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)-pirrol-3-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

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

Ejemplo 48: **N-(4-hidroxifenil)-N-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-5-(6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

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

% C = 68,07 (68,45); % H = 5 (5,27); % N = 10,74 (11,09)

Ejemplo 49: **Diclorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-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 **Etapa A:** **N-(4-[(terc-butil(dimetil)silil)oxi]fenil)-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**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 11 y (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (véase la Preparación 3') en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 11" en la Etapa C.

- 45 **Etapa B:** **Diclorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-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**

A una solución de 0,21 g (0,2 mmol) del compuesto de la Etapa A en 3 ml de ácido acético se le añaden 85 mg de cianoborohidruro de sodio (5 equivalentes). El medio de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente y después durante una noche a 50°C. A continuación se añaden 2,6 equivalentes de cianoborohidruro de sodio y el medio de reacción se calienta a 50°C durante 3 h. La operación se repite una segunda vez (adición de 2,6 equivalentes de cianoborohidruro de sodio y después calentamiento a 50°C durante 3 h). Después de la coevaporación del ácido acético en presencia de tolueno, el residuo se recoge en 3 ml de metanol. El pH de la solución se ajusta a 12 con una solución metanólica de potasa 1M. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte sobre una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica resultante se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/etanol/amoníaco 94/6/ 0,6) y después en columna RP18 Lichroprep (agua/acetoneitrilo/ácido trifluoroacético). Después de evaporación del acetoneitrilo, el producto se neutraliza con bicarbonato de sodio. A continuación se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se solubiliza en acetoneitrilo y se salifica con una disolución acuosa de HCl 1M. Después de liofilización, se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₃H₄₄N₆O₆

[M+H]⁺ calculado: 741,3395

[M+H]⁺ medido: 741,3400

Ejemplo 50: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-N-(2-metoxiprimidin-5-il)-1,2-dimetil-5-(6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2-(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₀H₄₀N₆O₇

[M+H]⁺ calculado: 717,3031

[M+H]⁺ medido: 717,3031

Ejemplo 51: (ejemplo de referencia) 5-(5-[(bencilcarbamoyl)amino]metil)-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 40 utilizando en la Etapa C isocianato de bencilo como agente acilante.

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

% C = 73,39 (73,26); % H = 6,16 (6,3); % N = 10,08 (10,68)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₀H₄₁N₅O₄

[M+H]⁺ calculado: 656,3239

[M+H]⁺ medido: 656,3226

Ejemplo 52: (ejemplo de referencia) 5-(5-[(etilcarbamoyl)amino]metil)-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 40 utilizando en la Etapa C isocianato de etilo como agente acilante.

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

% C = 71,4 (70,8); % H = 6,41 (6,62); % N = 11,24 (11,8)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₃₅H₃₉N₅O₄

[M+H]⁺ calculado: 594,3082

[M+H]⁺ medido: 594,3069

Ejemplo 53: (ejemplo de referencia) N-(4-hidroxifenil)-N-1,2-trimetil-5-(2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-carbonil)-5-[(fenoxiacetil)amino]-metil]fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 40 utilizando en la Etapa C cloruro de 2-fenoxiacetilo como agente acilante.

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

% C = 72,32 (73,15); % H = 6,21 (6,14); % N = 7,84 (8,53)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₀H₄₀N₄O₅

[M+H]⁺ calculado: 657,3079

[M+H]⁺ medido: 657,3105

- 5 **Ejemplo 54:** (ejemplo de referencia) **N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(2-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-[[fenoxiacetil]amino]metil}-fenil)-N-(1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

% C = 73,87 (73,04); % H = 5,47 (5,74); % N = 10,26 (10,87)

- 10 **Ejemplo 55:** (ejemplo de referencia) **5-(5-[2-[[2-(4-fluorofenil)etil]sulfonil]-amino]etil)-2-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45 utilizando en la Etapa D cloruro de 2-(4-fluorofenil)etanosulfonilo como agente acilante.

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

- 15 % C = 67,42 (68,12); % H = 5,76 (6); % N = 7,27 (7,75); S = 3,68 (4,44)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₁H₄₃FN₄O₅S

[M+H]⁺ calculado: 723,3018

[M+H]⁺ medido: 723,3011

- 20 **Ejemplo 56:** (ejemplo de referencia) **5-(5-[2-[[bencilcarbamoil]amino]etil)-2-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45 utilizando en la Etapa D isocianato de bencilo como agente acilante.

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

- 25 % C = 71,14 (73,52); % H = 6,47 (6,47); % N = 9,42 (10,46)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₁H₄₃N₅O₄

[M+H]⁺ calculado: 670,3395

[M+H]⁺ medido: 670,3390

- 30 **Ejemplo 57:** (ejemplo de referencia) **N-(4-Hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(2-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-2[[fenilacetil]amino]etil}-fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45 utilizando en la Etapa D cloruro de fenilacetilo como agente acilante.

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

- 35 % C = 75,46 (75,21); % H = 6,11 (6,46); % N = 8,31 (8,56)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₁H₄₂N₄O₄

[M+H]⁺ calculado: 655,3286

[M+H]⁺ medido: 655,3285

- 40 **Ejemplo 58:** (ejemplo de referencia) **N-4-(hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(2-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-[2-[[fenilcarbamoil]amino]-etil]fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45 utilizando en la Etapa D isocianato de fenilo como agente acilante.

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

- 45 % C = 71,25 (73,26); % H = 6,12 (6,3); % N = 9,61 (10,68)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₀H₄₁N₅O₄

[M+H]⁺ calculado: 656,3239

[M+H]⁺ medido: 656,3226

Ejemplo 59: (ejemplo de referencia) **5-(4-[[[(2-(4-fluorofenil)etil]sulfonyl)amino]-metil]-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32 utilizando en la Etapa D cloruro de 2-(4-fluorofenil)etanosulfonylo como agente de sulfonación.

- 5 *Microanálisis elemental: (% medido (teórico))*
 % H = 5,19 (5,83); % N = 7,28 (7,9); S = 4,45 (4,52); % C = 66,17 (67,78)
Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula molecular: C₄₀H₄₁FN₄O₅S
 [M+H]⁺ calculado: 709,2866
 10 [M+H]⁺ medido: 709,2866

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

- 15 Se utiliza el procedimiento del Ejemplo 29 sustituyendo por un lado el bromhidrato de 4-(2-bromoetil)morfolina utilizado en la Etapa B por clorhidrato de 2-cloroetildimetilamina, y añadiendo por otro lado una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio.

Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula molecular: C₄₀H₄₁ClN₄O₄
 [M+H]⁺ calculado: 677,2890
 [M+H]⁺ medido: 677,2887

- 20 **Ejemplo 61: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

- Masa de alta resolución (ESI+):*
 Fórmula molecular: C₃₆H₃₂N₄O₅
 [M+H]⁺ calculado: 601,2445
 25 [M+H]⁺ medido: 601,2424

Ejemplo 62: 5-(5-fluor-4-metoxi-2-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

- Microanálisis elemental: (% medido (teórico))*
 % C = 68,99 (69,18); % H = 5,89 (5,64); % N = 11,35 (11,52)
 30 *Masa de alta resolución (ESI+):*
 Fórmula molecular: C₃₅H₃₄FN₅O₄
 [M+H]⁺ calculado: 608,2668
 [M+H]⁺ medido: 608,2640

- 35 **Ejemplo 63: 5-(5-cloro-2-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

- Microanálisis elemental: (% medido (teórico))*
 % C = 70,48 (70,85); % H = 5,67 (5,32); % N = 11,2 (10,87)
 40 *Masa de alta resolución (ESI+):*
 Fórmula molecular: C₃₈H₃₄ClN₅O₃
 [M+H]⁺ calculado: 666,2242
 [M+H]⁺ medido: 666,2235

Ejemplo 64: (ejemplo de referencia) **Clorhidrato de N,1,2-trimetil-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**

- 45 *Masa de alta resolución (ESI+):*
 Fórmula molecular: C₃₈H₄₀N₆O₅
 [M+H]⁺ calculado: 661,3133
 [M+H]⁺ medido: 661,3125

- 50 **Ejemplo 65: Clorhidrato de 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)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida**

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₃H₄₂N₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 723,3289

[M+H]⁺ medido: 723,3287

- 5 **Ejemplo 66:** (ejemplo de referencia) **4-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-3-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}bencil]carbamato de 4-metilfenilo**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32 utilizando en la Etapa D 4-metilfenil-carbonocloridato como agente acilante.

Masa de alta resolución (ESI+):

- 10 Fórmula molecular: C₄₀H₄₀N₄O₅

[M+H]⁺ calculado: 657,3079

[M+H]⁺ medido: 657,3076

Ejemplo 67: 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

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

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

Ejemplo 68: 5-(5-fluor-4-hidroxi-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

- 20 Una solución de tribromoborano 1N (1,3 equivalentes) en diclorometano se vierte rápidamente a temperatura ambiente sobre una solución del compuesto del Ejemplo 62 en diclorometano. Esta operación se repite 2 veces para terminar la reacción en 5 h. El medio de reacción se vierte sobre etanol anhidro a 5°C. Después de 10 minutos de agitación, se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrae con diclorometano, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra en seco. El producto bruto obtenido se purifica por CLHP preparativa utilizando agua, TFA y acetonitrilo como eluyentes. El pH de las fracciones apropiadas se ajusta a 25 12 con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después el acetonitrilo se evapora bajo presión reducida. El residuo acuoso se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora en seco para obtener el compuesto indicado en el título.

Masa de alta resolución (ESI+):

- 30 Fórmula molecular: C₃₄H₃₂FN₅O₄

[M+H]⁺ calculado: 594,2511

[M+H]⁺ medido: 594,2517

Ejemplo 69: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

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

Fórmula molecular: C₄₄H₄₅N₇O₅

[M+H]⁺ calculado: 752,3555

[M+H]⁺ medido: 752,3552

- 40 **Ejemplo 70: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₁H₄₂N₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 699,3289

[M+H]⁺ medido: 699,3293

- 45 **Ejemplo 71: 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-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

Masa de alta resolución (ESI+):

- 50 Fórmula molecular: C₄₂H₄₁ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 723,3289

[M+H]⁺ medido: 723,3287

Ejemplo 72: 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-bencimidazol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental: (% medido (teórico))

5 % C = 68,90 (69,17); % H = 5,32 (5,67); % N = 11,40 (11,52)

Ejemplo 73: Diclorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI⁺):

10 Fórmula molecular: C₄₀H₃₉N₅O₆
[M+H]⁺ calculado: 686,2973
[M+H]⁺ medido: 686,2971

Ejemplo 74: 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

Masa de alta resolución (ESI⁺):

15 Fórmula molecular: C₃₉H₃₈ClN₅O₄
[M+H]⁺ calculado: 676,2685
[M+H]⁺ medido: 676,2684

Ejemplo 75: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental (% teórico:medido)

20 % C = 60,12:59,77; % H = 4,92:4,76; % N = 10,79:10,39; % Cl = 4,55:5,17

Masa de alta resolución (ESI⁺):

25 Fórmula molecular: C₃₉H₃₇F₃N₆O₆
[M+H]⁺ calculado: 743,2799
[M+H]⁺ medido: 742,2802

Ejemplo 76: 2-(difluorometil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 77: N-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 78: 2-(2,2-difluoroetil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 79: N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 80: N-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 81: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1-metil-5-(6-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida

Se procede de acuerdo con el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando en la Etapa A el compuesto de la Preparación 22. Finalmente, el producto obtenido se solubiliza en acetonitrilo y se salifica con una disolución acuosa de HCl 0,1M. Después de una etapa de liofilización, se obtiene el compuesto previsto en forma de un sólido.

45 *Masa de alta resolución (ESI⁺):*

Fórmula molecular: C₄₀ H₄₂ N₆ O₆
[M+H]⁺ calculado: 703,3239
[M+H]⁺ medido: 703,3236

Ejemplo 82: *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-5-(6-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil}1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Se procede de acuerdo con el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando en la Etapa A el compuesto de la Preparación 23.

- 5 *Masa de alta resolución (ESI+):*
 Fórmula molecular: C₃₉ H₄₀ N₆ O₆
 [M+H]⁺ calculado: 689,3082
 [M+H]⁺ medido: 689,3085

10 **Ejemplo 83:** *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 84: 2-(difluorometil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 **Ejemplo 85:** *N*-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 86:** 2-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 87: *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

25 **Ejemplo 88:** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Se procede de acuerdo con el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando las preparaciones adecuadas. Finalmente, el producto obtenido se solubiliza en acetonitrilo y se salifica con una disolución acuosa de HCl 0,1M. Después de una etapa de liofilización, se obtiene el compuesto previsto en forma de un sólido.

- 30 *Microanálisis elemental: (% teórico:medido)*
 % C = 65,97:66,15; % H = 5,78:5,46; % N = 10,26:10,24; % Cl- = 4,33:4,76
Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS):
 Fórmula molecular: C₄₅ H₄₆ N₆ O₇
 [M+H]⁺ calculado: 783,3501
 [M+H]⁺ medido: 783,3502

Ejemplo 89: *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(6-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 90: *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(6-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

40 **Ejemplo 91:** *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-carboxamida

Ejemplo 92: Clorhidrato de 1-etil-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

- 45 Se procede de acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 1, utilizando los compuestos resultantes de las Preparaciones 20 y 3' en la Etapa A y el compuesto resultante de la Preparación 1" en la Etapa C. Por último, el producto obtenido se solubiliza en acetonitrilo y se salifica con una disolución acuosa de HCl 0,1M. Después de una etapa de liofilización, se obtiene el compuesto previsto en forma de un sólido.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 64,99:65,61; % H = 5,86:5,39; % N = 11,37:11,43; % Cl = 4,80:4,42

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₀H₄₂N₆O₆

5 [M+H]⁺ calculado: 703,3239

[M+H]⁺ medido: 703,3236

**Ejemplo 93: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-
{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-
carboxamida**

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

% C = 64,01:64,10; % H = 5,90:5,63; % N = 10,92:10,88; % Cl = 4,61:4,70.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₁ H₄₄ N₆ O₇

15 [M+H]⁺ calculado: 733,3344

[M+H]⁺ medido: 733,3345

**Ejemplo 94: Clorhidrato de 1-(2-fluoroetil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-
{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-
carboxamida**

20 Se procede de acuerdo con el protocolo descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1, utilizando los compuestos resultantes de las Preparaciones 21 y 3' en la Etapa A y el compuesto resultante de la Preparación 1" en la Etapa C. Por último, el producto obtenido se solubiliza en acetonitrilo y se salifica con una disolución acuosa de HCl 0,1M. Después de una etapa de liofilización, se obtiene el compuesto previsto en forma de un sólido.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 63,44:63,25; % H = 5,59:5,09; % N = 11,10:11,02; % Cl = 4,68:4,74

25 *Masa de alta resolución (ESI+):*

Fórmula molecular: C₄₀H₄₁FN₆O₆

[M+H]⁺ calculado: 721,3144

[M+H]⁺ medido: 721,3147

30 **Ejemplo 95: Clorhidrato de 1-(2,2-difluoroetil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-
{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-
carboxamida**

35 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 32 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 1" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y se liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 61,97:61,89; % H = 5,33:5,04; % N = 10,84:10,85; % Cl = 4,57:4,55

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

Fórmula molecular: C₄₀H₄₀F₂N₆O₆

40 [M+H]⁺ calculado: 739,3050

[M+H]⁺ medido: 739,3052

**Ejemplo 96: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-
{[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-
carboxamida**

45 *Etapa A: N-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-2-metil-5-[6-
{[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-1,3-
benzodioxol-5-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-morfolinoetil)pirrol-3-carboxamida*

50 El compuesto obtenido en la Etapa E del Ejemplo 99 se disuelve en 6 ml de tetrahidrofurano. Luego se añade yoduro de sodio (100 mg, 0,67 mmol) seguido de morfolina (0,21 ml, 2,53 mmol) gota a gota. El medio de reacción se calienta a 90°C durante 72 horas en un matraz precintado. Después de enfriar, la solución se evapora en seco y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes. Se obtiene el producto previsto en forma de una espuma.

RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 7,7-7,45 (4 sl, 1 H), 7,2-6,9 (m, 4 H), 7,1-6,4 (m, 2 H), 7,1-6,9 (4 sl, 1 H), 7-6,8 (4 m, 2 H), 6,75/6,48 (d+sl, 2 H), 6,1 (4 sl, 2 H), 5,25-4,7 (4 sl, 1 H), 5,2-3,8 (m, 2 H), 4,9/4,65/3,8 (3 m, 1 H), 3,75 (4 s, 3 H), 3,5 (sl, 4 H), 3-2 (m, 10 H), 2,41/2,3 (2 sl, 3 H), 1,02/0,95/0,78 (3 dl, 3 H), 0,88 (m, 9 H), 0,1 (m, 6 H).

5 IR (ATR) cm⁻¹: 1626 δ >C=O amidas.

Etapa B: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida

10 Se procede de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa D del Ejemplo 1. Por último, el producto obtenido se somete a una etapa de salificación en presencia de HCl en éter. Después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto previsto.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₀ H₄₂ N₆ O₆

[M+H]⁺ calculado: 703,3239

[M+H]⁺ medido: 703,3238

15 **Ejemplo 97: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida**

Se procede de acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 96 sustituyendo el compuesto de la Preparación 1" por el de la Preparación 2".

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

20 % C = 68,61:68,12; % H = 5,89:5,23; % N = 7,62:7,54; % Cl = 4,82:4,66

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

Fórmula molecular: C₄₂ H₄₂ N₄ O₆

[M+H]⁺ calculado: 699,3177

[M+H]⁺ medido: 699,3173

25 **Ejemplo 98: Clorhidrato de 1-[2-(dimetilamino)etil]-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida**

30 Se procede de acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 27 sustituyendo el compuesto de la Preparación 1" por el de la Preparación 2". Por último, el producto obtenido se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto previsto.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 69,30:69,20; % H = 5,96:5,48; % N = 8,08:8,08; % Cl = 5,11:5,03

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

Fórmula molecular: C₄₀ H₄₀ N₄ O₅

35 [M+H]⁺ calculado: 657,3071

[M+H]⁺ medido: 657,3066

Ejemplo 99: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1-[2-[(2-metoxietil)(metil)-amino]etil]-2-metil-5-(6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

40 *Etapa A: 1-(2-benciloxietil)-2-metil-5-[6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]pirrol-3-carboxilato de etilo*

Se procede de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa A del Ejemplo 1 sustituyendo el compuesto de la Preparación 1 por el de la Preparación 19.

45 RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 7,35-6,95 (m, 9 H), 7-6,8 (varios s, 2 H), 6,35-5,85 (varios s, 1 H), 6,15 (varios s, 2 H), 5,15-3,5 (varios m, 4 H), 4,9/4,7/3,95 (varios m, 1 H), 4,4 (m, 2 H), 4,2-3,95 (m, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 3,1-2,35 (varios m, 2 H), 2,5-2,2 (varios s, 3 H), 1,25-1,1 (varios m, 3 H), 1,05-0,7 (varios d, 3 H).

Etapa B: Ácido 1-(2-benciloxietil)-2-metil-5-[6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]pirrol-3-carboxílico

Se procede de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

IR (ATR) cm^{-1} : 3000-2500 v -OH, 1675-1625 v -C=O ácido carboxílico + amida.

Etapa C: 1-(2-benciloietil)-N-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-2-metil-5-[6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)]pirrol-3-carboxamida

Se procede de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

- 5 RMN ^1H (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 7,7-7,5 (varios s, 1 H), 7,35-6,5 (varios m, 11 H), 7,1-6,9 (varios s, 1 H), 6,95-6,5 (varios s, 2 H), 6,8/6,5 (m, 2 H), 6,05 (varios s, 2 H), 5,25-4,7 (varios s, 1 H), 5,1-3,6 (varios m, 4 H), 4,85/4,6/3,75 (varios m, 1 H), 4,3 (m, 2 H), 3,7 (2xs, 3 H), 3,4 (m, 2 H), 3,05-2,4 (varios m, 2 H), 2,4-2,25 (varios s, 3 H), 1,0,75 (varios d, 3 H), 0,9 (varios s, 9 H), 0,1 (varios s, 6 H).
IR (ATR) cm^{-1} : 1629 v >C=O amidas.

- 10 *Etapa D: N-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-[6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)]pirrol-3-carboxamida*

El compuesto de la Etapa precedente se disuelve en 30 ml de metanol en un reactor de hidrogenación. La solución se desgasifica por burbujeo de argón y se añade paladio sobre carbono al 10% (550 mg). Esta suspensión se agita bajo una presión de 1 bar de hidrógeno durante 15 horas y después se filtra a través de Whatman®. El catalizador se lava con metanol y el filtrado se evapora bajo vacío. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes. Se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

- 15 RMN ^1H (500 MHz, piridina- d_5) δ ppm: 7,7-7,4 (4 s, 1 H), 7,3-6,9 (m, 4 H), 7,1-6,8 (4 s, 1 H), 7-6,7 (m, 2 H), 6,9-6,4 (m, 2 H), 6,8-6,4 (4 m, 2 H), 6,1 (m, 2 H), 5,2/5/4,7 (4 s, 1 H), 5,15-3,9 (8 d, 2 H), 4,9-4,8 (m, 1 H), 4,9/4,7/3,85 (3 m, 1 H), 3,9-3,7 (m, 2 H), 3,75 (2 s, 3 H), 3,5-3,2 (m, 2 H), 3-2,4 (m, 2 H), 2,4-2,3 (4 s, 3 H), 1,05/0,95/0,75 (4 d, 3 H), 0,85 (sl, 9 H), 0,15-0 (m, 6 H).
IR (ATR) cm^{-1} : 3346 v -OH alcohol primario, 1621v -C=O amidas.

Etapa E: Metanosulfonato de 2-[3-[[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-(1-metil-1H-pirazol-4-il)]carbamoil]-2-metil-5-[6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]]pirrol-1-il]etilo

- 25 El compuesto de la Etapa precedente (2,37 g, 3,17 mmol) se disuelve en 30 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción se enfría a 0°C y se añaden sucesivamente trietilamina (1,8 ml, 13,9 mmol) y, gota a gota, cloruro de metanosulfonilo (0,40 ml, 5,17 mmol). La reacción se agita durante 2 horas a 0°C. A continuación, el medio de reacción se vierte en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava 3 veces con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y después se evapora en seco. El residuo de evaporación se utiliza en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

- 30 RMN ^1H (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 7,7-7,45 (varios s, 1 H), 7,25-6,4 (m, 8 H), 7,1-6,9 (varios s, 1 H), 6,95-6,65 (varios s, 2 H), 6,1 (varios s, 2 H), 5,2-4,6 (varios s, 1 H), 5,05-3,75 (varios d, 2 H), 4,9/4,6/3,9/3,8 (varios m, 1 H), 4,3-4,05 (m, 2 H), 4,2-3,95 (m, 2 H), 3,75/3,7 (2 s, 3 H), 3,05-2,5 (varios m, 2 H), 3 (varios s, 3 H), 2,45-2,3 (varios s, 3 H), 1,05-0,75 (varios d, 3 H), 0,9 (varios s, 9 H), 0,1 (varios s, 6 H).
IR (ATR) cm^{-1} : 1626 v -C=O, 1349 v -SO₂, 1249 δ -CH₃, 1172 v -SO₂.

Etapa F: N-(4-(terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etil]-2-metil-5-[6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(1-metil,1H-pirazol-4-il)]pirrol-3-carboxamida

El compuesto de la Etapa precedente (1,33 mg, 1,61 mmol) se disuelve en 6 ml de tetrahidrofurano. Luego se añade yoduro de sodio (100 mg, 0,67 mmol) seguido de dimetilamina (0,172 g, 1,932 mmol) gota a gota. El medio de reacción se calienta en un matraz precintado a 60°C durante 36 h. Después de enfriar, se evapora en seco y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano y metanol con contenido en amoníaco como eluyentes. Se obtiene el producto previsto en forma de una espuma.

- 40 RMN ^1H (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 7,7-7,45 (4 sl, 1 H), 7,2-6,9 (m, 4 H), 7,1-6,9 (4 sl, 1 H), 7-6,7 (4 m, 2 H), 7/6,45 (2 m, 2 H), 6,8/6,45 (2 m, 2 H), 6,1 (m, 2 H), 5,22/5,05/4,7 (4 sl, 1 H), 5,2-3,8 (m, 2 H), 4,91/4,65/3,9 (3 m, 1 H), 3,75 (2 sl, 3 H), 3,7 (m, 2 H), 3,2 (sl, 3 H), 3-2 (m, 2 H), 2,7-2 (ml, 6 H), 2,7-2 (m, 3 H), 2,45/2,35 (2 sl, 3 H), 1,05/0,95/0,8 (3 dl, 3 H), 0,9 (m, 9 H), 0,1 (m, 6 H).
IR (ATR) cm^{-1} : 1628 (saliente) δ -C=O amidas.

Etapa G: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1-[2-[2-metoxietil(metil)amino]etil]-2-metil-5-[6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)]pirrol-3-carboxamida

Se procede de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa D del Ejemplo 1. Por último, el producto obtenido se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto previsto.

IR (ATR) cm^{-1} : 2000 a 3500 ν -NH⁺/OH, 1615 ν >C=O amidas, 1237-1161 δ >C-O-C<, 745 ν >CH-Ar.

5 *Masa de alta resolución (ESI⁺):*

Fórmula molecular: C₄₀H₄₄N₆O₆

[M+H]⁺ calculado: 705,3395

[M+H]⁺ medido: 705,3391

10 **Ejemplo 100: Clorhidrato de 5-(5-fluor-4-metoxi-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

Se procede de acuerdo con el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando las preparaciones adecuadas. Por último, el producto obtenido se solubiliza en acetonitrilo y se salifica con una disolución acuosa de HCl 0,1M. Después de una etapa de liofilización, se obtiene el compuesto previsto en forma de un sólido.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

15 % C = 64,23:64,31; % H = 5,80:5,43; % N = 11,52:11,46; % Cl = 4,86:4,95

Masa de alta resolución (ESI⁺):

Fórmula molecular: C₃₉H₄₁FN₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 693,3195

[M+H]⁺ medido: 693,3194

20 **Ejemplo 101: Clorhidrato de 5-(4-fluor-5-metoxi-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 27 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 1" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

25 % C = 64,23:63,12; % H = 5,80:5,20; % N = 11,52:11,38, % Cl = 4,86:5,03

Masa de alta resolución (ESI⁺/HR, ESI⁻/LR):

30 Fórmula molecular: C₃₉H₄₁FN₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 693,3195

[M+H]⁺ medido: 693,3195

35 **Ejemplo 102: Triclorhidrato de 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il]carbonil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida**

Masa de alta resolución (ESI⁺):

Fórmula molecular: C₄₃H₄₄ClN₇O₃

[M+H]⁺ calculado: 742,3267

[M+H]⁺ medido: 742,3268

40 **Ejemplo 103: 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida**

Ejemplo 104: N-(4-dihroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

45 **Ejemplo 105: 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-carboxamida**

Ejemplo 106: 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

Se procede de acuerdo con el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando las preparaciones adecuadas, entendiéndose que la Etapa D no se efectúa. Se obtiene el producto previsto en forma de una base libre.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 70,72:69,77; % H = 5,79:5,96; % N = 11,78:11,43

5 *Masa de alta resolución (ESI+):*

Fórmula molecular: C₄₂H₄₁ClN₆O₃

[M+H]⁺ calculado: 713,3001

[M+H]⁺ medido: 713,2998

10 **Ejemplo 107: 5-(5-cloro-2-[[3S)-(morfolin-4-ilmetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

Ejemplo 108: 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

15 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (véase la Preparación 3') en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 19" en la Etapa C. Por último, el producto obtenido se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico en éter. Después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto previsto.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

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

20 *Masa de alta resolución (ESI+):*

Fórmula molecular: C₄₀H₃₉ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 703,2794

[M+H]⁺ medido: 703,2789

25 **Ejemplo 109: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(6-cianopiridin-2-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 23" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

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

Fórmula molecular: C₄₀H₃₇ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 701,2638

[M+H]⁺ medido: 701,2639

35 **Ejemplo 110: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-cianopiridin-2-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 65,13:65,72; % H = 5,19:4,76; % N = 11,39:12,04; % Cl- = 4,81:4,45

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

40 Fórmula molecular: C₄₀H₃₇ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 701,2638

[M+H]⁺ medido: 701,2643

Ejemplo 111: 5-(5-cloro-2-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-cianopirimidin-2-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

45 **Ejemplo 112: 5-(5-cloro-2-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

Ejemplo 113: 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-bencimidazol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 114: 5-(5-cloro-2-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 115: Diclorhidrato de 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

5 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 7' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 1" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 61,01:60,17; % H = 5,74:5,09; % N = 12,15:12,02; % Cl = 8,78:9,81

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

Fórmula molecular: C₄₁H₄₄ClN₇O₄

[M+H]⁺ calculado: 734,3216

[M+H]⁺ medido: 734,3220

15 **Ejemplo 116: Diclorhidrato de 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-[(9aR)-hexahidropirazino-[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il-metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

20 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 9' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 1" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 61,01:61,90; % H = 5,74:5,65; % N = 12,15:12,14; % Cl = 13,15:11,51

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

Fórmula molecular: C₄₁H₄₄ClN₇O₄

25 [M+H]⁺ calculado: 734,3216

[M+H]⁺ medido: 734,3218

Ejemplo 117: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(fluorometil)-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

30 **Ejemplo 118: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(difluorometil)-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**

Ejemplo 119: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(trifluorometil)-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

Ejemplo 120: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-[(3-cianoazetidín-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

35 **Ejemplo 121: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolín-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-carboxamida**

Ejemplo 122: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolín-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

40 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 28" en la Etapa C.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 68,12:67,94; % H = 5,86:5,77; % N = 11,92:11,65

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

45 Fórmula molecular: C₄₀H₄₁ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 705,2951

[M+H]⁺ medido: 705,2952

Ejemplo 123: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolín-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

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

Ejemplo 125: 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

- 5 **Ejemplo 126:** 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 26" en la Etapa C.

- 10 *Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR):*

Fórmula molecular: C₄₀H₄₁ClN₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 721,2900

[M+H]⁺ medido: 721,2902

- 15 **Ejemplo 127:** 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-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 22" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

- 20

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 63,81:63,63; % H = 5,75:5,74; % N = 10,89:10,71; % Cl = 4,59:4,52

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

Fórmula molecular: C₄₁H₄₃ClN₆O₅

- 25

[M+H]⁺ calculado: 735,3056

[M+H]⁺ medido: 735,3061

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

- 30 **Ejemplo 129:** 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 49 utilizando el Ejemplo 106 como materia prima, entendiéndose que el producto no se somete a la etapa de salificación.

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

% C = 70,53:70,51; % H = 6,06:5,81; % N = 11,75:11,71

Masa de alta resolución (ESI+/-FIA):

Fórmula molecular: C₄₂H₄₃ClN₆O₃

[M+H]⁺ calculado: 715,3158

[M+H]⁺ medido: 715,3159

- 40 **Ejemplo 130:** 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 131: (ejemplo de referencia) 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

- 45 **Ejemplo 132:** 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 133: 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

- Ejemplo 134: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(2-hidroxi pirimidin-5-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 5 Ejemplo 135: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(2-hidroxi pirimidin-5-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 136: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(2-hidroxi pirimidin-5-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 137: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(2-hidroxi fenil)-2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 Ejemplo 138: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(2-hidroxi fenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 139: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxi fenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 15 Ejemplo 140: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxi fenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 141: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxi fenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 142: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-etil-N-(4-hidroxi fenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 20 Ejemplo 143: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-etil-N-(4-hidroxi fenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 144: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-etil-N-(4-hidroxi fenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 25 Ejemplo 145: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-etil-N-(4-hidroxi fenil)-1-(2-metoxietil-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 146: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxi fenil)-1-(2-metoxietil-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 30 Ejemplo 147: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxi fenil)-1-(2-metoxietil-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 148: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-(2-fluoroetil)-N-(4-hidroxi fenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 35 Ejemplo 149: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-(2-fluoroetil)-N-(4-hidroxi fenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 150: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-(2-fluoroetil)-N-(4-hidroxi fenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 40 Ejemplo 151: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-(2,2-difluoroetil)-N-(4-hidroxi fenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 152: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-(2,2-difluoroetil)-N-(4-hidroxi fenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 45 Ejemplo 153: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-(2,2-difluoroetil)-N-(4-hidroxi fenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

- Ejemplo 154: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 5 Ejemplo 155: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b]-piridin-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 156: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirazol[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 Ejemplo 157: 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 158: 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida
- 15 Ejemplo 159: 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 160: 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 161: 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 20 Ejemplo 162: 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 163: 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 25 Ejemplo 164: 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 165: 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil]-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 30 Ejemplo 166: 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil]-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 167: 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil]-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 35 Ejemplo 168: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 169: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 40 Ejemplo 170: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 171: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-(difluorometil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 45 Ejemplo 172: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-(difluorometil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

- Ejemplo 173: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-(difluorometil)-N-(4-hidroxifenil-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 5 Ejemplo 174: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 175: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 Ejemplo 176: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 177: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 15 Ejemplo 178: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(2,2,2-trifluorometil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 179: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(2,2,2-trifluorometil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 20 Ejemplo 180: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-(2,2-difluoroetil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 181: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-(2,2-difluoroetil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 25 Ejemplo 182: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-(2,2-difluoroetil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 183: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 30 Ejemplo 184: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoximetil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 185: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 35 Ejemplo 186: 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 187: 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 188: 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 40 Ejemplo 189: 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 190: 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida
- 45 Ejemplo 191: 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida

- Ejemplo 192: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 193: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 5 Ejemplo 194: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 195: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 Ejemplo 196: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 197: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol)
- Ejemplo 198: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 15 Ejemplo 199: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 200: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-[(9aR)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 20 Ejemplo 201: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 25 Ejemplo 202: 5-(2-[[3S]-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-clorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 203: 5-(2-[[3S]-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-clorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 204: 5-(2-[[3S]-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-clorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 30 Ejemplo 205: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-[(3-cianoazetidín-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 206: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-[(3-cianoazetidín-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 35 Ejemplo 207: 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(1-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-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

40 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 8' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 1" en la Etapa C.

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

Fórmula molecular: C₃₉H₃₉ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 691,2794

45 [M+H]⁺ medido: 691,2796

Ejemplo 208: 5-(5-cloro-2-[[3(S)-3-(1-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 209:** Clorhidrato de 5-(5-fluor-4-metoxi-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Se procede de acuerdo con el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando las preparaciones adecuadas. Por último, el producto obtenido se solubiliza en acetonitrilo y se salifica con una disolución acuosa de HCl 0,1M. Después de una etapa de liofilización, se obtiene el compuesto previsto en forma de un sólido.

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

% C = 66,27:66,84; % H = 5,69:5,15; % N = 10,78:10,71; % Cl = 4,55:4,46

Masa de alta resolución (ESI+-/FIA):

Fórmula molecular: C₄₃H₄₃FN₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 743,3352

15 [M+H]⁺ medido: 743,3353

Ejemplo 210: Clorhidrato de 5-(5-fluor-4-metoxi-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

20 *Etapa A:* 5-(5-fluor-4-metoxi-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el compuesto de la Preparación 14 y (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (véase la Preparación 3') en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 11" en la Etapa C.

25 *Etapa B:* Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 49 a partir del compuesto de la Etapa precedente, entendiéndose que el producto finalmente se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el producto previsto.

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

% C = 60,12:59,77; % H = 4,92:4,76; % N = 10,79:10,39; % Cl = 4,55:5,17

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

Fórmula molecular: C₄₀H₄₀N₄O₅

[M+H]⁺ calculado: 657,3071

35 [M+H]⁺ medido: 657,3066

Ejemplo 211: 5-(4-fluor-5-metoxi-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

40 **Ejemplo 212:** 5-(4-fluor-5-metoxi-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 213: N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-(5-fluor-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

45 **Ejemplo 214:** Clorhidrato de N-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-5-(5-fluor-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 28" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 66,24:66,53; % H = 5,84:5,39; % N = 10,59:10,92; % Cl- = 4,89:5,68

- 5 **Ejemplo 215:** 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-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 216:** N-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-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
- Ejemplo 217:** 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-[1,2-dimetoxietil]-1H-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 **Ejemplo 218:** 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-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 219:** 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-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- 15 **Ejemplo 220:** 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 221:** 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 222:** 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 20 **Ejemplo 223:** 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 224:** 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 25 **Ejemplo 225:** (ejemplo de referencia) 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 226:** 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(2-hidroxipiridin-5-il)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 227:** 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(2-hidroxipiridin-5-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 30 **Ejemplo 228:** 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(2-hidroxipiridin-5-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirazolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 229:** 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(2-hidroxipiridin-5-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 35 **Ejemplo 230:** Clorhidrato de N-(5-ciano-1-metil-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

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 19" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 66,43:67,09; % H = 5,57:5,21; % N = 11,62:11,48; % Cl- = 4,90:4,75

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₀H₃₉FN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 687,3097

[M+H]⁺ medido: 687,3073

45

- Ejemplo 231: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 232: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 5 Ejemplo 233: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 234: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 Ejemplo 235: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 236: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 237: 1-etil-5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 15 Ejemplo 238: 1-etil-5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 239: 1-etil-5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 20 Ejemplo 240: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 241: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 242: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 25 Ejemplo 243: 1-(2-fluoroetil)-5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 244: 1-(2-fluoroetil)-5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 30 Ejemplo 245: 1-(2-fluoroetil)-5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 246: 1-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 35 Ejemplo 247: 1-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 248: 1-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 40 Ejemplo 249: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 250: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 45

- Ejemplo 251: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 5 Ejemplo 252: 5-(5-fluor-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 253: 5-(5-fluor-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 Ejemplo 254: 5-(5-fluor-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 255: 5-(5-fluor-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 256: 1-[2-(dimetilamino)etil]-5-(5-fluor-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 15 Ejemplo 257: 1-[2-(dimetilamino)etil]-5-(5-fluor-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 258: 1-[2-(dimetilamino)etil]-5-(5-fluor-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 20 Ejemplo 259: 1-[2-(dimetilamino)etil]-5-(5-fluor-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 260: 5-(5-fluor-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil]-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 25 Ejemplo 261: 5-(5-fluor-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil]-2-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 262: 5-(5-fluor-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil]-2-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 30 Ejemplo 263: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 264: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 35 Ejemplo 265: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 266: 2-(difluorometil)-5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 40 Ejemplo 267: 2-(difluorometil)-5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 268: 2-(difluorometil)-5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 45 Ejemplo 269: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

- Ejemplo 270: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 5 Ejemplo 271: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 272: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 Ejemplo 273: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 274: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 15 Ejemplo 275: 2-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluor-2-[[3S]-morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 276: 2-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluor-2-[[3S]-morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 20 Ejemplo 277: 2-(2,2-difluoroetil)-5-(5-fluor-2-[[3S]-morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 278: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 25 Ejemplo 279: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 280: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 30 Ejemplo 281: 5-(5-fluor-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 282: 5-(5-fluor-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 35 Ejemplo 283: 5-(5-fluor-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 284: 5-(5-fluor-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 285: 5-(5-fluor-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 40 Ejemplo 286: 5-(5-fluor-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-metil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 287: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(trifluorometil)-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
- 45 Ejemplo 288: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

- Ejemplo 289: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 290: 5-(2-[[3S]-3-difluorometil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 5 Ejemplo 291: 5-(2-[[3S]-3-difluorometil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 292: 5-(2-[[3S]-3-difluorometil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 Ejemplo 293: 5-(2-[[3S]-3-difluorometil]-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
- Ejemplo 294: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 295: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 15 Ejemplo 296: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 297: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 20 Ejemplo 298: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 299: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 25 Ejemplo 300: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-[(9aR)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 301: 5-(5-fluor-2-[[3S]-3-[(9aR)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 30 Ejemplo 302: 5-(2-[[3S]-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 303: 5-(2-[[3S]-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 35 Ejemplo 304: 5-(2-[[3S]-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 305: 5-(2-[[3S]-3-[(3-cianoazetid-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 40 Ejemplo 306: 5-(2-[[3S]-3-[(3-cianoazetid-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 307: 5-(2-[[3S]-3-[(3-cianoazetid-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 45

- Ejemplo 308: 5-(5-fluor-2-[[[(3S)-3-(1-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-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
- 5 Ejemplo 309: 5-(5-fluor-2-[[[(3S)-3-(1-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 310: N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-il-metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 311: N-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 Ejemplo 312: N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-[1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 313: N-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- 15 Ejemplo 314: N-(4-hidroxifenil)-N-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 315: N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 316: N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-[1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- 20 Ejemplo 317: N-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 318: 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]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 25 Ejemplo 319: 1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-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]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 320: N-(4-fluorofenil)-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
- 30 Ejemplo 321: N-(4-fluorofenil)-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
- Ejemplo 322: (ejemplo de referencia) N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- 35 Ejemplo 323: N-(2-dihidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 324: N-(2-dihidroxipirimidin-5-il)-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 Ejemplo 325: N-(2-dihidroxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-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
- Ejemplo 326: N-(2-dihidroxipirimidin-5-il)-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
- 45 Ejemplo 327: N-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

- Ejemplo 328: *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-carboxamida
- Ejemplo 329: *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 5 Ejemplo 330: *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrol-4-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 331: *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 10 Ejemplo 332: *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 333: 1-etil-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 15 Ejemplo 334: 1-etil-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo-[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 335: *N*-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo-[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 20 Ejemplo 336: *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 337: 1-(2-fluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo-[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 25 Ejemplo 338: 1-(2-fluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 30 Ejemplo 339: 1-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 340: 1-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 35 Ejemplo 341: *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 342: *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 40 Ejemplo 343: *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-6-{{(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrolo-3-carboxamida
- Ejemplo 344: *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 45

- Ejemplo 345: *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 5 Ejemplo 346: 1-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 347: 1-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 10 Ejemplo 348: 1-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 349: *N*-(4-hidroxifenil)-1-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil}-2-metil-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 15 Ejemplo 350: *N*-(4-hidroxifenil)-1-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etil}-2-metil-5-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 351: *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo-[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-morfolin-4-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 20 Ejemplo 352: 2-(difluorometil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-morfolin-4-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 353: *N*-(4-hidroxifenil)-2-(metoximetil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-morfolin-4-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 25 Ejemplo 354: *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-morfolin-4-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 355: *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-morfolin-4-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 30 Ejemplo 356: *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo-[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-morfolin-4-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 357: 2-(2,2-difluoroetil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-morfolin-4-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 35 Ejemplo 358: Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-morfolin-4-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 40 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 49 utilizando el Ejemplo 88 como materia prima, entendiéndose que el producto finalmente se solubiliza en acetonitrilo y se salifica con una disolución acuosa de HCl 0,1M. Después de una etapa de liofilización, se obtiene el producto previsto en forma de un sólido.
- 45 *Microanálisis elemental: (% teórico:medido)*
 % C = 65,80:64,71; % H = 6,01:5,74; % N = 10,23:10,03; % Cl = 4,32:6,47
Masa de alta resolución (ESI/+):
 Fórmula molecular: C₄₅H₄₈N₆O₇
 [M+H]⁺ calculado: 785,3657
 [M+H]⁺ medido: 785,3658

- Ejemplo 359: *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-5-(6-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-(morfolin-4-ilmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 5 Ejemplo 360: *N*-(4-hidroxifenil)-1-metil-5-(6-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 361: *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 10 Ejemplo 362: *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6-[[*(3S)*]-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 363: *N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-(6[[*(3S)*]-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrolo-3-carboxamida
- 15 Ejemplo 364: 5-(6-[[*(3S)*]-3(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 365: 5-(6-[[*(3S)*]-3-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 366: 5-(6-[[*(3S)*]-3-(difluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 20 Ejemplo 367: 5-(6-[[*(3S)*]-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 368: 5-(6-[[*(3S)*]-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 25 Ejemplo 369: 5-(6-[[*(3S)*]-3-(fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 370: 5-(6-[[*(3S)*]-3-[(*9aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(*1H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 30 Ejemplo 371: 5-(6-[[*(3S)*]-3-[(*9aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(*1H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 372: 5-(6-[[*(3S)*]-3-[(*9aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(*1H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 35 Ejemplo 373: 5-(6[[*(3S)*]-3-[(*9aR*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(*1H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 374: 5-(6[[*(3S)*]-3-[(*9aR*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(*1H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 40 Ejemplo 375: 5-(6-[[*(3S)*]-3-[(*9aR*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(*1H*)-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
- 45 Ejemplo 376: 5-(6-[[*(3S)*]-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 377: 5-(6-[[[(3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 378: 5-(6-[[[(3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 379:** 5-(6-[[[(3S)-3-[(3-cianoazetidín-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 380: 5-(6-[[[(3S)-3-[(3-cianoazetidín-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 381:** 5-(6-[[[(3S)-3-[(3-cianoazetidín-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 382: N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-[[[(3S)-3-(1-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 383: N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol [2,3-b]piridin-5-il)-5-(6-[[[(3S)-3-(1-oxa-6-azaespiro[2.3]hept-6-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

20 **Ejemplo 384:** 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-(piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 67,28:67,73; % H = 5,65:5,30; % N = 10,06:9,41 % Cl = 5,09:5,79

25 **Ejemplo 385:** 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-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₁H₄₁ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 713,3253

[M+H]⁺ medido: 713,3272

30 **Ejemplo 386:** 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

Etapa A: N-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-5-[5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]fenil]-N-(5-ciano-1,2-dimetilpirrol-3-il)-1,2-dimetilpirrol-3-carboxamida

35 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18" en la Etapa C.

IR: ν -CN-: 2210 cm⁻¹; ν -C=O-: 1631 cm⁻¹.

40 **Etapa B:** 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

El compuesto de la Etapa A se desprotege de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa D del Ejemplo 1. Por último, el producto así obtenido se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico en éter. Después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el producto previsto.

45 RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 11,2 (sl, 1H), 9,39 (sl, 1H), 7,83 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 7 (m, 2 H), 6,8 (d, 2 H), 6,62 (d, 2 H), 6,57 (sl, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 4,64/4,03 (AB, 2 H),

4,01/3,92 (2m, 4 H), 3,75/3,43/3,15/3,02 (4m, 4 H), 3,59 (s, 3 H), 3,3/3,15 (2m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,69/2,52 (dd+d, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,91 (s, 3 H).

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

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

5 *Masa de alta resolución (ESI+):*

Fórmula molecular: C₄₁H₄₁ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 717,2952

[M+H]⁺ medido: 717,2951

10 **Ejemplo 387: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-c]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**

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 66,62:66,36; % H = 5,59:5,62; % N = 10,84:10,72 % Cl- = 4,57:4,55

15 *Masa de alta resolución (ESI+):*

Fórmula molecular: C₄₃H₄₂N₆O₆

[M+H]⁺ calculado: 739,3239

[M+H]⁺ medido: 739,3241

20 **Ejemplo 388: Diclorhidrato 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-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-
pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 49 utilizando el Ejemplo 71 como materia prima, entendiéndose que el producto finalmente se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto previsto.

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

% C = 62,73:62,96; % H = 5,64:4,95; % N = 10,45:10,32; % Cl = 13,23:12,91

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₂H₄₃ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 731,3107

30 [M+H]⁺ medido: 731,3111

**Ejemplo 389: 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-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-
carboxamida**

35 Se procede de acuerdo con el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando las preparaciones adecuadas. Por último, el producto obtenido se solubiliza en acetonitrilo y se salifica con una disolución acuosa de HCl 0,1M. Después de una etapa de liofilización, se obtiene el compuesto previsto en forma de un sólido.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 65,88:66,28; % H = 5,53:5,15; % N = 10,98:10,95; % Cl- = 4,63:4,47

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

40 Fórmula molecular: C₄₂H₄₁ClN₅O₄

[M+H]⁺ calculado: 729,2951

[M+H]⁺ medido: 729,2954

**Ejemplo 390: 5-(5-cloro-2-
{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2-(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-
dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida**

45 Se procede de acuerdo con el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando las preparaciones adecuadas, entendiéndose que la Etapa D no se efectúa. Se obtiene el producto previsto en forma de una base libre.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 70,72:69,77; % H = 5,79:5,96; % N = 11,78:11,43

Masa de alta resolución (ESI+):

50 Fórmula molecular: C₄₂H₄₁ClN₆O₃

[M+H]⁺ calculado: 713,3001

[M+H]⁺ medido: 713,2998

Ejemplo 391: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[[3(S)-3-morfolin-4-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

5 *Microanálisis elemental (% teórico:medido)*

% C = 65,88:65,69; % H = 5,33:4,87; % N = 10,98:10,86; % Cl = 4,63:4,51

Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA):

Fórmula molecular: C₄₂H₄₁ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 729,2951

10 [M+H]⁺ medido: 729,2953

Ejemplo 392: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 68,19:68,33; % H = 6,00:5,49; % N = 10,78:10,71; % Cl = 4,55:4,46; % Cl = 9,58:9,78

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

Fórmula molecular: C₄₂H₄₃ClN₄O₄

[M+H]⁺ calculado: 703,3046

[M+H]⁺ medido: 703,3042

Ejemplo 393: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA):

Fórmula molecular: C₄₄H₄₅ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 757,3264

25 [M+H]⁺ medido: 757,3263

Ejemplo 394: 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

30 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 49 utilizando el Ejemplo 393 como materia prima, entendiéndose que el producto no se somete a la etapa de salificación.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 69,60:69,56; % H = 6,21:6,24; % N = 11,07:11,08

Masa de alta resolución (ESI+/-/FIA):

35 Fórmula molecular: C₄₄H₄₇ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 759,3420

[M+H]⁺ medido: 759,3422

Ejemplo 395: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N-(3-ciano-4-metoxifenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

40 Se procede de acuerdo con el protocolo general del Ejemplo 1 utilizando las preparaciones adecuadas. Por último, el producto obtenido se solubiliza en acetonitrilo y se salifica con una disolución acuosa de HCl 0,1M. Después de una etapa de liofilización, se obtiene el compuesto previsto en forma de un sólido.

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

Fórmula molecular: C₄₂H₄₀ClN₅O₅

45 [M+H]⁺ calculado: 730,2791

[M+H]⁺ medido: 730,2790

Ejemplo 396: Clorhidrato de N-(3-fluor-4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 11 y (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (véase la Preparación 3') en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 20" en la Etapa C. Por último, el producto obtenido se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto previsto.

5 *Microanálisis elemental: (% teórico:medido)*
% C = 65,79:65,43; % H = 5,39:5,19; % N = 11,31:11,21; % Cl- = 4,77:4,34
Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS):
Fórmula molecular: C₃₉H₃₉FN₆O₆
10 [M+H]⁺ calculado: 707,2988
[M+H]⁺ medido: 707,2988

Ejemplo 397: 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

15 *Masa de alta resolución (ESI+):*
Fórmula molecular: C₃₉H₃₉ClN₆O₅
[M+H]⁺ calculado: 707,2743
[M+H]⁺ medido: 707,2746

Ejemplo 398: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(3-cianofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

20 *Microanálisis elemental: (% teórico:medido)*
% C = 66,85:66,75; % H = 5,34:5,42; % N = 9,51:9,73; % Cl = 9,62:9,67; % Cl- = 4,81:4,71
Masa de alta resolución (ESI+/FIA/HR, ESI-/FIA):
Fórmula molecular: C₄₁H₃₈ClN₅O₄
25 [M+H]⁺ calculado: 700,2685
[M+H]⁺ medido: 700,2686

Ejemplo 399: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(3-fluor-4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

30 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (véase la Preparación 3') en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 20" en la Etapa C. Por último, el producto obtenido se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtiene el compuesto previsto.

35 *Microanálisis elemental: (% teórico:medido)*
% C = 62,21:61,32; % H = 5,36:5,18; % N = 11,46:11,14; % Cl = 9,66:10,16; % Cl- = 4,83:5,23
Masa de alta resolución (ESI+/FIA/HR, ESI-/FIA):
Fórmula molecular: C₃₈H₃₈ClFN₅O₄
[M+H]⁺ calculado: 697,2700
[M+H]⁺ medido: 697,2704

40 **Ejemplo 400: Clorhidrato de 2-[[5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil]-(4-hidroxifenil)amino]piridin-4-carboxilato de metilo**

El compuesto indicado en el título es un producto secundario que se forma durante la síntesis del Ejemplo 110 (en la última etapa antes de la etapa de salificación) a causa de la hidrólisis de la función nitrilo en éster metílico. El compuesto se separa del compuesto del Ejemplo 110 mediante cromatografía en gel de sílice en una mezcla de metanol y diclorometano.

45 *Microanálisis elemental: (% teórico:medido)*
% C = 63,90:64,43; % H = 5,36:5,01; % N = 9,09:9,34; % Cl- = 4,60:4,46
Masa de alta resolución (ESI+/HR y ESI-/LR):
Fórmula molecular: C₄₁H₄₀ClN₅O₆
50 [M+H]⁺ calculado: 734,2740
[M+H]⁺ medido: 734,2743

Ejemplo 401: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 65,25:64,23; % H = 5,07:4,71; % N = 9,28:9,36; % Cl = 9,40:9,59; % Cl- = 4,70:4,50

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

Fórmula molecular: C₄₁H₃₇ClFN₅O₄

[M+H]⁺ calculado: 718,2591

[M+H]⁺ medido: 718,2593

5

Ejemplo 402: 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-[(3S o R)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 65,20:65,92; % H = 5,87:5,78; % N = 11,13:10,36; % Cl- = 4,69:4,79

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula molecular: C₄₁H₄₃FN₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 719,3359

[M+H]⁺ medido: 719,3362

15

y

Ejemplo 403: 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-[(3R o S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 65,20:66,04; % H = 5,87:5,87; % N = 11,13:10,62; % Cl- = 4,69:4,76

Masa de alta resolución (ESI/+):

Fórmula molecular: C₄₁H₄₃FN₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 719,3359

[M+H]⁺ medido: 719,3350

25

Los compuestos de los Ejemplos 402 y 403 se obtienen de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 22" en la Etapa C. Los diastereoisómeros obtenidos se separan por cromatografía quiral y después se salifican y liofilizan tal como se describe en el procedimiento general para obtener los compuestos indicados en el título.

30

Ejemplo 404: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(2-cianopirimidin-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 405: Diclorhidrato de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-N-(piridazin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

35

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C, entendiéndose que la Etapa D no se efectúa. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

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

Fórmula molecular: C₄₀H₃₉ClN₈O₃

[M+H]⁺ calculado: 715,2906

[M+H]⁺ medido: 715,2909

40

Ejemplo 406: Clorhidrato de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida

45

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 25 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 68,46:68,27; % H = 6,03:5,12; % N = 11,68:11,75; % Cl- = 4,93:4,73

50

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

Fórmula molecular: C₄₁H₄₂N₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 683,3340

[M+H]⁺ medido: 683,3334

- 5 **Ejemplo 407: Clorhidrato de N-(3-fluor-4-hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

10 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 12 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 20" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 64,23:63,94; % H = 5,80:5,00; % N = 11,52:11,56; % Cl = 4,86:4,99

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

15 Fórmula molecular: C₃₅H₄₁FN₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 693,3195

[M+H]⁺ medido: 693,3191

Ejemplo 408: Clorhidrato de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-5-(5-metoxi-2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

20 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 12 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

25 % C = 67,32:67,30; % H = 6,05:5,28; % N = 11,22:11,15; % Cl = 4,73:4,59

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

Fórmula molecular: C₄₂H₄₄N₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 713,3446

[M+H]⁺ medido: 713,3443

- 30 **Ejemplo 409: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-5-(2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida**

35 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 25 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 11" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 68,98:68,95; % H = 5,93:4,76; % N = 11,49:11,43

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

40 Fórmula molecular: C₄₂H₄₂N₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 695,3340

[M+H]⁺ medido: 695,3341

Ejemplo 410: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-5-(2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida

45 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 49 utilizando el Ejemplo 409 como materia prima. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

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

50 Fórmula molecular: C₄₂H₄₄N₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 697,3497

[M+H]⁺ medido: 697,3497

Ejemplo 411: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida

5 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 96 utilizando el ácido de la Preparación 30, el compuesto de la Preparación 1', así como el compuesto de la Preparación 1". El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

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

10 Fórmula molecular: C₃₉H₄₁ClN₆O₄
[M+H]⁺ calculado: 693,2951
[M+H]⁺ medido: 693,2947

Ejemplo 412: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

15 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 6' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

20 % C = 66,06:65,61; % H = 5,93:5,22; % N = 10,75:10,69; % Cl = 4,53:4,68

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

Fórmula molecular: C₄₃H₄₅ClN₆O₄
[M+H]⁺ calculado: 745,3264
[M+H]⁺ medido: 745,3260

Ejemplo 413: Clorhidrato de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

30 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 13 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

35 % C = 66,44:66,40; % H = 5,83:4,84; % N = 10,81:10,79; % Cl = 4,56:4,22

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

Fórmula molecular: C₄₃H₄₄N₆O₆
[M+H]⁺ calculado: 741,3395
[M+H]⁺ medido: 741,3397

Ejemplo 414: 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-(5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

40 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

45 % C = 64,23:64,38; % H = 5,39:5,25; % N = 12,79:12,62; % Cl = 4,62:4,39

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

Fórmula molecular: C₄₁H₄₀ClN₇O₄
[M+H]⁺ calculado: 730,2903
[M+H]⁺ medido: 730,2904

50 **Ejemplo 415: 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-metil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 3 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

- 5 *Microanálisis elemental: (% teórico:medido)*
 % C = 64,95:65,14; % H = 5,45:5,34; % N = 11,36:11,36; % Cl- = 4,79:4,67
Masa de alta resolución (ESI+-FIA/HR, ESI-IFIA):
 Fórmula molecular: C₄₀H₃₉ClN₆O₄
 [M+H]⁺ calculado: 703,2794
 10 [M+H]⁺ medido: 703,2795

Ejemplo 416: 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-(trideuterometil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

- 15 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 25" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

- Microanálisis elemental: (% teórico:medido)*
 % C = 63,51:63,41; % H = 5,63:5,42; % N = 11,69:11,61; % Cl- = 4,93:4,85
 20 *Masa de alta resolución (ESI+-FIA/HR, ESI-IFIA):*
 Fórmula molecular: C₃₈H₃₆ClD₃N₆O₄
 [M+H]⁺ calculado: 682,2982
 [M+H]⁺ medido: 682,2986

- 25 **Ejemplo 417: Clorhidrato de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-5-(4-metoxi-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 31 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

- 30 *Microanálisis elemental: (% teórico:medido)*
 % C = 67,32:67,56; % H = 6,05:5,84; % N = 11,22:11,21; % Cl- = 4,73:4,71
Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS, ESI-IFIA):
 Fórmula molecular: C₄₂H₄₄N₆O₅
 [M+H]⁺ calculado: 713,3446
 35 [M+H]⁺ medido: 713,3446

Ejemplo 418: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-5-(4-metoxi-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

- 40 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 31 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 1" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

- Microanálisis elemental: (% teórico:medido)*
 % C = 65,86:65,51; % H = 6,09:6,09; % N = 11,82:11,73; % Cl- = 4,98:5,14
 45 *Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR, ESI-IFIA):*
 Fórmula molecular: C₃₉H₄₂N₆O₅
 [M+H]⁺ calculado: 675,3289
 [M+H]⁺ medido: 675,3286

- 50 **Ejemplo 419: Clorhidrato de N-(3-cianofenil)-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**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación

41" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Masa de alta resolución (ESI+):

- 5 Fórmula molecular: C₄₁H₃₈FN₅O₄
 [M+H]⁺ calculado: 684,2988
 [M+H]⁺ medido: 684,2975

Ejemplo 420: Clorhidrato de 5-(5-fluor-2-[[3(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(trideuterometil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

- 10 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 25" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

15 *Masa de alta resolución (ESI/+):*

Fórmula molecular: C₃₈D₃H₃₆FN₆O₄
 [M+H]⁺ calculado: 666,3285
 [M+H]⁺ medido: 666,3265

- 20 **Ejemplo 421: Clorhidrato de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-5-(5-fluor-2-[[3(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

- 25 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

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

Fórmula molecular: C₄₁H₄₁FN₆O₄
 [M+H]⁺ calculado: 701,3246
 [M+H]⁺ medido: 701,3282

- 30 **Ejemplo 422: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(2-[[3(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida**

- 35 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 25 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 1" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 67,00:67,47; % H = 6,07:5,54; % N = 12,34:12,46; % Cl- = 5,20:4,58

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

- 40 Fórmula molecular: C₃₈H₄₀N₆O₄
 [M+H]⁺ calculado: 645,3184
 [M+H]⁺ medido: 645,3182

Ejemplo 423: 5-(5-fluor-2-[[3(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

- 45 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 26" en la Etapa C.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 68,17:67,82; % H = 5,86:5,97; % N = 11,92:11,48

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

- 50 Fórmula molecular: C₄₀H₄₁FN₆O₅
 [M+H]⁺ calculado: 705,3202

[M+H]⁺ medido: 705,3207

Ejemplo 424: Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-N-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-5-(2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida

5 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 25 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 12" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 66,05:65,63; % H = 5,83:5,45; % N = 11,85:11,93; % Cl- = 5,00:4,91

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

Fórmula molecular: C₃₉H₄₀N₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 673,3133

[M+H]⁺ medido: 673,3129

15 **Ejemplo 425: Clorhidrato de N-(3-ciano-5-metoxifenil)-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**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

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

% C = 67,25:66,55; % H = 5,51:5,28; % N = 9,33:8,55; % Cl- = 4,73:4,67

Ejemplo 426: 5-(5-fluor-2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

25 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 12" en la Etapa C.

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

Fórmula molecular: C₃₉H₃₉FN₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 691,3038

30 [M+H]⁺ medido: 691,3060

Ejemplo 427: Clorhidrato de N-(3-ciano-4-metoxifenil)-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

35 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 67,24:66,41; % H = 5,51:5,35; % N = 9,33:8,97; % Cl- = 4,73:4,81

40 **Ejemplo 428: Clorhidrato de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-5-(4-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**

45 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 26 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 66,79:66,97; % H = 5,74:5,36; % N = 11,40:11,45; % Cl- = 4,81:4,53

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

Fórmula molecular: C₄₁H₄₁FN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 701,3246

[M+H]⁺ medido: 701,3245

5 **Ejemplo 429: Clorhidrato de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-5-(4-fluor-5-metoxi-2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 27 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

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

% C = 65,75:65,43; % H = 5,78:5,57; % N = 10,95:10,81; % Cl = 4,62:4,54

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

Fórmula molecular: C₄₂H₄₃FN₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 731,3352

15 [M+H]⁺ medido: 731,3351

Ejemplo 430: 5-(5-cloro-2-((3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

20 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y 3-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina racémica en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 11" en la Etapa C.

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

Fórmula molecular: C₃₈H₃₁ClF₃N₅O₃

[M+H]⁺ calculado: 698,2140

[M+H]⁺ medido: 698,2144

25 **Ejemplo 431: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 64,19:64,37; % H = 5,80:5,18; % N = 11,52:11,55; % Cl = 4,86:4,68

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

30 Fórmula molecular: C₃₉H₄₁ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 693,2951

[M+H]⁺ medido: 693,2952

y

35 **Ejemplo 432: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 64,19:64,43; % H = 5,80:5,22; % N = 11,52:11,60; % Cl = 4,86:4,66

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

40 Fórmula molecular: C₃₉H₄₁ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 693,2951

[M+H]⁺ medido: 693,2953

45 Los compuestos de los Ejemplos 431 y 432 se obtienen de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la mezcla de la Preparación 27" en la Etapa C. Al concluir la Etapa D, los isómeros se separan mediante HPLC preparativa utilizando acetonitrilo y agua-TFA como eluyentes. Después de la evaporación del disolvente y neutralización con bicarbonato de sodio, los productos se someten a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtienen los productos indicados en el título.

50 **Ejemplo 433: Clorhidrato de N-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 25 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 19" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

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

% C = 68,12:68,29; % H = 5,86:5,40; % N = 11,92:12,05; % Cl- = 5,03:4,92

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

Fórmula molecular: C₄₀H₄₀N₅O₄

[M+H]⁺ calculado: 669,3184

10 [M+H]⁺ medido: 669,3184

Ejemplo 434: Clorhidrato de 5-(5-fluor-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

15 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 49 utilizando el Ejemplo 385 como materia prima. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 67,15:68,03; % H = 5,90:5,50; % N = 11,19:10,59; % Cl- = 4,72:5,55

20 **Ejemplo 435: Clorhidrato de N-(4-cianopiridin-2-il)-5-(5-fluor-4-metoxi-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-il-metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 14 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

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

Fórmula molecular: C₄₁H₃₉FN₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 715,3039

[M+H]⁺ medido: 715,3040

30 **Ejemplo 436: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-cianotiofen-2-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

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

% C = 63,07:63,09; % H = 5,02:4,78; % N = 9,43:9,35; % S = 4,32:4,09; % Cl- = 4,77:4,59

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

Fórmula molecular: C₃₉H₃₆ClN₅O₄S

[M+H]⁺ calculado: 706,2249

40 [M+H]⁺ medido: 706,2250

Ejemplo 437: Clorhidrato de N-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-(5-fluor-2-[[3(S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

45 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Masa de alta resolución (ES+):

Fórmula molecular: C₄₁H₃₇F₂N₅O₄

[M+H]⁺ calculado: 702,2894

50 [M+H]⁺ medido: 702,2886

Ejemplo 438: 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-(pirazin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

5 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 63,95:63,96; % H = 5,37:5,17; % N = 11,78:11,61; % Cl- = 4,97:4,57

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

10 Fórmula molecular: C₃₈H₃₇ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 677,2638

[M+H]⁺ medido: 677,2639

Ejemplo 439: Clorhidrato de 5-(5-fluor-4-metoxi-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

15 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 14 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 12" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

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

20 Fórmula molecular: C₄₀H₄₁FN₆O₆

[M+H]⁺ calculado: 721,3144

[M+H]⁺ medido: 721,3144

Ejemplo 440: Clorhidrato de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-5-(5-fluor-4-metoxi-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

25 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 14 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

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

% C = 65,75:65,98; % H = 5,78:5,50; % N = 10,95:10,87; % Cl- = 4,62:4,42

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

Fórmula molecular: C₄₂H₄₃FN₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 731,3352

35 [M+H]⁺ medido: 731,3353

Ejemplo 441: 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)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

40 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 29" en la Etapa C, entendiéndose que la Etapa D no se efectúa. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 66,75:66,44; % H = 5,74:5,59; % N = 11,39:11,45; % Cl- = 4,81:4,43

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

45 Fórmula molecular: C₄₁H₄₁ClN₆O₃

[M+H]⁺ calculado: 701,3001

[M+H]⁺ medido: 701,2998

Ejemplo 442: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(5-cianotiofen-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

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

42" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 63,07:63,14; % H = 5,02:4,87; % N = 9,43:9,41; % S = 4,32:4,24; % Cl = 4,77:4,57

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

Fórmula molecular: C₃₅H₃₆ClN₅O₄S

[M+H]⁺ calculado: 706,2249

[M+H]⁺ medido: 706,2252

10 **Ejemplo 443: 5-(5-fluor-4-hidroxi-2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida**

Etapa A: 5-(5-fluor-4-metoxi-2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

15 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 (Etapas A a C) utilizando el ácido de la Preparación 28 y el compuesto resultante de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 30" en la Etapa C.

Etapa B: 5-(5-fluor-4-hidroxi-2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

20 A una solución del compuesto de la Etapa A (1 g; 1,37 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se le añade gota a gota a 0°C una solución molar de tribromuro de boro en diclorometano (1,8 ml; 1,8 mmol). Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte gota a gota sobre una solución de etanol (15 ml) a -10°C. Después de una hora de agitación se añade una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el medio de reacción se extrae con diclorometano. Después de secado con MgSO₄, el residuo se purifica en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de diclorometano y metanol como eluyente para obtener el producto previsto.

25 *Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR):*

Fórmula molecular: C₄₂H₄₁FN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 713,3246

[M+H]⁺ medido: 713,3244

30 **Ejemplo 444: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(5-metoxipirazin-2-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

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

% C = 62,99:62,72; % H = 5,42:5,24; % N = 11,30:11,19; % Cl = 4,77:4,67

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

Fórmula molecular: C₃₉H₃₉ClN₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 707,2743

40 [M+H]⁺ medido: 707,2747

Ejemplo 445: 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-(trideuterometil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

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

El producto intermedio se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 31" en la Etapa C.

Etapa B: 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-(trideuterometil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

- 5 Se procede de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa B del Ejemplo 49, entendiéndose que el producto se somete a continuación a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de una filtración y liofilización en una mezcla de acetonitrilo/agua, se obtiene el producto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 65,45:65,33; % H = 5,78:5,59; % N = 10,90:10,82; % Cl- = 4,60:4,28

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

- 10 Fórmula molecular: C₄₂H₄₀ClD₃N₆O₄
[M+H]⁺ calculado: 734,3295
[M+H]⁺ medido: 734,3300

Ejemplo 446: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-fluoropirazin-2-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

- 15 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

- 20 % C = 62,28:62,16; % H = 5,10:4,97; % N = 11,04:11,35; % Cl- = 4,85:4,48

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

Fórmula molecular: C₃₈H₃₆ClFN₆O₄
[M+H]⁺ calculado: 695,2543
[M+H]⁺ medido: 695,2545

- 25 **Ejemplo 447: Clorhidrato de 5-(4-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**

- 30 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 26 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 1" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 65,28:65,27; % H = 5,77:5,51; % N = 12,02:1,90; % Cl- = 5,07:4,74

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

- 35 Fórmula molecular: C₃₈H₃₉FN₆O₄
[M+H]⁺ calculado: 663,3090
[M+H]⁺ medido: 663,3084

Ejemplo 448: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-[5-ciano-1-(trideuterometil)-1H-pirrol-3-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

- 40 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 32" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

- 45 % C = 64,69:64,23; % H = 5,45:5,47; % N = 11,32:11,16; % Cl- = 4,77:4,56

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

Fórmula molecular: C₄₀H₃₆ClD₃N₆O₄
[M+H]⁺ calculado: 706,2982
[M+H]⁺ medido: 706,2985

- 50 **Ejemplo 449: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-[5-ciano-2-metil-1-(trideuterometil)-1H-pirrol-3-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 33" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

- 5 *Microanálisis elemental: (% teórico:medido)*
 % C = 65,07:64,55; % H = 5,62:5,51; % N = 11,11:10,98; % Cl- = 4,68:4,58
Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR):
 Fórmula molecular: C₄₁H₃₈ClN₃O₄
 [M+H]⁺ calculado: 720,3139
 10 [M+H]⁺ medido: 720,3143

Ejemplo 450: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N-(3-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

- 15 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 34" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

- Microanálisis elemental: (% teórico:medido)*
 % C = 63,24:62,62; % H = 5,31:5,09; % N = 13,24:13,04; % Cl- = 4,79:4,37
 20 *Masa de alta resolución (ESI+/HR, ESI-/LR):*
 Fórmula molecular: C₃₉H₃₈ClN₇O₄
 [M+H]⁺ calculado: 704,2747
 [M+H]⁺ medido: 704,2747

- 25 **Ejemplo 451: 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-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

- 30 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 17" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)
 % C = 65,64:66,28; % H = 5,51:5,45; % N = 13,07:12,17; % Cl- = 4,73:5,51

Ejemplo 452: Clorhidrato de N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-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

- 35 *Microanálisis elemental: (% teórico:medido)*
 % C = 65,68:64,77; % H = 5,94:5,55; % N = 11,78:10,69; % Cl- = 4,97:6,48 y

Ejemplo 453: Clorhidrato de N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-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

- 40 *Microanálisis elemental: (% teórico:medido)*
 % C = 65,68:65,43; % H = 5,94:5,62; % N = 11,78:10,95; % Cl- = 4,97:5,60

- 45 Los compuestos de los Ejemplos 452 y 453 se obtienen de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la mezcla de la Preparación 27" en la Etapa C. Al concluir la Etapa D, los isómeros se separan por HPLC preparativa utilizando acetonitrilo y agua-TFA como eluyentes. Después de evaporación del disolvente y neutralización con bicarbonato de sodio, los productos se someten a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico 1M en éter. Después de filtración y liofilización en una mezcla acetonitrilo/agua, se obtienen los productos indicados en el título.

Ejemplo 454: 5-(5-cloro-2-[[3-(trifluorometil)-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

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido resultante de la Preparación 1 y 3-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina racémica en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18" en la Etapa C.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

5 % C = 64,77:64,81; % H = 4,55:4,52; % N = 10,21:10,33

Masa de alta resolución (ESI+/HR):

Fórmula molecular: C₃₇H₃₁ClF₃N₅O₃

[M+H]⁺ calculado: 686,2140

[M+H]⁺ medido: 686,2145

10 **Ejemplo 455: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-{5-ciano-2-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-il}-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

15 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 1' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 35" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

20 % C = 65,71:66,07; % H = 5,78:5,82; % N = 10,95:10,66; % Cl- = 4,62:4,45

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

Fórmula molecular: C₄₂H₄₃ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 731,3107

[M+H]⁺ medido: 731,3109

Ejemplo 456: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-{2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]pirimidin-5-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

25 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 1' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 36" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

30 % C = 63,41:63,51; % H = 5,59:5,26; % N = 11,09:11,10; % Cl- = 4,68:4,46

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

Fórmula molecular: C₄₀H₄₁ClN₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 721,2900

[M+H]⁺ medido: 721,2907

35 **Ejemplo 457: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(6-ciano-5-metoxipiridin-2-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

40 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

45 % C = 64,15:63,95; % H = 5,25:4,79; % N = 10,95:10,97; % Cl- = 4,62:4,22

Masa de alta resolución (ESI+/HR):

Fórmula molecular: C₄₁H₃₉ClN₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 731,2743

[M+H]⁺ medido: 731,2746

Ejemplo 458: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(5-ciano-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

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

37" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 65,34:65,68; % H = 5,62:5,31; % N = 11,15:11,15; % Cl- = 4,70:4,33

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

Fórmula molecular: C₄₁H₄₁ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 717,2951

[M+H]⁺ medido: 717,2954

10 **Ejemplo 459: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(5-ciano-1-etil-2-metil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

15 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 38" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 65,71:65,29; % H = 5,78:5,51; % N = 10,95:10,95; % Cl- = 4,62:4,39

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

Fórmula molecular: C₄₂H₄₃ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 731,3107

[M+H]⁺ medido: 731,3109

25 **Ejemplo 460: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida**

25 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 6' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 22" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

30 % C = 64,58:64,24; % H = 6,05:5,88; % N = 10,51:10,53; % Cl- = 4,43:4,39

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

Fórmula molecular: C₄₃H₄₇ClN₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 763,3369

[M+H]⁺ medido: 763,3371

35 **Ejemplo 461: Clorhidrato de 5-(5-cloro-2-[(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida**

40 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 6' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 29" en la Etapa C, entendiéndose que la Etapa D no se efectúa. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 67,44:66,68; % H = 6,05:5,80; % N = 10,97:10,95; % Cl- = 4,63:4,57

Masa de alta resolución (ESI+/HR):

Fórmula molecular: C₄₃H₄₅ClN₆O₃

[M+H]⁺ calculado: 729,3314

[M+H]⁺ medido: 729,3316

45 **Ejemplo 462: 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

50 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como la amina adecuada en la Etapa C.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 67,10:66,64; % H = 5,63:5,40; % N = 10,30:10,24

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

Fórmula molecular: C₃₈H₃₈ClN₅O₅

5 [M+H]⁺ calculado: 680,2634

[M+H]⁺ medido: 680,2637

Ejemplo 463: N-(2-etoxipirimidin-5-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

10 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 8 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 39" en la Etapa C.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 68,17:67,52; % H = 5,86:5,60; % N = 11,92:11,43

15 **Ejemplo 464: Diclorhidrato de 5-(5-cloro-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(5-hidroxipiridin-2-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

20 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 40" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

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

Fórmula molecular: C₄₁H₄₀ClN₇O₄

[M+H]⁺ calculado: 730,2903

[M+H]⁺ medido: 730,2907

25 **Ejemplo 465: 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**

30 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 29 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 18" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

% C = 65,34:64,81; % H = 5,62:5,27; % N = 11,15:10,95; % Cl- = 4,70:5,09

Masa de alta resolución (ESI+):

35 Fórmula molecular: C₄₁H₄₁ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 717,2951

[M+H]⁺ medido: 717,2952

Ejemplo 466: Clorhidrato de 5-(4-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

40 El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 29 y el compuesto de la Preparación 3' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 1" en la Etapa C. El compuesto obtenido se salifica y liofiliza tal como se describe en el procedimiento general para obtener el compuesto indicado en el título.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

45 % C = 66,77:62,82; % H = 5,63:5,29; % N = 11,74:11,75; % Cl- = 5,01:5,23

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

Fórmula molecular: C₃₈H₃₉ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculado: 679,2794

[M+H]⁺ medido: 679,2796

50 **Ejemplo 467: 5-(5-cloro-2-[[3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida**

El compuesto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el ácido de la Preparación 1 y 1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 2" en la Etapa C.

Microanálisis elemental: (% teórico:medido)

5 % C = 72,97:72,93; % H = 5,25:5,08; % N = 7,29:7,34

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

Fórmula molecular: C₃₅H₃₀ClN₃O₃

[M+H]⁺ calculado: 576,2048

[M+H]⁺ medido: 576,2067

10 ESTUDIO FARMACOLÓGICO

Ejemplo A: Inhibición de Bcl-2 mediante la técnica de polarización de fluorescencia

15 Los ensayos de polarización de fluorescencia se han realizado en microplacas (384 pocillos). La proteína Bcl-2 etiquetada (histag-Bcl-2 tal como Bcl-2 corresponde al número de orden primario UniProtKB®: P10415), en una concentración final de 2,50·10⁻⁸ M, se mezcla con un péptido fluorescente (Fluorescein-REIGAQLRRMADDLNAQY), en una concentración final de 1,00·10⁻⁸ M en una solución tampón (Hepes 10 mM, NaCl 150 mM, Tween20 0,05%, pH 7,4), en presencia o ausencia de concentraciones crecientes de los compuestos a ensayar. Después de 2 horas de incubación, se mide la polarización de fluorescencia.

Los resultados se expresan en IC₅₀ (concentración del compuesto que inhibe al 50% la polarización de fluorescencia) y se muestran en la siguiente tabla 1.

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

Ejemplo B: Citotoxicidad *in vitro*

25 Los estudios de citotoxicidad se han realizado en la línea tumoral de leucemia RS4; 11. Las células se distribuyen en microplacas y se exponen a los compuestos a ensayar durante 48 horas. La viabilidad celular se cuantifica a continuación mediante un ensayo colorimétrico, Microculture Tetrazolium Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Los resultados se expresan en IC₅₀ (concentración del compuesto que inhibe al 50% la viabilidad celular) y se presentan en la siguiente tabla 1.

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

30 Tabla 1: IC₅₀ de inhibición de Bcl-2 (ensayo de polarización de fluorescencia) y de citotoxicidad para las células RS4; 11

	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4; 11		IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4; 11
Ejemplo 1	5,0	33,6	Ejemplo 29	6,6	47,5
Ejemplo 2	ND	1660	Ejemplo 30	4,7	771
Ejemplo 3	24,6	94,9	Ejemplo 31	7,2	89,3
Ejemplo 4	ND	231	Ejemplo 32	13,3	240
Ejemplo 5	21,2	44,8	Ejemplo 33	10,9	57,8
Ejemplo 6	25,2	69	Ejemplo 34	8,2	47
Ejemplo 7	25,6	90,6	Ejemplo 35	50,0	560
Ejemplo 8	ND	255	Ejemplo 36	71,4	>600
Ejemplo 9	22,4	87,5	Ejemplo 37	60,4	>600
Ejemplo 10	16,2	205	Ejemplo 38	7,5	134
Ejemplo 11	14,2	202	Ejemplo 39	7,2	19,7
Ejemplo 12	5,5	39,6	Ejemplo 40	64,4	431
Ejemplo 13	4,4	19,8	Ejemplo 41	10,0	22,6
Ejemplo 14	3,7	8,23	Ejemplo 42	5,2	4,36
Ejemplo 15	11,1	69,4	Ejemplo 43	5,1	28,9
Ejemplo 16	12,6	22,7	Ejemplo 44	3,0	5,41
Ejemplo 17	8,0	75,2	Ejemplo 45	38,9	403
Ejemplo 18	3,9	27,6	Ejemplo 46	76,6	>600

ES 2 620 515 T3

	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4; 11		IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4; 11
Ejemplo 19	6,0	65,5	Ejemplo 47	5,9	44,5
Ejemplo 20	4,9	164	Ejemplo 48	4,4	14,9
Ejemplo 21	4,7	79,9	Ejemplo 49	4,0	14,1
Ejemplo 22	6,6	45,7	Ejemplo 50	5,9	33,1
Ejemplo 23	3,6	25,4	Ejemplo 51	26,7	354
Ejemplo 24	6,2	79,1	Ejemplo 52	28,9	433
Ejemplo 25	4,0	33,3	Ejemplo 53	43,5	293
Ejemplo 26	4,1	541	Ejemplo 54	18,0	30,5
Ejemplo 27	5,2	93,4	Ejemplo 55	209,6	>600
Ejemplo 28	7,5	95,3	Ejemplo 56	75,0	>600
Ejemplo 57	80,0	>600	Ejemplo 102	2	6,51
Ejemplo 58	133,3	>600	Ejemplo 103	3,9	15,4
Ejemplo 59	134,0	>600	Ejemplo 109	91,5	930
Ejemplo 60	ND	18,3	Ejemplo 110	8,5	39,5
Ejemplo 61	4,5	37,8	Ejemplo 115	3,6	18,3
Ejemplo 62	14,3	127	Ejemplo 116	3,4	47,8
Ejemplo 63	5,1	11,2	Ejemplo 122	3,4	82,4
Ejemplo 65	21,9	113	Ejemplo 126	4,2	49,2
Ejemplo 66	16,9	241	Ejemplo 127	5,3	111
Ejemplo 67	12,5	98,6	Ejemplo 129	18,1	275
Ejemplo 68	2,1	20,7	Ejemplo 207	4,6	32,2
Ejemplo 69	5,3	3,68	Ejemplo 209	7,4	25,4
Ejemplo 70	8,5	63,5	Ejemplo 210	8,8	47,2
Ejemplo 71	6,1	12,9	Ejemplo 214	6,3	236
Ejemplo 72	7,7	43,6	Ejemplo 230	5,1	18,3
Ejemplo 73	8	42,6	Ejemplo 358	14,8	165
Ejemplo 74	4	45,4	Ejemplo 384	9,7	216
Ejemplo 75	52,9	367	Ejemplo 385	5,7	28,7
Ejemplo 81	ND	249	Ejemplo 386	2,6	9,23
Ejemplo 82	19,5	427	Ejemplo 387	20,6	243
Ejemplo 88	15,9	69,6	Ejemplo 388	3,6	16,5
Ejemplo 92	8,4	37,8	Ejemplo 389	14,7	208
Ejemplo 93	19,7	368	Ejemplo 390	21,2	173
Ejemplo 94	8,6	104	Ejemplo 391	30,3	255
Ejemplo 95	7	174	Ejemplo 392	3,8	11,4
Ejemplo 96	13,5	161	Ejemplo 393	2,1	1,95
Ejemplo 97	19	98	Ejemplo 394	2,5	2,76
Ejemplo 98	7,6	68,3	Ejemplo 395	3,5	7,57
Ejemplo 99	6,4	108	Ejemplo 396	15,7	116
Ejemplo 100	22,9	193	Ejemplo 397	4,5	37,1
Ejemplo 101	21,1	743	Ejemplo 398	3,9	13,4
Ejemplo 399	9,9	155	Ejemplo 432	3,4	76,6
Ejemplo 400	49	469	Ejemplo 433	2,6	48,2
Ejemplo 401	8	24,3	Ejemplo 434	3,5	45,7
Ejemplo 402	26,1	241	Ejemplo 435	14,9	441
Ejemplo 403	24,2	289	Ejemplo 436	49,1	338
Ejemplo 404	24,4	85,5	Ejemplo 437	4,4	70,5
Ejemplo 406	4,2	10,6	Ejemplo 438	11,3	379
Ejemplo 407	20,6	150	Ejemplo 439	6,1	329
Ejemplo 408	5,4	4,46	Ejemplo 440	2,6	13,6
Ejemplo 409	12,2	41,9	Ejemplo 441	3,5	132
Ejemplo 410	9,9	61,6	Ejemplo 442	3	42,8
Ejemplo 411	5,5	32,8	Ejemplo 443	ND	57,9
Ejemplo 412	3,1	0,398	Ejemplo 444	5,5	181
Ejemplo 413	3,1	9,43	Ejemplo 445	2	19
Ejemplo 415	3,8	29,9	Ejemplo 446	7,8	249

	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4; 11		IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4; 11
Ejemplo 416	2,9	42,5	Ejemplo 447	20	>600
Ejemplo 417	3	11	Ejemplo 448	2,4	12,1
Ejemplo 418	10,1	159	Ejemplo 449	1,7	11,9
Ejemplo 419	2,8	15,8	Ejemplo 450	2,7	53,2
Ejemplo 420	6,1	51,8	Ejemplo 451	2,9	102
Ejemplo 421	2,5	3,73	Ejemplo 452	8,3	112
Ejemplo 422	9,2	101	Ejemplo 453	6,9	99,9
Ejemplo 423	11,7	344	Ejemplo 454	6,5	158
Ejemplo 424	13,6	102	Ejemplo 455	1,9	11,8
Ejemplo 425	4,2	62	Ejemplo 456	2,7	80,6
Ejemplo 426	5,2	139	Ejemplo 457	ND	80,4
Ejemplo 427	2,2	23,3	Ejemplo 458	10,5	197
Ejemplo 428	3,5	59,2	Ejemplo 459	2,5	5,93
Ejemplo 429	3,1	109	Ejemplo 460	2,8	22,9
Ejemplo 430	19,9	328	Ejemplo 461	3,1	18,6
Ejemplo 431	3	89	Ejemplo 462	13,3	368
Ejemplo 463	ND	40,8	Ejemplo 466	ND	493
Ejemplo 464	36,6	723	Ejemplo 467	19,2	188
Ejemplo 465	ND	50,6			

ND: no determinado

Ejemplo C: Inducción de la actividad de caspasa *in vivo*

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

- 5 1·10⁷ 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, y la actividad de caspasa 3 se mide en los lisados tumorales.

- 10 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.

Los resultados muestran que los compuestos de la invención pueden inducir la apoptosis en las células tumorales RS4; 11 *in vivo*.

Ejemplo D: Cuantificación de la forma disociada de la caspasa 3 *in vivo*

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

- 20 1·10⁷ 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 forma disociada (activada) de la caspasa 3 se cuantifica en los lisados tumorales.

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.

- 25 Los resultados muestran que los compuestos de la invención pueden inducir la apoptosis en las células tumorales RS4; 11 *in vivo*.

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 por vía oral (dosis precisadas entre paréntesis)

Compuesto ensayado	Tiempo al cabo del cual se extirpa el tumor (T)	Factor de activación ± EEM (frente a control)
Ejemplo 25	2 h	45,7 ± 2,0 (25 mg/kg)
Ejemplo 28	2 h	72,3 ± 5,4 (12,5 mg/kg)
Ejemplo 47	2 h	12,3 ± 2,4 (25 mg/kg)
Ejemplo 61	2 h	76,0 ± 5,2 (12,5 mg/kg)
Ejemplo 67	2 h	29,8 ± 4,0 (25 mg/kg)
Ejemplo 71	2 h	46,8 ± 16,1 (25 mg/kg)
Ejemplo 74	2 h	24,5 ± 7,4 (12,5 mg/kg)
Ejemplo 108	2 h	22,6 ± 2,4 (12,5 mg/kg)
Ejemplo 230	2 h	42,2 ± 9,3 (25 mg/kg)
Ejemplo 386	2 h	52,0 ± 8,6 (12,5 mg/kg)
Ejemplo 388	2 h	85,7 ± 3,7 (25 mg/kg)
Ejemplo 421	2 h	38,7 ± 10,7 (12,5 mg/kg)
Ejemplo 449	2 h	50,5 ± 3,4 (12,5 mg/kg)

Ejemplo E: Actividad antitumoral *in vivo*

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

10 1·10⁷ células RS4; 11 se injertan vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). De 25 a 30 días después del injerto, cuando la masa tumoral ha alcanzado aproximadamente 150 mm³, los ratones son tratados vía oral con los diferentes compuestos en 2 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.

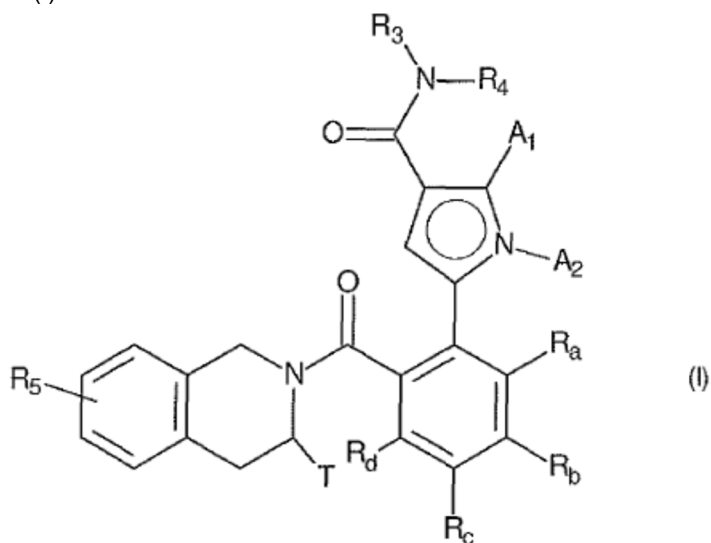
Los resultados obtenidos muestran que los compuestos de la invención pueden inducir una regresión tumoral significativa, que se puede completar durante el período de tratamiento.

Ejemplo F: Composición farmacéutica: comprimidos

15	1.000 comprimidos con dosis de 5 mg de un compuesto elegido entre los ejemplos 1 a 467	5 g
	Almidón de trigo	20 g
	Almidón de maíz	20 g
	Lactosa	30 g
20	Estearato de magnesio	2 g
	Sílice	1 g
	Hidroxipropilcelulosa	2 g

Reivindicaciones

1. Compuesto de fórmula (I):



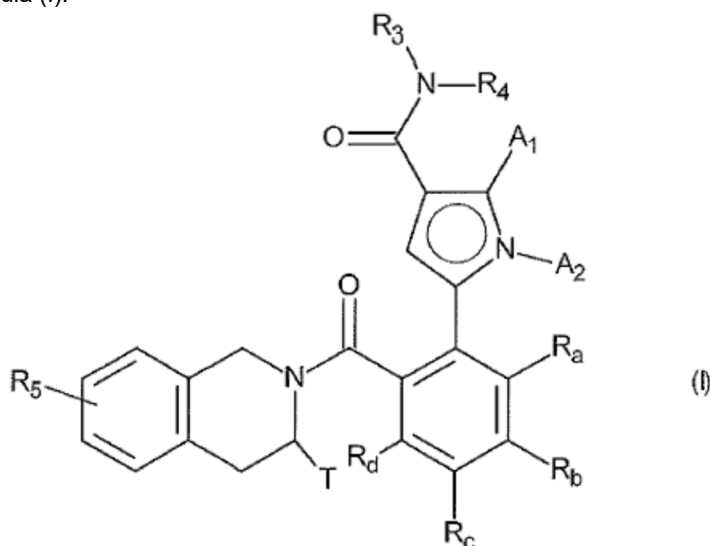
donde:

- 5
- A₁ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo,
 - A₂ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado eventualmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, NR'R'' y morfolina, o bien A₂ representa un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo ciclopropilo, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
 - T representa un átomo de hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, alquil(C₁-C₄)-NR₁R₂, o un grupo alquilo(C₁-C₄)-OR₆,
 - R₁ y R₂ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o bien R₁ y R₂ forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un heterocicloalquilo,
 - R₃ representa un grupo arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o más de los átomos de carbono de los grupos anteriores o de sus eventuales sustituyentes pueden estar deuterados,
 - R₄ representa un grupo fenilo, 4-hidroxifenilo, 3-fluor-4-hidroxifenilo, 2-hidroxipirimidina o 3-hidroxipiridina, entendiéndose que uno o más de los átomos de carbono de los grupos anteriores o de sus eventuales sustituyentes pueden estar deuterados,
 - R₅ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado,
 - R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
 - R_a y R_d representan en cada caso un átomo de hidrógeno y (R_b, R_c) forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un grupo 1,3-dioxolano, un grupo 1,4-dioxano, o bien R_a, R_c y R_d representan en cada caso un átomo de hidrógeno y R_b representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo metoxi, o bien R_a y R_d representan en cada caso un átomo de hidrógeno, R_b representa un átomo de hidrógeno o de halógeno y R_c un grupo hidroxilo o metoxi, o bien R_a y R_d representan en cada caso un átomo de hidrógeno, R_b representa un grupo hidroxilo o metoxi y R_c un átomo de halógeno,
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

entendiéndose que:

- por "arilo" se entiende un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
 - por "heteroarilo" se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 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 "cicloalquilo" se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene de 3 a 10 miembros de anillo,
- 35

- por "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, SO₂ o nitrógeno, 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(C₁-C₆) lineal o ramificado, espiro(C₃-C₆), alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, (C₁-C₆)alquil-S-, hidroxilo, oxo (o en su caso N-óxido), nitro, ciano, -COOR', -OCOR', NR'R", polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, halógeno, arilo, heteroarilo, ariloxi, ariltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo eventualmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo,
- 5 sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptables.
- 10 2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde A₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
- 15 3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2, donde A₁ y A₂ representan en ambos casos un grupo metilo.
4. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, donde T representa metilo, aminometilo, (morfolin-4-il)metilo, (4-metilpiperazin-1-il)metilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, [2-(morfolin-4-il)etoxi]metilo, hidroximetilo, [2-(dimetilamino)etoxi]metilo, hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ilmetilo, 1-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilmetilo, 3-(morfolin-4-il)propilo o trifluorometilo.
- 20 5. Compuesto de fórmula (I):



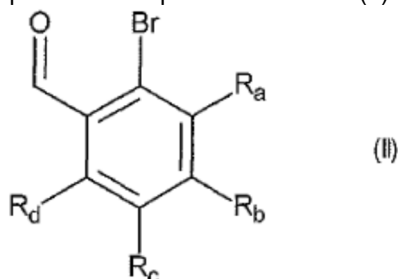
según la reivindicación 1, donde:

- A₁, A₂, R_a, R_b, R_c, R_d, T, R₄ y R₅ son tal como se definen en las reivindicaciones 1 a 4.
- R₃ representa un grupo seleccionado entre fenilo, 1H-pirazol, 1H-indol, 1H-indazol, piridina, pirimidina, 1H-pirrol[2,3-b]piridina, 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 1H-bencimidazol, 1H-pirrol, 1H-pirrol[2,3-c]piridina, 1H-pirrol[3,2-b]piridina, 5H-pirrol[3,2-d]pirimidina, tiofeno, pirazina, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 1,2-oxazol, 1H-pirazolo[1,5-a]pirimidina, incluyendo estos grupos eventualmente uno o varios sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, ciano, ciclopropilo, oxetano, tetrahydrofurano, -CO-O-CH₃, trideuterometilo, 2-(morfolin-4-il)etilo o 2-(morfolin-4-il)etoxi,
- 25 sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como así como sus sales de adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptables.
- 30 6. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente grupo:
- 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,
- 35

- 5
- 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,
 - 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 – N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida,
 - 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,
 - 10 – 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-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida,
 - 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,
 - 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,
 - 15 – N-(5-ciano-1-metil-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,
 - 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,
 - 20 – 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida,
 - 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,
 - 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-[5-ciano-2-metil-1-(trideuterometil)-1H-pirrol-3-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
 - 25 sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptables.
7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, que es 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.
- 30 8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, que es 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.
9. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, que es 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.
- 35 10. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, que es N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida.
- 40 11. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, que es 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.
12. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, que es 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-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida.
- 45 13. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, que es 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.
14. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, que es 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.
- 50 15. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, que es N-(5-ciano-1-metil-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.

16. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, que es 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.
- 5 17. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, que es 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida.
18. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, que es N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.
- 10 19. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, que es 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-[5-ciano-2-metil-1-(trideuterometil)-1H-pirrol-3-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

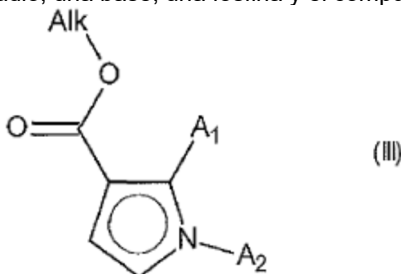
20. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II):



15

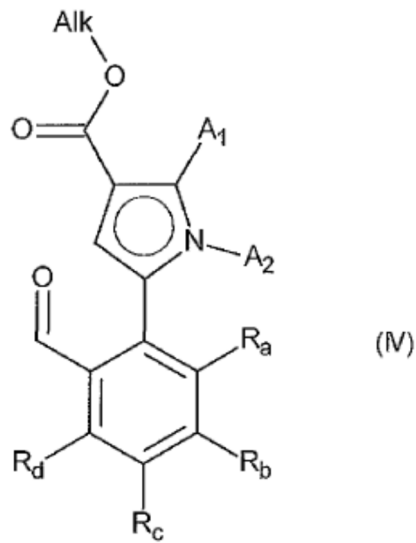
donde R_a , R_b , R_c y R_d son tal como se define en la fórmula (I),

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):

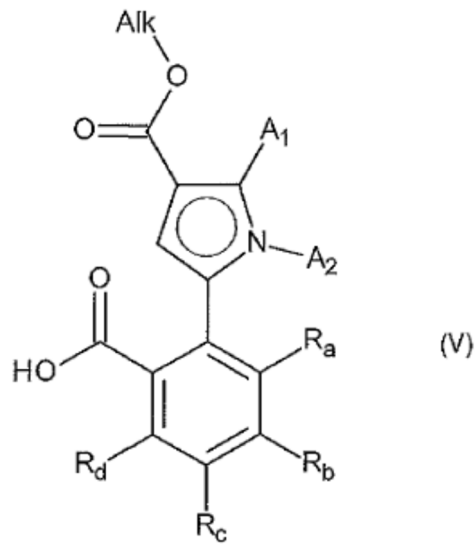


- 20 donde que los grupos A_1 y A_2 son tal como se define en la fórmula (I) y Alk representa un alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

para obtener el compuesto de fórmula (IV):

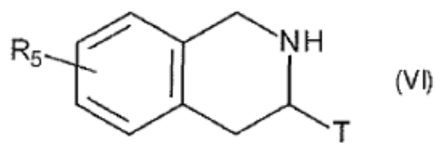


donde A₁, A₂, R_a, R_b, R_c y R_d son tal como se definen en la fórmula (I) y Alk es tal como se ha definido anteriormente, compuesto de fórmula (IV) cuya función aldehído se oxida en ácido carboxílico para formar el compuesto de fórmula (V):



5

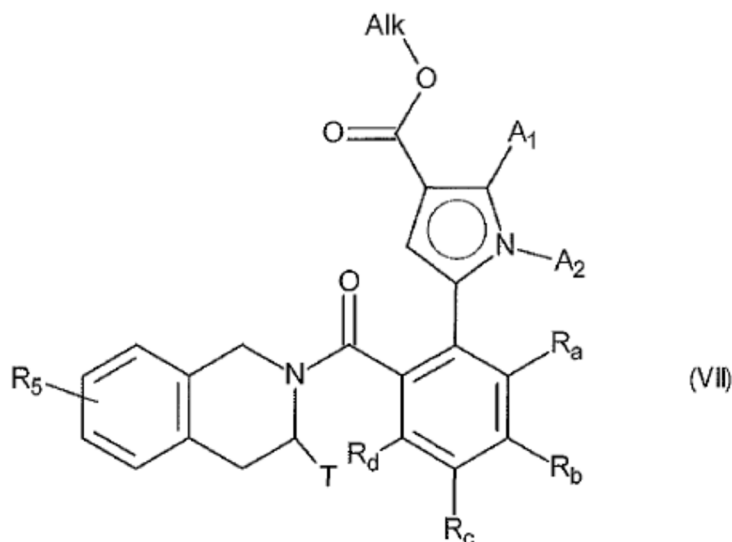
donde A₁, A₂, R_a, R_b, R_c y R_d son tal como se definen en la fórmula (I) y Alk es tal como se ha definido anteriormente, compuesto de fórmula (V) que se somete a continuación a un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (VI):



10

donde T y R₅ son tal como se han definido en la fórmula (I),

para obtener el compuesto de fórmula (VII):



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

5 compuesto de fórmula (VII) cuya función de 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 anhídrido correspondiente, antes de acoplarlo con una amina NHR_3R_4 , donde R_3 y R_4 tienen el mismo significado que en la fórmula (I), 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 de un ácido o base farmacéuticamente aceptables y del que eventualmente se separan los isómeros de acuerdo con técnicas de separación clásicas,

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.

15 **21.** Procedimiento de preparación según la reivindicación 20 de un compuesto de fórmula (I) donde uno de los grupos R_3 o R_4 está sustituido con una función hidroxilo, caracterizado porque la amina NHR_3R_4 se somete previamente a una reacción de protección de la función hidroxilo antes de cualquier acoplamiento con el ácido carboxílico del compuesto de fórmula (VII), o con uno de los derivados de ácido correspondientes, y el compuesto de fórmula (I) protegido se somete a continuación a una reacción de desprotección, y después se convierte eventualmente en una de sus sales de adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptables.

20

22. Composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una de sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

23. Composición farmacéutica según la reivindicación 22 para su uso como agente proapoptótico.

25 **24.** Composición farmacéutica según la reivindicación 22 para su uso en el tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunes y del sistema inmunitario.

25. Composición farmacéutica según la reivindicación 22 para su uso en el tratamiento de los cánceres de vejiga, de cerebro, de mama, de útero, leucemias linfocíticas crónicas, cáncer colorrectal, cánceres de esófago, de hígado, leucemias linfoblásticas, linfomas no Hodgkin, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células pequeñas.

30

26. Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 22 para la fabricación de un medicamento útil como agente proapoptótico.

35 **27.** Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 22 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunes y del sistema inmunitario.

- 5 **28.** Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 22 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres 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.
- 10 **29.** Compuesto de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 19, o una de sus sales de adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de los cánceres 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.
- 15 **30.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 19, o de una de sus sales de adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres 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.
- 20 **31.** Asociación 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.
- 32.** Composición farmacéutica que contiene una asociación según la reivindicación 31 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 **33.** Asociación según la reivindicación 31 para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 34.** Utilización de una asociación según la reivindicación 31 para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento del cáncer.
- 35.** Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en asociación con radioterapia en el tratamiento del cáncer.
- 30