

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 814**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2014 PCT/FR2014/051885**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015 WO15011397**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2014 E 14758605 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 3024833**

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

30 Prioridad:

23.07.2013 FR 1357265

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

22.01.2018

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (50.0%)
35, Rue de Verdun
92284 Suresnes, FR y
VERNALIS (R&D) LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 650 814 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 indolizina, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen

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

Los compuestos de la presente invención son nuevos y presentan 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.

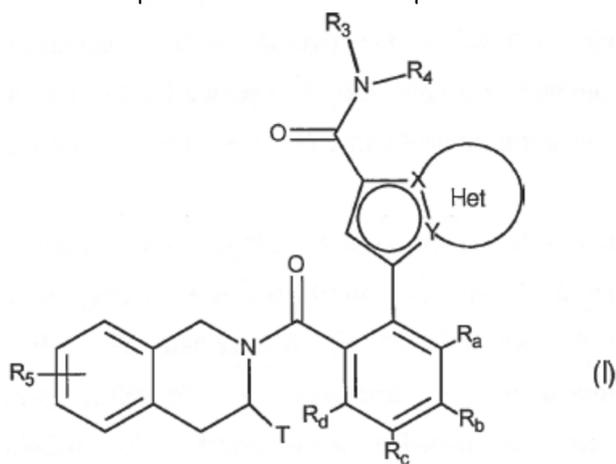
En la muerte celular de tipo apoptótico intervienen cambios morfológicos, como la condensación del núcleo, la fragmentación del ADN, y fenómenos bioquímicos, como la activación de las caspasas, que degradan componentes estructurales clave de la célula para inducir su desmantelamiento y muerte. La regulación del proceso de apoptosis es complejo 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 En determinadas patologías intervienen desregulaciones de la apoptosis. 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 desempeñan 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).

- 25 Las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 están asociadas a numerosas patologías. La implicación de las proteínas de la familia Bcl-2 está descrita en numerosos tipos de cáncer, como cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, cáncer de próstata, leucemia linfocítica crónica, linfoma una necesidad terapéutica de compuestos que inhiban la actividad antiapoptótica de las proteínas de la familia Bcl-2. Entre los inhibidores de Bcl-2 ya conocidos en la literatura se distinguen los compuestos 2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)-4-(sulfonilcarbamoil)fenilo descritos en el documento WO2012/162365, los derivados 1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)-2,3,4-trihidroxifenilo descritos en el documento WO2006/023778 y los compuestos 3-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)fenil]indolizina descritos en el documento WO2013/110890. Todos tienen un interés potencial en el tratamiento del cáncer.

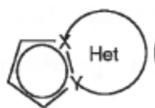
Los compuestos de la presente invención, además de su novedad, presentan propiedades proapoptóticas que permiten su uso en patologías que implican un defecto de la apoptosis, por ejemplo en el tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunes y del sistema inmunitario.

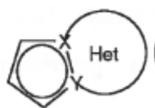
- 35 La presente invención se refiere más particularmente a los compuestos de fórmula (I):

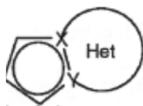


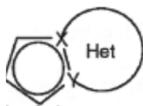
donde:

- X e Y representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, entendiéndose que no pueden representar simultáneamente dos átomos de carbono o dos átomos de nitrógeno,



- la parte Het del grupo  representa un anillo eventualmente sustituido, aromático o no, formado por 5, 6 o 7 miembros de anillo, y puede contener, además del nitrógeno representado por X o por Y, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre o nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk, donde Alk es un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
 - T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C₂-C₄)-NR₁R₂, o un grupo alquil(C₁-C₄)-OR₆,
 - R₁ y R₂ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterocicloalquilo,
 - R₃ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal, arilo o heteroarilo, pudiendo estos dos últimos grupos estar sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halógeno, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, ciano y heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos precedentes, o de sus eventuales sustituyentes, pueden estar deuterados,
 - R₄ representa un grupo 4-hidroxifenilo, entendiéndose que uno o más de los átomos de carbono del grupo, 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), junto con los átomos de carbono que los portan, forman un grupo 1,3-dioxolano o 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 hidrógeno, un halógeno, un metilo o un metoxi, o bien R_a, R_b y R_d representan en cada caso un átomo de hidrógeno y R_c representa un grupo hidroxilo o metoxi, 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, 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,
- 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, alquilo(C₁-C₆)-S-, hidroxilo, oxo (o en su caso N-óxido), nitro, ciano, -COOR', -OCOR', NR'R'', polihalooalquilo(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, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,



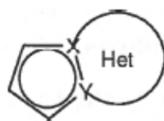
- pudiendo la parte Het del grupo  definido en la fórmula (I) estar sustituida con uno a tres grupos seleccionados entre alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, NR₁'R₁'', o halógeno, entendiéndose que R₁' y R₁'' tienen las mismas definiciones que los grupos R'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

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

- 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.

Ventajosamente, el grupo:



representa uno de los siguientes grupos: 5,6,7,8-tetrahidroindolizina eventualmente sustituida con un grupo amino; indolizina; 1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina eventualmente sustituida con un metilo; pirrolo[1,2-*a*]pirimidina. Los grupos 5,6,7,8-tetrahidroindolizina e indolizina son particularmente preferentes.

- 5 En los compuestos preferentes de la invención, T representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo (y más particularmente un (*R*)-metilo), un grupo 2-(morfolin-4-il)etilo, 3-(morfolin-4-il)propilo, -CH₂-OH, 2-aminoetilo, 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)etilo, 2-[(2,2-difluoroetil)amino]etilo o 2-(3-metoxiazetidín-1-il)etilo.

- 10 Preferentemente, R_a y R_d representan en cada caso un átomo de hidrógeno y (R_b, R_c), junto con los átomos de carbono que los portan, forman un grupo 1,3-dioxolano, o bien R_a, R_c y R_d representan en cada caso un átomo de hidrógeno y R_b representa un halógeno.

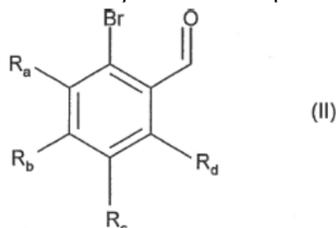
En los compuestos preferentes de la invención, R₃ representa un grupo heteroarilo seleccionado entre el siguiente grupo: 1*H*-indol, 2,3-dihidro-1*H*-indol, 1*H*-indazol, piridina, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1*H*-pirazol, imidazo[1,2-*a*]piridina, pirazolo[1,5-*a*]pirimidina, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina, y 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina, pudiendo todos ellos estar sustituidos con un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado.

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

- *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*S*]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- 20 - *N*-{3-fluor-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-4-il)indolizin-1-carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(2-metilpiridin-4-il)indolizin-1-carboxamida,
- 25 - *N*-(4-hidroxifenil)-3-(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)indolizin-1-carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- 30 - *N*-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-carboxamida,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- 3-(5-cloro-2-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)indolizin-1-carboxamida,
- 35 - *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-carboxamida,

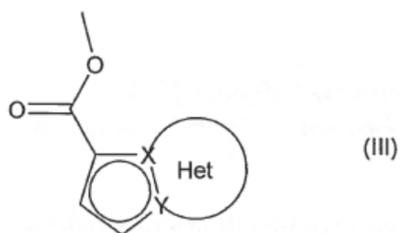
sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

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

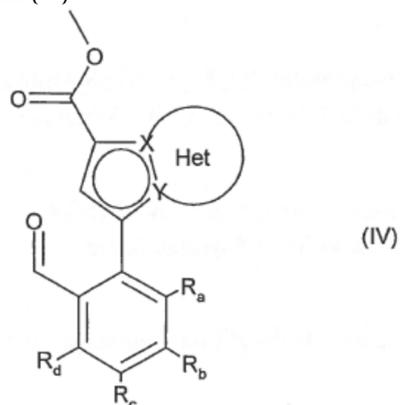


donde R_a, R_b, R_c y R_d son tal como se definen en la fórmula (I),

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

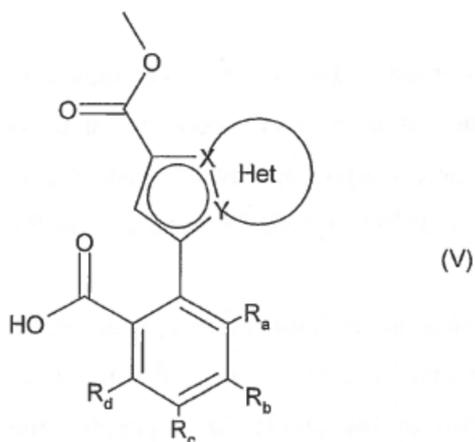


donde los grupos X, Y y Het son tal como se definen en la fórmula (I),
para obtener el compuesto de fórmula (IV):

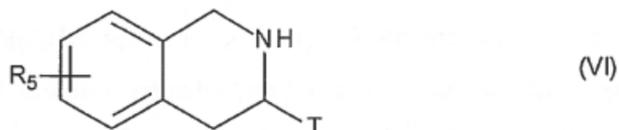


5

donde R_a , R_b , R_c , R_d , X, Y y Het son tal como se definen en la fórmula (I),
compuesto de la fórmula (IV) cuya función aldehído se oxida a ácido carboxílico para obtener el compuesto de
fórmula (V):

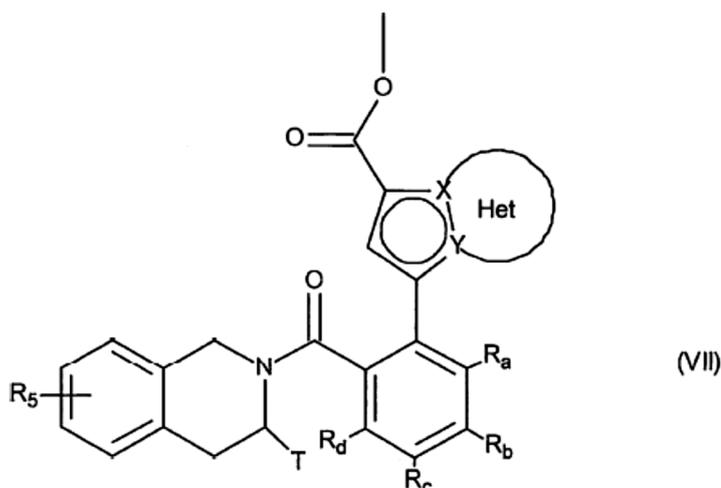


10 donde R_a , R_b , R_c , R_d , X, Y y Het son tal como se definen en la fórmula (I),
compuesto de fórmula (V) que se somete a continuación a un acoplamiento peptídico con un compuesto de
fórmula (VI):



donde que T y R_5 son tal como se definen en la fórmula (I),

15 para obtener el compuesto de fórmula (VII):



donde R_a , R_b , R_c , R_d , T , R_5 , X , Y y Het son tal como se definen en la fórmula (I),

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 el anhídrido correspondiente, antes de acoplarse con una amina NHR_3R_4 , en la que R_3 y R_4 tienen el mismo significado que en la fórmula (I), para obtener el compuesto de fórmula (I),

compuesto de la 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 una 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.

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 resultante 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.

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

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 del cáncer, enfermedades autoinmunes y del sistema inmunitario.

Más concretamente, los compuestos según la invención serán útiles en el tratamiento de cánceres quimio o radorresistentes, así como en hemopatías malignas y el 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, cáncer 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 los 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.

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.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden mencionar más particularmente aquellas que son 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.

5 Además, la presente invención se refiere igualmente a la asociación 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 a su utilización para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento del cáncer.

10 Los compuestos de la invención también pueden ser utilizados en asociación con radioterapia en el tratamiento del cáncer.

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 anticuerpo se entienden 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 anticuerpo de la invención se pueden obtener a partir de anticuerpos mediante métodos tales como digestión enzimática, como con pepsina o papaína, y/o por rotura de puentes disulfuro mediante 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 entienden proteínas que comprenden o no un plegamiento de inmunoglobulina y que proporcionan 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, es conocido que para ser seleccionada, una estructura de este tipo debería tener 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 en tres dimensiones 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 los estafilococos, tiorredoxina 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.

Procedimientos generales

40 Todos los reactivos y los disolventes anhidros son comerciales y se utilizan sin purificación o secado suplementario. La cromatografía flash se realiza con un aparato ISCO CombiFlash Rf 200i con cartuchos previamente empaquetados rellenos de gel de sílice (SiliaSep™ F60 (40-63 mm), 60Å). Las cromatografías de capa delgada se realizan en placas de 5 x 10 cm recubiertas de gel de sílice Merck Type 60 F254. El calentamiento por microondas se realiza con un aparato CEM Discover® SP.

LC-MS analítica

45 Los compuestos de la invención han sido caracterizados por cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS) bien en un aparato Agilent HP1200 de resolución rápida acoplado a un detector de masas 6140 de fuente multimodal (intervalo m/z de 150 a 1.000 unidades de masa atómica o uma), bien en un aparato Agilent HP1100 acoplado a un detector de masas 1946D de fuente de ionización por electrospray (intervalo m/z de 150 a 1.000 uma). Las condiciones y los métodos citados más abajo son idénticos para las dos máquinas.

Detección:

Detección UV a 230, 254 y 270 nm.

Volumen de inyección:

2 µl

Fases móviles:

A- Agua + 10 mmol/formato de amonio + 0,08% (v/v) de ácido fórmico a pH aproximadamente 3,5.

55

B - 95% de acetonitrilo + 5% A + 0,08% (v/v) de ácido fórmico.

Método A (3,75 min; bien ionización positiva (pos), bien ionización positiva y negativa (pos/neg)

Columna: Gemini 5 µm, C18, 30 mm x 4,6 mm (Phenomenex).

Temperatura: 35°C

Gradiente:

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Caudal (ml/min)
0	95	5	2
0,25	95	5	2
2,50	95	5	2
2,55	5	95	3
3,60	5	95	3
3,65	5	95	2
3,70	95	5	2
3,75	95	5	2

Método B (1,9 min; bien ionización positiva (pos), bien ionización positiva y negativa (pos/neg)

Columna: Gemini 5 μ m, C18, 30 mm x 4,6 mm (Phenomenex).

Temperatura: 35°C

5 Gradiente:

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Caudal (ml/min)
0	95	5	1,1
0,12	95	5	1,1
1,30	5	95	1,1
1,35	5	95	1,7
1,85	5	95	1,7
1,90	5	95	1,1
1,95	95	5	1,1

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

Etapa A: Ácido 1-formil-2-piperidin-carboxílico

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

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

IR: ν : -OH: 2000-3000 cm^{-1} ácido; ν : >C=O 1703 cm^{-1} banda ancha.

- 20 *Etapa B: 5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizi- carboxilato de metilo*

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

- 25 A continuación, el medio de reacción se diluye con cloruro de metileno, se lava sucesivamente con una disolución de HCl 1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después una solución saturada de NaCl hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra en seco y se purifica por
- 30 cromatografía sobre gel de sílice (gradiente heptano/AcOEt). Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite.

RMN ¹H: δ (400 MHz; CDCl₃; 300K): 6,55-6,40 (d, 2H, tetrahidroindolizina); 3,91 (t, 3H éster metílico); 3,78 (s, 3H tetrahidroindolizina); 3,08 (t, 2H, tetrahidroindolizina); 1,95-1,85 (m, 4H, tetrahidroindolizina).

IR: ν : >C=O 1692 cm^{-1} éster.

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

A una solución de 6,4 g del éster obtenido en la Etapa B (35,7 mmol) en 12 ml de *N,N*-dimetilacetamida se le añaden sucesivamente 12,3 g de 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído (53,6 mmol), 7 g de acetato de potasio (71,4 mmol) y después el conjunto se agita bajo argón durante 20 minutos. Después se añaden 1,3 g de catalizador de paladio PdCl₂(PPh₃)₂ (1,8 mmol). A continuación, el medio de reacción se calienta a 130°C

5 durante una hora antes de añadir 139 µl de H₂O. El calentamiento se mantiene a esta misma temperatura durante la noche. Luego se deja que el medio vuelva a temperatura ambiente y después se diluye con AcOEt. Luego se añade carbón animal (2 g por g de producto) y el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se filtra. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en seco. El producto bruto así obtenido se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente heptano/AcOEt). Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite.

10 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d6; 353°K): 9,65 (s, 1H, H aldehído); 7,3-7,15 (2s, 2H, H aromáticos); 6,45 (s, 1H tetrahidroindolizina); 6,20 (s, 2H metilendioxi); 3,70 (s, 3H éster metílico); 3,5-4,0 (m, 2H tetrahidroindolizina); 3,05 (m, 2H tetrahidroindolizina); 1,85 (m, 4H tetrahidroindolizina).
IR: ν: >C=O 1695 cm⁻¹ éster; ν: >C=O 1674 cm⁻¹.

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

15 Se prepara una solución que contiene 3,37 g del compuesto obtenido en la Etapa C (10,3 mmol) en 9,3 ml de acetona y 8,8 ml (80,24 mmol) de 2-metil-2-buteno, que se dispone a 0°C. Después se añaden, gota a gota, 9,3 ml de una solución acuosa que contiene una mezcla de 3,3 g de NaClO₂ (36,05 mmol) y 3,6 g de NaH₂PO₄ (25,75 mmol). El conjunto se agita a continuación a temperatura ambiente durante 7 horas. Después, el medio de reacción se concentra para eliminar la acetona. El sólido obtenido se filtra, se lava con agua y después se seca bajo vacío a 40°C durante una noche. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido, que se utiliza después sin ninguna purificación adicional.

20 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K): 12,10 (m, 1H, H ácido carboxílico); 7,40-6,88 (2s, 2H, H aromáticos); 6,20 (s, 1H, H tetrahidroindolizina); 6,18 (s, 2H, H metilendioxi); 3,70 (s, 3H, éster metílico); 3,55 (t, 2H tetrahidroindolizina); 3,00 (t, 2H tetrahidroindolizina); 1,80 (m, 4H, H tetrahidroindolizina).
IR: ν: -OH: 3000-2000 cm⁻¹ ácido; ν: >C=O 1686-1676 cm⁻¹ éster + ácido; ν: >C=C< 1608 cm⁻¹.

Preparación 2: Ácido 2-[2-(terc-butoxicarbonil)-8-(metoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-6- il]-4-clorobenzoico

25 *Etapa A: 4-formil-1,3-piperazin-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-metilo*

30 A una solución de pentafluorofenol en 520 ml de éter anhidro a 0°C se le añaden sucesivamente 49 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (286 mmol) en porciones y 12 ml de ácido fórmico (312 mmol). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se añade una mezcla de 32 g de 1,3-piperazin-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-metilo (130 mmol) y de 18 ml de trietilamina (130 mmol) en solución en 520 ml de CH₂Cl₂. El conjunto se agita durante una noche a temperatura ambiente. El medio de reacción se hidroliza con una disolución acuosa de HCl 1N y se extrae con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se reagrupan, después se lavan con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y luego con una disolución acuosa saturada de NaCl hasta neutralidad. Después de secado sobre MgSO₄, filtración y concentración en seco, se aísla el producto por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente éter de petróleo/AcOEt: 0-30%). Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite.

35 IR: ν: C=O: 1674-1745 cm⁻¹
m/z (C₁₂H₂₀N₂O₅): 272,1(M+); 295,121 (M+Na)⁺; 567,253 (2M+Na)⁺

Etapa B: 4-(terc-butoxicarbonil)-1-formil-2-piperazin-carboxilato de litio

40 A una solución de 28 g del compuesto obtenido en la Etapa A (103 mmol) en 515 ml de dioxano se le añaden 4,8 g de LiOH (113 mmol) en solución en 100 ml de H₂O. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, el medio de reacción se concentra en seco y después se coevapora varias veces con acetato de etilo. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido, que se utiliza directamente para la siguiente etapa de ciclización.

45 RMN ¹³C: δ (500 MHz; dmsó-d6; 300K): 46 (s, C piperazina); 42-38 (m, C piperazina); 58-53 (s, C piperazina); 28,5 (s, C ¹Bu).
IR: ν: C=O: 1650 cm⁻¹; 2800 cm⁻¹.

Etapa C: 3,4-dihidropirroló[1,2-a]pirazin-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo y 8-metilo

50 A una suspensión de 29 g del compuesto obtenido en la Etapa B (103 mmol) en 800 ml de diclorometano se le añaden sucesivamente 24 g de cloruro de tosiló (124 mmol), 12,6 ml de 2-cloroacrilato de metilo (124 mmol) y después 35 ml de trietilamina (247 mmol). El conjunto se agita a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, el medio de reacción se diluye con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl hasta neutralidad. Después de secado sobre MgSO₄, filtración y concentración en seco, el producto indicado en el título se aísla por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente éter de petróleo/AcOEt: 0-20%) en forma de un sólido.

55 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K): 6,8-6,43 (m, 2H, H pirrol); 4,75-3,75 (m, 6H, H piperazina); 3,73 (s, 3H, H COOCH₃); 1,48 (s, 9H, H ¹Bu).

IR: ν : C=O (éster conjugado): 1712 cm^{-1} ; C=O (carbamato): 1677 cm^{-1} .

Etapas C y D: Ácido 2-[2-(terc-butoxicarbonil)-8-(metoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-6-il]-4-clorobenzoico

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

Preparación 3: Ácido 4-cloro-2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizini]benzoico

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

10 **Preparación 4: Ácido 7-[2-(terc-butoxicarbonil)-8-(metoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxílico**

Etapas A y B: 3,4-dihidropirrolol[1,2-a]pirazin-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo y 8-metilo

Se procede de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas A-C de la Preparación 2.

RMN ^1H : δ (400 MHz; dms O -d $_6$; 300K): 6,8-6,43 (m, 2H, H pirrol); 4,75-3,75 (m, 6H, H piperazina); 3,73 (s, 3H, H COOCH $_3$); 1,48 (s, 9H, H ^tBu).

15 IR: ν : C=O (éster conjugado): 1712 cm^{-1} ; C=O (carbamato): 1677 cm^{-1} .

Etapas C y D: Ácido 7-[2-(terc-butoxicarbonil)-8-(metoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-6-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxílico

20 Se procede de acuerdo con el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1 sustituyendo el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehído.

Preparación 5: Ácido 4-cloro-2-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizini]benzoico

Etapas A y B: Bromuro de 1-(carboximetil)-1,2-dihidropiridinio

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

RMN ^1H : δ (400 MHz; dms O -d $_6$; 300K): 9,15 (d, 2H, H aromáticos piridina); 8,7 (t, 1H, H aromático); 8,25 (t, 2H, H aromático); 5,65 (s, 2H, H CH $_2$ COOH).

30 IR: ν : C=O: 1732 cm^{-1} ; -OH ácido: 2800 cm^{-1} .

Etapas C y D: 1-indolizincarboxilato de metilo

35 A una suspensión de 6,55 g de la sal de piridinio obtenida en la Etapa A (30 mmol) en 240 ml de tolueno se le añaden sucesivamente 16,7 ml de acrilato de metilo (150 mmol), 4,2 ml de trietilamina (30 mmol) y después en porciones 20,9 g de MnO $_2$ (240 mmol). El conjunto se calienta a continuación a 90°C durante 3 horas. Después de enfriar, el medio de reacción se filtra sobre una torta de celite y se concentra en seco. Mediante purificación sobre gel de sílice se obtiene el producto indicado en el título (gradiente heptano/AcOEt: 0-10%) en forma de un aceite, que cristaliza en frío.

40 RMN ^1H : δ (300 MHz; dms O -d $_6$; 300K): 8,5 (d, 1H, H indolizina); 8,05 (d, 1H, H indolizina); 7,6 (s, 1H, H indolizina); 7,15 (m, 2H, H indolizina); 6,85 (m, 1H, H indolizina); 4,25 (q, 2H, -C(O)CH $_2$ CH $_3$); 1,35 (t, 3H, -C(O)CH $_2$ CH $_3$).

IR: ν : C=O éster: 1675 cm^{-1} ; C=C aromáticos: 1634 cm^{-1} .

Etapas C y D: Ácido 4-cloro-2-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizini]benzoico

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

45 **Preparación 6: Ácido 2-[2-(terc-butoxicarbonil)-8-(metoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorobenzoico**

Se procede de acuerdo con el protocolo descrito en la Preparación 2 sustituyendo el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa D por 2-bromo-4-fluorobenzaldehído.

50 **Preparación 7: Ácido 6-[2-(terc-butoxicarbonil)-8-(metoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirazin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico**

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

Preparación 8: Ácido 6-[1'-(metoxicarbonil)-5,6'-dihidro-8'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-indolizin]-3'-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

5 *Etapa A: 8-formil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo*

24 g de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-9-carboxilato de metilo (111 mmol) se solubilizan en 80 ml de acetato de etilo y 80 ml de diclorometano. Se añaden 26 g de (4-nitrofenil)formiato (155 mmol) y el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El medio de reacción se evapora en seco y se recoge en acetato de etilo. A continuación, la fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de NaOH 1N, agua y después con una disolución saturada de NH₄Cl hasta pH neutro. Después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco. El aceite así obtenido se purifica mediante cromatografía flash (gradiente heptano/acetato de etilo). Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite.

10 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 8,15 (s, 1H, CHO); 5,0-4,75 (m, 1H, H terciario); 4,3-3,7 (m, 5H, 4H etilendioxo + 1H alifático piperidina); 3,70 (s, 3H, Me); 3,4-2,9 (2m, 1H, H alifático piperidina); 2,3-1,75 (m, 2H, H alifático piperidina); 1,7-1,5 (m, 2H, H alifático piperidina).

15 *Etapa B: Ácido 8-formil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-7-carboxílico*

15,25 g del compuesto obtenido en la Etapa A (62,7 mmol) se disuelven en 160 ml de dioxano. Después se añade gota a gota una solución de 125 ml de KOH 1M y el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añaden 125 ml de HCl 1M y el compuesto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un polvo.

20 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K) 13,5-12 (m, 1H, OH); 8,1 + 8,0 (2s, 1H, CHO); 4,9 + 4,6 (2m, 1H, H terciario); 4,0-3,8 (m, 4H, etilendioxo); 4,2 + 3,7 (2ms, 1H, H alifático piperidina); 3,4 + 2,9 (2m, 1H, H alifático piperidina); 2,4-1,5 (m, 4H, H alifático piperidina).

25 IR: ν: OH: 3500-2000 cm⁻¹; -C=O (ácido + aldehído): 1731 + 1655 cm⁻¹.

Etapa C: 5',6'-dihidro-8'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-indolizin]-1'-carboxilato de metilo

A una solución de 13,5 g (62,7 mmol) del ácido obtenido en la Etapa B en 380 ml de diclorometano se le añaden sucesivamente 39,5 ml (238,4 mmol) de trietilamina, después por porciones 12,5 g (65,6 mmol) de cloruro de para-toluensulfonilo y 23,7 ml (238,4 mmol) de cloroacrilato de metilo. El conjunto se agita a 80°C durante 18 h. A continuación, el medio de reacción se filtra sobre celite. Acto seguido, el filtrado se lava con una solución saturada de NaHCO₃ y después con una disolución saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. El aceite así obtenido se purifica mediante cromatografía flash (gradiente heptano/acetato de etilo). Se obtiene el producto en forma de un sólido.

30 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K) 6,70 (d, 1H, pirrol); 6,40 (d, 1H, pirrol); 4,05 (t, 2H, H alifático, piperidina); 4,00 (m, 4H, etilendioxo); 3,70 (s, 3H, metilo); 3,15 (s, 2H, H alifático piperidina); 2,05 (t, 2H, H alifático piperidina).

35 IR: ν: -C=O (éster): 1689 cm⁻¹.

Etapa D: 3'-(6-formil-1,3-benzodioxol-5-il)-5',6'-dihidro-8'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-indolizin]-1'-carboxilato de metilo

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

Etapa E: Ácido 6-[1'-(metoxicarbonil)-5',6'-dihidro-8'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-indolizin]-3'-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

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

Preparación 9: Ácido 6-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizinil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

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

Preparación 10: Ácido 4-metil-2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]benzoico

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

50 **Preparación 11: Ácido 2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinil]benzoico**

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

Preparación 12: Ácido 6-[8-(metoxicarbonil)pirrolo[1,2-a]pirimidin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico*Etapa A: Pirrolo[1,2-a]pirimidin-8-carboxilato de metilo*

A una solución de 6,2 g de 2-pirimidin-2-ilacetato de metilo (40,75 mmol) en 250 ml de acetona se le añaden sucesivamente 14,04 g (167 mmol) de NaHCO₃ en polvo, 13,2 ml (203,75 mmol) de cloroacetaldehído y después 3,54 g (40,75 mmol) de bromuro de litio. El conjunto se calienta a 60°C durante 24 horas. A continuación, el medio de reacción se concentra en seco, se recoge con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y después se concentra en seco. El sólido así obtenido se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt). Se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

Espectro de masas:

Fórmula empírica: C₈H₈N₂O₂
LC/MS: m/z = [M+H]⁺ = 177

Etapa B: 6-(6-formil-1,3-benzodioxol-5-il)pirrolo[1,2-a]pirimidin-8-carboxilato de metilo

A una solución de 3,93 g del compuesto obtenido en la Etapa A (22,3 mmol) en 80 ml de dimetilacetamida anhidra se le añaden 7,66 g (33,45 mmol) de 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído y 4,4 g (44,6 mmol) de acetato de potasio. El conjunto se desgasifica bajo nitrógeno durante 15 minutos. A continuación se añaden 1,56 g (2,23 mmol) de catalizador PdCl₂(PPh₃)₄. El medio de reacción se calienta a 130°C durante 16 horas bajo atmósfera inerte. Después de secar, el residuo se recoge en diclorometano, se filtra sobre una torta de celite y después el filtrado se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra en seco. El sólido negro se cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 5%). Se obtiene el producto previsto en forma de un sólido.

Espectro de masas:

Fórmula empírica: C₁₇H₁₂N₂O₃
LC/MS: m/z = [M+H]⁺ = 325

Etapa C: Ácido 6-[8-(metoxicarbonil)pirrolo[1,2-a]pirimidin-6-il]1,3-benzodioxol-5-carboxílico

A una solución de 2,91 g (8,97 mmol) del aldehído obtenido en la Etapa B en 140 ml de acetona enfriada a 0°C se le añade 2-metilbuteno, después gota a gota una mezcla de 2,8 g (17,94 mmol) de NaH₂PO₄·2H₂O y 2,84 g (31,4 mmol) de NaClO₂ en solución en 30 ml de agua. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, el medio de reacción se concentra bajo vacío para eliminar la acetona, se lleva a 0°C y después se acidifica hasta pH = 2-3 añadiendo gota a gota una disolución de HCl 5N. Se observa la formación de un precipitado, que se filtra, se lava con agua, después con dietil éter y se seca bajo vacío.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 12,7 (m, 1H, COOH); 8,45 (d, 1H, H aromático, H pirrolo [1,2-a]pirimidina); 8,19 (d, 1H, H aromático, H pirrolo [1,2-a]pirimidina); 6,9 (dd, 1H, H aromático, H pirrolo [1,2-a]pirimidina); 7,51 (s, 1H, H aromático); 7,21 (s, 1H, H aromático); 7,07 (s, 1H, H aromático); 6,2 (s, 2H, H alifáticos, O-CH₂-O); 3,8 (s, 3H, H alifáticos, COOCH₃).

IR: ν -OH-: 3300 a 1800 cm⁻¹; ν -CO-: 1705 cm⁻¹, ν >C=C<: 1616 cm⁻¹

Preparación 13: Ácido 4-metoxi-2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizini]benzoico

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

Preparación 14: Ácido 5-metoxi-2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizini]benzoico

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

Preparación 15: Ácido 7-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizini]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxílico

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 sustituyendo el 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehído.

Preparación 16: Ácido 2-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizini]benzoico

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

Preparación 17: Ácido 4-fluor-2-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizini]benzoico

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

Preparación 18: Ácido 4-fluor-2-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizini]benzoico

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

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), después, gota a gota, 122,3 ml de *N,N,N*-triethylamina (740 mmol). A continuación, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Después se diluye con diclorometano, se lava sucesivamente con una disolución de HCl 1M, una disolución saturada de NaHCO₃ y después una disolución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. El sólido obtenido se solubiliza en un volumen mínimo de diclorometano y después se añade ciclohexano hasta la formación de un precipitado. Este precipitado se filtra y se lava con ciclohexano. Después de secado se obtiene el producto indicado en el título en forma de cristales.

- 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, tetrahidro isoquinolina); 4,4-4,15 (dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,25 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina); 4,0-3,8 (2dd, 2H, H alifáticos, 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 LiAlH₄ en 800 ml de metil terc-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. Se deja enfriar y se lleva 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 25 45 minutos. El sólido así obtenido se filtra, 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, tetrahidro isoquinolina); 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

- A una solución de 31,15 g (103,15 mmol) del derivado monotosilado obtenido en la Etapa B en 500 ml de metanol anhidro se le añaden 3,92 g (161 mmol) de virutas de magnesio en porciones. El conjunto se agita en presencia de ultrasonidos durante 96 horas. A continuación, el medio de reacción se filtra y el sólido se lava varias veces con metanol. El filtrado se concentra en seco. Después de purificación por columna cromatográfica sobre gel de sílice (diclorometano/EtOH/NH₄OH) 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, tetrahidro isoquinolina); 1,12 (d, 3H, tetrahidroisoquinolina-CH₃); 2,9-2,3 (m, ancho, 1H, HN (tetrahidroisoquinolina)).
IR: ν: -NH: 3248 cm⁻¹.

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

- 45 A una solución de 14,3 g (97,20 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa C en 20 ml de etanol anhidro se le añaden, gota a gota, 100 ml de una solución de éter clorhídrico 1M. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, 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⁺ (tetrahidro isoquinolina), 7,22 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,27 (s, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 3,52 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina); 3,03--2,85 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 1,39 (d, 3H, tetrahidro isoquinolina-CH₃).
IR: ν: -NH₂⁺: 3000-2300 cm⁻¹; ν: -CH aromático: 766 cm⁻¹.

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

- 55 *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, siempre gota a gota 4,3 ml (30,9 mmol) de trietilamina, 2,20 g (12,40 mmol) de 1,2-diclorometano y 1,70 g (1,68 mmol) de hidroxibenzotriazol. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. A continuación, el medio de reacción se diluye con diclorometano, se lava sucesivamente con una disolución de HCl 1M, una disolución saturada de NaHCO₃ y después una disolución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. Después de purificación en columna cromatográfica sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH) se obtiene el producto indicado en el título en forma de un aceite.

10 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsO-d₆; 300K): 7,20-7,10 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,70 (m, 1H, H alifáticos, CH tetrahidroisoquinolina); 4,75-4,20 (2m, 2H, H alifáticos, 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: ν: C=O: 1687; 1625 cm⁻¹.

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

15 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 horas, luego se filtra la suspensión y el precipitado se lava con éter. Después de secado se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido.

20 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsO-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 tetrahidroisoquinolina); 3,70-3,40 (2m, 8H, H alifáticos, morfolina); 3,15 y 2,8 (m, 4H, H alifático, CH₂ tetrahidroisoquinolina y CH₂CO).
IR: ν: -NH₂⁺: 2800-1900 cm⁻¹; ν: C=O: 1620 cm⁻¹.

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

25 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 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 horas. Luego se lleva a 0°C, después se añade gota a gota 1 ml de una disolución de NaOH 5N. 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 hora y después se filtra. Los cristales así obtenidos se lavan con éter etílico. Después de un secado se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido.

35 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsO-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).
40 IR: ν: NH⁺/-NH₂⁺: entre 3500 y 2250 cm⁻¹; ν: C=C: débil 1593 cm⁻¹; ν: C-H aromático: 765 cm⁻¹.

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

Etapa A: (3S)-3-(2-hidroxietil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de bencilo

45 El compuesto indicado en el título se obtiene a partir de ácido (3S)-2-[(benciloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico en base a un protocolo de la literatura (Jinlong Jiang *et al Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 1795, **2004**).

Etapa B: (3S)-3-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de bencilo

50 A una solución de 10,6 g del compuesto de la Etapa A (35,6 mmol) en 350 ml de CH₂Cl₂ anhidro a 0°C se le añaden sucesivamente trietilamina 10,1 ml (71,2 mmol) y después, gota a gota, cloruro de metanosulfonilo 3,1 ml (39 mmol). A continuación, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se hidroliza añadiendo agua lentamente. El producto se extrae varias veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se reagrupan y se lavan sucesivamente con una disolución de HCl 1N, una disolución saturada de NaCl, una disolución saturada de NaHCO₃ y una disolución saturada de NaCl hasta neutralidad. Luego se secan sobre MgSO₄ y se concentran en seco. Después de purificación por cromatografía sobre gel d sílice (gradiente éter de petróleo/AcOEt), se obtiene el producto previsto en forma de una espuma.

55 LC/MS: m/z = (M + H)⁺ = 375.

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

A una solución de 15,4 g del derivado obtenido en la Etapa B (41,02 mmol) en 250 ml de DMSO anhidro se le añaden 22 g (449 mmol) de cianuro de sodio. A continuación, el conjunto se calienta a 60°C durante 12 horas. Se deja enfriar y después el medio de reacción se diluye añadiendo acetato de etilo. A continuación se hidroliza con una disolución saturada de NaHCO₃. Después de otras 2 extracciones con acetato de etilo, las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con H₂O, se secan sobre MgSO₄ y se concentran en seco. Después de purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 7/3) se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

LC/MS: m/z = [M+H]⁺ = 307,1.

Etapa D: (3S)-3-(2-aminoetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de bencilo

A una solución de 15,4 g del derivado obtenido en la Etapa C (50,3 mmol) en 300 ml de THF anhidro a 0°C se le añade gota a gota una solución de BH₃-THF 1N. Luego se deja que el medio de reacción vuelva progresivamente a temperatura ambiente y el conjunto se agita después durante 14 horas. A continuación, el medio de reacción se hidroliza por adición lenta de una disolución saturada de NH₄Cl. Después de 2 extracciones con acetato de etilo, las fases orgánicas se reagrupan y se secan sobre MgSO₄. Después de concentración en seco se obtiene el producto previsto en forma de una espuma, que se utiliza directamente sin purificación para la siguiente etapa de protección.

Etapa E: (3S)-3-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de bencilo

A una solución de 15,6 g del derivado obtenido en la Etapa D (50,3 mmol) en 670 ml de CH₂Cl₂ se le añaden sucesivamente 13,2 g (60,36 mmol) de Boc₂O por porciones, 14 ml (100,6 mmol) de trietilamina y DMAP en cantidad catalítica. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, el medio de reacción se hidroliza con agua y se extrae 2 veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se reagrupan, se lavan con agua y se secan sobre MgSO₄. Después de concentración en seco y purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente heptano/AcOEt), se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

LC/MS: m/z = (M + H)⁺ = 411.

Etapa F: {2-[(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]etil}carbamato de terc-butilo

A una solución de 10,4 g del derivado obtenido en la Etapa E (25,5 mmol) en 210 ml de MeOH anhidro se le añaden 2,71 g (2,55 mmol) de Pd/C 10%. El conjunto se desgasifica durante 30 minutos y después se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. A continuación, el medio de reacción se filtra y se concentra en seco. Se obtiene el producto previsto en forma de un sólido, que se recoge en una mezcla de pentano/Et₂O (90/10), se tritura y se filtra. Después de secado se obtiene el producto en forma de un sólido.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsO-d₆; 300K): 7,1-6,98 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 6,83 (m, 1H, CH₂NHBoc); 3,85 (s, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 3,09 (q, 2H, CH₂NHBoc); 2,73 (m, 1H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 2,70 y 2,39 (2m, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 1,63 (m, 2H, H alifáticos); 1,38 (s, 9H, NHCOOtBu).

IR: ν: >NH: 3378, -3201 cm⁻¹ (amina, amida); ν: >C=O: 1683 cm⁻¹ (amida); ν: >NH: 1524 cm⁻¹ (amida); ν: >C=O: 1168 cm⁻¹.

LC/MS: m/z = [M+H]⁺ = 277.

Preparación 4': (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'.

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

A una suspensión de 1 g de NaH (60%) (25,08 mmol) en 30 ml de MTBE se le añade gota a gota una solución de 5 g de 3-morfolin-3-oxopropanoato de terc-butilo (21,81 mmol) en 20 ml de MTBE anhidro. Esta suspensión se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añade el compuesto obtenido en la Etapa A en forma de polvo. El conjunto se agita a 60°C durante 30 horas. Luego se añade una disolución saturada de 100 ml de cloruro de amonio. Esta solución se extrae en diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. Después de purificación en columna cromatográfica sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH), se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

RMN ¹H (500 MHz, dmsO-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: ν: >C=O: 1731 (éster); ν: >C=O: 1644 (amida); ν: -SO₂: 1334-1156; ν: >C-O-C<: 1115; γ: >CH-Ar: 815-746-709.

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

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

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

IR (ATR) cm⁻¹: ν: -OH: 3500 a 2000; ν: >C=O: 1727 (ácido); ν: >C=O: 1634 (amida); ν: -SO₂: 1330-1155.

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

A una solución de 7,80 g (16,51 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa C en 100 ml de DMSO se le añaden 1,16 g (19,83 mmol) de cloruro de sodio sólido y después, gota a gota, 5 ml de agua. El conjunto se agita a 130°C durante 1 hora 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 saturada de cloruro de litio y después con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. Después de purificación en columna cromatográfica sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo), se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

RMN ¹H (400 MHz, dmsó-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).

20 IR (ATR) cm⁻¹: ν: >C=O: 1639; ν: -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

A una solución de 6,0 g (14,0 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa D en 60 ml de MTBE y 14 ml de diclorometano se le añaden 1,06 g (28 mmol) de LAH en porciones a lo largo de 5 minutos. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Luego se añaden gota a gota 1,5 ml de agua y se agita durante 15 minutos. A continuación se añaden gota a gota 1,5 ml de sosa 5M y se agita durante 15 minutos. Acto seguido, el medio de reacción se diluye con MTBE y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. Después de purificación en columna cromatográfica sobre gel de sílice (diclorometano/EtOH/NH₄OH) se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

30 RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 7,68 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 7,1 (masivo, 4 H), 4,65/4,23 (AB, 2 H), 4,2 (m, 1 H), 3,55 (t, 4 H), 2,7/2,6 (ABx, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,25 (t, 4 H), 2,2 (t, 2 H), 1,4/1,3 (2m, 4 H).

IR (ATR) cm⁻¹: ν: -SO₂: 1333-1158.

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

A una solución de 1,50 g (3,62 mmol) del derivado obtenido en la Etapa E en 20 ml de metanol anhidro se le añaden 2,0 g (82,3 mmol) de virutas de magnesio por porciones. El conjunto se agita en presencia de ultrasonidos durante 96 horas. A continuación, el medio de reacción se filtra, el sólido se lava varias veces con metanol y el filtrado se concentra en seco. Después de purificación en columna cromatográfica sobre gel de sílice (diclorometano/EtOH/NH₄OH), se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

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

IR (ATR) cm⁻¹: ν: >NH₂+ /NH₃⁺: 3500-2300; ν: >C-O-C<: 1115.

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

Fórmula empírica: C₁₆ H₂₄ N₂ O

[M+H]⁺ calculado: 261,1961

[M+H]⁺ medido: 261,1959

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

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 2' sustituyendo la morfolina utilizada en la Etapa A por 3,3-difluor-1-piperidina.

50 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 11,3 (m, 1H, NH⁺); 10,2-9,8 (m, 2H, NH₂⁺); 7,25 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,3 (ancho s, 2H, H alifáticos, CH tetrahidroisoquinolina); 4,0-3,3 (m, 7H, H alifáticos); 3,15-2,95 (dd, 2H, H alifáticos, CH tetrahidroisoquinolina); 2,4-1,9 (m, 6H, H alifáticos, H 3,3-difluor-1-piperidina)

IR: ν: NH⁺/NH₂⁺: entre 300 y 2500 cm⁻¹; ν: C-F: 1204 cm⁻¹.

Preparación 6': Clorhidrato de (3S)-3-[2-(3-metoxiazetidín-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 2' sustituyendo la morfolina utilizada en la Etapa A por 3-metoxiazetidina.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K): 11,3 (m, 1H, NH⁺); 10,00 (m, 2H, NH₂⁺); 7,20 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,4 (m, 1H, H alifático, 3-metoxiazetidina); 4,30 (s, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 4,2-3,45 (m, 4H, 3-metoxiazetidina); 4,2 -3,6 (m, 3H, H alifáticos); 3,1 y 2,95 (dd, 2H, H alifáticos); 3,25 (s, 3H, OCH₃).

5 **Preparación 7': Clorhidrato de (3S)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1' sustituyendo el [(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metanol utilizado en la Etapa A por [(3R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metanol.

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

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

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

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-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).

- 15 IR: ν: -NH₂⁺: 3300-3400 cm⁻¹

Etapa B: N-14-[[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-metilpirazol-4-amina

- 20 A una solución de 30,8 g (0,137 mol) del compuesto de la Etapa A en 525 ml de tolueno anhidro se le añaden sucesivamente 29,8 g de *terc*-butilato de sodio (0,310 mol), 4,55 g de 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-1H-pirazol (0,124 mol). El conjunto se desgasifica bajo argón durante 30 minutos y después se calienta a reflujo durante 3 horas. Luego se deja enfriar. El medio de reacción se concentra en seco y después se recoge en diclorometano, se filtra sobre celite y luego se concentra de nuevo en seco. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente CH₂Cl₂/AcOEt) para proporcionar el producto previsto en forma de un sólido.

- 25 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K): 7,55 (s, 1H, pirazol); 7,23 (s, 1H, pirazol); 7,18 (ancho s, 1H, NH₂-PI1); 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.

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

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

Preparación 3'': N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-amina

Etapa A: 5-bromo-1-[2-(morfolin-4 il)etil]-1H-indol

- 35 A una suspensión de NaH (4,5 g; 112 mmol) en THF anhidro (300 ml) a 0°C se le añade por porciones 5-bromo-1H-indol (10,4 g; 51 mmol). Después de 20 minutos de agitación a 0°C se añade clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (10,4 g; 56 mmol) en 1 hora. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se dispone a 80°C durante 5 horas. A continuación se vierte sobre una mezcla de bicarbonato de sodio acuoso y diclorometano. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se concentra en seco y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el producto previsto en forme de un aceite.

RMN ¹H: δ (400 MHz; CDCl₃; 300K): 7,75 (d, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,40 (d, 1H); 4,20 (t, 2H); 3,70 (m, 4H); 2,75 (t, 2H); 2,45 (m, 4H).

Etapa B: 5-bromo-1-[2-(morfolin-4il)etil]-1H-indol

- 45 Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1'' sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por el compuesto obtenido en la Etapa A.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K): 7,35 (d, 1H); 7,15 (s, 1H); 6,85 (d, 3H); 6,70 (d, 2H); 7,30 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 4,20 (t, 2H); 3,55 (m, 4H); 2,65 (t, 2H); 2,45 (m, 4H); 1,45 (s, 9H), 0,15 (s, 6H).

50 **Preparación 4'': N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-amina**

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 2'' sustituyendo el 5-bromobindol utilizado en la Etapa A por 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol.

Preparación 5": 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 6": N-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3-fluor-4-metilnilina

- 5 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-2-fluor-1-metilbenceno.

Preparación 7": N-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indazol-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-1*H*-indazol.

- 10 **Preparación 8": 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-*N*-fenilnilina**

A una solución de 12 g de 4-anilino-fenol (64,7 mmol) en 200 ml de acetonitrilo se le añaden a temperatura ambiente 6,7 g de imidazol (97,05 mmol) y 11,7 g de *tert*-butil(cloro)dimetilsilano (77,64 mmol). El conjunto se somete a agitación a 70°C durante 4 horas. Después, el medio de reacción se vierte sobre agua y se extrae con éter. A continuación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después se filtra y se evapora en seco. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente éter de petróleo/diclorometano). 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 *tert*-butilo); 0,15 (s, 6H dimetilo).
IR: ν: >NH: 3403 cm⁻¹; >Ar: 1597 cm⁻¹.

- 20 **Preparación 9": 4-benciloxi-*N*-fenilnilina**

A una solución de 4-hidroxi-*N*-fenilnilina (30 g; 162 mmol) en acetonitrilo (400 ml) se le añaden 58 g de Cs₂CO₃ (178 mmol) y 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 después a reflujo durante 4 horas. Después de filtración y lavado con acetonitrilo, el filtrado se concentra y se cromatografía sobre gel de sílice (gradiente éter de petróleo/AcOEt). Se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido incoloro.

- 25

Preparación 10": N-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3-fluor-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]anilina

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 3" sustituyendo el 5-bromo-1*H*-indol utilizado en la Etapa A por 4-bromo-2-fluorofenol.

- 30 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 7,75 (d, 1H); 7 (dd, 1H); 6,9 (d, 2H); 6,75 (m, 3H); 6,7 (ddd, 1H); 4,05 (t, 2H); 3,6 (t, 4H); 2,65 (t, 2H); 2,45 (t, 4H); 0,95 (s, 9H); 0,2 (s, 6H).

Preparación 11": 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.

- 35 **Preparación 12": 3-[(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)amino]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.

Preparación 13": N-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3-fluoroanilina

- 40 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-3-fluorobenceno.

Preparación 14": N-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3,4-difluoroanilina

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-1,2-difluorobenceno.

Preparación 15": 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-*N*-(4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]fenil)anilina

- 45 **Etapa A: 1-(4-bromobencil)-3,3-difluoropiperidina**

A una solución de 4-bromobenzaldehído (500 mg; 2,7 mmol) en 12 ml de diclorometano se le añaden, en este orden, clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina (470 mg; 3 mmol), triacetoxiborohidruo de sodio (860 mg; 4 mmol) y ácido acético (0,17 ml; 3 mmol). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte sobre una mezcla de bicarbonato de sodio acuoso y diclorometano. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se concentra en seco y el residuo se purifica mediante

- 50

cromatografía sobre gel de sílice (gradiente CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el producto previsto en forma de un aceite.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K): 7,55 (dd, 2H); 7,25 (dd, 2H); 3,55 (s, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,35 (t, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,65 (m, 2H).

5 **Etapa B: 4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-N-{4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]fenil}-anilina**

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1^o sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por 1-[(4-bromofenil)metil]-3,3-difluoropiperidina.

Preparación 16^o: N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)quinolin-6-amina

10 Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1^o sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por 6-bromoquinolina.

IR: ν -NH-: 3300 cm⁻¹.

Preparación 17^o: N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-2-metilpiridin-4-amina

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1^o sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por 4-bromo-2-metilpiridina.

15 IR: ν -NH-: 3200 y 3100 cm⁻¹.

Preparación 18^o: N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-amina

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

20 IR: ν -NH-: 3278 cm⁻¹; ν -C=C- aromáticos: 1605 cm⁻¹.

Preparación 19^o: N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)piridin-3-amina

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

Preparación 20^o: 4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-N-{4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)etil]fenil}anilina

25 **Etapa A: 2-(4-bromofenil)-1-(3,3-difluoropiperidin-1-il)etanona**

A una solución de ácido 4-bromofenilacético (4 g; 18,6 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina (2,5 g; 20,4 mmol) en diclorometano (190 ml) se le añaden EDC (3,8 g; 22,3 mmol), HOBt (3 g; 22,3 mmol) y trietilamina (1,3 ml; 593 mmol). El medio de reacción se somete a agitación durante 17 horas a temperatura ambiente y después se vierte sobre una mezcla de bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 0,1N, agua y salmuera antes de secarla sobre MgSO₄ y concentrar en seco. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente éter de petróleo/acetato de etilo) para obtener el producto previsto en forma de un sólido.

30

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K): 7,5 (d, 2H); 7,2 (d, 2H); 3,8 (t, 2H); 3,7 (s, 3H); 3,5 (t, 2H); 2 (m, 2H); 1,6 (m, 2H).

35 **Etapa B: 1-[2-(4-bromofenil)etil]-3,3-difluoropiperidina**

A una solución el compuesto de la Etapa A (4,6 g; 14,5 mmol) en THF anhidro (145 ml) se le añade una solución 1M de boranosulfuro de dimetilo en THF (14,5 ml; 14,5 mmol). El medio de reacción se calienta a 80°C durante 3 horas y después se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo se trata mediante metanol (50 ml) y después con HCl 5N (5,8 ml). Después de una noche de agitación a temperatura ambiente y 3 h bajo reflujo, el pH del medio de reacción se ajusta a 8 con una disolución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y luego se extrae la fase acuosa con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se concentra en seco y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el producto previsto en forma de un aceite.

40

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K): 7,45 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 2,71 (m, 2H); 2,69 (t, 2H); 2,58 (dd, 2H); 2,45 (dd, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,63 (m, 2H).

45

Etapa C: 4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-N-{4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)etil]fenil}-anilina

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1^o sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por el compuesto de la Etapa B.

50

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K): 7,7 (s, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,39 (t, 2H); 7,31 (t, 1H); 7,0 (m, 4H); 6,9 (d, 2H); 6,81 (d, 2H); 5,05 (s, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,5 (t, 2H); 2,45 (t, 2H); 1,89 (m, 2H); 1,68 (m, 2H).

Preparación 21": 4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-N-{4-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]fenil}anilina

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 19" sustituyendo en la Etapa A el clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina por clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina.

5 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 7,7 (s, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,35 (t, 2H); 7,34 (t, 1H); 7,05-6,85 (m, 8H); 5,05 (s, 2H); 2,9 (t, 2H); 2,75-2,25 (m, 8H).

Preparación 22": N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-2,6-dimetilpiridin-4-amina

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por 4-bromo-2,6-dimetilpiridina.

IR: v -NH-: 3300 y 2700 cm⁻¹; v -Si-O-: 900 cm⁻¹; v -Si-C-: 823 cm⁻¹.

10 Preparación 23": N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-amina

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 2" sustituyendo el 5-bromobindol utilizado en la Etapa A por 4-bromo-1H-pirazol.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 7,61 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 6,65 (m, 4H); 4,15 (t, 2H); 3,55 (t, 4H); 2,7 (t, 2H); 2,4 (t, 4H); 0,95 (s, 9H); 0,15 (s, 6h).

15 Preparación 24": N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3-fluoropiridin-4-amina

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

IR: v -NH-: 3200 y 3000 cm⁻¹; v -Si-O-: 900 cm⁻¹; v -Si-C-: 820 cm⁻¹.

Preparación 25": N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-amina

20 Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (preparada a partir de 4-bromopiridin-2-amina de acuerdo con un protocolo de la literatura: WO 2008124323 A1).

IR: v -NH-: 3300-3000 cm⁻¹; v -C=N-: 1652 cm⁻¹; v -C=C-: 1610 cm⁻¹; v -Si-C-: 1236 cm⁻¹; v -Si-O-: 898 cm⁻¹; v -Si-C-: 828, 774 cm⁻¹.

25 Preparación 26": N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-amina

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por 7-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (preparada a partir de 4-bromopiridin-2-amina de acuerdo con un protocolo de la literatura: A. J. Helliot *et al J. Heterocyclic Chemistry* 19, 1437, 1982).

30 IR: v -NH-: 3300-3000 cm⁻¹; v -C=N-: 1652 cm⁻¹; v -C=C-: 1610 cm⁻¹; v -Si-C-: 1236 cm⁻¹; v -Si-O-: 898 cm⁻¹; v -Si-C-: 828, 774 cm⁻¹.

Preparación 27": N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-6-metilpiridin-3-amina

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por 3-bromo-6-metilpiridina.

IR: v -NH-: 3251 cm⁻¹; v -C=C- aromáticos: 1605 cm⁻¹.

35 Preparación 28": N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-5-fluoropiridin-3-amina

Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por 3-bromo-5-fluoropiridina.

IR: v -NH-: 3400-3000 cm⁻¹; v -C-F-: 1245 cm⁻¹.

Preparación 29": N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-2-metoxipiridin-4-amina

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

IR: v -NH-: 3200 y 3000 cm⁻¹; v -C=C aromáticos-: 1618, 1601 cm⁻¹.

Preparación 30": N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-2-(propan-2-il)piridin-4-amina

45 Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1" sustituyendo el 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizado en la Etapa B por 4-bromo-2-(propan-2-il)piridina.

IR: v -NH-: 3300 y 3100 cm⁻¹.

Preparación 31": N-(4-[[terc-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} .

5 Preparación 32": N-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3,3a-dihidro[1,2,4]-triazolo[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-bromo-3,3a-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina preparada de acuerdo con la literatura (WO 2011015343) a partir de 4*H*-1,2,4-triazol-3-amina y 2-bromopropanodial.

10 IR: ν -NH-: 3244 cm^{-1} .

Preparación 33": 1-óxido de N-(4-[[terc-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 1-óxido de 4-bromopiridina preparado de acuerdo con la literatura (WO 2009117269) a partir de 4-bromopiridina.

15 IR: ν -NH-: 3246 cm^{-1} ; ν -C=C- aromáticos: 1618 cm^{-1} .

Espectro de masas:

Fórmula empírica: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$

[M]⁺. medido m/z: 316

[M-O]⁺. medido m/z: 300

20 [M-C₄H₉]⁺. medido m/z: 259

Preparación 34": cloruro de N-[4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-metil-piridin-1-ilo]-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 cloruro de 4-bromo-1-metil-piridin-1-ilo preparado de acuerdo con la literatura a partir de 4-bromopiridina.

25 Preparación 35": N-[4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-metilpirazolo[3,4-*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-metilpirazolo[3,4-*b*]piridina preparada de acuerdo con la literatura (WO 2006052568).

30 RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 8,33 (d, 1 H), 7,94 (sl, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 6,95 (d, 2 H), 6,76 (d, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H), 0,17 (s, 6 H).

IR (ATR) cm^{-1} : 3290 ν >OH; 1503 ν Ar; 1249 γ -Si-CH₃.

Preparación 36": N-[4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-3-metilpirazolo[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-bromo-3-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina preparada de acuerdo con la literatura (WO 2011015343 y WO2011049917).

35 RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 8,49 (d, 1 H), 8,4 (d, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7 (d, 2 H), 6,81 (d, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 0,98 (s, 9 H), 0,2 (s, 6 H).

IR (ATR) cm^{-1} : 3257 ν >NH

40 Las aminas NHR₃R₄ donde 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 8" 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 forma protegida, es decir, a partir de reactivos cuya función hidroxil ha sido previamente protegida. Entre los grupos protectores son particularmente preferentes *terc*-butil(dimetil)sililoxil y benciloxil.

45 Entre las aminas NHR₃R₄ que incluyen un sustituyente hidroxil y que se utilizan para sintetizar los compuestos de la invención se pueden mencionar: 4-(4-toluidin)fenol, 4-(4-cloroanilil)fenol, 4-(3-fluor-4-metil-anilil)fenol, 4-[4-(trifluorometoxil)anilil]fenol, 4-[4-hidroxianilil]fenol, {4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]fenil}metanol, 4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il-amino)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-ino-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, 4-(etilamino)fenol y 4-(propan-2-ilamino)fenol.

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

Ejemplo 1. N-(4-hidroxifenil)-3-(6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

*Etapa A: 3-(6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxilato de metilo*

A una solución de 2 g del compuesto de la Preparación 1 en 20 ml de diclorometano se le añaden a temperatura ambiente 5,5 ml de *N,N,N*-trietilamina (6,96 mmol), el compuesto de la Preparación I' (6,96 mmol), después 0,94 g de hidroxibenzotriazol (HOBT) y 1,34 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (6,96 mmol). A continuación, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 noche, después se vierte sobre una solución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. A continuación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después se evapora en seco. El producto así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente heptano/AcOEt) para obtener el producto previsto.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 7,2-6,8 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahidroisoquinolina); 7,10 (s, 1H, H aromático, benzodioxol); 6,92 (s, 1H, H aromático, benzodioxol); 6,25 (m, 1H, H tetrahidroindolizina); 6,10 (s, 2H, H alifáticos, OCH₂O); 4,80 (m, 1H, H alifático, H tetrahidroisoquinolina); 4,20 (m, 1H, H alifático, H tetrahidroisoquinolina); 4,1-3,5 (m, 3H); 3,60 (s, 3H, COOCH₃); 2,90 (m, 2H, H alifáticos, H tetrahidroindolizina); 2,45 (m, 2H, H alifáticos, H tetrahidroisoquinolina); 1,70 (m, 4H, H alifáticos, H tetrahidroindolizina); 0,80 (m, 3H, H alifáticos, CH₃-THIQ).
IR: ν: >C=O 1694 cm⁻¹ (éster conjugado); ν: >C=O 1624 cm⁻¹ (amida); ν: >C-Ar 772-742 cm⁻¹.

*Etapa B: 3-(6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxilato de litio*

A una solución que contiene 8,26 mmol del compuesto de la Etapa A en 24 ml de dioxano se le añade una disolución de hidróxido de litio (675 mg, 16,1 mmol). El conjunto se dispone en un horno de microondas a 140 W, 100°C durante 2h30. A continuación, el medio de reacción se filtra y se evapora. El sólido así obtenido se seca a 40°C en una estufa en presencia de P₂O₅.

*Etapa C: N-(4-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)fenil)-3-(6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida*

A una solución que contiene 4,73 mmol del compuesto de la Etapa B en 47 ml de diclorometano se le añaden, gota a gota, 1,2 ml de cloruro de oxalilo a 0°C. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 11 horas y después se coevapora varias veces con diclorometano. El producto así obtenido se suspende en 37 ml de diclorometano y después se añade a una solución que contiene 7,1 mmol del compuesto obtenido en la Preparación 2" en 10 ml de diclorometano en presencia de 0,6 ml de piridina (7,1 mmol). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche. El medio de reacción se concentra, se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol) para obtener el producto previsto.

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

A una solución que contiene 2,3 mmol del compuesto obtenido en la Etapa C en 4 ml de metanol se le añaden 0,646 g (11,5 mmol) de hidróxido de potasio solubilizado en 8 ml de metanol. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, el medio de reacción se diluye en diclorometano y se lava

sucesivamente con una disolución de HCl 1N, una disolución saturada de NaHCO₃ y después una disolución saturada de NaCl hasta pH neutro. A continuación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto bruto así obtenido se purifica sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol) y después se liofiliza para obtener el producto previsto.

5 ***Spectrometría de masas de alta resolución (ESI+):***

Fórmula empírica: C₄₂H₃₈CN₄O₅

[M+H]⁺ calculado: 679,2920

[M+H]⁺ medido: 679,2908

10 **Ejemplo 2. Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-indol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida**

Se procede de acuerdo con los procedimientos descritos en las Etapas A-D del Ejemplo 1 utilizando los reactivos apropiados. Después de la etapa de purificación sobre gel de sílice (véase la Etapa D), el sólido se solubiliza en diclorometano y se añaden 2 ml de éter clorhídrico 1N. El conjunto se agita durante 1 hora y después se evapora en seco. El clorhidrato así obtenido se disuelve en una mezcla de agua/acetonitrilo hasta solubilización total y después se liofiliza.

15

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 69,32 : 68,93; %H = 5,94 : 5,74; %N = 8,6 : 8,51; %Cl = 4,35 : 4,6.

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 18 y (ii) el derivado de tetrahidroisoquinolina apropiado obtenido de acuerdo con una de las Preparaciones 1' a 7', así como en la Etapa C: (iii) la amina NHR₃R₄ adecuada (en las Preparaciones 1" a 36" se propone una lista no exhaustiva).

20

Ejemplo 3. Clorhidrato de 6-(5-cloro-2-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-8-carboxamida

25 Se procede de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 sustituyendo por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 2, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina, entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico tal como se describe en la Etapa D del Ejemplo 1. El compuesto así obtenido se desprotege en presencia de 10 equivalentes de ácido trifluoroacético en diclorometano (10 ml/mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Después, el producto se aísla por concentración en seco del medio de reacción. Finalmente se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

30

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 67,99 : 65,52; %H = 5,28 : 4,49; %N = 9,91 : 9,24; %Cl = 10,03 : 9,95; %I = 5,02 : 5,45.

35 ***Spectrometría de masas de alta resolución (ESI+):***

Fórmula empírica: C₄₀H₃₆ClN₅O₃

[M+H]⁺ calculado: 670,2585

[M+H]⁺ medido: 670,2587

40 **Ejemplo 4. 3-[5-cloro-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilcarbonil)fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-indol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida**

Microanálisis elemental: % medido (teórico)

%C = 70,85 (71,65); %H = 5,39 (5,88); %N = 9,11 (9,28); %Cl = 4,48(4,7).

Ejemplo 5. 3-[5-cloro-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilcarbonil)fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

45 ***Etapas A: N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3-[5-cloro-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilcarbonil)fenil]-*N*-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida**

Se procede de acuerdo con los protocolos descritos en las Etapas A-C del Ejemplo 1 utilizando el compuesto de la Preparación 3 y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 4" en la Etapa C.

50 ***Etapas B: 3*-[5-cloro-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilcarbonil)fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida**

A una solución de 1,3 g (1,45 mmol) del compuesto de la Etapa A en 13 ml de ácido acético se le añade a temperatura ambiente cianoborohidruro de sodio (900 mg; 15 mmol). Después de 2 horas de agitación, el medio de reacción se concentra en seco y después se diluye con metanol (8 ml) y se trata con una disolución molar

de potasa en metanol (6,3 ml; 6,3 mmol). Después de 1 hora temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra en seco y luego se cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol), después se liofiliza para obtener el producto previsto en forma de un polvo.

Microanálisis elemental: % medido (teórico)

5 %C = 70,74 (71,46); %H = 5,74 (6,13); %N = 9(9,26); %Cl = 4,46 (4,69).

Ejemplo 6. Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-6-(7-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-8-carboxamida

10 El procedimiento es análogo al descrito para el Ejemplo 7 sustituyendo en la Etapa A el compuesto de la Preparación 2 por el compuesto de la Preparación 4.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 69,39 : 69,13; %H = 5,69 : 4,98; %N = 9,41 : 9,37; %Cl = 4,76 : 4,65.

Ejemplo 7. 6-(5-cloro-2-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-8-carboxamida

15 *Etapa A: 8-[[4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil](1-metil-1*H*-indol-5-il)carbamoil]-6-(5-cloro-2-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)]il]carbonil]fenil)-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo*

Se procede de acuerdo con los protocolos descritos en las Etapas A-C del Ejemplo 1 utilizando los compuestos de las preparaciones y 1' en la Etapa A, así como el compuesto de la Preparación 2' en la Etapa C.

20 *Etapa B: 6-(5-cloro-2-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-8-[[4-(4-hidroxifenil)(1-metil-1*H*-indol-5-il)carbamoil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo*

A una solución del compuesto de la Etapa A (1,1 g; 1,25 mmol) en metanol (6 ml) se le añade una disolución 1M de potasa en metanol (6,2 ml; 6,2 mmol). Después de 2 horas a temperatura ambiente, el metanol se evapora bajo vacío y el residuo se recoge en una mezcla formada de diclorometano y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas reunidas se secan en MgSO₄ y se concentran en seco. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el producto previsto en forma de un sólido.

IR: ν: NH: 3450 cm⁻¹; ν: CO: 1745-1620 cm⁻¹.

30 *Etapa C: 6-(5-cloro-2-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-8-[[4-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]fenil](1-metil-1*H*-indol-5-il)carbamoil]-3,4-dihidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo*

A una solución del compuesto de la Etapa B (0,7 g; 0,93 mmol) en diclorometano (7 ml) se le añaden a temperatura ambiente trietilamina (0,2 ml; 1,39 mmol) y después cloruro de pivaloilo (0,11 ml; 0,93 mmol). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua, con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra en seco. El residuo obtenido se utiliza tal cual para la siguiente etapa sin análisis.

40 *Etapa D: 4-[[6-(5-cloro-2-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbonil](1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]fenil-propanoato de 2,2-dimetilo*

A una solución del compuesto de la etapa precedente (0,82 g; 0,93 mmol) en diclorometano (9 ml) se le añade a 0°C ácido trifluoroacético (0,7 ml; 13,9 mmol) gota a gota. Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se añade lentamente una disolución saturada de bicarbonato de sodio al medio de reacción y después se separan las fases. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO₄ y se concentran en seco. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el producto previsto en forma de un sólido.

LC/MS: m/z = [M+H]⁺ = 754,30.

45 *Etapa E: 4-[[6-(5-cloro-2-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbonil](1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]fenil-propanoato de 2,2-dimetilo*

50 A una solución del compuesto de la Etapa precedente (0,41 g; 0,54 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añaden a temperatura ambiente formaldehído (48 ml; 1,74 mmol) y después triacetoxiborohidruo de sodio (161 mg; 0,76 mmol). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye en diclorometano y luego se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca con MgSO₄ y se concentra en seco. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente CH₂Cl₂/MeOH). Se obtiene el producto previsto en forma de un sólido.

LC/MS: m/z = [M+H]⁺ = 768,32.

Etapa F: 6-(5-cloro-2-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-8-carboxamida

5 A una solución del compuesto de la Etapa precedente (0,25 g; 0,32 mmol) en dioxano (1 ml) se le añade una disolución de hidróxido de litio (27 mg; 0,65 mmol) en agua (1 ml). Después de 5 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra y se diluye con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra en seco. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente CH₂Cl₂/MeOH). Se obtiene el producto previsto en forma de un sólido.

10 *Microanálisis elemental: (% teórico : medido)*
%C = 71,97 : 71,51; %H = 5,6 : 5,25; %N = 10,24 : 10,12.

Ejemplo 8. Clorhidrato de 3-(5-cloro-2-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-5-il}indolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)
%C = 69 : 69,16; %H = 5,41 : 4,82; %N = 8,75 : 8,69; %Cl = 4,43 : 4,13.

15 **Ejemplo 9. Clorhidrato de 6-(5-fluor-2-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-N-(4-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-8-carboxamida**

20 Se procede de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 sustituyendo por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 6, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por el compuesto de la Preparación 5", entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico tal como se describe en la Etapa D del Ejemplo 1. El compuesto así obtenido se desprotege en presencia de 10 equivalentes de ácido trifluoroacético en diclorometano (10 ml/mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Después, el producto se aísla mediante concentración en seco del medio de reacción. Finalmente se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

25 *Microanálisis elemental: (% teórico : medido)*
%C = 67,83 : 67,41; %H = 5,08 : 4,61; %N = 8,55 : 8,39; %Cl = 5,41 : 5,28.

Ejemplo 10. Clorhidrato de 6-(5-fluor-2-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-N-(3-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-8-carboxamida

30 Se procede de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 sustituyendo por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 6, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por el compuesto de la Preparación 6", entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico tal como se describe en la Etapa D del Ejemplo 1. El compuesto así obtenido se desprotege en presencia de 10 equivalentes de ácido trifluoroacético en diclorometano (10 ml/mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Después, el producto se aísla por concentración en seco del medio de reacción. Finalmente se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

35 *Microanálisis elemental: (% teórico : medido)*
%C = 68,21 : 68,29; %H = 5,27 : 4,91; %N = 8,37 : 8,34; %Cl = 5,3 : 5,17.

40 **Ejemplo 11. Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-6-(6-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-8-carboxamida**

45 Se procede de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 sustituyendo por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 7, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por N-(4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)fenil)-1-metil-1H-indazol-5-amina, entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico tal como se describe en la Etapa D del Ejemplo 1. El compuesto así obtenido se desprotege en presencia de 10 equivalentes de ácido trifluoroacético en diclorometano (10 ml/mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Después, el producto se aísla por concentración en seco del medio de reacción. Finalmente se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

50 *Microanálisis elemental: (% teórico : medido)*
%H = 5,2 : 4,83; %N = 11,72 : 11,64; %Cl = 4,94 : 5,34; %C = 66,99 : 66,19.

Ejemplo 12. Clorhidrato de 6-(5-cloro-2-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-8-carboxamida

Se procede de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 sustituyendo por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 2, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1" utilizado en la Etapa C por *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina, entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico tal como se describe en la Etapa D del Ejemplo 1. El compuesto así obtenido se desprotege en presencia de 10 equivalentes de ácido trifluoroacético en diclorometano (10 ml/mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Después, el producto se aísla por concentración en seco del medio de reacción. Finalmente se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

5
10 *Microanálisis elemental: (% teórico : medido)*
%C = 66,19 : 65,83; %H = 5,13 : 4,99; %N = 11,88 : 11,85; %Cl = 5,01 : 5,36.

Ejemplo 13. Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[*(3S)*-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)
%C = 69,42 : 69,47; %H = 5,96 : 5,58; %N = 7,36 : 7,36; %Cl = 4,66 : 4,42.

15 **Ejemplo 14. Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-(6-[[*(3S)*-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)
%C = 67,76 : 67,81; %H = 5,81 : 5,63; %N = 10,31 : 10,13; %Cl = 4,35 : 4,22.

20 **Ejemplo 15. Clorhidrato de 7-amino-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida**

Etapas A: 3'-(6-[[(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5',6'-dihidro-8'*H*-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-indolizin]-1'-carboxilato de metilo*

25 Se procede de acuerdo con el protocolo de la Etapa A del Ejemplo 1 sustituyendo el compuesto de la Preparación 1 por el compuesto de la Preparación 8.

Etapas B: 3-(6-[[(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxilato de metilo*

30 4,47 mmol del compuesto de la Etapa A en solución en 75 ml de THF se agitan en presencia de 37 ml de HCl 1M a reflujo durante 15 horas. Después se añaden 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo al medio de reacción. A continuación se añaden 4 g de NaHCO₃ (4,7 mmol) en polvo hasta pH básico. El compuesto se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco.

Etapas C: 7-hidroxi-3-(6-[[(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxilato de metilo*

35 A una solución de 4,47 mmol del compuesto obtenido en la Etapa B en 30 ml de metanol se le añaden 558 mg (14,75 mmol) de borohidruro de sodio en porciones. El medio de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añaden 50 ml de HCl 1M y el metanol se evapora. Acto seguido, la fase acuosa se neutraliza con NaHCO₃ y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con H₂O, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. El aceite así obtenido se purifica por cromatografía flash (gradiente diclorometano/etanol-amoniaco) para obtener el producto previsto.

40 *Etapas D: 3-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-7-(prop-2-eno-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxilato de metilo*

45 A una suspensión de 331 mg (8,26 mmol) de hidruro de sodio en 15 ml de THF anhidro enfriado a 0°C se le añaden 4,13 mmol del compuesto obtenido en la Etapa C. Esta suspensión se agita durante 15 minutos a 0°C y después se añade lentamente (a lo largo de 15 minutos) una solución de 790 µl (9,1 mmol) de bromuro de alilo en 10 ml de THF. El medio de reacción se agita durante 1 hora a 0°C y después durante 15 horas a temperatura ambiente. Esta solución se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. El compuesto se extrae con acetato de etilo; la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. El aceite así obtenido se purifica por cromatografía flash (gradiente ciclohexano/ acetato de etilo) para obtener el producto previsto.

50 *Etapas E: N-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-7-(prop-2-eno-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida*

Se procede de acuerdo con los procedimientos descritos en las Etapas B y C del Ejemplo 1 utilizando los reactivos apropiados.

Etapa F: N-(4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-hidroxi-3-(6-{{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

5 Después se realiza una reacción de desprotección del grupo alilo en presencia de 1,3-dimetilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (también denominada barbituratode dimetilo) y tetraquis(trifenilfoafina)paladio en una mezcla de metanol y diclorometano.

Etapa G: 7-azido-N-(4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-3-(6-{{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

10 A una solución del compuesto de la Etapa F (550 mg; 0,72 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) se le añaden a temperatura ambiente trietilamina (300 ml; 1,8 mmol) y cloruro de mesilo (0,14 ml; 1,8 mmol). Después de 20 minutos de agitación, el medio de reacción se concentra en seco y después se diluye en 10 ml de DMSO. Luego se añaden 470 mg de NaN₃ en polvo (7,2 mmol). El medio de reacción se deja durante 20 horas a temperatura ambiente y después 20 h a 50°C. A continuación se vierte sobre una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se lava 3 veces con agua y después con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y luego se concentra en seco para obtener el producto previsto, que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

15 *Etapa H: clorhidrato de 7-amino-N-(4-hidroxifenil)-3-(6-{{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida*

20 A una solución de 550 mg del compuesto de la Etapa G (0,7 mmol) en etanol (10 ml) se le añaden a temperatura ambiente 20 mg de Pd/C 10%. Después de 15 horas de agitación bajo 1 bar de hidrógeno, el medio de reacción se filtra sobre Whatman y se concentra en seco. Después de purificación por columna cromatográfica sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol), el sólido se solubiliza en diclorometano y se añaden 2 ml de éter clorhídrico 1N. El conjunto se agita durante 1 hora y después se evapora en seco. El clorhidrato así obtenido se disuelve en una mezcla agua/acetronitrilo hasta la solubilización total y después se liofiliza para obtener el compuesto previsto en forma de un polvo.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

25 %C = 69,17 : 68,68; %H = 5,51 : 5,09; %N = 8,27 : 8,41; %Cl = 5,24 : 5,28.

Ejemplo 16. 3-(6-{{(3S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Etapa A: 3-(6-{{(3S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxilato de metilo

30 Se procede de acuerdo con el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 1 utilizando (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetanol.

Etapa B: 3-(6-{{(3S)-3-[(prop-2-eno-1-iloxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxilato de metilo

35 A una suspensión de NaH (703 mg; 17,6 mmol) en THF (20 ml) se le añade una solución de 7,8 g del compuesto de la Etapa A (16 mmol) en solución en una mezcla de THF (50 ml) y DMF (30 ml). Después de 1 hora de agitación se añade bromuro de alilo (1,7 ml; 19 mmol). El medio de reacción se deja bajo agitación durante 48 horas a temperatura ambiente y después se vierte sobre una mezcla de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava 3 veces con agua y con una disolución de LiOH saturada, se seca sobre MgSO₄ y se concentra en seco. Después de una purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/ metanol), se obtiene el producto previsto en forma de un sólido.

40 RMN ¹H: δ: (500MHz; dmsd-d6; 300K): 7,2-6,9 (m, 4H); 7,05 (m, 1H); 6,9 (m, 1H); 6,45-6,1 (m, 1H); 6,15 (m, 2H); 5,9-5,65 (m, 1H); 5,2-5,0 (m, 2H); 5,05-3,8 (m, 1H); 4,85-4,25 (m, 2H); 4,3-3,45 (m, 7H); 3,4-2,4 (m, 6H); 1,95-1,45 (m, 4H).

45 *Etapa C: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-fenil-3-(6-{{(3S)-3-[(prop-2-n-1-iloxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida*

Se procede de acuerdo con los procedimientos de la Etapas B y C del Ejemplo 1 utilizando 4-(benciloxi)-N-fenilnilina (véase Preparación 9").

Etapa D: 3-(6-{{(3S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

50 A una suspensión de 5,1 g (6,65 mmol) del compuesto de la Etapa C en una mezcla de diclorometano (7 ml) y metanol (2 ml) se le añaden ácido dimetilbarbitúrico (2,1 g; 13,3 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (300 mg; 0,3 mmol). Después de 15 horas de agitación a 45°C, el medio de reacción se vierte sobre una mezcla de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava 2 veces con agua, se seca sobre MgSO₄, se concentra en seco y se diluye en metanol (5 ml). A continuación, el conjunto se agita durante 24 horas bajo atmósfera de hidrógeno en presencia de Pd/C (100 mg). Después, el medio de reacción se filtra sobre Whatman, se

concentra en seco, luego se cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol) y finalmente se liofiliza para obtener el producto previsto en forma de polvo.

Microanálisis elemental: % medido (teórico)

%C = 72,38 (73); %H = 5,22 (5,5); %N = 6,59 (6,55).

5 **Ejemplo 17. Clorhidrato de *N*-{3-fluor-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 67,12 : 66,79; %H = 5,26 : 4,98; %N = 6,96 : 7,17; %Cl = 4,4 : 4,77.

10 **Ejemplo 18. Clorhidrato de 3-[6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-{3-fluor-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)indolizin-1-carboxamida**

Microanálisis elemental: % medido (teórico)

%C = 66,99 (66,79); %H = 4,93 (5,1); %N = 7,11 (7,08); %Cl = 4,46 (4,48).

Ejemplo 19. Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(5-metil-2-[[3*S*]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

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

%C = 72,26 : 72,51; %H = 6,48 : 6,13; %N = 7,66 : 7,71; %Cl = 4,85 : 4,95; %Cl = 4,85 : 4,64.

Ejemplo 20. Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(2-[[3*S*]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

20 %C = 72 : 71,11; %H = 6,32 : 5,94; %N = 7,81 : 7,65; %Cl = 4,94 : 5,08.

Ejemplo 21. Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-4-il)indolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

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

25 **Ejemplo 22. Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-6-(6-[[3*S*]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenilpirrolo[1,2-*a*]pirimidin-8-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 68,11 : 66,66; %H = 5,32 : 4,93; %N = 9,24 : 8,84; %Cl = 4,68 : 5,78.

Espectrometría de masas de alta resolución (ESI+):

30 Fórmula empírica: C₄₃H₃₉N₅O₆

[M+H]⁺ calculado: 655,2915

[M+H]⁺ medido: 655,2915

Ejemplo 23. Clorhidrato de *N*-(3-cianofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*S*]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

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

%C = 68,74 : 68,59; %H = 5,64 : 5,5; %N = 8,91 : 8,98; %Cl = 4,51 : 4,48.

Ejemplo 24. Clorhidrato de *N*-(3-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*S*]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

40 %C = 67,81 : 67,45; %H = 5,69 : 5,61; %N = 7,19 : 7,42; %Cl = 4,55 : 4,84.

Ejemplo 25. Clorhidrato de *N*-(3,4-difluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*S*]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 66,28 : 66,56; %H = 5,44 : 5,25; %N = 7,03 : 7,21; %Cl = 4,45 : 4,32.

45 **Ejemplo 26. Clorhidrato de *N*-(3-fluorofenil)-3-(6-[[3*S*]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 69,24 : 70,16; %H = 5,81 : 5,79; %N = 7,34 : 7,47; %Cl = 4,64 : 4,58.

50 **Ejemplo 27. Clorhidrato de 3-(5-cloro-2-[[3*S*]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-(3-fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 67,1 : 67,68; %H = 5,63 : 5,4; %N = 7,28 : 7,34; %Cl- = 4,61 : 4,59.

Ejemplo 28. Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(5-metoxi-2-[[3*S*]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

5 %C = 70,72 : 70,05; %H = 6,34 : 5,95; %N = 7,5 : 7,33; %Cl- = 4,74 : 4,74.

Ejemplo 29. Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxi-2-[[3*S*]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

10 %C = 70,72 : 68,96; %H = 6,34 : 5,78; %N = 7,5 : 7,24; %Cl- = 4,74 : 4,62.

Espectrometría de masas de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₄ H₄₆ N₄ O₅

[M+H]⁺ calculado: 711,3546

[M+H]⁺ medido: 711,3540

Ejemplo 30. Clorhidrato de *N*-(4-[[3,3-difluoropiperidin-1-il]metil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

15 %C = 68,31 : 69,12; %H = 5,22 : 4,93; %N = 7,08 : 6,96; %Cl- = 4,48 : 4,07.

Ejemplo 31. Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(quinolin-6-il)indolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

20 %C = 71,13 : 71,29; %H = 4,69 : 4,39; %N = 7,9 : 8,14; %Cl- = 5 : 4,5.

Ejemplo 32. Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(2-metilpiridin-4-il)indolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

25 %C = 69,59 : 69,81; %H = 4,94 : 4,53; %N = 8,32 : 8,59; %Cl- = 5,27 : 5,01.

Ejemplo 33. Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(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)indolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

30 %C = 69,14 : 70,09; %H = 4,81 : 4,55; %N = 9,83 : 10,09; %Cl- = 4,98 : 3,26.

Ejemplo 34. Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-3-il)indolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

30 %C = 69,24 : 70,21; %H = 4,74 : 4,42; %N = 8,5 : 8,51; %Cl- = 5,38 : 3,33.

Ejemplo 35. Clorhidrato de *N*-(4-[2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)etil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

35 %C = 68,61 : 67,96; %H = 5,38 : 5,14; %N = 6,96 : 6,76; %Cl- = 4,4 : 4,36.

Ejemplo 36. Clorhidrato de *N*-(4-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

40 %C = 68,31 : 68,51; %H = 5,22 : 4,85; %N = 7,08 : 6,83; %Cl- = 4,48 : 4,48.

Ejemplo 37. Clorhidrato de 3-(6-[[3*S*]-3-(2-aminoetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

*Etapa A: 3-(6-[[3*S*]-3-[2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxilato de metilo*

A una solución de 2 g del compuesto de la Preparación 1 en 20 ml de diclorometano se le añaden a temperatura ambiente 5,5 ml de *N,N,N*-triethylamina (6,96 mmol), el compuesto de la Preparación 3' (6,96 mmol), después 0,94 g de hidroxibenzotriazol (HOBT) y 1,34 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (6,96 mmol). A continuación, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 noche, después se vierte sobre una solución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y luego se filtra y se evapora en seco. El producto bruto así obtenido se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente heptano/AcOEt) para obtener el producto previsto.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 7,2-6,8 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahidroisoquinolina); 7,15-6,90 (m, 4H, H aromático, tetrahidroisoquinolina); 7,00-6,80 (m, 2H, H aromático, benzodioxol); 6,68 + 6,55 + 6,25 (m, 1H, NH); 6,50-6,05 (m, 1H, H aromático, tetrahidroindolizina); 6,12 (m, 2H, H alifáticos, OCH₂O); 4,95 + 4,20 + 4,10 (m, 2H, H alifático, CH₂N tetrahidroisoquinolina); 4,85 + 4,78 + 3,80 (m, 1H, H alifático, CH tetrahidroisoquinolina); 4,00-3,40 (m, 2H, H alifáticos, CH₂N tetrahidroindolizina); 3,70-3,50 (m, 3H, COOCH₃); 2,95-2,45 (m, 2H, H alifáticos, CH₂NHBoc); 2,98-2,30 (m, 2H, H alifáticos, CH₂C tetrahidroindolizina); 3,00 + 2,60 + 2,42 (m, 2H, H alifáticos, CH₂CH tetrahidroindolizina); 1,95-1,40 (m, 4H, H alifáticos, CH₂CH₂ tetrahidroindolizina); 1,35-1,25 (m, 9H, H alifáticos, tBu); 1,50-1,15 (m, 2H, H alifáticos, CH₂CH₂NHBoc).

10 **Etapa B:** 3-(6-[[[(3S)-3-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxilato de litio

A una solución que contiene 8,26 mmol del compuesto de la Etapa A en 24 ml de dioxano se le añade una disolución de hidróxido de litio (675 mg, 16,1 mmol). El conjunto se dispone en un horno de microondas a 140 W, 100°C durante 2h30. A continuación, el medio de reacción se filtra y se evapora. El sólido así obtenido se seca a 40°C en una estufa en presencia de P₂O₅.

15 **Etapa C:** (2-{3S)-2-[[6-{1-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)(fenil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il]-1,3-benzodioxol-5-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]etil)carbamato de terc-butilo

20 A una solución que contiene 4,73 mmol del compuesto de la Etapa B en 47 ml de diclorometano se le añaden, gota a gota, 1,2 ml de cloruro de oxalilo a 0°C. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 11 horas, después se coevapora varias veces con diclorometano. El producto así obtenido se suspende en 37 ml de diclorometano y después se añade a una solución que contiene 7,1 mmol del compuesto obtenido en la Preparación 8" en 10 ml de diclorometano en presencia de 0,6 ml de piridina (7,1 mmol). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche. El medio de reacción se concentra y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol) para obtener el producto previsto.

25 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 7,0 (m, 11H, H aromáticos, Ph + 4H, tetrahidroisoquinolina + 2H, PhO); 6,80-6,65 (m, 2H, H aromáticos, PhO); 6,95-6,85 (m, 2H, H aromático, benzodioxol); 6,70+6,40 (3tl, 1 H, NH); 6,10 (m, 2H, H alifáticos, OCH₂O); 5,25-4,85 (m, 1H, H aromático, tetrahidroindolizina); 5,00 + 4,00 (m, 2H, H alifático, CH₂N tetrahidroisoquinolina); 4,90-3,60 (m, 1H, H alifático, CH tetrahidroisoquinolina); 4,10-3,40 (m, 2H, H alifáticos, CH₂N tetrahidroindolizina); 3,00-2,50 (m, 2H, H alifáticos, CH₂C tetrahidroindolizina); 3,00 + 2,40 (m, 2H, H alifáticos, CH₂CH tetrahidroindolizina); 3,00-2,50 (m, 2H, H alifáticos, CH₂NHBoc); 1,80-1,50 (m, 4H, H alifáticos, CH₂CH₂ tetrahidroindolizina); 1,50-1,30 (m, 2H, H alifáticos, CH₂CH₂NHBoc); 1,35 (2s, 9H, H alifáticos, tBu); 0,90 (s, 9H, H alifáticos, tBu-Si); 0,10 (m, 6H, H alifáticos, Me-Si).

30 **Etapa D:** Clorhidrato de 3-(6-[[[(3S)-3-(2-aminoetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

35 A una solución de 800 mg (0,92 mmol) del compuesto de la Etapa C en 10 ml de metanol se le añaden 258 mg (4,60 mmol) de KOH. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se trata con una disolución de HCl 4M en 6 ml de dioxano. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra y se trata con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con cloruro de metileno. A continuación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco. El producto bruto así obtenido se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol). El compuesto se disuelve a continuación en 5 ml de diclorometano y se añaden 2,5 ml de éter clorhídrico 1M. El compuesto se filtra y se seca bajo vacío. Se obtiene el producto previsto en forma de una espuma.

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 69,51 : 69,53; %H = 5,69 : 5,27; %N = 8,11 : 8,04; %Cl = 5,13 : 5,2.

45 **Espectrometría de masas de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C₄₀H₃₈N₄O₅

[M+H]⁺ calculado: 655,2915

[M+H]⁺ medido: 655,2915

50 RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsó-d₆; 300K): 9,55 + 9,45 (2s, 1H, OH); 7,80 + 7,75 (2s, 3H, NH₃⁺); 7,46-6,55 (m, 11H, H aromáticos, Ph + 4H, tetrahidroisoquinolina + 2H, PhO); 6,90-6,55 (m, 2H, H aromáticos, PhO); 7,00-6,70 (varios s, 2H, H aromático, benzodioxol); 5,35-5,00 (varios s, 1H, H aromático, tetrahidroindolizina); 6,10 (varios s, 2H, H alifáticos, OCH₂O); 5,00-3,35 (varios m, 4H, H alifático, CH₂N tetrahidroisoquinolina + CH₂N tetrahidroindolizina); 4,85 + 4,75 + 3,60 (varios m, 1H, H alifático, CH tetrahidroisoquinolina); 2,85-2,45 (varios m, 2H, H alifáticos, CH₂NH₂); 3,00-2,45 (varios m, 2H, H alifáticos, CH₂C tetrahidroindolizina); 3,05 + 2,30 (varios m, 2H, H alifáticos, CH₂CH tetrahidroisoquinolina); 1,85-1,40 (varios m, 2H, H alifáticos, CH₂ tetrahidroisoquinolina); 1,95-1,35 (varios m, 2H, H alifáticos, CH₂ tetrahidroisoquinolina); 1,75-1,40 (varios m, 2H, H alifáticos, CH₂CH₂NH₂).

55 IR: ν: -OH: 3375 cm⁻¹ (fenol); ν: -NH₃⁺: 3500-2300 cm⁻¹ (sal de amina primaria); ν: >C=O 1612 cm⁻¹ + protección (amida).

Ejemplo 38. Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-3-(6-(((3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

5 %C = 69,71 : 69,62; %H = 6,11 : 5,67; %N = 7,23 : 7,12; %Cl- = 4,57 : 4,81.

Ejemplo 39. Clorhidrato de N-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-3-(6-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 69,91 : 69,68; %H = 5,13 : 4,78; %N = 8,15 : 8,03; %Cl- = 5,16 : 5,16.

10 **Ejemplo 40. N-(4-hidroxifenil)-3-(6-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

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

15 **Ejemplo 41. Clorhidrato de 3-(6-(((3S)-3-[2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida**

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 67,96 : 68,34; %H = 5,7 : 5,4; %N = 7,04 : 6,97; %Cl- = 4,46 : 4,27.

Ejemplo 42. Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-3-(6-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

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

%C = 68,82 : 69,46; %H = 5,32 : 4,95; %N = 8,45 : 8,48; %Cl- = 5,35 : 4,6.

Ejemplo 43. 3-(6-(((3S)-3-[2-[(2,2-difluoroetil)amino]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

25 *Etapas A:* 3-(6-(((3S)-3-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxilato de etilo

El procedimiento es análogo al descrito en la Etapa A del Ejemplo 37.

Etapas B: 3-(6-(((3S)-3-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,2-difluoroetil)amino]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxilato de etilo

30 A una suspensión de 337 mg de NaH (60%) (8,41 mmol) en 13 ml de dimetilformamida se le añade gota a gota una solución de 1,01 g (1,68 mmol) del compuesto de la Etapa A en 13 ml de dimetilformamida. Esta suspensión se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añaden 1,08 g (5,04 mmol) de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo en 13 ml de dimetilformamida. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se añade una disolución saturada de 20 ml de cloruro de amonio. La solución se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en seco. Después

35 de purificación en columna cromatográfica sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo), se obtiene el producto previsto en forma de un aceite.

Espectrometría de masas de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₃₇H₄₃CN₃O₇

[M+H]⁺ calculado: 680,3142

40 [M+H]⁺ medido: 680,3145

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms_o-d₆; 300K): 7,25-6,90 (m, 4H, H aromáticos, tetrahydroisoquinolina); 7,10-6,75 (m, 2H, H aromático, benzodioxol); 6,40-6,05 (m, 1H, H aromático, tetrahydroindolizina); 6,10 (m, 2H, H alifáticos, OCH₂O); 6,25-5,90 (m, 1H, H alifáticos, CHF₂); 4,95-4,10 (m, 2H, H alifático, CH₂N tetrahydroisoquinolina); 4,80 + 3,80 (2m, 1H, H alifático, CH tetrahydroisoquinolina); 4,10-4,00 (m, 2H, CH₂Et); 4,05-3,40 (m, 2H, H alifático, CH₂N tetrahydroindolizina); 3,60-2,60 (m, 4H, H alifático, CH₂CHF₂ + CH₂NBoc); 3,00-2,35 (m, 2H, H alifáticos, CH₂C tetrahydroindolizina); 3,00 + 2,45 (m, 2H, H alifáticos, CH₂CH tetrahydroisoquinolina); 1,95+1,40 (m, 4H, H alifáticos, CH₂CH₂ tetrahydroindolizina); 1,40 (m, 9H, H alifáticos, ^tBu); 1,65-1,20 (m, 2H, H alifáticos, CH₂CH₂NBoc); 1,18 + 1,10 (2t, 3H, H alifáticos CH₃ Et).

50 *Etapas C:* (2-((3S)-2-[(6-[[1-[(4-[[*tert*-butil(dimetil)siil]oxi]fenil)(fenil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-il]-1,3-benzodioxol-5-il)carbonil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3il)etil)(2,2-difluoroetil)carbamoato de *tert*-butilo

El procedimiento es análogo al descrito en las Etapas B y C del Ejemplo 37.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms_o-d₆; 300K): 7,30-6,60 (m, 9H, H aromáticos, 4H tetrahydroisoquinolina + Ph); 6,90-6,70 (m, 2H, H aromático, benzodioxol); 6,80-6,60 (m, 4H, PhO); 6,10 (m, 2H, H alifáticos, OCH₂O); 6,20-5,90 (m, 1H, H alifáticos, CHF₂); 5,50-4,80 (4s, 1H, H aromático, tetrahydroindolizina); 5,20-4,00 (m, 2H, H alifático,

CH₂N tetrahidroisoquinolina); 4,80 + 4,70 + 3,50 (3m, 1H, H alifático, CH tetrahidroisoquinolina); 4,20-3,40 (m, 2H, H alifático, CH₂N tetrahidroindolizina); 3,60-3,10 (m, 4H, H alifático, CH₂CHF₂ + CH₂NBoc); 3,00 + 2,60 (m, 2H, H alifáticos, CH₂CH tetrahidroisoquinolina); 3,00-2,50 (m, 2H, H alifáticos, CH₂C tetrahidroindolizina); 1,80 + 1,50 (m, 4H, H alifáticos, CH₂CH₂ tetrahidroindolizina); 1,60-1,30 (m, 2H, H alifáticos, CH₂CH₂NBoc); 1,40-1,30 (m, 9H, H alifáticos, tBu); 0,90 (4s, 9H, H alifáticos, tBu-Si); 0,10 (4s, 6H, H alifáticos, Me-Si).

Etapas D: 3-(6-(((3S)-3-{2-[(2,2-difluoroetil)amino]etil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

A una solución de 933 mg (1,00 mmol) del compuesto de la Etapa C en 10 ml de metanol se le añaden 280 mg (5,00 mmol) de KOH. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se trata con una solución de HCl 4M en 6 ml de dioxano. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra y se trata con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y después se extrae con cloruro de metileno. A continuación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, después se filtra y se evapora en seco. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol) para obtener el producto previsto en forma de una espuma.

15 *Microanálisis elemental: (% teórico : medido)*
%C = 70,18 : 69,79; %H = 5,61 : 5,67; %N = 7,79 : 7,7.

Espectrometría de masas de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₂H₄₀F₂N₄O₅

[M+H]⁺ calculado: 655,2915

20 [M+H]⁺ medido: 655,2915

Ejemplo 44. N-(4-Hidroxifenil)-3-(6-(((3S)-3-[2-(3-metoxiazetidín-1-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 72,91 : 72,73; %H = 6,12 : 5,67; %N = 7,73 : 7,74.

25 **Ejemplo 45.** Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-3-(6-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-{1-[2-(morfolín-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}indolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 66,27 : 66,05; %H = 5,43 : 5,27; %N = 11,04 : 11,07; %Cl = 4,66 : 4,61.

30 **Ejemplo 46.** Clorhidrato de N-(3-fluoropiridin-4-il)-N-(4-hidroxifenil)-3-(6-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-carboxamida

Espectrometría de masas de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₃₈H₂₉FN₄O₅

[M+H]⁺ calculado: 641,2195

[M+H]⁺ medido: 641,2195

35 **Ejemplo 47.** 3-(5-cloro-2-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 69,72 : 69,53; %H = 5,53 : 5,6; %N = 11,29 : 10,85.

40 **Ejemplo 48.** N-(4-hidroxifenil)-3-(7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 70,9 : 70,89; %H = 5,79 : 5,56; %N = 10,88 : 10,8.

Ejemplo 49. Clorhidrato de 3-(5-cloro-2-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(piridin-4-il)indolizin-1-carboxamida

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

%C = 68,42 : 68,17; %H = 4,65 : 4,48; %N = 8,63 : 8,48; %Cl = 5,46 : 5,13.

Ejemplo 50. 3-(5-cloro-2-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)indolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

50 %C = 72,12 : 71,58; %H = 4,84 : 4,84; %N = 10,51 : 10,48.

Ejemplo 51. Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-3-(6-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-carboxamida

Microanálisis elemental: (% teórico : medido)

%C = 68,81 : 68,28; %H = 4,62 : 4,59; %N = 10,03 : 9,66; %Cl = 5,08 : 4,81.

- Ejemplo 52.** *N*-(4-hidroxifenil)-3-(2-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)indolizin-1-carboxamida
- Microanálisis elemental: (% teórico : medido)*
%C = 76,05 : 75,88; %H = 5,26 : 5,24; %N = 11,09 : 11,09.
- 5 **Ejemplo 53.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)indolizin-1-carboxamida
- Microanálisis elemental: (% teórico : medido)*
%C = 69,14 : 69,65; %H = 4,81 : 4,75; %N = 9,83 : 9,79; %Cl- = 4,98 : 4,7.
- 10 **Ejemplo 54.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(6-metilpiridin-3-il)indolizin-1-carboxamida
- Microanálisis elemental: (% teórico : medido)*
%C = 69,59 : 68,78; %H = 4,94 : 5; %N = 8,32 : 8,33; %Cl- = 5,27 : 5,18.
- Ejemplo 55.** *N*-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-carboxamida
- 15 *Microanálisis elemental: (% teórico : medido)*
%C = 71,24 : 70,77; %H = 4,56 : 4,36; %N = 8,75 : 8,82.
- Ejemplo 56.** *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(6-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-carboxamida
- 20 *Espectrometría de masas de alta resolución (ESI+):*
Fórmula empírica: C₃₉H₃₂N₄O₆
[M+H]⁺ calculado: 653,2395
[M+H]⁺ medido: 653,2385
- Ejemplo 57.** 3-[6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida
- 25 *Microanálisis elemental: % medido (teórico)*
%C = 74,17 (74,62); %H = 5,43 (5,44); %N = 6,87 (6,87).
- Ejemplo 58.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[2-(propan-2-il)piridin-4-il]indolizin-1-carboxamida
- 30 *Microanálisis elemental: (% teórico : medido)*
%C = 70,23 : 69,95; %H = 5,32 : 5,4; %N = 7,99 : 7,99; %Cl- = 5,06 : 4,92.
- Ejemplo 59.** *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)indolizin-1-carboxamida
- Microanálisis elemental: (% teórico : medido)*
%C = 70,68 : 70,47; %H = 4,56 : 4,61; %N = 12,68 : 12,45.
- 35 **Ejemplo 60.** 3-(5-fluor-2-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)indolizin-1-carboxamida
- Microanálisis elemental: %medido (teórico)*
%C = 71,85 (72,11); %H = 4,78 (5,04); %N = 10,79 (11,68).
- 40 **Ejemplo 61.** 3-(5-fluor-2-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida
- Microanálisis elemental: %medido (teórico)*
%C = 72,31 (71,62); %H = 5,6 (5,68); %N = 10,94 (11,6).
- Ejemplo 62.** 3-(5-fluor-2-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(piridin-4-il)indolizin-1-carboxamida
- 45 *Microanálisis elemental: %medido (teórico)*
%C = 74,08 (74,48); %H = 4,82 (4,9); %N = 8,59 (9,39).
- Ejemplo 63.** 3-(5-fluor-2-[[*(3R)*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)indolizin-1-carboxamida
- 50 *Microanálisis elemental: %medido (teórico)*
%C = 73,14 (73,95); %H = 4,83 (4,96); %N = 10,29 (10,78).

Ejemplo 64. 3-(5-fluor-2-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida*Microanálisis elemental: %medido (teórico)*

%C = 74,61 (73,98); %H = 5,26 (5,54); %N = 8,94 (9,33).

5 Ejemplo 65. 3-(5-fluor-2-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida*Microanálisis elemental: %medido (teórico)*

%C = 73,59 (73,49); %H = 5,22 (5,55); %N = 9,93 (10,71).

10 Ejemplo 66. N-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)indolizin-1-carboxamida*Microanálisis elemental: %medido (teórico)*

%C = 68,57 (68,77); %H = 3,92 (4,4); %N = 14,21 (14,77).

*Espectrometría de masas de alta resolución (ESI+):*Fórmula empírica: C₃₈H₂₉N₇O₅15 [M+H]⁺ calculado: 664,2303[M+H]⁺ medido: 664,2310**Ejemplo 67. N-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(1-oxidopiridin-4-il)indolizin-1-carboxamida***Microanálisis elemental: %medido (teórico)*

20 %C = 69,7 (71,46); %H = 4,43 (4,73); %N = 8,54 (8,77).

*Espectrometría de masas de alta resolución (ESI+):*Fórmula empírica: C₃₈H₃₀N₄O₆[M+H]⁺ calculado: 639,2238[M+H]⁺ medido: 639,2234**25 Ejemplo 68. Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-3-(2-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(piridin-4-il)indolizin-1-carboxamida***Microanálisis elemental: %medido (teórico)*

%C = 71,97 (72,25); %H = 5,21 (5,08); %N = 8,99 (9,11); %Cl = 5,32 (5,76).

*Espectrometría de masas de alta resolución (ESI+):*30 Fórmula empírica: C₃₇H₃₀N₄O₃[M+H]⁺ calculado: 579,2391[M+H]⁺ medido: 579,2403**35 Ejemplo 69. Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-3-(6-[[[(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida***Microanálisis elemental: %medido (teórico)*

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

*Espectrometría de masas de alta resolución (ESI+):*40 Fórmula empírica: C₄₇H₄₈N₆O₆[M+H]⁺ calculado: 793,3708[M+H]⁺ medido: 793,3704**Ejemplo 70. N-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)indolizin-1-carboxamida****45 Etapa A: N-[4-terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-3-[6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)indolizin-1-carboxamida**

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 86 substituyendo el compuesto de la Preparación 36" por el de la Preparación 35".

LCMS: [M+H]⁺ = 791,4 para 791,3 calculado.**50 Etapa B: N-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)indolizin-1-carboxamida**

Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en la Etapa D del Ejemplo 1. El producto así obtenido se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

IR (ATR) cm⁻¹: 2500 a 3000 ν-OH, 1614 ν >C=O amidas, 1236 ν >C-O-C<, 740 γ >CH-Ar.*Microanálisis elemental: %medido (teórico)*

%C = 71,07 (70,99); %H = 4,45 (4,77); %N = 12,37 (12,42).

Espectrometría de masas de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₀H₃₂N₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 677,2507

5 [M+H]⁺ medido: 677,2510

Ejemplo 71. Cloruro de 4-((4-hidroxifenil)-{[3-(6-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}indolizin-1-il)carbonil)amino]-1-metilpiridinio

Etapas A: Yoduro de 4-[(4-hidroxifenil)-{[3-(6-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}indolizin-1-il)carbonil]amino]-1-metilpiridinio

10 El compuesto del Ejemplo 21 (311 mg, 0,5 mmol) se disuelve en diclorometano y se lava con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de secar la fase orgánica con sulfato de magnesio y evaporar en seco, el residuo se disuelve en etanol (30 ml). A continuación se añade yoduro de metilo (45 µl, 0,7 mmol) y el medio de reacción se calienta a 40°C. La solución así obtenida se evapora en seco. El producto de reacción bruto se purifica sobre columna de gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como disolventes. Se obtiene el compuesto en forma de un polvo blanco, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

15 RMN ¹H (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 9,95 (sl, 1 H), 8,6-8,45 (m, 2 H), 8,35-8,05 (varios m, 1 H), 8,3-8 (varios m, 1 H), 7,45-6,7 (varios m, 8 H), 7,4-6,9 (varios m, 4 H), 6,45-6,3 (varios s, 1 H), 6,45-6,3 (m, 2 H), 6,15 (s, 2 H), 5,05-3,55 (varios d, 2 H), 4,75/3,8 (m + m, 1 H), 4,15 (2*s, 3 H), 2,95-2,1 (varios m, 2 H), 1-0,15 (varios m, 3 H).

20 *Etapas B: Cloruro de 4-[4-hidroxifenil]{[3-(6-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}indolizin-1-il]carbonil}amino]-1-metilpiridinio*

25 El compuesto de la Etapa precedente (320 mg, 0,42 mmol) se disuelve en metanol (20 ml) y después se añade carbonato de plata (173 mg, 0,628 mmol) en porciones en 10 minutos. Esta suspensión se agita durante 1 hora a temperatura ambiente; el filtrado se filtra y se lava con metanol. El filtrado se concentra en seco y luego se trata con 50 ml de una disolución de ácido clorhídrico 2N, se calienta a 60°C durante 30 minutos y después se evapora en seco. El producto final se obtiene después de purificación en columna de sílice C18 utilizando una disolución de ácido clorhídrico al 0,1% y acetonitrilo como disolventes. Se obtiene el compuesto indicado en el título en forma de un polvo blanco, que se liofiliza en una mezcla agua/acetonitrilo.

30 *IR (ATR) cm⁻¹: 3388 v -OH fenol, 1650 + 1627 v >C=O amidas*

Espectrometría de masas de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₃₉H₃₃N₄O₅

[M]⁺ calculado = 637,2445

[M]⁺ medido = 637,2431

35 Los compuestos de los Ejemplos 72, 73, 77, 78-80, 84 y 85 se sintetizan de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 utilizando el ácido de la Preparación 7, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o el derivado apropiado obtenido de acuerdo con una de las Preparaciones 1' a 7', así como la amina NHR₃R₄ adecuada.

Ejemplo 72. N-(4-hidroxifenil)-N-metil-6-(6-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-8-carboxamida

40 LC/MS (C₃₃H₃₂N₄O₅) 565 [M+H]⁺; RT 1,47 (Método B), entendiéndose que RT significa el tiempo de retención.

Ejemplo 73. N-etil-N-(4-hidroxifenil)-6-(6-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirroló[1,2-a]pirazin-8-carboxamida

LC/MS (C₃₄H₃₄N₄O₅) 579 [M+H]⁺; RT 1,55 (Método B).

45 **Ejemplo 74. 3-[6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida**

LC/MS (C₃₃H₃₁N₃O₅) 550 [M+H]⁺; RT 1,24 (Método B).

Ejemplo 75. 3-[6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-1,3-benzodioxol-5-il]-N-etil-N-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

LC/MS (C₃₄H₃₃N₃O₅) 564 [M+H]⁺; RT 1,30 (Método B).

50 **Ejemplo 76. N-butil-3-[6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-1,3-benzodioxol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida**

LC/MS (C₃₆H₃₇N₃O₅) 592 [M+H]⁺; RT 1,39 (Método B).

Ejemplo 77. *N*-etil-*N*-(4-hidroxifenil)-6-(6-[[*(3S)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-8-carboxamida

LC/MS (C₃₄H₃₄N₄O₅) 579 [M+H]⁺; RT 1,50 (Método B).

5 **Ejemplo 78.** *N,N*-dibutil-6-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-8-carboxamida

LC/MS (C₃₄H₄₂N₄O₄) 571 [M+H]⁺; RT 1,79 (Método B).

Ejemplo 79. *N*-butil-*N*-(4-hidroxifenil)-6-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-8-carboxamida

LC/MS (C₃₆H₃₈N₄O₅) 607 [M+H]⁺; RT 1,65 (Método B).

10 **Ejemplo 80.** *N*-(4-hidroxifenil)-6-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-8-carboxamida

LC/MS (C₃₅H₃₆N₄O₅) 593 [M+H]⁺; RT 1,58 (Método B).

Ejemplo 81. *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-metil-3-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

15 LC/MS (C₃₄H₃₃N₃O₅) 564 [M+H]⁺; RT 2,48 (Método A).

Ejemplo 82. *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-metil-3-(6-[[*(3S)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

LC/MS (C₃₄H₃₃N₃O₅) 564 [M+H]⁺; RT 2,55 (Método A).

20 **Ejemplo 83.** 3-[6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-ilcarbonil)-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-metilindolizin-1-carboxamida

LC/MS (C₃₃H₂₇N₃O₅) 546 [M+H]⁺; RT 2,40 (Método A).

Ejemplo 84. 6-[6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-ilcarbonil)-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-8-carboxamida

LC/MS (C₃₂H₃₀N₄O₅) 551 [M+H]⁺; RT 1,45 (Método B).

25 **Ejemplo 85.** 6-[6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-ilcarbonil)-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-etil-*N*-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolol[1,2-*a*]pirazin-8-carboxamida

LC/MS (C₃₃H₃₂N₄O₅) 565 [M+H]⁺; RT 1,49 (Método B).

Ejemplo 86. Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-3-[6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-(3-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)indolizin-1-carboxamida

30 **Etapa A:** *N*[4-[*terc*-butil(*dimetil*)sili]oxifenil]-3-[6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-(3-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)indolizin-1-carboxamida

35 A una solución de 0,6 g de ácido 3-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-carboxílico (1,3 mmol) en 6 ml de dicloroetano se le añaden 0,18 ml de 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-eno-1-amina (2 mmol). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añaden 0,8 g del compuesto de la Preparación 36" (2,2 mmol). El conjunto se calienta a reflujo durante 20 horas, después se enfría y se diluye en una mezcla de diclorometano y una disolución saturada de NaHCO₃. Después de decantación, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra en seco. El producto bruto así obtenido se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol).

LC/MS: [M+H]⁺ = 791,4 para 791,3 calculado.

40 **Etapa B:** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-3-[6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-(3-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)indolizin-1-carboxamida

Se procede de acuerdo con un protocolo análogo al descrito en la Etapa D del Ejemplo 1. El producto así obtenido se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

45 *IR (ATR) cm⁻¹*: 2500 a 3000 ν -OH, 1614 ν >C=O amidas, 1236 ν >C-O-C<, 740 γ >CH-Ar.

Espectrometría de masas de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₀H₃₂N₆O₅

[M+H]⁺ calculado: 677,2507

[M+H]⁺ medido: 677,2506

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

Ejemplo A: Inhibición de Bcl-2 por técnica de polarización de fluorescencia

5 Los ensayos de polarización de fluorescencia se realizan 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 $2,50 \cdot 10^{-8}$ M, se mezcla con un péptido fluorescente (Fluorescein-REIGAQLRRMADDLNAQY), a una concentración final de $1,00 \cdot 10^{-8}$ 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.

10 Los resultados se expresan en IC_{50} (concentración del compuesto que inhibe al 50% la polarización de fluorescencia) y se muestran en la siguiente tabla 1.

Los resultados demuestran 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*

15 Los estudios de citotoxicidad se realizan 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, el Microculture Tetrazolium Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Los resultados se expresan en IC_{50} (concentración del compuesto que inhibe al 50% la viabilidad celular) y se muestran en la siguiente tabla 1.

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

Tabla 1: IC_{50} 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	17,9	11,3	Ejemplo 29	19,0	163
Ejemplo 2	17,0	36	Ejemplo 30	10,4	52,3
Ejemplo 3	33,6	66,5	Ejemplo 31	5,4	13,7
Ejemplo 4	56,4	251	Ejemplo 32	5,0	32,7
Ejemplo 5	55,9	416	Ejemplo 33	4,6	6,33
Ejemplo 6	60,3	161	Ejemplo 34	5,6	27,3
Ejemplo 7	46,4	108	Ejemplo 35	15,1	62,2
Ejemplo 8	24,5	20,5	Ejemplo 36	12,6	49,7
Ejemplo 9	40,6	780	Ejemplo 37	2,9	24,7
Ejemplo 10	24,7	439	Ejemplo 38	4,6	9,52
Ejemplo 11	10,9	83,7	Ejemplo 39	4,6	26,3
Ejemplo 12	10,4	116	Ejemplo 40	6,0	49
Ejemplo 13	5,8	33,65	Ejemplo 41	41,5	294
Ejemplo 14	3,7	7,6	Ejemplo 42	5,1	57,6
Ejemplo 15	5,7	166	Ejemplo 43	4,8	26
Ejemplo 16	7,5	252	Ejemplo 44	2,9	8,56
Ejemplo 17	3,4	11,8	Ejemplo 45	3,8	63,8
Ejemplo 18	7,5	47,7	Ejemplo 46	4,1	27,9
Ejemplo 19	8,0	235	Ejemplo 47	4,3	90,1
Ejemplo 20	11,1	205	Ejemplo 48	3,6	24,7
Ejemplo 21	4,6	25,3	Ejemplo 49	3,7	84,7
Ejemplo 22	12,9	263	Ejemplo 50	2,2	28,2
Ejemplo 23	3,8	9,99	Ejemplo 51	4,8	68,8
Ejemplo 24	6,2	28,4	Ejemplo 52	7,9	20,9
Ejemplo 25	7,9	30	Ejemplo 53	5,4	70,9
Ejemplo 26	16,6	300	Ejemplo 54	6,6	45
Ejemplo 27	7,7	44,1	Ejemplo 55	5,5	22,8
Ejemplo 28	8,8	112	Ejemplo 56	4,7	36,7

	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 57	21,2	282	Ejemplo 72	90,2	1520
Ejemplo 58	6,4	68,5	Ejemplo 73	83,6	1320
Ejemplo 59	4,0	21,2	Ejemplo 74	68,7	1340
Ejemplo 60	5,4	60,3	Ejemplo 75	67,7	1360
Ejemplo 61	7,0	61,3	Ejemplo 76	77,6	1630
Ejemplo 62	5,6	96,6	Ejemplo 77	25,1% @ 10 µM	1880
Ejemplo 63	6,2	25,4	Ejemplo 78	823,3	1880
Ejemplo 64	7,8	282	Ejemplo 79	99,1	1010
Ejemplo 65	5,3	62,8	Ejemplo 80	299,3	1880
Ejemplo 66	4,7	42	Ejemplo 81	12,1	778
Ejemplo 67	ND	ND	Ejemplo 82	42% @ 10 µM	1880
Ejemplo 68	8,3	82,4	Ejemplo 83	35,8	1500
Ejemplo 69	4,6	1,38	Ejemplo 84	524,9	ND
Ejemplo 70	5,2	6,17	Ejemplo 85	242,7	ND
Ejemplo 71	49	ND	Ejemplo 86	5	20,1

ND: no determinado.

Para los inhibidores parciales se indica el porcentaje de inhibición de la polarización de fluorescencia para una concentración dada del compuesto ensayado. Así, 25,1% @ 10 µM significa que se observa un 25,1% de inhibición de la polarización de fluorescencia para una concentración del compuesto igual a 10 µM.

5 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.

- 10 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.

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.

- 15 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*

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 (al cabo de un tiempo T) y se someten a lisis, y la forma disociada (activada) de la caspasa 3 se cuantifica en los lisados tumorales.

- 25 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.

Los resultados muestran que los compuestos de la invención pueden inducir la apoptosis en las células tumorales RS4;11 *in vivo*.

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

Compuesto ensayado	Tiempo al cabo del cual se extirpa el tumor (T)	Factor de activación ± EEM (frente a control)
Ejemplo 2	6 h	14,6 (50 mg/kg)
Ejemplo 13	2 h	23,1 (50 mg/kg)
Ejemplo 17	2 h	15,3 (50 mg/kg)
Ejemplo 21	2 h	24,8 ± 1,4 (50 mg/kg)

Compuesto ensayado	Tiempo al cabo del cual se extirpa el tumor (T)	Factor de activación ± EEM (frente a control)
Ejemplo 32	2 h	54,4 ± 2,8 (25 mg/kg)
Ejemplo 33	2 h	31,1 ± 10,8 (25 mg/kg)
Ejemplo 38	2 h	27,5 ± 2,6 (25 mg/kg)
Ejemplo 39	2 h	34,1 ± 2,4 (25 mg/kg)
Ejemplo 42	2 h	77,5 ± 4,8 (25 mg/kg)
Ejemplo 50	2 h	45,2 ± 3,9 (25 mg/kg)
Ejemplo 56	2 h	10,3 ± 4,2 (25 mg/kg)

Ejemplo E: Actividad antitumoral *in vivo*

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

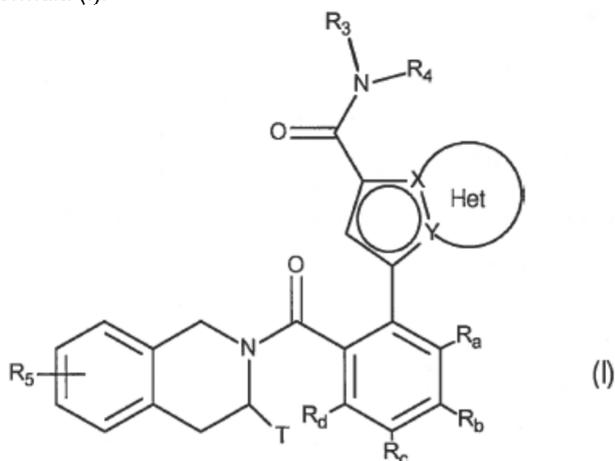
- 5 1·10⁷ células RS4;11 se injertan vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). De 25 a 30 días después del injerto, cuando la masa tumoral ha alcanzado aproximadamente 150 mm³, los ratones son tratados vía oral con los diferentes compuestos en 2 esquemas diferentes (tratamiento cotidiano 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.
- 10 Los resultados obtenidos muestran que los compuestos de la invención pueden inducir una regresión tumoral significativa durante el período de tratamiento.

Ejemplo F: Composición farmacéutica: comprimidos

- 1.000 comprimidos con dosis de 5 mg de un compuesto elegido entre los ejemplos 1 a 86 5 g
- 15 Almidón de trigo 20 g
- Almidón de maíz 20 g
- Lactosa 30 g
- Estearato de magnesio 2 g
- Sílice 1 g
- 20 Hidroxipropilcelulosa 2 g

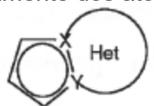
Reivindicaciones

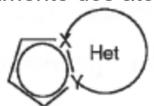
1. Compuesto de fórmula (I):



donde:

5 • X e Y representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, entendiéndose que no pueden representar simultáneamente dos átomos de carbono o dos átomos de nitrógeno,

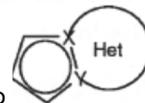


- 10 • la parte Het del grupo  representa un anillo eventualmente sustituido, aromático o no, formado por 5, 6 o 7 miembros de anillo, y puede contener, además del nitrógeno representado por X o por Y, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre o nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk, donde Alk es un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- 15 • T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C₂-C₄)-NR₁R₂, o un grupo alquil(C₁-C₄)-OR₆,
- R₁ y R₂ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterocicloalquilo,
- 20 • R₃ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal, arilo o heteroarilo, pudiendo estos dos últimos grupos estar sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre halógeno, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, ciano y heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos precedentes, o de sus eventuales sustituyentes, pueden estar deuterados,
- R₄ representa un grupo 4-hidroxifenilo, entendiéndose que uno o más de los átomos de carbono del grupo, o de sus eventuales sustituyentes, pueden estar deuterados,
- 25 • 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), junto con los átomos de carbono que los portan, forman un grupo 1,3-dioxolano o 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 hidrógeno, un halógeno, un metilo o un metoxi, o bien R_a, R_b y R_d representan en cada caso un átomo de hidrógeno y R_c representa un grupo hidroxilo o metoxi,

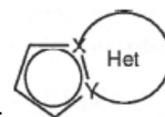
entendiéndose que:

- 35 – 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, de 3 a 10 miembros de anillo,
- 40 – 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,

5 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, alquilo(C₁-C₆)-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, arilí, cicloalquilo, heterocicloalquilo eventualmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un



10 grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, pudiendo la parte Het del grupo definido en la fórmula (I) estar sustituida con uno a tres grupos seleccionados entre alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, o halógeno, entendiéndose que R₁' y R₁'' tienen las mismas definiciones que los grupos R' y R'' anteriormente mencionados, sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.



15 2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo: representa uno de los siguientes grupos: 5,6,7,8-tetrahidroindolizina eventualmente sustituida con un grupo amino; indolizina; 1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirazina eventualmente sustituida con un metilo; pirrol[1,2-*a*]pirimidina.

20 3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque T representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo 2-(morfolin-4-il)etilo, 3-(morfolin-4-il)propilo, -CH₂-OH, 2-aminoetilo, 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)etilo, 2-[(2,2-difluoroetil)amino]etilo o 2-(3-metoxiazetidín-1-il)etilo.

25 4. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R₃ representa un grupo heteroarilo seleccionado entre el siguiente grupo: 1*H*-indol, 2,3-dihidro-1*H*-indol, 1*H*-indazol, piridina, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1*H*-pirazol, imidazo[1,2-*a*]piridina, pirazolo[1,5-*a*]pirimidina, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina y 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina, pudiendo todos ellos estar sustituidos con un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado.

5. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 seleccionados entre el siguiente grupo:

- 30
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-indol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
 - *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*S*]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
 - *N*-{3-fluor-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-carboxamida,

35

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

40

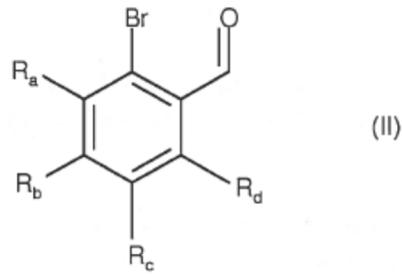
 - *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
 - *N*-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-carboxamida,
 - *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,

45

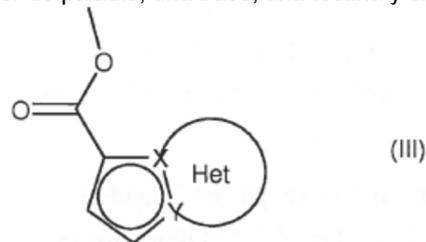
 - 3-(5-cloro-2-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)indolizin-1-carboxamida,
 - *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(6-[[3*R*]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-carboxamida,

50
- sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

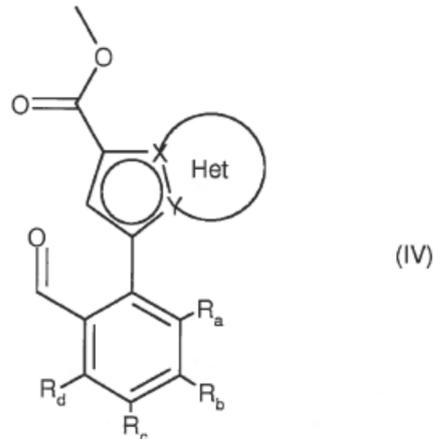
6. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II):



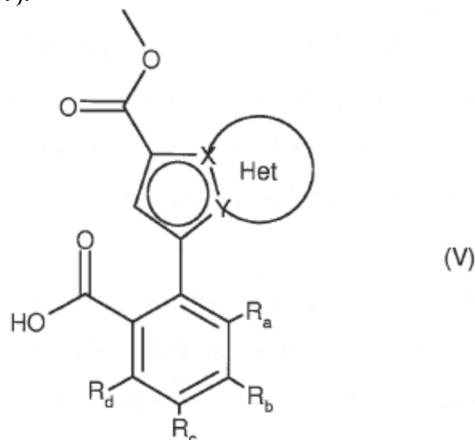
- 5 donde R_a , R_b , R_c y R_d son tal como se definen en la fórmula (I), compuesto de fórmula (II) que se somete a una reacción de Heck, en un medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio, una base, una fosfina y el compuesto de fórmula (III):



donde los grupos X, Y y Het son tal como se definen en la fórmula (I), para obtener el compuesto de fórmula (IV):

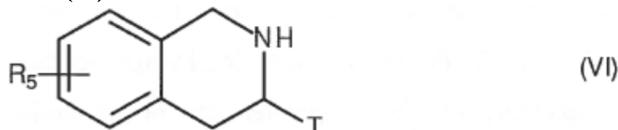


- 10 donde R_a , R_b , R_c , R_d , X, Y y Het son tal como se definen en la fórmula (I), compuesto de fórmula (IV) cuya función aldehído se oxida en ácido carboxílico para obtener el compuesto de fórmula (V):



- 15 donde R_a , R_b , R_c , R_d , X, Y y Het son tal como se definen en la fórmula (I),

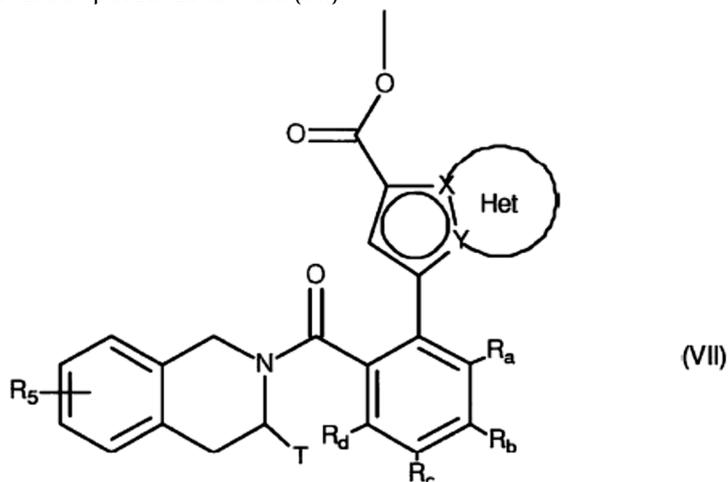
compuesto de fórmula (V) que se somete a continuación a un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (VI):



donde T y R₅ son tal como se definen en la fórmula (I),

5

para obtener el compuesto de fórmula (VII):



donde R_a, R_b, R_c, R_d, T, R₅, X, Y y Het son tal como se definen en la fórmula (I),

10

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 el anhídrido correspondiente, antes de acoplarlo con una amina NHR₃R₄, en la que R₃ y R₄ tienen el mismo significado que en la fórmula (I), para obtener el compuesto de fórmula (I),

15

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 una 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.

20

7. Procedimiento de preparación según la reivindicación 6 de un compuesto de fórmula (I) en el que uno de los grupos R₃ o R₄ está sustituido con una función hidroxil, caracterizado porque la amina NHR₃R₄ se somete previamente a una reacción de protección de la función hidroxil 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 resultante 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 una base farmacéuticamente aceptables.

25

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

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8 para su uso como agente proapoptótico.

30

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de cánceres, enfermedades autoinmunes y del sistema inmunitario.

35

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de cáncer de vejiga, de cerebro, de mama, de útero, de leucemias linfocíticas crónicas, de cáncer colorrectal, de cáncer de esófago, de hígado, de leucemias linfoblásticas, de linfomas no Hodgkin, de melanomas, de hemopatías malignas, de mielomas, de cáncer de ovario, de cáncer de pulmón de células no pequeñas, de cáncer de próstata y de cáncer de pulmón de células pequeñas.

12. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de cáncer de vejiga,

de cerebro, de mama, de útero, de leucemias linfocíticas crónicas, de cáncer colorrectal, de cáncer de esófago, de hígado, de leucemias linfoblásticas, de linfomas no Hodgkin, de melanomas, de hemopatías malignas, de mielomas, de cáncer de ovario, de cáncer de pulmón de células no pequeñas, de cáncer de próstata y de cáncer de pulmón de células pequeñas.

- 5 **13.** Asociación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 con un agente anticanceroso seleccionado entre agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores del proteasoma, los inhibidores de quinasas o anticuerpos.
- 14.** Composición farmacéutica que contiene una asociación según la reivindicación 13 en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 **15.** Asociación según la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 16.** Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en asociación con radioterapia en el tratamiento del cáncer.