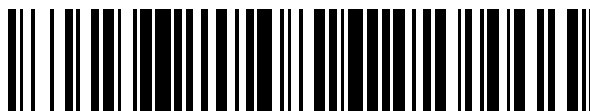


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 475**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2014 PCT/FR2014/051884**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015 WO15011396**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2014 E 14758604 (4)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 3027602**

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

30 Prioridad:

**23.07.2013 FR 1357277**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.10.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CASARA, PATRICK;**  
**LE DIGUARHER, THIERRY;**  
**HENLIN, JEAN-MICHEL;**  
**STARCK, JÉRÔME-BENOÎT;**  
**LE TIRAN, ARNAUD;**  
**DE NANTEUIL, GUILLAUME;**  
**GENESTE, OLIVIER;**  
**DAVIDSON, JAMES EDWARD PAUL;**  
**MURRAY, JAMES BROOKE;**  
**CHEN, I-JEN;**  
**WALMSLEY, CLAIRE;**  
**GRAHAM, CHRISTOPHER JOHN;**  
**RAY, STUART;**  
**MADDOX, DANIEL y**  
**BEDFORD, SIMON**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

ES 2 687 475 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 INDOL Y DE PIRROL, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

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

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

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

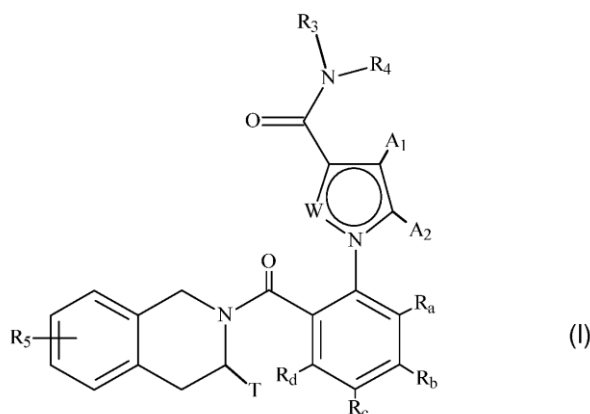
10 La muerte celular de tipo apoptótico hace intervenir cambios morfológicos, tales como la condensación del núcleo, la fragmentación del ADN, así como fenómenos bioquímicos, tales como la activación de las caspasas que degradarán componentes estructurales clave de la célula para inducir su desensamblaje y su muerte. La regulación del proceso de la apoptosis es compleja e implica la activación o la represión de varias vías de señalización intracelular (Cory S. y *al.*, Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).

15 Deregulaciones de la apoptosis están implicadas en ciertas patologías. Una apoptosis incrementada está ligada a enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la isquemia. A la inversa, las deficiencias en la ejecución de la apoptosis juegan un papel importante en el desarrollo de los cánceres y su quimio-resistencia, de las enfermedades auto-inmunes, de las enfermedades inflamatorias y de las infecciones virales. Así, el escape de la apoptosis forma parte de los signos fenotípicos del cáncer (Hanahan O. et al., Cell, 2000, 100, 57-70).

20 Las proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2 se asocian a varias patologías. La implicación de las proteínas de la familia Bcl-2 está descrita en varios tipos de cáncer, tales como el cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, cáncer de la próstata, leucemia linfocítica crónica, el linfoma folicular, el mieloma.. La sobreexpresión de las proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2 está implicada en la tumorigénesis, en la resistencia a la quimioterapia y en el pronóstico clínico de los pacientes que padecen cáncer. Existe por lo tanto una necesidad terapéutica de compuestos que inhiban la actividad anti-apoptótica de las proteínas de la familia Bcl-2.

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

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



en la cual:

- 35
- W representa un grupo C-H mientras que A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> representan respectivamente un átomo de hidrogeno y un grupo metilo, o bien W representa un grupo C-H mientras que A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> forman con los átomos de carbono que los lleva un ciclohexenilo o un ciclo benzo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno,

- T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado eventualmente sustituido por uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sub>1</sub> R<sub>2</sub> o un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) – OR<sub>6</sub>
- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- 5 o bien R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman con el átomo de nitrógeno que los lleva un heterocicloalquilo,
- R<sub>3</sub> representa un grupo arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores, o de sus eventuales sustituyentes, puede o pueden ser deuterado (s)
- R<sub>4</sub> representa un grupo arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores, o de sus eventuales sustituyentes, puede o pueden ser deuterado (s)
- 10 • R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> representan independientemente los unos de los otros R<sub>7</sub>, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo polihalogenoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado , un grupo trifluorometoxi, -NR<sub>7</sub>R<sub>7</sub> ' , nitro, o bien los sustituyentes de una de las parejas (R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>), (R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>) o (R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub>) forman juntos con los átomos de carbono que los llevan un ciclo constituido por 5 a 7 eslabones, que pueden contener de uno a dos heteroátomos elegidos entre el oxígeno y el azufre, entendiéndose también que uno o varios átomos de carbono del ciclo anteriormente definido puede o pueden ser deuterado(s) o sustituidos por uno a 3 grupos elegidos entre halógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado
- 20 o bien R<sub>a</sub> y R<sub>d</sub> representan cada uno un átomo de hidrógeno, R<sub>b</sub> representa un hidrógeno, un halógeno, un grupo hidroxilo o metoxi, y R<sub>c</sub> se elige entre uno de los siguientes grupos: hidroxilo, metoxi, amino, 3-fenoxiacetidina, 2-(fenilsulfanil)acetamida, o 2-(fenoxi)acetamida,
- R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub>' representan independientemente el uno del otro un hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, arilo o un heteroarilo, o bien R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub>' forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo constituido por 5 a 7 eslabones,
- 25

entendiéndose que cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo hidroxilo, este último puede estar sustituido opcionalmente con uno de los grupos siguientes:

- 30 -PO(OM)(OM'), -PO (OM) (O'M<sub>1</sub><sup>+</sup>) , - PO (O'M<sub>1</sub><sup>+</sup>) (O'M<sub>2</sub><sup>+</sup>) - PO (O<sup>-</sup>) (O<sup>-</sup>) M<sub>3</sub><sup>2+</sup> , -PO(OM)(O[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>), o -PO (O'M<sub>1</sub><sup>+</sup>) (O[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>) , en los que M y M' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, ambos constituidos por 5 a 6 eslabones, mientras que M<sub>1</sub><sup>+</sup> y M<sub>2</sub><sup>+</sup> representan independientemente el uno del otro
- 35 un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M<sub>3</sub><sup>2+</sup> representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre 1 y 5,

entendiéndose también que:

- por "arilo", se entiende un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- por "heteroarilo", se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 eslabones, que posee al menos una parte aromática, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno (incluyendo los nitrógenos cuaternarios),
- 40 - por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene de 3 a 10 eslabones,
- por "heterocicloalquilo", se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico constituido por 3 a 10 eslabones y que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, SO, SO<sub>2</sub> o nitrógeno,
- 45

pudiendo estar sustituidos los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, por 1 a 3 grupos elegidos entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado , espiro (C<sub>3</sub> – C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquil-S-, hidroxilo, oxo (ou N-óxido llegado el caso), nitro, ciano , -COOR' , -OCOR' , NR' R'', polihalogenoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, trifluorometoxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilsulfonilo, halógeno, arilo, heteroarilo, ariloxi, arilitio , cicloalquilo, heterocicloalquilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos alquilo, entendiéndose que R' y R'' representan independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, sus enantiómeros y diastereoisómeros , así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

- 50
- 55

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden citar a título no limitativo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfónico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, farnárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metano sulfónico, canfórico, etc ...

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden citar a título no limitativo el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, la trietilamina, el ter-butilamina, etc ...

Entre los compuestos preferidos de la invención, se encuentran los compuestos de fórmula (I) para los que  $R_4$  representa un fenilo sustituido en posición *para* por un grupo de fórmula  $-OPO(OM)(OM')$ ,  $-OPO(OM)(O^{\ominus}M_1^{\oplus})$ ,  $-OPO(O^{\ominus}M_1^{\oplus})(O^{\ominus}M_2^{\oplus})$ ,  $-OPO(O^{\ominus})(O^{\ominus})M_3^{2+}$ ,  $-OPO(OM)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$ , o  $-OPO(O^{\ominus}M_1^{\oplus})(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$ , en los que M y M' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado, un grupo alqueno ( $C_2-C_6$ ) lineal o ramificado, un grupo alquino ( $C_2-C_6$ ) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, ambos constituidos por 5 a 6 eslabones, mientras que  $M_1^{\oplus}$  y  $M_2^{\oplus}$  representan independientemente el uno del otro un catión monovalente farmacéuticamente aceptable,  $M_3^{2+}$  representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre 1 y 5, entendiéndose que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno.

De manera preferente, T representa un grupo elegido entre metilo, aminometilo, dimetilaminometilo, morfolinilmetilo, (4-metil-1-piperazinil) metilo, (3aR, 6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilmetilo, (4,4-difluoropiperidin-1-il)metilo, (4-ciclopentilpiperazin-1-il)metilo, (4-ciclobutilpiperazin-1-il)metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, piperidin-1-ilmetilo ó 2-(morfolin-4-il) etilo. Más preferentemente aún, T representa un grupo morfolinilmetilo o (4-metil-1-piperazinil)metilo.

En los compuestos preferidos de la invención,  $R_a$  y  $R_d$  representan cada uno un átomo de hidrógeno y ( $R_b, R_c$ ) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, uno de los grupos siguientes: 1,3-dioxolano eventualmente sustituido; 1,4-dioxano eventualmente sustituido; ciclopentano; tetrahydrofurano; 2,3-dihydrofurano; o bien  $R_a$ ,  $R_c$  y  $R_d$  representan cada uno un átomo de hidrógeno y  $R_b$  representa un grupo hidroxi o metoxi, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o trifluorometoxi. Más preferentemente aún:

- $R_a$  y  $R_d$  representan cada uno un átomo de hidrógeno y ( $R_b, R_c$ ) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo 1,3-dioxolano;
- O bien  $R_a$ ,  $R_c$  y  $R_d$  representan cada uno un átomo de hidrógeno y  $R_b$  representa un átomo de halógeno.

Alternativamente, uno a dos de los grupos  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$  representan un átomo de halógeno, mientras que los otros representan un átomo de hidrógeno.

Los grupos  $R_4$  preferidos son los siguientes: fenilo; 4-hidroxifenilo; 4-metoxifenilo; 4-metilfenilo; 3-cloro-4-hidroxifenilo; 3-fluoro-4-hidroxifenilo. Más preferentemente aún,  $R_4$  representa un grupo 4-hidroxifenilo.

En los compuestos preferidos de la invención,  $R_3$  representa un grupo elegido entre fenilo, 1H-indol, benzotiofeno, benzofurano, 2,3-dihidro-1H-indol, 1H-indazol, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 1H-pirrol [2,3-b]piridina, fenoxifenilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol [2,3-b]piridina, 1H-pirrol, comprendiendo eventualmente esos grupos uno o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado, trifluorometoxi, 4-metilpiperacino, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado, o ciano.

Los compuestos preferidos según la invención están comprendidos en el grupo siguiente:

- N*-(4-hidroxifenil)-1-(6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-carbonil]-2H-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1H-indol-3-carboxamida,
- N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1-(6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-carboxamida,
- 1-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-4,5-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 1-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-*N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-4,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(4-metilfenil)-1-(6-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida,
- N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1H-indol-5-il)-1-(6-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida,
- N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(6-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida,

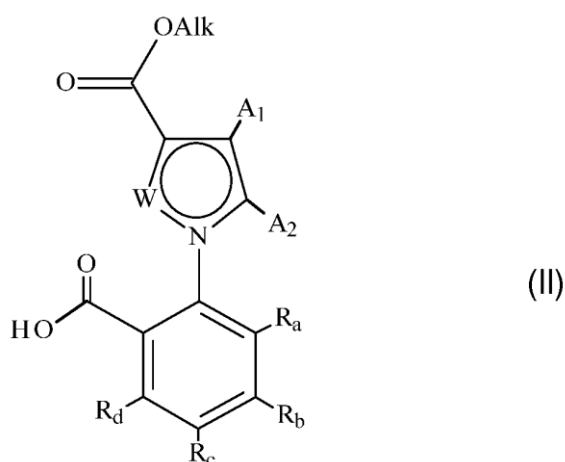
1-(5-cloro-2-[[[(3S)-[(4-metilpiperazin-1-5-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-clorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida,

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

- 5 N-(4-hidroxifenil)-1-[6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2H-1,3-benzodioxol-5-il]-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida,

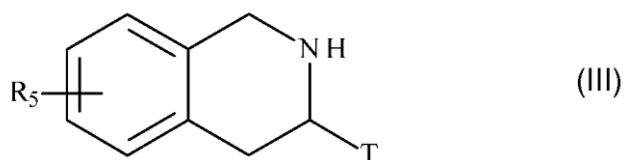
sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

- 10 La invención engloba igualmente el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II):



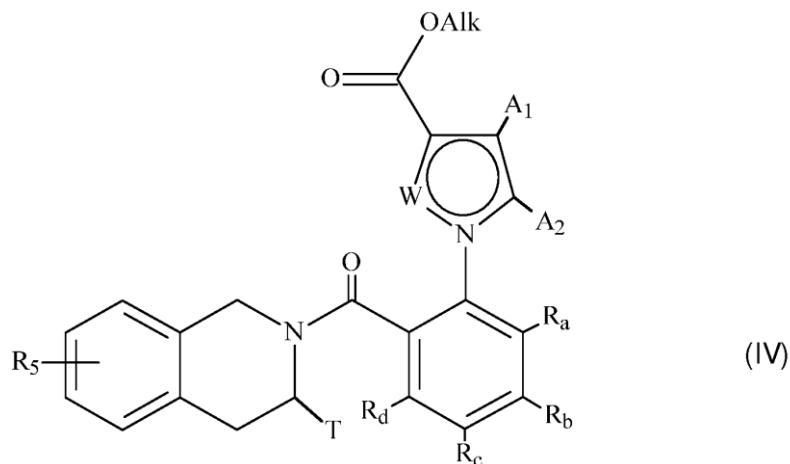
- 15 en la que Alk representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y W, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> son tales como se han definido en la fórmula (I),

compuesto de fórmula (II) que experimenta un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (III):



- 20

en la que T y R<sub>5</sub> son tales como se han definido en la fórmula (I), para conducir al compuesto de fórmula (IV):

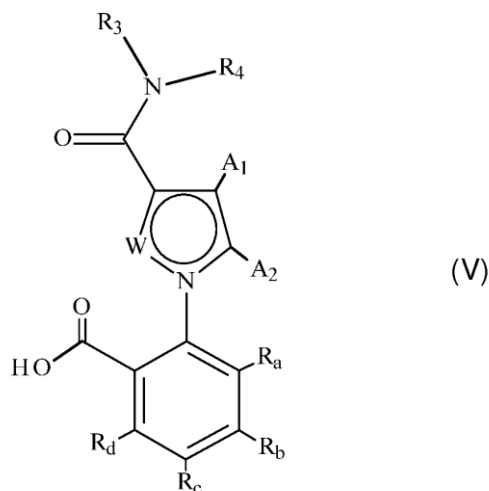


en la que Alk es tal como se ha definido anteriormente y W, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>5</sub> y T son tales como se han definido en la fórmula (I),

- 5 compuesto de fórmula (IV) cuya función éster se hidroliza para conducir al ácido carboxílico o al carboxilato correspondiente, el cual puede convertirse en un derivado de ácido tal como el cloruro de acilo o el anhídrido correspondiente, antes de acoplarse con una amina NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el mismo significado que en la fórmula (I), que puede someterse opcionalmente a la acción de un derivado pirofosfato o fosfonato en condiciones básicas, para conducir al compuesto de fórmula (I),
- 10 compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable y del que se separan opcionalmente los isómeros según una técnica clásica de separación,
- entendiéndose que en cualquier momento que se juzgue oportuno en el curso del procedimiento descrito anteriormente, determinados grupos (hidroxi, amino... ) de los reactivos o intermediarios de síntesis pueden
- 15 protegerse y después desprotegerse para las necesidades de la síntesis.

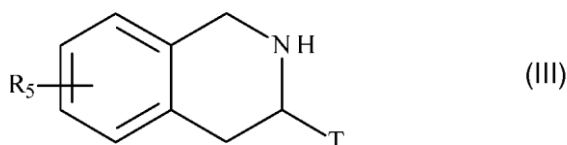
- Más particularmente, cuando uno de los grupos R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub> de la amina NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> está sustituido con una función hidroxi, ésta última puede someterse previamente a una reacción de protección antes de cualquier acoplamiento con el ácido carboxílico del compuesto de fórmula (IV), o con uno de los derivados de ácido correspondiente, el compuesto de fórmula (I) protegido resultante experimenta a continuación una acción de
- 20 desprotección y se convierte opcionalmente en una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse según el procedimiento de preparación siguiente, caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (V) tal como se define a continuación:



en la que W, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son tales como se han definido en la fórmula (I),  
 compuesto de fórmula (V) que experimenta un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (III):

5



en la que T y R<sub>5</sub> son tales como se han definido en la fórmula (I),

10 sometándose opcionalmente el compuesto así obtenido a la acción de un derivado pirofosfato o fosfonato, en condiciones básicas, para conducir al compuesto de fórmula (I),

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

15 entendiéndose que en cualquier momento que se juzgue oportuno en el curso del procedimiento descrito anteriormente, determinados grupos (hidroxi, amino..) de los reactivos o intermediarios de síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según las necesidades de la síntesis.

Los compuestos de fórmulas (II), (III), (V), así como la amina NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, son bien sea comerciales, bien sea accesibles para el experto en la técnica por reacciones químicas clásicas y descritas en la bibliografía.

20 El estudio farmacológico de los derivados de la invención ha mostrado que poseían propiedades proapoptóticas. La capacidad de reactivar el proceso apoptótico en las células cancerosas representa un interés terapéutico mayor en el tratamiento de los cánceres, de las enfermedades auto-inmunes y del sistema inmunitario.

Más particularmente, los compuestos según la invención serán útiles en el tratamiento de cánceres quimio o radio resistentes, así como en las hemopatías malignas y el cáncer de pulmón de células pequeñas.

25 Entre los tratamientos de cánceres contemplados, se pueden citar, sin limitarse a estos, el tratamiento de los cánceres de la vejiga, del cerebro, del pecho, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas no Hodgkinianos, de los melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, del cáncer de ovario, del

cáncer de pulmón no de pequeñas células, del cáncer de la próstata y del cáncer de pulmón de pequeñas células. Entre los linfomas no hodgkinianos, se pueden citar preferentemente los linfomas foliculares, los linfomas de células del manto, los linfomas difusos de grandes células B, los pequeños linfomas linfocíticos y los linfomas de células B de la zona marginal.

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

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

La posología varía según el sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la indicación terapéutica o los tratamientos opcionalmente asociados y se escalona entre 0.01 mg y 1 g cada 24 horas en una o varias tomas.

- 15 Por otra parte, la presente invención se refiere igualmente a la asociación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticanceroso elegido entre los agentes genotóxicos, los venenos mitóticos, los anti-metabolitos, los inhibidores del proteasoma, los inhibidores de quinasa, o los anticuerpos, así como a las composiciones farmacéuticas que contienen este tipo de asociación y a su utilización para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento del cáncer.

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

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

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

35 Por proteínas de soporte que pueden estar o no relacionadas, con anticuerpos monoclonales, se entiende una proteína que comprende, o no, un plegamiento de inmunoglobulina y que proporciona una capacidad de unión similar a la de un anticuerpo monoclonal. El experto en la técnica sabe cómo seleccionar la proteína de soporte. Más particularmente, se sabe que, para ser seleccionado, el soporte deberá presentar varias características como sigue (Skerra A., J. Mol. Recogn. 13, 2000, 167-187): una buena conservación filogenética, una arquitectura robusta con una organización molecular en tres dimensiones muy conocida (tal como cristalografía o RMN, por ejemplo), un tamaño pequeño, ninguna o pocas modificación o modificaciones posteriore(s) a la traducción, facilidad de producción, de expresión y de purificación. Tal proteína de soporte puede ser, sin limitarse a ella, una estructura elegida entre el grupo que consiste en la fibronectina y preferentemente el décimo dominio 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, tioredoxina A o una proteína cualquiera con un dominio repetido tal como una "repetición anquirina" (Kohl y al., PNAS, 2003, vol.100, no.4, 1700-1705), una "repetición armadillo", una "repetición rica en leucina" o una "repetición tetratricopéptida". También se podrá mencionar un soporte derivado de toxinas (tales como toxinas de escorpiones, de insectos, de plantas o de moluscos, por ejemplo) o proteínas inhibidoras del óxido nítrico sintasa (PIN).

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

## 50 Procedimientos generales

55 Todos los reactivos y los solventes anhidros son comerciales y se han utilizado sin purificación o secado suplementario. La cromatografía relámpago se realiza en un aparato ISCO CombiFlash Rf 200i con cartuchos pre-empaquetados rellenos de gel de sílice (SiliaSep™ F60 (40-63µm), 60 Å). Las cromatografías en capa fina se han realizado en placas de 5 x 10 cm recubiertas de gel de sílice Merck Tipo 60 F<sub>254</sub>. El calentamiento por microondas se ha realizado con un aparato CEM Discover® SP.



**LC-MS analítica**

- 5 Los compuestos de la invención se han caracterizado por cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS) bien sea en un aparato Agilent HP1200 de resolución rápida acoplado a un detector de masa 6140 de fuente multimodal (intervalo m/z de 150 a 1000 unidades de masa atómica o uma), bien sea en un aparato Agilent HP1100 acoplado a un detector de masa 1946 D de fuente de ionización por electropulverización (intervalo m/z de 150 a 1000 uma). Las condiciones y los métodos listados a continuación son idénticos para las dos máquinas.

10

Detección: Detección UV a 230, 254 y 270 nm.

Volumen de inyección: 2µL

15

Fases Móviles: A - Agua + 10 mMol / formato de amonio + 0.08% (v/v) ácido fórmico a pH aproximadamente 3,5.

B - 95% Acetonitrilo + 5% A + 0.08% 5 (v/v) ácido fórmico

20

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

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

25

Temperatura: 35 ° C.

Gradiente:

Tiempo (min)	Solvente A (%)	Solvente 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

30

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

Columna: Gemini 5µm, C18, 30 mm x 4.6mm (Phenomenex) .

Temperatura: 35° C.

35

Gradiente:

Tiempo (min)	Solvente A (%)	Solvente 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

**HPLC preparativa**

Determinados compuestos de la invención se purificaron por HPLC preparativa en un aparato Waters FractionLynx MS con sistema de autopurificación, equipado con una columna Gemini® 5 µm C18(2), 100 mm x 20 mm i.d. (Phenomenex), funcionando a un caudal de 20 cm<sup>3</sup>.min<sup>-1</sup> con detector UV de red de diodos (210-400 nm) y colector de fracciones acoplado a espectrometría de masa. Los gradientes utilizados para cada uno de los compuestos se presentan en la Tabla 1.

A pH 4: solvente A = acetato de amonio 10 mM en agua calidad HPLC + 0.08% v/v ácido fórmico. Solvente B = 95% v/v acetonitrilo calidad HPLC + 5% v/v solvente A + 0.08% v/v ácido fórmico.

A pH 9: solvente A = acetato de amonio 10 mM en agua calidad HPLC + 0.08% v/v solución de amoniaco. Solvente B = 95% v/v acetonitrilo calidad HPLC + 5% v/v solvente A + 0.08% v/v solución de amoniaco.

El espectrómetro de masa es un aparato Waters Micromass ZQ2000, funcionando por ionización por electropulverización en modo positivo o negativo, con un intervalo de detección de peso molecular que va de 150 a 1000.

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

A una solución de 8.3 g de ácido 2-aminobenzoico (48 mmol) en ácido acético (20 mL), se añaden 8.7 g de 4-oxopentanoato de etilo (preparado según el método descrito en W02005/040128). Después, el conjunto se calienta a reflujo durante una noche. El medio de reacción se evapora a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/ EtOH). Se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz ; dmsó-d6 ; 300K): 13.0 (m, 1H OH); 7.91 (d, 1H, arilo); 7.70 (t, 1H, arilo); 7.62 (t, 1H, arilo); 7.40 (d, 1H, arilo); 7.30 (s, 1H, pirrol); 6.30 (s, 1H, pirrol); 4.18 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.95 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**IR:** v: -OH: 2.800-2.000 cm<sup>-1</sup> ácido; v: C=O 1716 y 1667 cm<sup>-1</sup>; v: C=C 1600 cm<sup>-1</sup>

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

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-aminobenzoico por el ácido 2-amino-4-benciloxi-benzoico.

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

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-aminobenzoico por el ácido 2-amino-4-(trifluorometil)benzoico.

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

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-aminobenzoico por el ácido 2-amino-4-clorobenzoico.

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

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-aminobenzoico por el ácido 2-amino-4-fluorobenzoico.

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

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-aminobenzoico por el ácido 2-amino-4,5-dibromobenzoico.

**Preparación 7: Ácido 2-cloro-6-[4-(etoxicarbonil)-2-metil-1H-pirrol-1-il] benzoico**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-aminobenzoico por el ácido 2-amino-6-clorobenzoico.

**Preparación 8: Ácido 2-[4-(etoxicarbonil)-2-metil-1H-pirrol-1-il]-5-trifluorometoxi benzoico**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-aminobenzoico por el ácido 2-amino-5-(trifluorometoxi)benzoico.

**Preparación 9: Ácido 2-[4-(etoxicarbonil)-2-metil-1H-pirrol-1-il]-4,5-difluorobenzoico**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-aminobenzoico por el ácido 2-amino-4,5-difluorobenzoico.

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

- 5 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-aminobenzoico por el ácido 2-amino-4-bromobenzoico.

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

- 10 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-aminobenzoico por el ácido 6-amino-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (obtenido a partir del 6-nitro-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído según un protocolo de la bibliografía: N.Mahindoo y *al*, *Med Chem. Res.* 14(6), 347, 2006).

**Preparación 12: Ácido 4-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-2-metil-1H-pirrol-1-il]-5-fluorobenzoico**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-aminobenzoico por el ácido 2-amino-4-cloro-5-fluorobenzoico.

- 15 **Preparación 13: Ácido 5-bromo-2-[4-(etoxicarbonil)-2-metil-1H-pirrol-1-il]-benzoico**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-aminobenzoico por el ácido 2-amino-5-bromobenzoico.

**Preparación 14: Ácido 6-[3-(metoxicarbonil)-1H-indol-1-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico**

- 20 A una solución de 2 g (7.8 mmol) de 2-(2-bromofenil)-3-oxopropanoato de metilo (preparado según *Heterocycles*, 2008 2973-2980) en 20 ml de metanol se añaden 1,4 g (7.8 mmol) de ácido 6-amino-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (obtenido según un protocolo de la bibliografía: N. Mahindoo y *al*, *Med Chem. Res.* 14(6), 347, 2006) El medio de reacción se deja con agitación durante 48 h a temperatura ambiente y se evapora a sequedad. Se añaden sucesivamente 73 mg de CuI (0,38 mmol), 3,3 g de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (15,6 mmol), 0,9 mL (15,6 mmol) de etilen glicol y 31 mL de dimetilformamida (DMF). El medio de reacción se calienta a 80°C
- 25 durante 15 h. Los solventes se evaporan y se añaden al residuo 200 mL de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1M. Esta fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3x100 mL) Las fases orgánicas se reúnen y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/ metanol), y se tritura en una mezcla diclorometano/diisopropiléter para conducir al producto esperado en la forma de un polvo.

- 30 **RMN<sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsO-d<sub>6</sub>; 300K): 12-13 (m, 1H, CO<sub>2</sub>H); 8.10 (s, 1H, H aromático); 8.05 (dd, 1H, H indol); 7.45 (s, 1H, H aromático); 7.25 (m, 2H, H indol); 7.05 (d, 1H, H indol); 6.25 (s, 2H, metilendioxi); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**IR:** ν OH: 3.100-2.500 cm<sup>-1</sup>; ν: >C=O: 1.687 cm<sup>-1</sup> 20 (banda desdoblada)

**Preparación 15: Ácido 4-bromo-2-[3-(metoxicarbonil)-1H-indol-1-il]benzoico**

- 35 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 14 reemplazando el ácido 6-amino-1,3-benzodioxol-5-carboxílico por el ácido 2-amino-4-bromobenzoico.

**Preparación 16: Ácido 4-cloro-2-[3-(metoxicarbonil)-1H-indol-1-il] benzoico**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 14 reemplazando el ácido 6-amino-1,3-benzodioxol-5-carboxílico por el ácido 2-amino-4-clorobenzoico.

- 40 **Preparación 17: Ácido 2,4-dicloro-6-[4-(etoxicarbonil)-2-metil-1H-pirrol-1-il]benzoico**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-aminobenzoico por el ácido 2-amino-4,6-diclorobenzoico.

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

- 45 Este derivado ácido antranílico se prepara en 2 etapas según el protocolo de la bibliografía (T. Yoshino y *al*, *Chemistry letters*, 38 (3), 200, 2009) a partir de 20 g (150 mmol) de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina. Se obtiene el producto del título, así como 8% de su regioisómero que se elimina por lavado ácido-básico.

**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K): 9.5-7.5 (m, 1H, **COOH**) ; 7.55 (s, 1H, H aromático); 6.55 (s, 1H, H aromático); 2.7 (m, 4H, *H*-indano); 1.95 (m, 2H, *H*-indano)

**IR:** v: NH<sub>2</sub>: 3.494- 3.384 cm<sup>-1</sup>; v: OH: 3.000-2.200 cm<sup>-1</sup> (OH ácido); cm<sup>-1</sup>; v : >C=O: 1.672 cm<sup>-1</sup>

5 **Preparación 19: Ácido 6-[3-(etoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico**

**Etapa A: Mezcla de (2, 2-dietoxiciclohexil) acetato de etilo y de (2-etoxiciclohex-2-en-1-il)acetato de etilo**

10 La mezcla de compuestos del título se obtiene según el método descrito en la bibliografía (W02007/054739) a partir de 15 g (81.4 mmol) de (2-oxociclohexil)acetato de etilo en solución en 25 mL de etanol anhidro en presencia de trietilortofornato 40 mL (244 mmol) y de APTS 1.4 g (8.13 mmol) como catalizador. El medio de reacción se calienta durante una noche a 95°C y se concentra a sequedad. La mezcla de los 2 compuestos se obtiene en la forma de un aceite que se utiliza directamente para la etapa siguiente.

15 **RMN<sup>1</sup>H:** δ (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 300K): 4.60 (t, 1H); 4.17 – 4.09 (m, 4H); 3.76-3.58 (m, 4H); 3.47-3.41 (m, 3H); 3.11 (s, 1H); 2.71-2.63 (m, 2H); 2.58-2.40 (m, 1H); 2.37-2.09 (m, 4H); 2.07-1.97 (m, 4H); 1.91-1.33 (m, 8H); 1.31-1.16 (m, 14H)

**R:** v: >C=O; 1.740 cm<sup>-1</sup> éster

**Etapa B: 3-Oxo-2-(2-oxociclohexil)propanoato de etilo**

20 A una suspensión 2.15 g (89.5 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite) en 40 mL de THF anhidro puesta a 0° C bajo atmósfera inerte, se añaden, gota a gota, 20.6 g (77.8 mmol) de la mezcla obtenida en la Etapa A y 12.6 mL (155.6 mmol) de etilformato en solución en 25 mL de THF. El conjunto se agita a 0° C durante 2 h y a continuación 12 h a temperatura ambiente. El medio de reacción se hidroliza. La fase acuosa se acidifica añadiendo una solución de HCl concentrado y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca a continuación sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. Se obtiene el producto esperado en la forma de un aceite.

25 **RMN<sup>1</sup>H:** δ (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 300K): 8.4 (s, 1H, **CHO**); 4.25-4.1 (m, 2H, H alifáticos, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.9-2.75 (m, 1H, H alifático, CHOCHCOOEt); 2.5-1.45 (m, 9H, H alifáticos, ciclohexanona); 1.3 (m, 3H, H alifáticos, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**Etapa C: Ácido 6-[3-(etoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-1-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico**

30 A una solución de 4 g (18.84 mmol) del compuesto de la Etapa B en 20 mL de ácido acético, se añaden a continuación, por partes, 3.4 g (18.84 mmol) de ácido 6-amino-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (obtenido según un protocolo de la bibliografía: N. Mahindoo *et al*, *Med Chem. Res.* 14 (6), 347, **2006**). El conjunto se calienta a 110°C durante 2 h. El medio de reacción se concentra a continuación a sequedad co- evaporando con tolueno. El sólido así obtenido se tritura en una mezcla de pentano y de éter diisopropílico (50/50), se filtra y se seca para conducir al producto del título.

35 **RMN<sup>1</sup>H:** δ (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 300K): 7.5 (s, 1H, *H*-pirrol); 7.20 (s, 1H, H aromático); 6.70 (s, 1H, H aromático); 6.12 (s, 2H, O-OCH<sub>2</sub>-O) ; 4.28 (q, 2H, H alifáticos, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 2.80 (m, 2H, H alifáticos, tetrahidroindol); 2.20 (m, 2H, H alifáticos, tetrahidroindol); 1.75 (m, 4H, H alifáticos, tetrahidroindol); 1.30 (t, 3H, H alifáticos, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

40 **IR:** v: OH ácido: 2.800-2.300 cm<sup>-1</sup>; v: >C=O : 1.672 cm<sup>-1</sup> (banda desdoblada ácido + éster) ; v: >C=C<: 1. 616 cm<sup>-1</sup> aromático)

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

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-aminobenzoico por el ácido 6-amino-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carboxílico.

45 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K) : 8.00 (s, 1H, H dihidrobenzofurano); 7.25 (d, 1H, H pirrol); 6.65 (s, 1H, H dihidrobenzofurano) ; 6.40 (d, 1H, H pirrol); 4.75 (t, 2H, H dihidrobenzofurano) ; 4.30 (q, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 3.30 (t, 2H, H dihidrobenzofurano); 2.0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-pirrol); 1.30 (t, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**IR:** v : -OH: 3.000-2.000 cm<sup>-1</sup> ; v : C=O : 1.702-1.669 cm<sup>-1</sup>

**Preparación 21: Ácido 6-[4-(etoxicarbonil)-2-metil-1*H*-pirrol-1-il]-1-benzofuran-5-carboxílico**

El compuesto del título se obtiene según el procedimiento de la Preparación 1 reemplazando el ácido 2-aminobenzoico por el ácido 6-amino-1-benzofuran-5- carboxílico

5 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K) : 12.80 (ancho s, 1H, **COOH**); 8.25 (s, 1H, H Benzofurano); 8.20 (s, 1H, H pirrol); 7.75 (s, 1H, H benzofurano); 7.30 (s, 1H, H pirrol); 7.20 (s, 1H, H benzofurano); 6.30 (s, 1H, benzofurano); 4.20 (q, 2H, **COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**); 1.9 (s, 3H, CH<sub>3</sub>- pirrol) ;1.25 (t, 3H, **COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**)

**IR:** v: -OH : 2.720-2.450 cm<sup>-1</sup>; C=O :1.698-1.682 cm<sup>-1</sup>

**Preparación 22: Ácido 4-cloro-2-[4-(metoxicarbonil)-2,3-dimetil-1H-pirrol-1-il] benzoico**

10 Se ponen en solución 3.35 g (153.18 mmol) de 4,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo preparado según la bibliografía (Synthetic uses of tosylmethyl isocyanide (TosMIC) *Organic Reactions* (Hoboken, NJ, Estados Unidos) (2001), 57. No 418) y 4.63 g (16.4 mmoles) de ácido 4-cloro-2-yodo-benzoico en 50 mL de acetonitrilo. Se le añade cobre en polvo (45μ) (280 mg, 4.37 mmol), así como carbonato de cesio (14.25 g, 43.74 mmol). El medio de reacción se calienta a reflujo durante 12 h. El avance de la reacción se sigue por cromatografía líquida (LC). Se deja que la suspensión vuelva a temperatura ambiente, se filtra, se lava con acetonitrilo y se evapora a sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo. La solución se lava con ácido clorhídrico 1M, y a continuación con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El compuesto así obtenido se purifica en columna de gel de sílice utilizando diclorometano y etanol como solventes.

**Masa (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub>

20 masa monoisotópica = 307.07 Da

[M+H]<sup>+</sup> medido: 308.12

(relaciones isotópicas de acuerdo con un átomo de cloro)

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

**Etapa A: (3S)-3-(Hidroximetil)-3,4-dihidro-1H-isoquinoleina-2-carboxilato de bencilo**

25 Este derivado se obtiene utilizando un protocolo de la bibliografía (R. B. Kawthekar y *al South Africa Journal of Chemistry* 63, 195, **2009**) a partir de 15 g de (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetanol (91.9 mmol) en presencia de cloroformato de bencilo y de trietilamina en solución en diclorometano. Después de purificar en gel de sílice (gradiente éter de petróleo / AcOEt), el producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

30 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>; 300K): 7.33 (m, 5H, H aromáticos, O-Bencilo); 7.15 (s, 4H, H aromáticos, H tetrahidroisoquinolina); 5,13 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>-Ph**); 4.73 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 4.47 (m, H, **CH<sub>2</sub>OH**); 4.36 (m, 1H, H tetrahidroisoquinolina) ; 4.28 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 3.39 (dd, 1H, **CH<sub>2</sub>OH**); 3.23 (dd, 1H, **CH<sub>2</sub>OH**); 2.93 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 2.86 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina)

**IR:** v: OH: 3.416 cm<sup>-1</sup>; v: <C=O: 1.694 cm<sup>-1</sup>; v: 15 >C-H aromático: 754 cm<sup>-1</sup>

**Etapa B: (3S)-3-(Azidametil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo**

35 Este derivado se obtiene utilizando un protocolo de la bibliografía (D. Pagé y *al J. Med. Chem*, 44, 2387, **2001**) a partir de 23 g del compuesto obtenido en la Etapa A (77.3 mmol) en presencia de difenilfosforilazida y de trifenilfosfina en solución en THF. Después de purificar en gel de sílice (gradiente éter de petróleo / AcOEt), el producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

40 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>; 300K): 7.36 (m, 5H, H aromáticos, O-Bencilo); 7.19 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahidroisoquinolina); 5.16 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>-Ph**); 4.76 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 4.53 (m, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 4.30 (m, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 3.28 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>**); 3.06 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 2.78 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina)

**IR:** v: N<sub>3</sub>: 2.095 cm<sup>-1</sup> ; v: <C=O : 1.694 cm<sup>-1</sup>; >C-H aromático: 754 cm<sup>-1</sup>

**Etapa C: (3S)-3-(Aminometil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo.**

45 A una solución de 20.9 g (64.5 mmol) del derivado azido obtenido en la Etapa B en 650 mL de THF, se añaden sucesivamente 25.5 g (97.2 mmol) de trifenilfosfina y 157 mL de agua. El conjunto se lleva a reflujo

durante 2h30. El medio de reacción se concentra a sequedad y a continuación el aceite residual se recoge con éter isopropílico. Aparece un precipitado blanco; se filtra y se lava con éter isopropílico. El filtrado se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH). Se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

- 5 **RMN<sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>; 300K): 7.40 (m, 5H, H aromáticos, O-Bencilo); 7.20 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahydroisoquinolina); 5.15 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -Ph); 4.75-4.3 (m, 2H, H tetrahydroisoquinolina); 4.30 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 2.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ); 2.45 (m, 2H, H tetrahydroisoquinolina); 1.40 (m, 2H,  $\text{NH}_2$ )

**IR:**  $\nu$  :  $\text{NH}_2$  : 3.400-3.300  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  :  $\text{C}=\text{O}$  : 1.688  $\text{cm}^{-1}$

**Etapa D: (3S)-3-[(ter-Butoxicarbonil)amino]metil]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo**

- 10 A una solución de 18.4 g (62.1 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa C en 630 mL de diclorometano, se añaden sucesivamente 17.5 mL (124 mmol) de trietilamina y, por partes, 14.9 g (68.3 mmol) de dicarbonato de *di-ter-butilo*. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 2h. Se concentra el medio de reacción y se añade a continuación acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución HCl 1M, una solución saturada de NaCl, una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , y una solución saturada de NaCl.
- 15 Después de secar, concentrar a sequedad y purificar por cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo / AcOEt), se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

- 20 **RMN<sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>; 300K): 7.35 (m, 5H, H aromáticos, O-Bencilo); 7.15 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahydroisoquinolina); 6.51 (m, 1H,  $\text{NH}^{\text{Boc}}$ ); 5.12 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -Ph); 4.76 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 4.51 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 4.36 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 2.95 (m, 3H, H tetrahydroisoquinolina +  $\text{CH}_2\text{NH}^{\text{Boc}}$ ); 2.71 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 1.34 (s, 9H,  $\text{NH}^{\text{Boc}}$ )

**IR:**  $\nu$  : NH : 3.351  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  :  $\text{C}=\text{O}$  : 1.686  $\text{cm}^{-1}$

**Etapa E: [(3S)-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin-3-ilmetil]carbamato de ter-butilo**

- 25 A una solución de 21 g (53 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa D en 600 mL de acetato de etilo, se añaden 2.1 g de paladio sobre carbón 10%. El conjunto se agita a temperatura ambiente bajo 1, 3 bar de presión de dihidrógeno durante 5 h. El medio de reacción se filtra a continuación y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido.

- 30 **RMN<sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>; 300K): 7.15 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahydro isoquinolina); 6.85 (t, 1H,  $\text{NH}^{\text{Boc}}$ ); 3.90 (m, 2H, H tetrahydroisoquinolina); 3.00 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}^{\text{Boc}}$ ); 2.80 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 2.65 (dd, 1H, H tetrahydro isoquinolina); 2.40 (dd, 1H, H tetrahydro isoquinolina); 1.40 (s, 9H,  $\text{NH}^{\text{Boc}}$ )

**IR:**  $\nu$  : NH : 3.386-3.205  $\text{cm}^{-1}$  (NH amida);  $\nu$  :  $\text{C}=\text{O}$  : 1.688  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu$  : NH : 1.526  $\text{cm}^{-1}$  (NH amina)

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

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

- 35 A una solución de 5 g de ácido (3S)-2-[(benciloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahydro-3-isoquinolinacarboxílico (16 mmol) en 160 mL de diclorometano se añaden 1.5 mL de morfolina (17.6 mmol), a continuación 9 mL de *N,N,N*-trietilamina (64 mmol), 3.3 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) (19.2 mmol) y 2.6 g de hidroxibenzotriazol (HOBT) (19.2 mmol). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche, se vierte sobre una solución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio, luego se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano / metanol). El producto se obtiene en la forma de una espuma.
- 40

- 45 **RMN<sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz; dmsO-d<sub>6</sub>; 353° K): 7.30 (m, 5H bencilo); 7.15 (m, 4H aromáticos); 5.2-5.0 (m, 3H, 2H bencilo, 1H dihidroisoquinolina); 4.75-4.5 (2d, 2H dihidroisoquinolina); 3.55-3.3 (m, 8H morfolina); 3.15-2.9 (2dd, 2H dihidroisoquinolina)

**IR:**  $\nu$  :  $\text{C}=\text{O}$  : 1694-1650  $\text{cm}^{-1}$

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

A una solución de 5.3 g del producto obtenido en la Etapa A (13.9 mmol) en 278 mL de tetrahydrofurano se añaden 14 mL de  $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$  (27.8 mmol) a temperatura ambiente. El conjunto se calienta durante 4 horas a 80°C. Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se añaden 7 mL (14 mmol) de  $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ . El medio de

reacción se calienta de nuevo a 80°C durante 2 horas. Se evapora a continuación el tetrahydrofurano y se añade lentamente metanol y luego 5.6 mL de ácido clorhídrico 5N (27.8 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y luego a 80° durante 1h. Se añade a continuación una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada sobre el medio de reacción puesto a 0°C hasta alcanzar un pH=8 , luego se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, luego se filtra y se evapora a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

5

10

**RMN<sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 353°K): 7.43-7.30 (masivo, 5H bencilo); 7.19 (m, 4H aromáticos); 5.16 (m, 2H, 20 2H bencilo); 4.79-4.29 (d, 2H dihidroisoquinolina); 4.58 (m, 1H dihidroisoquinolina); 3.50 (m, 4H morfolina); 3.02-2.80 (dd, 2H dihidroisoquinolina); 2.42-2.28 (masivo, 5H, 4H morfolina, 1H morfolina); 2.15 (dd, 1H morfolina)

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

**Etapa C: (3S)-3-(4-Morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina**

15

A una solución de 4.9 g del compuesto de la Etapa B (13.4 mmoles) en 67 mL de etanol se añaden 0,980 g de dihidróxido de paladio (20% másico) a temperatura ambiente. El medio de reacción se pone bajo 1,2 bar de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación se pasa sobre un filtro Wathman, luego el paladio se aclara varias veces con etanol. El filtrado se evapora a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

20

**RMN<sup>1</sup>H :** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K) : 7.12-7.0 (masivo, 4H aromáticos); 3.92 (s, 2H tetrahydroisoquinolina) ; 3.60 (t, 4H morfolina) ; 2.98 (m, 1H tetrahydroisoquinolina) ; 2.68 (dd, 1H tetrahydroisoquinolina); 2.5-2.3 (masivo, 8R, 1H 1R tetrahydroisoquinolina, 6H morfolina, 1H NH)

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

**Preparación 3': (3S)-3-[(4-Metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 2' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 1-metil-piperazina.

25

**Preparación 4': (3S)-3-[(3aR,6aS)-Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina**

Se procede según el procedimiento de la 5 Preparación 2' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por el (3aR,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol.

30

**RMN<sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>; 300K) : 7.05 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahydroisoquinolina); 3.90 (s, 2H, H tetrahydroisoquinolina); 2.85 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 2.70 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 2.7-2.3 (m, 6H) ; 2.4-2.3 (2dd, 2H) ; 2.2-2.1 (2dd, 2H, amina bicíclica); 1.7-1.3 (2m, 6H, amina bicíclica)

**Preparación 5': (3S)-3-[(4,4-Difluoropiperidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 2' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 4,4-difluoro-1-piperidina.

35

**RMN<sup>1</sup>H:** δ (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>; 300K) : 10.2 (ancho s, 1H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>) ; 7.25 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahydroisoquinolina) ; 4.40 (s, 2H, H tetrahydroisoquinolina); 4.20 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 3.75-3.35 (m, 6H, H difluoropiperidina); 3.3-3.1 (2dd, 2H, H tetrahydroisoquinolina); 2.4 (m, 4H, H difluoropiperidina)

**IR:** v: NH<sub>2</sub><sup>+</sup>: 2.782-2.381 cm<sup>-1</sup>

**Preparación 6': (3S)-3-[(4-Ciclopentilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina**

40

Se procede según el procedimiento de la Preparación 2' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 1-ciclopentilpiperazina.

45

**RMN<sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>; 300K): 7.20 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahydroisoquinolina); 4.30 (ancho s, 2H, H tetrahydroisoquinolina); 3.70 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 3.50 (m, 3H, H piperazina); 3.10 (m, 4H); 3.1-2.75 (2 m, 4H, H piperazina); 2.85 (dd, 1H); 2.60 (m, 1H); 2.00 (m, 2H, H ciclopentilo); 1.75 (m, 4H, H ciclopentilo); 1.55 (m, 2H, H ciclopentilo)

**IR:** v: NH<sup>+</sup> / NH<sub>2</sub><sup>+</sup>: 3.550-2.000 cm<sup>-1</sup>; v: >C-H aromático: 761 cm<sup>-1</sup>

**Preparación 7': (3S)-3-[(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 2' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la 1-ciclobutilpiperazina.

5 **RMN<sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>; 300K): 7.20 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahidroisoquinolina); 4.20 (2 d, 2H, H tetrahidroisoquinolina); 3.55 (m, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 3.00 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 2.85 (m, 1H); 2.75 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 2.7-2.2 (m, 8H, H piperazina); 2.65 (dd, 1H); 2.55 (dd, 1H); 2.1 – 1.5 (m, 6H, H ciclobutilo)

**IR:** v: NH<sup>+</sup>: 2.900-2.050 cm<sup>-1</sup>; v: <C=C>: 1.603 cm<sup>-1</sup>; v: >C-H aromático: 754 cm<sup>-1</sup>

**Preparación 8': (3S)-3-(Pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**

10 Se procede según el procedimiento de la Preparación 2' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por pirrolidina.

**RMN<sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>; 300K): 7.10 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahidroisoquinolina); 3.90 (s, 2H, H tetrahidroisoquinolina); 2.90 (m, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 2.70 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 2.5 – 2.4 (m, 7H); 1.7 (m, 4H, pirrolidina)

15 **IR:** v: NH: 3.400-3.300 cm<sup>-1</sup>

**Preparación 9': Clorhidrato de (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina****Etapa A: {(3S)-2-[(4-Metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il}metilo 4-metilbencenosulfonato**

20 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 añaden sucesivamente 91.71 g de cloruro de tosilo (481 mmol), y, gota a gota, 122.3 mL de N,N,N-trietilamina (740 mmol). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Se diluye con diclorometano, se lava sucesivamente con una solución HCl 1M, una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y luego una solución saturada de NaCl hasta la neutralidad. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se solubiliza en un volumen mínimo de diclorometano y se  
25 se añade ciclohexano hasta la formación de un precipitado. Este precipitado se filtra y se lava con ciclohexano. Después de secar, el producto del título se obtiene en forma de cristales.

30 **RMN<sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz; dmsO-d<sub>6</sub>; 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, 20 H aromáticos tetrahidro isoquinolina); 4.4-4.15 (dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 4.25 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina); 4.0-3.8 (2dd, 2H, H alifáticos, CH<sub>2</sub>-O-tosilo); 2.7 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina); 2.45 (s, 3H, O-SO<sub>2</sub>Ph-CH<sub>3</sub>); 2.35 (s, 3H, N-SO<sub>2</sub>Ph-CH<sub>3</sub>)<sup>-1</sup>

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

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

35 A una suspensión de 8.1.5 g (214.8 mmol) de 5 LiAlH<sub>4</sub> en 800 mL de metil ter-butil éter (MTBE), se añaden 101.2 g del derivado ditosilado obtenido en la Etapa A (214.8 mmol) en solución en 200 mL de MTBE. El conjunto se calienta a 50°C durante 2 h. Se deja enfriar, se pone a 0°C y se añaden, gota a gota, 12 mL de una solución de NaOH 5N. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. El sólido así obtenido se filtra, se lava con MTBE y a continuación con diclorometano. El filtrado se concentra a sequedad. Se obtiene el producto del título en la forma de un sólido.

40 **RMN<sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz; dmsO-d<sub>6</sub>; 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, 1 H alifático, tetrahidroisoquinolina); 2.85-2.51 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahidro isoquinolina); 2.35 (s, 3H, N-SO<sub>2</sub>Ph-CH<sub>3</sub>); 0.90 (d, 3H, tetrahidroisoquinolina -CH<sub>3</sub>)

**IR:** v: -SO<sub>2</sub>: 1.332-1.154 cm<sup>-1</sup>

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

A una solución de 31,15 g (103,15 mmol) del derivado monotosilado obtenido en la Etapa B en 500 mL de metanol anhidro, se añaden 3,92 g (161 mmol) de viruta de magnesio por partes. El conjunto se agita en presencia de ultrasonidos durante 96 h. El medio de reacción se filtra a continuación y el sólido se lava varias



veces con metanol. El filtrado se concentra a sequedad. Después de purificar por columna cromatográfica en gel sílice (diclorometano /EtOH /NH<sub>4</sub>OH), se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

5 **RMN<sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K): 7.05 (m, 4H, H aromáticos tetrahydroisoquinolina); 3.90 (m, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina); 2.85 (m, 1H, H alifático, tetrahydroisoquinolina); 2.68-2.4 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina); 1.12 (d, 3H, tetrahydroisoquinolina-**CH<sub>3</sub>**); 2.9 – 2.3 (m, ancho, 1H, **HN**(tetrahydroisoquinolina))

**IR:** v: -NH : 3.248 cm<sup>-1</sup>

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

10 A una solución de 14.3 g (97.20 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa C en 20 mL de etanol anhidro, se añaden, gota a gota, 100 mL de una solución de éter clorhídrico 1M. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1h y se filtra. Los cristales así obtenidos se lavan con éter etílico. Después de secar, el producto del título se obtiene en la forma de cristales.

15 **RMN<sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K) : 9.57 (m, ancho, 2H, **NH<sub>2</sub><sup>+</sup>** (tetrahydroisoquinolina)); 7.22 (m, 4H, H aromáticos, tetrahydroisoquinolina); 4.27 (s, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina); 3.52 (m, 1H, H alifático, tetrahydroisoquinolina); 3.03 -2.85 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina); 1.39 (d, 3H, tetrahydroisoquinolina-**CH<sub>3</sub>**)

**IR:** v : -NH<sub>2</sub><sup>+</sup>: 3.000-2.300 cm<sup>-1</sup>; v : -CH aromático: 766 cm<sup>-1</sup>

**Preparación 10': Clorhidrato de (3S)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina**

**Etapa A: (3S)-3-(2-Morfolino-2-oxo-etil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de ter-butilo**

20 A una solución de 3 g (10.30 mmol) de ácido [(3S)-2-(ter-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il]acético en 100 mL de diclorometano, se añaden gota a gota 1.10 mL (11.32 mmol) de morfolina, a continuación y 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 h. El medio de reacción se diluye a continuación con diclorometano, se lava sucesivamente con una solución HCl 1M, una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y una solución saturada de NaCl hasta la neutralidad. La fase orgánica se seca luego sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. Después de purificar por columna cromatográfica en gel de sílice (diclorometano / MeOH), se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

30 **RMN<sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K) : 7.20-7.10 (m, 4H, H aromáticos tetrahydroisoquinolina); 4.70 (m, 1H, H alifáticos, CH tetrahydroisoquinolina); 4.75-4.20 (2m, 2H, H alifáticos, CH<sub>2</sub> en alfa de N, tetrahydroisoquinolina); 3.60 (m, 8H, H alifáticos, morfolina); 3.00 y 2.70 (2dd, 2H, H alifático, tetrahydroisoquinolina); 2.50 -2.20 (2d, 2H, H alifáticos, CH<sub>2</sub>CO) ;1.40 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu)

**IR:** v : C=O : 1.687 ;1.625 cm<sup>-1</sup>

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

35 A una solución de 2.88 g (7.18 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa A en 16 mL de diclorometano, se añaden, gota a gota, 80 mL (80 mmol) de una solución de éter clorhídrico 1M. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 15 h, a continuación la suspensión se filtra y el precipitado se lava con éter. Después de secar, se obtiene el producto del título en la forma de un sólido.

40 **RMN<sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K): 9.80-9.50 (m, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>) ; 7.30-7.10 (m, 4H, H aromáticos, tetrahydroisoquinolina); 4.30 (m, 2H, H alifáticos, CH<sub>2</sub> en alfa de N, tetrahydroisoquinolina); 3.80 (m, 1H, H alifáticos, CH tetrahydroisoquinolina); 3.70 - 3.40 (2m, 8H, H alifáticos, morfolina); 3.15 y 2.8 (m, 4H, H alifático, CH<sub>2</sub> tetrahydroisoquinolina y CH<sub>2</sub>CO)

**IR:** v : -NH<sub>2</sub><sup>+</sup>: 2.800-1.900 cm<sup>-1</sup> ; v : C=O : 1.620 cm<sup>-1</sup>

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

45 Se prepara una solución de 2.2 g (7.44 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa B en 22 mL de MTBE y 5 mL de diclorometano. Después de enfriar en un baño de hielo a 0°C, se le añaden gota a gota 15 mL (15 mmol) de una solución de LiAlH<sub>4</sub> 1M en tetrahydrofurano. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 6 h. Se pone a 0°C y se añade gota a gota 1 mL de una solución de NaOH 5N. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. El sólido se filtra y se lava con MTBE, a continuación con

diclorometano y el filtrado se concentra a sequedad. 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 1h y se filtra. Los cristales así obtenidos se lavan con éter etílico. Después de secar, se obtiene el producto del título en la forma de un sólido.

- 5 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K): 11.35 + 9.80 (2m, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 10.00 (m, H, NH<sup>+</sup>); 7.20 (m, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina); 4.30 (s, 2H, H alifáticos, CH<sub>2</sub> en alfa de N, tetrahidroisoquinolina); 4.00 + 3.85 (2m, 4H, H alifáticos, CH<sub>2</sub> 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 CH<sub>2</sub> morfolina); 3.15 (dd, 1H, H alifático, CH<sub>2</sub> tetrahidroisoquinolina); 3.10 (m, 2H, H alifático, CH en alfa de O, morfolina); 2.90 (dd, 1H, H alifático, CH<sub>2</sub> tetrahidroisoquinolina); 2.30 + 2.15 (2m, 2H, H alifático, CH<sub>2</sub> tetrahidroisoquinolina)

10 **IR:** ν : NH<sup>+</sup> / -NH<sub>2</sub><sup>+</sup> : entre 3500 y 2250 cm<sup>-1</sup> 15 ; ν : C=C: débil 1593 cm<sup>-1</sup>; ν : C-H aromático: 765 cm<sup>-1</sup>

**Preparación 11': (3S)-3-(Piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 2' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la piperidina.

- 15 **RMN<sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; DMSO-d6; 300K): 7.15 (m, 4H, H aromáticos, H tetrahidroisoquinolina); 3.85 (s, 2H, H tetrahidroisoquinolina); 2.90 (m, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 2.75 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 2.5-2.4 (m, 7H); 1.7 (m, 6H, piperidina)

**Preparación 12': N,N-Dimetil-1-[(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il] metanamina**

- 20 Se procede según el procedimiento de la Preparación 2' reemplazando la morfolina utilizada en la Etapa A por la N,N-dimetilamina.

**Preparación 1'': 4-Benciloxi-N-fenil-anilina**

- 25 A una solución de 4-hidroxi-N-fenil-anilina (30 g; 162 mmol) en acetonitrilo (400 mL), se añaden 58 g de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (178 mmol) y se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añade bromuro de bencilo (22.5 mL; 178 mmol) gota a gota y el medio de reacción se calienta a reflujo durante 4 h. Después de filtrar y de aclarar con acetonitrilo, el filtrado se concentra y se cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo / AcOEt). El producto del título se obtiene en la forma de un sólido incoloro.

**RMN<sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K): 7.80 (m, 1H, NH); 7.45 (m, 2H, arilo); 7.40 (m, 2H, arilo); 7.30 (m, 1H, arilo); 7.15 (s, 2H, arilo); 7.05 (d, 2H, arilo); 6.9-7.0 (m, 4H, arilo); 6.70 (t, 1H, arilo); 5.05 (s, 2H, bencilo)

**IR:** ν : >NH : 3408 cm<sup>-1</sup>

- 30 **Preparación 2'': N-(4-[[ter-Butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-benzotiofen-5-amina**

**Etapa A: 4-[[ter-Butil(dimetil)silil]oxi]anilina**

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

- 35 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dmsó-d6; 300K) : 6.45-6.55 (dd, 4H, H aromáticos); 4.60 (m, 2H, NH<sub>2</sub>-Ph); 0.90 (s, 9H, Si (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0.10 (s, 6H, Si (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

**IR:** ν : -NH<sub>2</sub><sup>+</sup> : 3300-3400 cm<sup>-1</sup>

**Etapa B: N-(4-[[ter-Butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-benzotiofen-5-amina**

- 40 A una solución de 6 g (26.9 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa A en 250 mL de tolueno anhidro, se añaden sucesivamente ter-butolato de sodio (2,8 g; 23,5 mmol), Pd (OAc)<sub>2</sub> (500 mg; 2,3 mmol), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (2.6 g; 4.7 mmol) y 5- bromobenzotiofeno (5 g ; 23,5 mmol). El conjunto se desgasea por burbujeo de argón durante 30 minutos y a continuación se calienta a reflujo durante 17 h. Se deja enfriar. El medio de reacción se concentra a sequedad, se recoge en diclorometano, se filtra sobre Celite y se concentra de nuevo a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt) para obtener el producto esperado en la forma de un sólido.
- 45

**RMN<sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz; dms<sup>o</sup>-d<sub>6</sub>; 300K): 7.90 (s, 1H, NH); 7.75 (d, 1H, CH aromático); 7.65 (d, 1H, CH tiofeno); 7.40 (d, 1H, CH aromático); 7.30 (d, 1H, CH tiofeno); 7.05 (d, 2H, CH aromático); 7.00 (dd, 1H, CH aromático); 6.80 (d, 2H, CH aromático); 0.95 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu); 0.20 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\nu$  >NH: 3397 cm<sup>-1</sup>

5 **Preparación 3": 5-(Fenilamino)-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**

Se procede según el procedimiento de la Etapa B de la Preparación 2" reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado por el 5-bromo-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y la 4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]anilina por la anilina.

10 **RMN<sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz ; dms<sup>o</sup>-d<sub>6</sub>; 300K) : 8.04 (s, 1H) ; 7.92 (d, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.20 (t, 2H); 7.07 (dd, 1H); 7.03 (d, 2H); 6.76 (t, 1H); 6.61 (d, 1H); 1.63 (s, 9H)

**Preparación 4": 6-(Fenilamino)-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**

Se procede según el procedimiento de la Etapa B de la Preparación 2" reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado por el 6-bromo-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y la 4-[[*ter*-butil (dimetil) silil]oxi]anilina por la anilina.

15 **RMN<sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ; 300K) : 8.00 (s, 1H) ; 7.92 (d, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.20-7.03 (m, 4H); 6.76 (t, 1H); 6.80 (d, 1H); 1.65 (s, 9H)

**Preparación 5": 5-[(4-[[*ter*-Butil(dimetil)-silil]oxi]fenil)amino]-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 2" reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado por el 5-bromo-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo.

20 **RMN<sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz ; dms<sup>o</sup>-d<sub>6</sub> ; 300K) : 7.85 (d, 1H) ; 7.78 (s, 1H) ; 7.55 (d, 1H) ; 7.15 (d, 1H) ; 6.95 (m, 3H) ; 6.75 (d, 2H) ; 6.58 (d, 1H) ; 1.65 (s, 9H) ; 1.00 (s, 9H) ; 0.2 (s, 6H)

**Preparación 6": 4-[[*ter*-Butil(dimetil)-silil]oxi]-3-cloro-*N*-fenil anilina**

25 Se procede según el procedimiento de la Etapa B de la Preparación 2" reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado por el bromobenceno y la 4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]anilina por la 4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]-3-cloroanilina (obtenida según un protocolo de la bibliografía: *Bioorg Med Chem Lett* 22(14),4839-4843) .

**RMN<sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz; dms<sup>o</sup>-d<sub>6</sub>; 300K) : 7.2-7.1 (m, 3H) ; 7.15-7.05 (m, 2H); 7-6.8 (m, 4 H); (s, 9H); 0.20 (s, 6H)

**Preparación 7": *N*-(4-[[*ter*-Butil(dimetil)-silil]oxi]fenil)-3-fenoxianilina**

30 Se procede según el procedimiento de la Preparación 2" reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado en la Etapa B por el 1-bromo-3-fenoxibenceno.

**RMN<sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz; dms<sup>o</sup>-d<sub>6</sub>; 300K) : 7.98 (s, 1H, NH) ; 7.38 (d, 1H); 7.15 (m, 2H); 7.00 (d, 2H); 6.95 (d, 2H); 6.75 (d, 2H); 6.70 (d, 2H); 6.50 (t, 1H); 6.35 (dd, 1H); 0.95 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu) ; 0.20 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\nu$  > NH: 3300 cm<sup>-1</sup>

**Preparación 8": 4-[[*ter*-Butil(dimetil)-silil]oxi]-*N*-(2-feniletil) anilina**

35 A una solución de 4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]anilina (6 g; 26.9 mmol) y de fenilacetaldehído (4g; 33.6 mmol) en una mezcla de isopropanol (270 mL) y de agua (27 mL), se añaden 17 g de formiato de amonio (270 mmol) y Pd/C (2 g). Después de 17 h de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra sobre Celite y se concentra a sequedad. El residuo se diluye con una solución saturada de bicarbonato de sosa y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente heptano/AcOEt) para obtener el producto esperado en la forma de un aceite.

40

**IR:**  $\nu$  > NH: 3300 cm<sup>-1</sup>

**Preparación 9": *N*-(4-[[*ter*-Butil(dimetil)-silil]oxi]fenil)- 1-benzofuran-5-amina**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 2" reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado en la Etapa B por el 5-bromo-1-benzofurano.

5 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K): 7.78 (s, 1H, H furano); 7.70 (s, 1H, NH); 7.40 (d, 1H, H aromático); 7.20 (s, 1H, H aromático); 6.95 (dd, 1H, H aromático); 6.95 (d, 2H, H aromático); 6.80 (d, 1H, H furano); 6.70 (d, 2H, H aromático); 0.95 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu); 0.20 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>)

**IR:** ν >NH: 3401 cm<sup>-1</sup>

**Preparación 10": 4-[[*ter*-Butil(dimetil)-silil]oxi]-*N*-(4-metoxifenil) anilina**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 2" reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado en la Etapa B por el 1-bromo-4-metoxibenceno.

10 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K) : 4.52 (s, 1H, NH) ; 6.95 (d, 2H, H aromático); 6.85 (d, (d, 1H, H aromático); 7.20 (s, 1H, H aromático); 6.95 (dd, 1H, H aromático); 6.95 (d, H, H aromático) ; 6.85 (d, 2H, H aromático); 6.70 (d, 2H, H aromático); 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 1.00 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu) ; 0.20 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>)

**Preparación 11": 4-[[*ter*-Butil(dimetil)-silil]oxi]-*N*-[4-(trifluorometoxi) fenil]anilina**

15 Se procede según el procedimiento de la Preparación 2" reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado en la Etapa B por el 4-bromofenil trifluorometil éter.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 300K): 7.1-6.8 (m, 8H); 5.70 (s, 1H); 1 (s, 9H); 0.25 (s, 6H)

**Preparación 12": 5-[[4-Metilfenil]amino]-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**

20 Se procede según el procedimiento de la Etapa B de la Preparación 2" reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado por el 5-bromo-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y la 4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]anilina por la 4-metilaniлина.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>; 300K) : 8.0 (s, 1H); 7.5 (m, 1H); 7.1-6.9 (m, 6H); 6.45 (d, 1H); 2.25 (s, 3H); 1.65 (s, 9H)

**Preparación 13": *N*-(4-[[*ter*-Butil(dimetil)-silil]oxi]fenil)-3-cloro-4-fluoroanilina**

25 Se procede según el procedimiento de la Preparación 2" reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado en la Etapa B por el 4-bromo-2-cloro-1- fluorobenceno.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K) : 8.0 (s, 1H); 7.3 (t, 1H); 7.0-6.7 (m, 6H); 1.00 (s, 9H); 0.20 (s, 6H)

**Preparación 14": 4-[[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi]-3-cloro-*N*-(4-metilfenil) anilina**

30 Se procede según el procedimiento de la Etapa B de la Preparación 2" reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado por el 1-bromo-4-metilbenceno y la 4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]anilina por la 4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]-3-cloroanilina (obtenida según un protocolo de la bibliografía: *Bioorg Med Chem Lett* 22(14),4839-4843) .

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K) : 7.90 (s, 1H, NH); 7.00 (m, 3H); 6.90 (m, 4H); 2.20 (s, 3H); 1.00 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu); 0.20 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>)

**Preparación 15": 4-[[*ter*-Butil(dimetil)-silil]oxi]-3-cloro-*N*-[4-(propan-2-il)fenil]anilina**

35 Se procede según el procedimiento de la Etapa B de la Preparación 2" reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado por el 1-bromo-4-(propan-2-il)benceno y la 4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]anilina por la 4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]-3-cloroanilina (obtenida según un protocolo de la bibliografía: *Bioorg Med Chem Lett* 22(14),4839-4843) .

40 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K) : 7.12 (s, 1H, NH); 7.10 (d, 2H); 6.95 (d, 2H); 6.85 (m, 1H); 6.80 (d, 1H); 2.85 (m, 1H); 1.25 (d, 6H); 1.05 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu) ; 0.25 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>)

**Preparación 16": 5-[[4-Metilfenil]amino]-1*H*-indazol-1-carboxilato de *ter*-butilo**

Se procede según el procedimiento de la Etapa B de la Preparación 2" reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado por el 5-bromo-1*H*-indazol-1-carboxilato de *ter*-butilo y la 4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]anilina por la 4-metilaniлина.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K) : 8.25 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.08 (d, 2H); 7.02 (d, 2H); 2.25 (s, 3H); 1.65 (s, 9H)

**Preparación 17": N-(4-[[*ter*-Butil(dimetil)-silil]oxi]-3-clorofenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina**

5 Se procede según el procedimiento de la Etapa B de la Preparación 2" reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado por el 5-bromo-1-metil-1*H*-indol y la 4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]anilina por la 4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]-3-cloroanilina (obtenida según un protocolo de la bibliografía: *Bioorg Med Chem Lett* 22(14), 5 4839-4843).

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K) : 7.70 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.28 (d, 1H); 6.92 (d, 1H); 6.85 (m, 3H); 6.30 (d, 1H); 3.75 (s, 3H); 1.00 (s, 9H); 0.20 (s, 6H)

10 **Preparación 18": 5-[[4-[[*ter*-Butil(dimetil)-silil]oxi]-3-clorofenil]amino]-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo**

15 Se procede según el procedimiento de la Etapa B de la Preparación 2" reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado por el 5-bromo-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo y la 4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]anilina por la 4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]-3-cloroanilina (obtenida según un protocolo de la bibliografía: *Bioorg Med Chem Lett* 22(14), 4839-4843).

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K) : 8.0 (s, 1H); 7.9 (d, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.1-6.8 (m, 4H); 6.60 (d, 1H); 1.60 (s, 9H); 1.00 (s, 9H); 0.20 (s, 6H)

**Preparación 19": 4-(4-Metilfenilamino)piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo**

20 A una solución de 4 g (20 mmol) de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo en diclorometano se añade ácido (4-metilfenil)borónico (5,4 g; 40 mmol), trietilamina (5.6 mL; 40 mmol) y acetato de cobre (3.6 g; 20 mmol). El medio de reacción se agita durante 24 h a temperatura ambiente y a continuación durante 17 h a reflujo. Después de evaporar a sequedad, el residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 1N, con agua y con salmuera. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub>, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt). El producto del título se obtiene en la  
25 forma de un sólido.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K): 6.85 (d, 2H); id, 2H); 5.65 (id, 1H); 3.85 (m, 2H); 3.35 (m, 1H); j (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); i 1.85 (m, 2H); 1.40 6.50 2.90 (s, 9H); 1.20 (m, 2H)

**Preparación 20": N-(4-[[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metilpiperidin-4-amina**

30 A una solución de 4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]anilina (5g; 22.4 mmol) y de 1-metilpiperidin-4-ona (2.5g; 22.4 mmol) en diclorometano se añade, por partes, triacetoxiborohidruro de sodio (25 g; 22.4 mmol). Después de 24 h de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte lentamente sobre una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub>, se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para conducir al producto esperado en la forma de un sólido.

35 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K) : 6.62 (2d, 4H); 3.15 (m, 1H); 2.88-2.18 (m, 4H); 2.30 (s, 3H); 1.98-1.48 (m, 4H); 0.98 (s, 9H); 0.15 (s, 6H).

**Preparación 21": N-(4-[[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il) anilina**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 2" reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado en la Etapa B por la 1-(3-bromofenil)-4-metilpiperazina.

40 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K): 7.68 (s, 1H); 7.00 (t, 1H); 6.96 (d, 2H); 6.74 (d, 2H); 6.46 (m, 1H); 6.4-6.35 (m, 2H); 3.04 (m, 4H); 2.42 (m, 4H); 2.20 (s, 3H); 0.95 (s, 9H); 0.16 (s, 6H)

**Preparación 22": N-(4-[[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-amina**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 2" reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado en la Etapa B por el 5-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol.

45 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300K) : 7.02 (d, 1H); 6.95 (d, 2H); 6.75 (m, 4H); 5.45 (s, 1H); 3.85 (s, 4H); 2.78 (s, 3H); 1.00 (s, 9H); 0.20 (s, 6H)

**Preparación 23": N-(4-[[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-indol-5-amina**

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

A una suspensión de NaH (4.5 g; 112 mmol) en THF anhidro (300 mL) se añade a 0°C y por partes 5-bromoindol (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) por partes en 1 h. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, y 5 h a 80°C, el medio de reacción se vierte sobre una mezcla de bicarbonato de sodio acuoso y de diclorometano. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub>, se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para suministrar el producto esperado en la forma de un aceite ligeramente amarillo.

5  
10 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 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-4-il)etil]-1H-indol**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 2<sup>o</sup> reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado en la Etapa B por el compuesto obtenido en la Etapa A.

15 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 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)

**Preparación 24<sup>o</sup>: N-(4-[(*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi)fenil]-1-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 2<sup>o</sup> reemplazando el 5-bromobenzotiofeno utilizado en la Etapa B por la 5-bromo-1-metil-1H-pirrolo [2, 3-*b*] piridina (obtenida según un protocolo de la bibliografía: *Heterocycles*, 60(4), 865, 2003).

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

**Preparación 25<sup>o</sup>: 4-[(*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi)-*N*-fenil-anilina**

A una solución de 12 g de 4-anilino-fenol (64,7 mmol) en 200 mL de acetonitrilo se añaden a temperatura ambiente 6.7 g de imidazol (97,05 mmol) y 11,7 g de *ter*-butil(cloro)dimetilsilano (77,64 mmol). El conjunto se pone con agitación a 70° C durante 4 horas. Después, el medio de reacción se vierte sobre agua y se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo / diclorometano). El producto del título se obtiene en la forma de un polvo.

25 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>; 300°K) : 7.84 (s, 1H NH); 7.17 (t, 2H anilina); 6.98 (d, 2H fenoxi); 6.94 (d, 2H anilina); 6.76 (d, 2H fenoxi); 6.72 (t, 1H anilina); 0.95 (s, 9H *ter*-butilo); 0.15 (s, 6H dimetilo)

30 **IR :** ν : >NH: 3403 cm<sup>-1</sup> ; ν :>Ar : 1597 cm<sup>-1</sup>

**Preparación 26<sup>o</sup>: 4-({4-[(*ter*-Butildimetilsilil]oxi)fenil}amino)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo****Etapa A: 4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo**

Una solución de bromo (6.58 mL, 0.13 mol) en ácido acético (60 mL) se añade gota a gota mediante una ampolla de adición en una solución de 1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (15.0 g, 0.12 mol) en ácido acético (300 mL). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se vierte a continuación en un vaso de precipitado que contiene 300 mL de agua. El sólido formado se filtra y se aclara con agua. Después, se solubiliza en diclorometano (300 mL) y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío para proporcionar el producto esperado en la forma de un sólido.

40 **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.25 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 6.74 (s, 1 H)

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

Una solución del compuesto de la etapa anterior (1.5 g, 7.53 mmol), de 4-[(*ter*-butildimetilsilil]oxi)anilina (2.02 g, 9.04 mmol), de *ter*-butóxido de sodio (1.45 g, 15.06 mmol) y de 2-di-*ter*-butilfosfino- 2',4',6'-triiisopropilbifenilo (0.13 g, 0.30 mmol) en tolueno (20 mL) se purga con nitrógeno. Se añade tris (dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0.28 g, 0.30 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 90° C hasta que la reacción sea completa (seguido por CCM). El calentamiento se para y se deja que la mezcla vuelva a temperatura ambiente. Se añade agua (75 mL) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 75 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera y se concentran. El producto bruto se absorbe en gel de

sílice y se purifica por cromatografía flash en gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo y de heptano (0 a 30%). El producto así obtenido se solubiliza en caliente en heptano y se deja precipitar con agitación a temperatura ambiente y luego a 0°C. El sólido se filtra y la operación se repite sobre el filtrado para proporcionar el compuesto esperado en la forma de un sólido.

5 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.15 (s, 6 H), 0.97 (s, 9 H), 2.13 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 4.68 (br. s, 1 H), 6.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 6.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H)

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.34, 9.72, 18.30, 25.88, 32.94, 101.27, 114.37, 114.70, 116.41, 120.73, 124.52, 131.23, 141.54, 148.27

**MS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> medido : 342.3

10 Las aminas NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> en las que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan independientemente el uno del otro un grupo arilo o heteroarilo se obtienen según los procedimientos descritos en la bibliografía (Surry D.S. y *al.*, *Chemical Science*, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. y *al.*, *Organic Letters*, 2005, 7, 3965-3968). La reacción de protección de la función hidroxil del 4-anilino fenol descrita en la Preparación 25" puede aplicarse a diversas aminas secundarias NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> (tales como las definidas anteriormente), que contienen una o varias funciones hidroxil, cuando éstas están disponibles comercialmente. Alternativamente, las aminas secundarias que contienen al menos un sustituyente hidroxil pueden sintetizarse directamente en una forma protegida, es decir, a partir de reactivos cuya función hidroxil se ha protegido previamente. Entre los grupos protectores, son particularmente preferidos el *ter*-butil (dimetil) sililoxi y el *bencil*oxi.

20 Entre las aminas NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> que contienen un sustituyente hidroxil que se utilizan para sintetizar los compuestos de la invención, se pueden citar: 4-(4-*toluidino*)fenol, 4-(4-*cloroanilino*)fenol, 4-(3-*fluoro-4-metil*anilino)fenol, 4-[4-(*trifluorometoxi*)anilino]fenol, 4-[4-*hidroxianilino*]fenol, 4-[(1-*metil-1H* indol-6-*il*)amino]fenil}metanol, 4-(2,3-*dihidro-1H*-indol-6-*il* amino)fenol, 4-[(1-*metil-2,3-dihidro-1H*-indol-6-*il*)amino]fenol, 4-[(1-*metil-1H*-indol-6-*il*)amino]fenol, 4-[(1-*metil-1H*-indol-6-*il*)amino]ciclohexanol, 4-[(1-*metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil*)amino]fenol, 4-[(4-*metil-3,4-dihidro-2H*-1,4-*benzoxazin-7-*il**)amino]fenol, 4-[4-(*di*etilamino)anilino]fenol, 4-(2,3-*dihidro-1H*-inden-5-*il*amino)fenol, 4-[(1-*metil-1H*-indazol-5-*il*)amino]fenol, 4-[(1'-*metil-1'*,2'-*dihidro*espiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-*il*)amino]fenol, 4-[(1,3,3-*trimetil-2,3-dihidro-1H*-indol-5-*il*)amino]fenol, 4-[4-*etoxi-3*-(*trifluorometil*)anilino]fenol, 4-[4-(*metilsulfanil*)-3-(*trifluorometil*)anilino]fenol, 2-*fluoro-4*-[(1-*metil-1H*-indol-5-*il*)amino]-fenol, 4-[(1-*etil-1H*-indol-5-*il*)amino]fenol, 4-[(1-*etil-2,3-dihidro-1H*-indol-5-*il*)amino]fenol, 4-[(1-*isopropil-2,3-dihidro-1H*-indol-5-*il*)amino]fenol, 4-(*butil*amino)fenol, 3-[(1-*metil-1H*-indol-5-*il*)amino]-1-*propanol*, 4-[(1-*metil-1H*-indol-5-*il*)amino]-1-*butanol*, 4-[(3-*fluoro-4-metil*fenil)amino]fenol, 4-[(3-*cloro-4-metil*fenil)amino]fenol, 4-[(4-*fluorofenil*)amino]fenol, 4-[(1-*metil-1H*-pirrol[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-*metil*fenil)amino]fenol, 4-[(4-*hidroxifenil*)amino]benzonitrilo, 4-[(3-*clorofenil*)amino]fenol, 4-(*pirimidin-2-*il**amino)fenol, 4-[(*ciclobutil*metil)amino]fenol, 2-[(4-*hidroxifenil*)amino]benzonitrilo, 4-[(1-*metil-1H*-pirazol-4-*il*)metil]amino} fenol, 4-[(*ciclopropil*metil)amino]fenol, 4-[(1-*metil-1H*-pirazol-3-*il*)metil]amino}fenol, 4-(*but-2-in-1-*il**amino)fenol, 4-(*pirazin-2-*il**amino) fenol, 4-(*piridin-2-*il**amino)fenol, 4-(*piridazin-3-*il**amino)fenol, 4-(*pirimidin-5-*il**amino)fenol, 4-(*piridin-3-*il**amino)fenol, 4-[(3,5-*difluoro-4-metoxifenil*) amino]fenol, 4-(*piridin-4-*il**amino)fenol, 4-[(3-*fluoro-4-metoxifenil*)amino]fenol, 2-(*fenil*amino)pirimidin-5-*ol*, 5-[(4-*hidroxifenil*)amino]-2-*metoxi benzonitrilo* y 4-[(3-(*trifluorometil*)fenil]amino]fenol.

La o las funciones hidroxil de las aminas secundarias listadas anteriormente se protege(n) previamente con un grupo protector adaptado antes de cualquier acoplamiento a un derivado de ácido del compuesto de fórmula (IV) tal como se ha definido en el procedimiento general anterior.

#### **Preparación 2a: N-[4-(*Bencil*oxi)fenil]-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

45 **Etapa A: 1-[[2-(*Trimetilsilil*)etoxi]metil]-1H-indol-3-carboxilato de metilo**

Se enfría hasta 0°C tetrahidrofurano anhidro (200 mL) y 1H-indol-3-carboxilato de metilo (20 g, 114,17 mmol), y se añade a continuación hidruro de sodio al 60% en aceite (9,12 g, 228 mmol) y se deja el conjunto bajo agitación durante 10 minutos bajo nitrógeno. Se añade [2-(*clorometoxi*)etil]trimetilsilano (24,25 mL, 137 mmol) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se inactiva con agua y se extrae en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano a una mezcla iso-hexano (10%) / acetato de etilo para conducir al compuesto en forma de un aceite.

50 **LC/MS** (C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>Si) 306 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,75 (Método A) entendiéndose que RT indica el tiempo de retención

55 **Etapa B: N-[4-(*Bencil*oxi)fenil]-N-fenil-1-[[2-(*trimetilsilil*)etoxi]metil]-1H-indol-3-carboxamida**

- 5 A una solución de 4-(benciloxi)-*N*-fenilaniлина (8.59 g, 31.2 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml), enfriada hasta -78°C bajo nitrógeno, se añade bis(trimetilsilil)amidiuro de litio (1M, 43 ml, 43 mmol). Después de 10 minutos, se añade el indol obtenido en la Etapa A en 40 ml. de tetrahidrofurano y se deja que la mezcla de reacción se recaliente hasta la temperatura ambiente, antes de calentar hasta 50°C bajo nitrógeno durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y agua, y las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano a una mezcla iso-hexano (20%) / acetato de etilo para dar un aceite.

**LC/MS** (C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si) 549 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,95 (Método A)

10 **Etapa C:**            ***N*-[4-(Benciloxi)fenil]-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida**

- 15 Se añade TBAF (1M, 78 ml, 78 mmol) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (14,24 g, 25,95 mmol) y de etilendiamina (5,22 ml, 77,85 mmol) en tetrahidrofurano y se calienta la mezcla a reflujo bajo nitrógeno durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se concentra y se reparte según su solubilidad entre el acetato de etilo y la salmuera. Las fases orgánicas se secan a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtran y se agitan durante 1 hora con CaCO<sub>3</sub> (6,5 g) y una resina inter-cambiadora de iones DOWEX 50WX8-100 (5 g). La mezcla se filtra a continuación, se concentra y se tritura con éter. El producto sólido se aísla por filtración y se seca en vacío.

**LC / MS** (C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 419 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.36 (Método A)

**Preparación 2b:** ***N,N*-Difenil-1*H*-indol-3-carboxamida**

- 20 El modo de operación es el mismo que en la Preparación 2a, reemplazando la 4-(benciloxi)-*N*-fenilaniлина utilizada en la Etapa B por la *N*-fenilaniлина. Se obtiene el producto en forma de un sólido.

**LC / MS** (C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O) 313,2 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,47 (Método A)

**Preparación 2c:** ***N,N*-Dibutil-1*H*-indol-3-carboxamida**

- 25 Se añade dibutilamina (3,14 ml, 18.62 mmol), DIPEA (1,95 ml, 11.17 mmol) y HBTU (4,24 g, 11,17 mmol) a una solución de ácido 1*H*-indol-3-carboxílico (1,5 g, 9.31 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra en vacío, se diluye con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío. El material resultante se disuelve en diclorometano y se agita con 5 g de resina MP-Carbonato pre-lavada durante 20 minutos, se filtra y se lava con diclorometano, a continuación se concentra en vacío y se purifica por cromatografía en gel de sílice en iso-hexano y una mezcla 3:1 y 3:2, iso-hexano:acetato de etilo para conducir al producto en forma de un sólido.

**LC / MS** (C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O) 273 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,53 (Método A)

**Preparación 2d:** ***N*-[4-(Benciloxi)fenil]-5-fluoro-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida**

- 35 El modo de operación es el mismo que en la Preparación 2a, reemplazando el 1*H*-indol-3-carboxilato de metilo utilizado en la Etapa A por el 5-fluoro-1*H*-indol-3-carboxilato de metilo. Se obtiene el producto en forma de un sólido.

**LC / MS** (C<sub>28</sub> H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F) 437 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,71 (Método A)

**Preparación 2e:** **6-(Benciloxi)-*N,N*-difenil-1*H*-indol-3-carboxamida**

40 **Etapa A:**            ***1*-(Bencenosulfonil)-6-(benciloxi)-3-yodo-1*H*-indol**

- 45 Se añade una solución de *n*-butil litio (4,02 ml, 8,44 mmol) a una solución de 6-(benciloxi)-1*H*-indol (942 mg, 4,22 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), enfriada hasta -78°C, a continuación se agita el conjunto a 0°C durante 1 hora. Se transfiere la solución resultante por la vía de una cánula en una solución de yodo (1,07 g, 4,22 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), enfriada hasta -78°C, y se agita la mezcla resultante a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactiva por adición de metanol (1 gota), enfriado hasta -78°C, a continuación se añade una solución de diisopropilamidiuro de litio preparada según el procedimiento siguiente: se trata con una solución de *n*-butil litio (2,01 ml, 4,22 mmol) una solución de diisopropilamina, (0,596 ml, 4,22 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano enfriada hasta -78°C, y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora.



- Después de la adición de la solución de diisopropilamido de litio, se añade cloruro de fenilsulfonilo (0,565 ml, 4,43 mmol) y, al cabo de de 30 minutos, se deja que la mezcla de reacción se recaliente hasta la temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se inactiva con agua y se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y las fases orgánicas se lavan con una solución de tiosulfato de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en vacío. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice en una mezcla acetato de etilo (10 %) / iso-hexano para dar un aceite.

**LC/MS** (C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>SI) 490 [M+H]<sup>+</sup> ; RT 2,83 (Método A)

**Etapa B: 1-(Bencenosulfonil)-6-(benciloxi)-N,N-difenil-1H-indol-3-carboxamida**

- Se añade una solución de *n*-butil litio (0,41 ml, 0,82 mmol) a una solución del yoduro resultante de la Etapa A (200 mg, 0,41 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) bajo nitrógeno, enfriada hasta -78°C. Después de 5 minutos, se añade cloruro de *N,N*-difenilcarbamoilo (142 mg, 0,61 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y se agita la mezcla de reacción a -78°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se inactiva con agua y se extrae en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice en una mezcla acetato de etilo (10%) / iso-hexano, y a continuación 5:1 iso-hexano / acetato de etilo para dar una goma.

**LC / MS** (C<sub>34</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub> O<sub>4</sub>S) 559 [M+H]<sup>+</sup> ; RT 2,84 (Método A)

**Etapa C: 6-(Benciloxi)-N,N-difenil-1H-indol-3-carboxamida**

- Se añade una solución de TBAF (3,63 ml, 3,63 mmol) a una solución del producto resultante de la Etapa B (0,68 g, 1,21 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y se calienta la mezcla de reacción por irradiación microondas a 100°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentra en vacío, se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina en vacío y el producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente que va de isohexano a una mezcla 1:2 acetato de etilo / isohexano para dar un sólido.

- LC/MS** (C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> O<sub>2</sub>) 419 [M+H]<sup>+</sup> ; RT 2,62 (Método A)

**Preparación 2f: N-(4-Fluorofenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

El modo de operación es el mismo que en la Preparación 2a, reemplazando la 4-(benciloxi)-*N*-fenilaniлина utilizada en la Etapa B por la 4-fluoro-*N*-fenilaniлина. Se obtiene el producto en forma de un sólido.

**Preparación 2g: N-(4-Metilfenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

- El modo de operación es el mismo que en la Preparación 2a, reemplazando la 4-(benciloxi)-*N*-fenilaniлина utilizada en la Etapa B por la 4-metil-*N*-fenilaniлина. Se obtiene el producto en forma de un sólido.

**Preparación 3a: Ácido 5-(benciloxi)-2-(3-[[4-(benciloxi)fenil](fenil)carbamoil]-1H-indol-1-il)-4-metoxibenzoico**

- Se combinan la *N*-[4-(benciloxi)fenil]-*N*-fenil-1H-indol-3-carboxamida resultante de la Preparación 2a (1,17 g, 2,79 mmol), ácido 5-benciloxi-2-bromo-4-metoxibenzoico (940 mg, 2,79 mmol) y carbonato de potasio (771 mg, 5,58 mmol) y se ponen en suspensión en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). Se desgasea la mezcla de reacción con nitrógeno, se añade yoduro de cobre (55 mg, 0,28 mmol) y se calienta el conjunto hasta 80°C bajo nitrógeno durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se acidifica con HCl acuoso 2 M. El precipitado resultante se filtra y se lava con agua, se disuelve en diclorometano y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano a acetato de etilo para dar el producto en forma de una espuma.

**LC/MS** (C<sub>43</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub> O<sub>6</sub>) 675 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,89 (Método A)

**Preparación 3b: Ácido 2-[6-(benciloxi)-3-(difenilcarbamoil)-1H-indol-1-il]benzoico**

- El modo de operación es el mismo que en la Preparación 3a, reemplazando la *N*-[4-(benciloxi)fenil]-*N*-fenil-1H-indol-3-carboxamida por la *N,N*-difenil-1H-indol-3-carboxamida resultante de la Preparación 2b, y reemplazando el ácido 5-benciloxi-2-bromo-4-metoxibenzoico por el ácido 2-bromobenzoico.

**Preparación 3c: Acido 5-(benciloxi)-2-[3-(difenilcarbamoil)-1H-indol-1-il]-4-metoxibenzoico**

El modo de operación es el mismo que en la Preparación 3a, reemplazando la *N*-[4-(benciloxi)fenil]-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida por la *N,N*-difetil-1*H*-indol-3-carboxamida resultante de la Preparación 2b.

**Preparación 3d: Ácido 2-(3-[[4-(benciloxi)fenil](fenil)carbamoil]-1*H*-indol-1-il)benzoico**

**Etapa A: Ácido 2-(3-(metoxicarbonil)1*H*-indol-1-il)benzoico**

- 5 Se añade carbonato de potasio (1,3 g, 9,42 mmol) y ácido 2-yodobenzoico (1,56 g, 6,28 mmol) a una solución de 1*H*-indol-3-carboxilato de metilo (1,1 g, 6,28 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y se desgasifica la mezcla de reacción con nitrógeno antes de añadir yoduro de cobre (120 mg, 0,628 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante aproximadamente 16 h, se deja enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae en acetato de etilo. El pH de la fase acuosa se ajusta hasta que se vuelva ácido
- 10 con una solución acuosa de HCl 2M, y se extrae de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan, y el material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano a acetato de etilo para conducir al producto en forma de un sólido.

**LC/MS** (C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>) 296 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,25 (Método A)

- 15 **Etapa B: Ácido 2-(3-[[4-(benciloxi)-fenil](fenil)carbamoil]-1*H*-indol-1-il)benzoico**

- Se añade bis(trimetilsilil)amidiuro de litio (1M en THF, 3,1 ml, 3,11 mmol) a una solución de 4-(benciloxi)-*N*-fenil-anilina (570 mg, 2,07 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), enfriada hasta -78°C bajo nitrógeno, y se agita la mezcla de reacción a -78°C durante 20 minutos. Se añade una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (610 mg, 2,07 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a la mezcla de reacción, que se deja recalentar hasta la temperatura ambiente, antes de calentarla hasta 50°C durante aproximadamente 16 h, duración a lo largo de la cual se añaden en 2 partes 5,1 ml suplementarios de bis(trimetilsilil)amidiuro de litio. Se deja enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica y se extrae de nuevo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano a una mezcla metanol (5%) / diclorometano para dar un aceite que se utiliza sin más purificación.
- 20
- 25

**LC/MS** (C<sub>35</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) 539 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,72 (Método A)

**Preparación 3e: Ácido 2-(3-[[4-(benciloxi)fenil](fenil)carbamoil]-1*H*-indol-1-il)-4-metoxibenzoico**

**Etapa A: 2-(3-[[4-(Benciloxi)fenil](fenil)-carbamoil]-1*H*-indol-1-il)-4-metoxibenzoato de metilo**

- 30 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de Preparación 3a, reemplazando el ácido 5-benciloxi-2-bromo-4-metoxibenzoico por el 2-bromo-4-metoxibenzoato de metilo.

**LC/MS** (C<sub>37</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) 583 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,85 (Método A)

**Etapa B: Ácido 2-(3-[[4-(benciloxi)fenil](fenil)carbamoil]-1*H*-indol-1-il)-4-metoxibenzoico**

- 35 Se añade NaOH acuoso (2 M, 1 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (314 mg, 0,54 mmol) en tetrahidrofurano/metanol (1:1, 4 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente toda una noche. La solución resultante se acidifica con HCl acuoso 2 M y se extrae en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para dar el producto en forma de un aceite que se utiliza sin más purificación.

**LC/MS** (C<sub>36</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) 569 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,74 (Método A)

- 40 **Preparación 3f: Ácido 2-(3-(difetilcarbamoil)-1*H*-indol-1-il)benzoico**

El modo de operación es el mismo que en la Preparación 3d, reemplazando la 4-(benciloxi)-*N*-fenil-anilina de la Etapa B por la *N*-fenil-anilina.

**Preparación 3g: Ácido 2-(3-(difetilcarbamoil)-1*H*-indol-1-il)-4-metoxibenzoico**

- 45 El modo de operación es el mismo que en la Preparación 3a, reemplazando la *N*-[4-(benciloxi)fenil]-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida por la *N,N*-difetil-1*H*-indol-3-carboxamida resultante de la Preparación 2b, y reemplazando el ácido 5-benciloxi-2-bromo-4-metoxibenzoico por el ácido 2-yodo-4-metoxibenzoico.

**Preparación 3h: Ácido 6-(3-{[4-(benciloxi)fenil](fenil)carbamoil}-1H-indol-1-il)-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxílico**

El modo de operación es el mismo que en la Preparación 3a, reemplazando el ácido 5-benciloxi-2-bromo-4-metoxibenzoico por el ácido 6-bromo-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxílico.

**5 Preparación 3i: Ácido 2-(3-{[4-(benciloxi)fenil](fenil)carbamoil}-1H-indol-1-il)-4-clorobenzoico**

El modo de operación es el mismo que en la Preparación 3a, reemplazando el ácido 5-benciloxi-2-bromo-4-metoxibenzoico por el ácido 4-cloro-2-yodobenzoico.

**Preparación 3j: Ácido 6-(3-{[4-(benciloxi)fenil](fenil)carbamoil}-1H-indol-1-il)-2-(2-metilpropil)-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxílico**

10 El modo de operación es el mismo que en la Preparación 3a, reemplazando el ácido 5-benciloxi-2-bromo-4-metoxibenzoico por el ácido 6-bromo-2-(2-metilpropil)-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxílico.

**Preparación 3k: Ácido 2-(3-{[4-(benciloxi)fenil](fenil)carbamoil}-1H-indol-1-il)-4,5-dimetoxibenzoico**

El modo de operación es el mismo que en la Preparación 3a, reemplazando el ácido 5-benciloxi-2-bromo-4-metoxibenzoico por el ácido 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoico.

**15 Preparación 3l: Ácido 2-(3-{[4-(benciloxi)fenil](fenil)carbamoil}-1H-indol-1-il)-4-cloro-5-metoxibenzoico****Etapa A: 2-(3-{[4-(Benciloxi)fenil](fenil)carbamoil}-1H-indol-1-il)-4-cloro-5-metoxibenzoato de metilo**

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de Preparación 3e, reemplazando el 2-bromo-4-metoxibenzoato de metilo por el 2-bromo-4-cloro-5-metoxibenzoato de metilo.

**20 Etapa B: Ácido 2-(3-{[4-(benciloxi)fenil](fenil)carbamoil}-1H-indol-1-il)-4-cloro-5-metoxibenzoico**

Se calienta a reflujo el compuesto resultante de la Etapa A (110 mg, 0.18 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y NaOH acuoso 2M (2 ml, 4 mmol) durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y agua, y las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El material bruto se carga en una columna PE-AX, se barre con diclorometano y el compuesto se eluye con una mezcla ácida fórmica (10%)/diclorometano y se somete a una destilación azeotrópica con tolueno para dar una goma.

25

**LC/MS** (C<sub>36</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> Cl) 603,2 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,58 (Método A)

**Preparación 3m: Ácido 7-(3-{[4-(benciloxi)fenil](fenil)carbamoil}-1H-indol-1-il)-3-etil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico****30 Etapa A: 2-Bromo-4,5-dihidroxibenzoato de metilo**

A una solución de 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (2,41 g, 10 mmol) en diclorometano, enfriada a -78° C bajo nitrógeno, se añade tribromuro de boro (1M; 77 mL, 77 mmol), y se deja que el medio de reacción vuelva a la temperatura ambiente. La mezcla se vierte sobre MeOH (200 mL) enfriada en un baño de hielo, a continuación se evapora y se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para conducir al producto esperado que se aplica en la etapa siguiente sin purificación.

35

**LC/MS** (C<sub>8</sub>H<sub>7</sub> BrO<sub>4</sub>) 244 [M-H]<sup>-</sup>; RT 1,82 (Método A)

**Etapa B: 7-Bromo-3-etil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxilato de metilo**

A una solución del compuesto de la Etapa A (200 mg, 0,81 mmol) en DMF (3 mL) se añaden carbonato de cesio (792 mg, 2,43 mmol) y 1,2-dibromobutano (295 µL, 2,43 mmol). La mezcla resultante se calienta en un aparato de microondas a 150°C durante 20 min. La mezcla se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El material bruto se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice, eluido con hexano hasta una mezcla 4:1 hexano / acetato de etilo para conducir al producto esperado en la forma de un aceite.

40

**45 LC/MS** (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub> BrO<sub>4</sub>) 301 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,62 (Método A)

**Etapa C: Ácido 7-(3-[[4-(Benciloxi)fenil(fenil)carbamoil]-1H-indol-1-il]-3-etil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico**

El modo de operación es el mismo que el de la Preparación 3e, reemplazando el 2-bromo-4-metoxibenzoato de metilo con el compuesto de la Etapa B.

**5 Preparación 3n: Ácido 3-(benciloxi)-6-(3-[[4-(benciloxi)fenil](fenil)-carbamoil]-1H-indol-1-il)-2-cloro-4-metoxibenzoico**

El modo de operación es el mismo que en la Preparación 3a, reemplazando el ácido 5-benciloxi-2-bromo-4-metoxibenzoico por el ácido 3-(benciloxi)-6-bromo-2-cloro-4-metoxibenzoico.

**10 Preparación 3o: Ácido 6-(3-[[4-(benciloxi)fenil] (fenil)carbamoil]-5-fluoro-1H-indol-1-il)-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxílico**

El modo de operación es el mismo que en la Preparación 3a, reemplazando el ácido 5-benciloxi-2-bromo-4-metoxibenzoico por el ácido 6-bromo-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxílico y reemplazando el compuesto de la Preparación 2a por el compuesto de la Preparación 2d.

**Preparación 3p: Ácido 6-[3-(difencilcarbamoil)-1H-indol-1-il]-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxílico**

15 El modo de operación es el mismo que en la Preparación 3a, reemplazando el ácido 5-benciloxi-2-bromo-4-metoxibenzoico por el ácido 6-bromo-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxílico y reemplazando el compuesto de la Preparación 2a por el compuesto de la Preparación 2b.

**Preparación 3q: Ácido 4-cloro-2-[3-(difencilcarbamoil)-1H-indol-1-il]benzoico**

20 El modo de operación es el mismo que en la Preparación 3a, reemplazando el ácido 5-benciloxi-2-bromo-4-metoxibenzoico por el ácido 2-bromo-4-clorobenzoico y reemplazando el compuesto de la Preparación 2a por el compuesto de la Preparación 2b.

**Preparación 3r: Ácido 4,5-bis(benciloxi)-2-(3-[[4-(benciloxi)fenil] (fenil)carbamoil]-1H-indol-1-il)benzoico**

25 El modo de operación es el mismo que en la Preparación 3e, reemplazando el 2-bromo-4-metoxibenzoato de metilo por el 4,5-bis(benciloxi)-2-bromobenzoato de metilo.

**Preparación 3s: Ácido 2-[3-(dibutilcarbamoil)-1H-indol-1-il]-5-nitrobenzoico**

30 Una solución del compuesto de la Preparación 2c (250 mg, 0,92 mmol) y de 2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (365,5 mg, 1,84 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se trata con carbonato de potasio (317,12 mg, 2,29 mmol) y se calienta a reflujo durante 20 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra en vacío, se diluye con agua, se acidifica hasta pH 1 con HCl acuoso 2M y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en vacío. El material bruto, aislado en forma de ácido, se carga a sequedad en una columna de sílice de 20 g y se eluye con iso-hexano, y luego una mezcla 1:1 iso-hexano:acetato de etilo, a continuación con acetato de etilo y finalmente con una mezcla 9:1 acetato de etilo:metanol. Las fracciones que contienen el producto se combinan, se concentran en vacío y se cargan en un cartucho PEAX de 10 g pre-lavado, lavando con diclorometano, metanol, diclorometano y eluyendo el producto con una mezcla 9:1 diclorometano:ácido fórmico, que se concentra en vacío, se diluye con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en vacío para dar un sólido.

40 **LC/MS** (C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) 438 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,64 (Método A)

**Preparación 3t: Ácido 5-(benciloxi)-2-[3-(difencilcarbamoil)-1H-indol-1-il]-4-metoxibenzoico**

El modo de operación es el mismo que en la Preparación 3a, reemplazando el ácido 5-benciloxi-2-bromo-4-metoxibenzoico por el ácido 5-(benciloxi)-2-bromo-4-metoxibenzoico y reemplazando el compuesto de la Preparación 2a por el compuesto de la Preparación 2b.

**45 Preparación 3u: Ácido 5-(benciloxi)-2-(3-[[4-fluorofenil] (fenil)carbamoil]-1H-indol-1-il)-4-metoxibenzoico**

El modo de operación es el mismo que en la Preparación 3a, reemplazando el compuesto de la Preparación 2a por el compuesto de la Preparación 2f.

**Preparación 3v: Ácido 5-(benciloxi)-4-metoxi-2-{3-[(4-metilfenil)(fenil) carbamoil]-1H-indol-1-il}benzoico**

El modo de operación es el mismo que en la Preparación 3a, reemplazando el compuesto de la Preparación 2a por el compuesto de la Preparación 2g.

- 5 **Los compuestos de las Preparaciones 4a, 4b y 4c se sintetizan según modos de operación análogos a los descritos en las Preparaciones 1" a 26".**

**Preparación 4a: 4-[(*ter*-Butildimetilsilil)oxi]-*N*-ciclohexilammina****Preparación 4b: 4-(Benciloxi)-*N*-butilammina****Preparación 4c: *N*-(4-[(*ter*-Butil(dimetil)silil)oxi]fenil)-1-metil-1H-indol-5-amina**

- 10 **Preparación 5a: *N,N*-Difenil-1H-indazol-3-carboxamida**

**Etapa A: 3-Yodo-1H-indazol**

- 15 Se añade yodo (51,56 g, 0,2 mol) y KOH machacado (8,62 g, 0,375 mol) a una solución de 1H-indazol (12 g, 0,1 mol) en *N,N*-dimetilformamida (190 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se reparte según su solubilidad entre éter dietílico y una solución al 10% de tiosulfato de sodio, a continuación la fase acuosa se lava dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, se evaporan y se secan en vacío para dar el producto en forma de un sólido.

**LC/MS** (C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>) 245 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,13 (Método A)

**Etapa B: 3-Yodo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol**

- 20 Se añade *N*-metil diciclohexilammina (18,3 ml, 0,09 mol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (15,3 ml, 0,09 mol) a una solución de 3-yodo-1H-indazol (15 g, 0,06 mol) en tetrahidrofurano (150 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante el fin de semana. La mezcla de reacción se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y NaOH 2M, a continuación la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Ésta se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano a una mezcla acetato de etilo (40%)/iso-hexano para obtener el producto en forma de un aceite.
- 25

**LC/MS** (C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>OSil) 375 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,78 (Método A)

**Etapa C: *N,N*-Difenil-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol-3-carboxamida**

- 30 Se añade gota a gota una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (5,0 g, 13,36 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) a una solución de tetrahidrofurano anhidro (100 ml) y de *n*-butil litio (2,2 M, 12,15 ml, 26,72 mmol) enfriada hasta -78°C bajo nitrógeno. Después de 5 minutos, se añade gota a gota una solución de cloruro de difenilcarbamoilo (4,64 g, 20,04 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) y se deja que la mezcla de reacción se recaliente hasta la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se reparte según su solubilidad entre agua y acetato de etilo, y las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran hasta dar un aceite, que se purifica por cromatografía flash en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano a una mezcla acetato de etilo (25%)/iso-hexano para dar el producto en forma de un sólido.
- 35

**LC/MS** (C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Si) sin m/z observado; RT 2,87 (Método A)

**Etapa D: *N,N*-Difenil-1H-indazol-3-carboxamida**

- 40 Se añade etilendiamina (0,48 ml, 7,16 mmol) y una solución de TBAF 1M en tetrahidrofurano (7,16 ml, 7,16 mmol), a una solución del compuesto obtenido en la Etapa C (3,03 g, 6,82 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) y se calienta la mezcla de reacción a reflujo a 80°C toda una noche bajo nitrógeno. Se añade una cantidad suplementaria de etilendiamina (0,17 ml, 2,54 mmol) y de TBAF (1,36 ml, 1.36 mmol) y se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante una hora más. Se deja enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se reparte según su solubilidad entre agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. Se purifican por cromatografía flash en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano a una mezcla acetato de etilo (80%) /iso-hexano para obtener un sólido.
- 45

**LC/MS** (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O) 314 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,36 (Método A)

**Preparación 5b: 5-(Benciloxi)-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida**

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Preparación 5a, reemplazando el 1H-indazol de la Etapa A por el 5-(benciloxi)-1H-indazol.

5 **LC/MS** (C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 420 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,63 (Método A)

**Preparación 5c: 6-Metoxi-N,N-Difenil-1H-indazol-3-carboxamida**

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Preparación 5a, reemplazando el 1H-indazol de la Etapa A por el 6-(metoxi)-1H-indazol.

**LC/MS** (C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 344 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,33 (Método A)

10 **Preparación 5d: N,N-Dibutil-1H-indazol-3-carboxamida**

Se añade DIPEA (1,1 ml, 6,16 mmol) y dibutilamina (627 µl, 3,70 mmol), y HBTU (1,4 g, 3,70 mmol), a una solución de ácido 1H-indazol-3-carboxílico (500 mg, 3,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) bajo nitrógeno, y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añade más dibutilamina (2,61 ml, 15,4 mmol) y se calienta la mezcla de reacción a 50°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se inactiva con agua, se concentra y se diluye con una solución saturada de bicarbonato de sodio y las fases orgánicas se extraen en acetato de etilo, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice en iso-hexano, hasta en una mezcla 9:1 iso-hexano/acetato de etilo y hasta en una mezcla 3:1 iso-hexano/acetato de etilo, para dar el producto en forma de un sólido.

20 **LC/MS** (C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O) 274 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,51 (Método A)

**Preparación 5e: 6-(Benciloxi)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo**

**Etapa A: 6-(Benciloxi)-3-yodo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol**

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de las Etapas A-B de la Preparación 5a, reemplazando el 1H-indazol utilizado en la Etapa A por el 6-(benciloxi)-1H-indazol.

25 **Etapa B: Ácido 6-(Benciloxi)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol-3-carboxílico**

Se añade una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (0,97 g, 2,02 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a una solución de tetrahidrofurano (10 ml), enfriada hasta -78°C, y de n-butil litio (2,5 M, 1,62 ml, 4,04 mmol), y se deja que el conjunto se recaliente hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade 0,41 ml suplementario de n-butil litio a la mezcla de reacción, que se agita durante 30 minutos, antes de un nuevo enfriamiento hasta -78°C. Se añade dióxido de carbono sólido machacado, y luego se deja que la mezcla de reacción se recaliente hasta la temperatura ambiente y se agita toda una noche. La mezcla de reacción se inactiva con agua y el pH se ajusta a 4 con HCl 2M, se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El material bruto se carga en una columna PE-AX, se barre con metanol y el compuesto se eluye con una mezcla 5:1 diclorometano/ácido acético para dar un sólido.

**LC/MS** (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si) 397,1 [M-H]<sup>-</sup>; RT 2,69 (Método A)

**Etapa C: 6-(Benciloxi)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo**

Se añade ácido sulfúrico (0,25 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (76 mg, 0,19 mmol) en etanol (5 ml) y se calienta la mezcla de reacción a reflujo toda una noche. La mezcla de reacción se alcaliniza con NaOH 2N, a continuación se extrae en acetato de etilo y las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para dar un sólido. El producto se utiliza en la etapa siguiente sin ninguna otra purificación.

**LC/MS** (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 297,1 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,47 (Método A)

**Preparación 6a: Ácido 6-[3-(Difenilcarbamoi)-1H-indazol-1-il]-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxílico**

45 Se desgasea una solución de N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida resultante de la Preparación 5a (300 mg, 0,96 mmol), de carbonato de potasio (200 mg, 1,44 mmol) y de ácido 6-bromo-2H-1,3-benzodioxol-5-

5 carboxílico (235 mg, 0,96 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) con nitrógeno, a continuación se añade yoduro de cobre (I) (20 mg, 0,096 mmol) y se agita la mezcla de reacción a 100 °C bajo nitrógeno durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan y el material

bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano a una mezcla metanol (10%)/diclorometano para dar el producto en forma de un aceite.

**LC/MS** (C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) 478 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,54 (Método A)

**Preparación 6b: Ácido 2-[3-(difenilcarbamoil)-1*H*-indazol-1-il]-5-nitrobenzoico**

**Etapa A: 2-[3-(Difenilcarbamoil)-1*H*-indazol-1-il]-5-nitrobenzoato de metilo**

10 Se añade carbonato de potasio (514 mg, 3,72 mmol) a una solución del compuesto obtenido en la Preparación 5a (777 mg, 2,48 mmol) y de 2-fluoro-5- nitrobenzoato de metilo (593 mg, 2,98 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) y se calienta la mezcla de reacción hasta 100°C bajo nitrógeno toda una noche. La mezcla de reacción se concentra y se recoge en acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice en una

15 mezcla 6:1 iso- hexano/acetato de etilo y en una mezcla 2:1 iso-hexano/acetato de etilo para dar un sólido.

**LC/MS** (C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 493 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,69 (Método A)

**Etapa B: Ácido 2-[3-(difenilcarbamoil)-1*H*-indazol-1-il]-5-nitrobenzoico**

20 Se añade NaOH 2N (8 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (816 mg, 1,66 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente toda una noche. La mezcla de reacción se acidifica con HCl 2M y el producto se extrae en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para dar un sólido, que se utiliza directamente, sin más purificación, en la etapa siguiente.

**LC/MS** (C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 479 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,5 (Método A)

**Preparación 6c: Ácido 2-[6-(benciloxi)-3-(difenilcarbamoil)-1*H*-indazol-1-il]benzoico**

25 **Etapa A: Ácido 2-[6-(benciloxi)-3-(etoxicarbonil)-1*H*-indazol-1-il]benzoico**

Se añade yoduro de cobre (I) (15 mg, 0,081 mmol) y ácido 2-bromobenzoico (196 mg, 0,973 mmol) al compuesto obtenido en la Preparación 5e (240 mg, 0,811 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y carbonato de potasio (160 mg, 1,217 mmol) y se agita la mezcla de reacción a 140°C toda una noche. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua y con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El material bruto se purifica por cromatografía en columna en una mezcla 96:4 diclorometano/metanol para dar un aceite.

30

**LC/MS** (C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) 417 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,55 (Método A)

**Etapa B: Ácido 2-[6-(benciloxi)-3-(difenilcarbamoil)1*H*-indazol-1-il]benzoico**

35 Se añade *n*-butil litio (2,5 M, 0,2 ml, 0,49 mmol) a una solución de *N*-fenilalanina (83 mg, 0,49 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), enfriada hasta -78°C, y se deja que la mezcla de reacción se recaliente hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. El compuesto obtenido en la Etapa A (68 mg, 0,163 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (5 ml) se enfría hasta -78°C y se añade la solución de *N*-fenilalanina. Se deja que la mezcla de reacción se recaliente hasta la temperatura ambiente. Después de 1,5 hora, la mezcla de reacción se inactiva con agua y se neutraliza con HCl 2M. Las fases orgánicas se extraen en acetato de etilo, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El material bruto se purifica por cromatografía en columna en una mezcla 96:4 diclorometano/metanol.

40

**LC/MS** (C<sub>35</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) 540 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,67 (Método A)

**Preparación 6d: Ácido 2-[3-(dibutilcarbamoil)-1*H*-indazol-1-il]benzoico**

45 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Preparación 6a, reemplazando el compuesto de la Preparación 5a por el compuesto de la Preparación 5d, así como el ácido 6-bromo-2*H*-1,3-benzodioxol-5-carboxílico por el ácido 2-yodobenzoico.

**Preparación 6e: Ácido 2-[3-(difenilcarbamoil)-1*H*-indazol-1-il]benzoico**

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Preparación 6a, utilizando el ácido 2-yodobenzoico.

**Preparación 6f: Ácido 2-[3-[[4-(Benciloxi)fenil](fenil)carbamoil]-1-*H*-indazol-1-il]benzoico**

**Etapa A: Ácido 2-[3-(etoxicarbonil)1*H*-indazol-1-il]benzoico**

- 5 Se añade carbonato de potasio (218 mg, 1,58 mmol) y ácido 2-yodobenzoico (313 mg, 1,26 mmol) a una solución de 1*H*-indazol-3-carboxilato de etilo (200 mg, 1,05 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml). Se desgasea la solución con nitrógeno y se añade yoduro de cobre (I) (20 mg, 0,11 mmol), antes de calentar el conjunto a 100°C toda una noche. La mezcla de reacción se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y HCl 2M, y a continuación las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan para dar un aceite, que se purifica con una columna PE-AX pre-lavada con metanol. El compuesto se carga en metanol mínimo con algunas gotas de trietilamina. La columna se lava con metanol y el producto se eluye con una mezcla ácido fórmico (10%)/ diclorometano para dar un aceite, que se utiliza directamente sin más purificación.

**LC/MS** (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) 311 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,22 (Método A)

- 15 **Etapa B: Ácido 2-[3-[[4-(benciloxi)fenil](fenil)carbamoil]-1-*H*-indazol-1-il]benzoico**

- 20 Se añade LiHMDS (0,8 ml, 0,8 mmol) a una solución de 4-(benciloxi)-*N*-fenilalanina (0,15 g, 0,53 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml), enfriada hasta -78°C bajo nitrógeno, y se deja la mezcla de reacción con agitación a -78°C durante 10 minutos. Se añade una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (0,17 g, 0,53 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) y se deja que la mezcla de reacción se recaliente hasta la temperatura ambiente, luego se calienta hasta 50°C durante el fin de semana. Se añade una cantidad suplementaria de LiHMDS (0,80 ml) y se calienta la mezcla de reacción a 50°C durante 4 horas más. La mezcla de reacción se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y agua, a continuación las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran hasta dar un aceite, que se utiliza directamente, sin más purificación, para la etapa siguiente.

- 25 **LC/MS** (C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) 538 [M-H]<sup>-</sup>; RT 2,72 (Método A)

**Preparación 6g: Ácido 2-[3-(difencilcarbamoil)-6-metoxi-1-*H*-indazol-1-il]benzoico**

Se aplica al compuesto obtenido en la Preparación 5c el modo de operación de la Preparación 6a en presencia de ácido 2-yodobenzoico, calentando a 140°C.

**Preparación 6h: Ácido 2-[3-(difencilcarbamoil)-6-hidroxi-1-*H*-indazol-1-il]benzoico**

- 30 El compuesto de la Preparación 6g (464 mg, 1 mmol) en diclorometano (20 ml), enfriado hasta 0°C bajo nitrógeno, se trata gota a gota con tribromuro de boro (1M, 0,95 ml, 10 mmol) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo nitrógeno toda una noche. La mezcla de reacción se diluye con metanol y se neutraliza con trietilamina, luego se concentra. El residuo se extrae con acetato de etilo y se lava con HCl diluido y las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano a una mezcla metanol (8%)/ diclorometano para dar un sólido.

**LC/MS** (C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) 450 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,34 (Método A)

**Preparación 6i: Ácido 2-[3-(difencilcarbamoil)-6-hidroxi-1-*H*-indazol-1-il]benzoico**

- 40 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Preparación 6a utilizando el ácido 5-(benciloxi)-2-bromo-4-metoxibenzoico.

**Preparación 6j: Ácido 2-[5-(benciloxi)-3-(difencilcarbamoil)-1-*H*-indazol-1-il]benzoico**

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Preparación 6a, reemplazando el compuesto de la Preparación 5a, por el compuesto de la Preparación 5b así como el ácido 6-bromo-2*H*-1,3-benzodioxol-5-carboxílico por el ácido 2-yodobenzoico.

- 45 **Ejemplo 1. Clorhidrato de 1-(2-[[3*S*]-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil) fenil)-*N,N*-dibutil-5-metil-1-*H*-pirrol-3-carboxamida**

**Etapa A: [[3*S*]-2-[2-[4-(Dibutilcarbamoil)-2-metil-1-*H*-pirrol-1-il]benzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de *ter*-butilo**



El compuesto del título se obtiene según las Etapas A-C del procedimiento del Ejemplo 8 utilizando el [(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]carbamato de *ter*-butilo (véase la Preparación 1') en la Etapa A y la *N,N*-dibutilamina en la Etapa C.

5 **Etapa B: Clorhidrato de 1-(2-[[[(3S)-3-(Aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N,N-dibutil-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida**

10 A una solución del derivado NH-Boc de la Etapa A en diclorometano (10 mL/mmol) puesta a 0° C, se añade gota a gota ácido trifluoroacético (10 equivalentes molares). El conjunto se agita progresivamente a temperatura ambiente durante 12 h. El medio de reacción se concentra a sequedad, se recoge y se co-evapora 2 veces con tolueno y a continuación se concentra a sequedad. El residuo se solubiliza entonces en diclorometano. Esta fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, a continuación con una solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se solubiliza en un mínimo de diclorometano. El conjunto se pone a 0°C y se añade una solución HCl/Et<sub>2</sub>O 1M (2 equivalentes molares). El medio de reacción se agita 1h a temperatura ambiente, se concentra a sequedad, se recoge con una mezcla CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofiliza a baja temperatura para conducir al producto esperado.

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

%C=69.32:69.32; %H=7.69:7.68; %N=10.43:10.43; %Cl=6.6:6.79; %Cl=6.6:6.66

Los compuestos de los Ejemplos 2 a 4 se obtienen según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando la amina NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> adecuada.

20 **Ejemplo 2. Clorhidrato de 1-(2-[[[(3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-butil-5-metil-N-(2-feniletíl)-1H-pirrol-3-carboxamida**

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

%C=71.84:71.44; %H=7.06:6.73; %N=9.57:9.42; %Cl=6.06:6.16

**Ejemplo 3. Clorhidrato de 1-(2-[[[(3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-butil-5-metil-N-(3-fenilpropil)-1H-pirrol-3-carboxamida**

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

%C=72.16:70.89; %H=7.23:6.96; %N=9.35:9.21; %Cl=5.92:8.01

***Masa de alta resolución (ESI+):***

Fórmula bruta: C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 563.3386

30 [M+H]<sup>+</sup> medido: 563.3373

**Ejemplo 4. Clorhidrato de 1-(2-[[[(3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-butil-5-metil-N-(4-fenilbutil)-1H-pirrol-3-carboxamida**

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

%C=72.47:73.11; %H=7.4:6.95; %N=9.14:9.03; %Cl=5.78:5.81

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

**Etapa A: [[[(3S)-2-{2-[4-(Difenilcarbamoil)-2-metil-1H-pirrol-1-il]benzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de *ter*-butilo**

40 El compuesto del título se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando el [(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]carbamato de *ter*-butilo (véase la Preparación 1') en la Etapa A y la *N*-fenilnilina en la Etapa C.

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

Una solución del derivado NH-Boc de la Etapa A en diclorometano se pone a 0°C. Se le añaden, gota a gota, 10 equivalentes molares de ácido trifluoroacético. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 4 h hasta la desaparición total del producto de partida. El medio de reacción se concentra a sequedad, se recoge y se co-evapora 2 veces con tolueno, a continuación se recoge con una mezcla acetonitrilo/H<sub>2</sub>O y finalmente se liofiliza.

5

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 541.2604

[M+H]<sup>+</sup> medido: 541.2612

10 **Ejemplo 6.** 1-(2-[[{(3S)-3-(Aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-hidroxifenil]-5-metil-N,N-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida

**Etapa A:** [(3S)-2-{4-(Benciloxi)-2-[4-(difenilcarbamoil)-2-metil-1H-pirrol-1-il]benzoil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de *ter-butilo*

15 El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 2 y el [(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]carbamato de *ter-butilo* obtenido en la Preparación 1', así como la *N*-fenil-anilina en la Etapa C.

**Etapa B:** [(3S)-2-{4-(Difenilcarbamoil)-2-metil-1H-pirrol-1-il]-4-hidroxibenzoil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de *ter-butilo*

20 El compuesto de la Etapa A se solubiliza en metanol (5mL/mmol), y se añade Pd/C (10% másico). Después de una noche bajo 1 bar de hidrógeno, el medio de reacción se filtra y se lava con etanol. El filtrado se concentra a sequedad. Se obtiene el producto deseado que se aplica en la etapa siguiente sin purificación.

**Etapa C:** 1-(2-[[{(3S)-3-(Aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-hidroxifenil]-5-metil-N,N-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida

25 A una solución del intermediario NH-Boc en diclorometano (10 mL/mmol) puesta a 0°C, se añade, gota a gota, ácido trifluoroacético (10 equivalentes molares). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 12 h. El medio de reacción se concentra a sequedad, se recoge y co-evapora 2 veces con tolueno y a continuación se concentra a sequedad. El residuo se solubiliza en diclorometano. Esta fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y a continuación con una solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se solubiliza en un mínimo de diclorometano. El conjunto se pone a 0°C y se añade una solución de HCl/Et<sub>2</sub>O 1M ( 2 equivalentes molares). El medio de reacción se agita 1h a temperatura ambiente, se concentra a sequedad, se recoge con una mezcla CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofiliza a baja temperatura para conducir al producto esperado.

30

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

%C=75.52:74.91; %H=5.79:5.17; %N=10.06:10.07

35 **Ejemplo 7.** Clorhidrato de 1-(2-[[{(3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-5-hidroxifenil]-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 6 reemplazando la *N*-fenil-anilina por la 4-benciloxi-*N*-fenil-anilina.

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

40 %C=69.01:67.55; %H=5.46:4.86; %N=9.2:9.26; %Cl=5.82:6.56

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 573.2502

[M+H]<sup>+</sup> medido: 573.2493

**Ejemplo 8. 1-(2-[[3S)-3-[(Dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida****Etapa A: 1-(2-[[3S)-3-[(Dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo**

- 5 A una solución de 1,7 g de ácido obtenido en la Preparación 1 (6,3 mmol) en 50 mL de diclorometano se añaden 2 g de *N,N*-dimetil-1-[[3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metanamina (7,6 mmol), 4 mL de *N,N,N*-trietilamina (28,5 mmol), 1,46 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) (7,6 mmol) y 1,03 g de hidroxibenzotriazol (HOBT) (7,6 mmol). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche, se vierte sobre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio, luego se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/ metanol) para proporcionar el producto esperado en la forma de un polvo.

IR:  $\nu$  : >C=O 1703 cm<sup>-1</sup> éster;  $\nu$  : >C=O 1630 cm<sup>-1</sup> amida;  $\nu$  : CHN 2768 cm<sup>-1</sup> banda de Bolhmann

**Etapa B: 1-(2-[[3S)-3-[(Dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de litio**

- 15 El compuesto de la Etapa A (0,5 g; 1,1 mmol) se solubiliza en 4 mL de dioxano. Se añade una solución de LiOH (50 mg; 1,2 mmol) en agua (1 mL). El conjunto se calienta en un aparato de microondas durante 70 min a 140°C (potencia 100 W). Después de volver a temperatura ambiente, el medio de reacción se evapora a sequedad y se utiliza tal cual para la etapa siguiente.

- 20 **RMN<sup>1</sup>H**:  $\delta$  : (400 MHz; dmsó-d<sub>6</sub>; 353K): 7.6-6.8 (m, 9H, arilos+1H pirrol); 6.05 (sl, 1H, pirrol); 5.0-4.0 (m, 3H, C<sub>terciario</sub> THIQ + 2C<sub>secundario</sub> THIQ); 2.68 (m, 2H C<sub>secundario</sub> THIQ); 2.2-1.8 (m, 11H, NME<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>N + CH<sub>3</sub>pirrol)

IR:  $\nu$  : >C=O 1626 cm<sup>-1</sup> amida;  $\nu$  : >C=O-O 1573 cm<sup>-1</sup>

**Etapa C: N-[4-(Benciloxi)fenil]-1-(2-[[3S)-3-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidro isoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida**

- 25 A una suspensión de 475 mg (1,1 mmol) del carboxilato de litio obtenido en la Etapa B en 10 mL de diclorometano, se añaden 0,3 mL (3.4 mmol) de cloruro de oxalilo y una gota de DMF. Después de 3 h de agitación, el medio de reacción se concentra a sequedad y se recoge en diclorometano (10 ml). Esta solución se vierte a continuación sobre una solución de diclorometano (10 mL) que contiene el compuesto de la Preparación 1" (470 mg; 1,7 mmol) y piridina (0,15 mL; 1,7 mmol). Después de la adición, el medio de reacción se calienta a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar, se vierte sobre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, a continuación se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/ metanol) para proporcionar el producto esperado en la forma de una espuma.

- 35 **RMN<sup>1</sup>H**:  $\delta$  (400 MHz; dmsó-d<sub>6</sub>; 350K): 7.6-6.3 (m, 23H, H aromáticos); 5.5 (sl, 1H, H pirrol) ; 5.05 (s, 2H, H bencilicos); 4.0-5.0 (m, 3H, H THIQ); 2.9-2.5 (m, 2H, H THIQ); 2.3-1.6 (m, 8H, NME<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>N); 1.85 (sl, 3H, CH<sub>3</sub>pirrol)

IR:  $\nu$  : >C=O : 1623 cm<sup>-1</sup> amida

**Etapa D : 1-(2-[[3S)-3-[(Dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il] carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida**

- 40 A una solución del producto resultante de la Etapa C (510 mg; 0,75 mmol) en etanol (8 mL) se añade ciclohexeno (0.5 mL) y Pd/C al 10% de Pd (100 mg). El medio de reacción se calienta a 80°C una noche. Después de enfriar y de filtrar sobre Whatman®, el filtrado se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/ metanol) para proporcionar el producto esperado en la forma de una espuma incolora.

**RMN<sup>1</sup>H** :  $\delta$  ( 400 MHz ; dmsó-d<sub>6</sub>; 350K): 9.5 (sl , 1H, OH); 7.55-6.3 (m, 14H, H aromáticos + H pirrol); 6.9 (d, 2H, H aromáticos); 6.67 (d, 2H, H aromáticos); 5.50 (s, 1H, H pirrol); 4.80 (m, 1H, H THIQ); 4.15 (m, 2H, H THIQ); 2.80 (m, 2H, H THIQ); 2.3-1.6 (m, 11H, NME<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>N + CH<sub>3</sub>pirrol) .

IR:  $\nu$  : OH (H<sub>2</sub>O) y OH (fenol): 3500-2200 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  : >C=O : 1. 630 cm<sup>-1</sup> amida

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

%C=76.75.62; %H=6.21:5.83; %N=9.58:9.68

**Ejemplo 9:** 1-(2-[[3S]-3-[(Dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N,N-bis(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

5 El compuesto se obtiene según las Etapas A-C del procedimiento del Ejemplo 8 utilizando la 4-metoxi-N-(4-metoxifenil)anilina en la Etapa C.

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

%C=74.5:73.91; %H=6.41:6.06; %N=8.91:8.9

**Ejemplo 10.** 1-(2-[[3S]-3-[(Dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N-(1H-indol-5-il)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

10 El compuesto se obtiene según las Etapas A-C del procedimiento del Ejemplo 8 utilizando el compuesto de la Preparación 3" en la Etapa C. El grupo 1H-indol-5-ilo se desprotege a continuación mediante potasa metanólica según el protocolo de la Etapa B del Ejemplo 48.

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

%C=77.08:76.34; %H=6.14:5.76; %N=11.52:11.3

15 **Ejemplo 11.** 1-(2-[[3S]-3-[(Dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N-(1H-indol-6-il)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto se obtiene según las Etapas A-C del procedimiento del Ejemplo 8 utilizando el compuesto de la Preparación 4" en la Etapa C. El grupo 1H-indol-5-ilo se desprotege a continuación mediante potasa metanólica según el protocolo de la Etapa B del Ejemplo 48.

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

%C=77.08:76.59; %H=6.14:5.63; %N=11.52:11.01

**Ejemplo 12.** 1-[2-[[3S]-3-[(Dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-(trifluorometil)fenil]-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

25 **Etapa A:** N-(4-[[ter-Butil(dímetil)silil]oxi]fenil)-1-[2-[[3S]-3-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-(trifluorometil)fenil]-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza según las Etapas A-C del procedimiento del Ejemplo 8 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 3 y en la Etapa C el compuesto de la Preparación 25".

**Etapa B:** 1-[2-[[3S]-3-[(Dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-(trifluorometil)fenil]-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

30 A una solución de 2,3 mmol del compuesto obtenido en la Etapa A en 4 mL de metanol, se añade 0.646 g (11.5 mmol) de hidróxido de potasio solubilizado en 8 mL de metanol. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 30 min. El medio de reacción se diluye a continuación en diclorometano y se lava sucesivamente con una solución HCl 1N, una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y una solución de NaCl saturada hasta alcanzar un pH neutro. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto bruto así obtenido se purifica en gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol) para conducir al producto del título.

35

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

%C=69.93:69.34; %H=5.4:5.09; %N=8.58:8.09

40 **Ejemplo 13.** 1-(5-Cloro-2-[[3S]-3-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 4.

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

%C=71.78:69.85; %H=5.7:5.39; %N=9.05:8.54

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>37</sub>H<sub>35</sub><sup>35</sup>CIN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 619.2476

5 [M+H]<sup>+</sup> medido: 619.2458

**Ejemplo 14.** 1-(2-[[[(3S)-3-[(Dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-5-fluorofenil]-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 5.

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

%C=73.74:72.75; %H=5.85:5.73; %N=9.3:9

**Ejemplo 15.** 1-(5-Hidroxi-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

15 El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 7 utilizando la (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 2'.

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

%C=68.97:68.74; %H=5.79:5.65; %N=8.25:8.16; %Cl=5.22:4.74

**Ejemplo 16.** 1-(4,5-Dibromo-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

20 El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 6 y la (3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 3'.

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

%C=60.24:59.6; %H=4.93:4.56; %N=8.78:8.31; %Br=20.04:19.65

25 **Ejemplo 17.** 1-(5-Hidroxi-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 7 utilizando en la Etapa A la (3S)-3-[(4-metil-1-piperazin)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 3'.

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

30 %C=65.93:66.7; %H=5.95:5.61; %N=9.61:9.72; %Cl=9.73:7.55

**Ejemplo 18.** 1-(3-Cloro-2-[[[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-fenil]-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 7.

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

%C=71.78:70.82; %H=5.7:5.31; %N=9.05:8.89

**Ejemplo 19.** N-(4-Hidroxifenil)-5-metil-1-[2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-4-(trifluorometoxi)fenil]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 8 y la (3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 3'.

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

5 %C=68.04:67.57; %H=5.57:5.48; %N=9.68:9.73

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

10 El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 9 y la (3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 3'.

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

%C=71.09:70.09; %H=5.82:5.28; %N=10.36:10.24

**Ejemplo 21.** 1-(5-fluoro-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

15 El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 5 y la (3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 3'.

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

%C=73.04:72.28; %H=6.13:5.73; %N=10.65:10.52

20 **Ejemplo 22.** 1-(5-Bromo-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 10 y la (3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 3'.

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

%C=66.85:66.38; %H=5.61:5.41; %N=9.74:9.73; %Br=11.12:11.09

**Ejemplo 23.** 1-(2-[(3S)-3-[(Dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

30 **Etapa A:** 5-[(4-[(ter-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil){[1-(2-[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-5-metil-1H-pirrol-3-il]carbonil}amino]-1H-indol-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto del título se sintetiza según las Etapas A-C del procedimiento del Ejemplo 8 reemplazando el compuesto de la Preparación 1" por el compuesto de la Preparación 5".

35 **Etapa B:** 1-(2-[(3S)-3-[(Dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

El producto de la Etapa A se desprotege según el protocolo de la Etapa B del Ejemplo 48.

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

%C=75.1:72.56; %H=5.98:5.42; %N=11.23:10.71

**Masa de alta resolución (ESI+):**

40 Fórmula bruta: C<sub>39</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 624.2975

[M+H]<sup>+</sup> medido: 624.2994

**Ejemplo 24.** *N*-(4-Hidroxifenil)-5-metil-1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5 El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 11 y la (3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 3'.

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>41</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 684.3186

10 [M+H]<sup>+</sup> medido: 684.3163

Los compuestos de los Ejemplos 25 a 27 se obtienen según el procedimiento del Ejemplo 13 utilizando el derivado de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y la amina NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> adecuada.

**Ejemplo 25.** 1-(4-Cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

%C=71.26:69.72; %H=5.98:5.35; %N=10.39:10.09

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>40</sub>H<sub>40</sub><sup>35</sup>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 674.2898

20 [M+H]<sup>+</sup> medido: 674.2873

**Ejemplo 26.** 1-(5-Cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

%C=71.26:70.06; %H=5.98:5.19 ; %N=10.39:10.05; %Cl=5.26:5.49

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

Fórmula bruta: C<sub>40</sub>H<sub>40</sub><sup>35</sup>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 674.2898

[M+H]<sup>+</sup> medido: 674.2878

30 **Ejemplo 27.** Clorhidrato de *N*-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-5-metil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

%C=64.48:65.67; %H=5.41:5.4; %N=9.4:9.45; %Cl=14.27:11.82

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>40</sub>H<sub>39</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

35 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 708.2508

[M+H]<sup>+</sup> medido: 708.2509

**Ejemplo 28.** 1-(5-Cloro-4-fluoro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

5 El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 12 y la (3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 3'.

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

%C=69.4:68.27; %H=5.68:5.08; %N=10.12:9.81

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>40</sub>H<sub>39</sub><sup>35</sup> ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

10 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 692.2804

[M+H]<sup>+</sup> medido: 692.2818

**Ejemplo 29.** 1-(4-Bromo-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

15 El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 13 y la (3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 3'.

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

%C=66.85:64.98; %H=5.61:5.2; %N=9.74:9.38

**Masa de alta resolución (ESI+):**

20 Fórmula bruta: C<sub>40</sub>H<sub>40</sub><sup>79</sup> BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 718.2393

[M+H]<sup>+</sup> medido: 718.2380

**Ejemplo 30.** N,N-bis(4-Clorofenil)-1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

25 El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 14 y la (3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 3', así como la amina NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> adecuada.

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>44</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

30 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 772.2457

[M+H]<sup>+</sup> medido: 772.2477

**Ejemplo 31.** N-(4-Clorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

35 **Etapa A:** 1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxilato metilo

Se aplica el procedimiento descrito en la Etapa A del ejemplo 8 utilizando el ácido obtenido en la Preparación 14 y la (3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 3'.

**Etapa B:** N-(4-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-N-(4-clorofenil)-1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida



Se aplica el procedimiento descrito en las Etapas B y C del Ejemplo 8 reemplazando en la Etapa C la 4-benciloxi-*N*-fenil-anilina por la 4-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-*N*-(4-clorofenil)anilina.

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

- 5 A una suspensión de 250 mg (0,29 mmol) del producto obtenido en la Etapa B en 1,5 mL de THF, se añaden 0,32 mL de solución molar de fluoruro de tetrabutilamonio (0,32 mmol). Después de 2h de agitación, el medio de reacción se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol) para proporcionar el producto esperado en la forma de una espuma.

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

- 10 %C=70.06:69.54; %H=5.34:4.93; %N=9.28:9.29

Los compuestos de los Ejemplos 32 a 36 se obtienen según el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando la amina  $\text{NHR}_3\text{R}_4$  adecuada.

**Ejemplo 32.** *N*-(4-Hidroxifenil)-*N*-(4-metilfenil)-1-(6-[[3*S*]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-indol-3-carboxamida

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

%C=73.65:73.41; %H=5.91:5.47; %N=9.54:9.58

**Ejemplo 33.** *N*-Butil-*N*-(4-hidroxifenil)-1-(6-[[3*S*]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-indol-3-carboxamida

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

- 20 %C=72.08:71; %H=6.48:6.06; %N=10.01:10.02

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta:  $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_5$

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 700.3499

[M+H]<sup>+</sup> medido: 700.3495

- 25 **Ejemplo 34.** *N*-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-1-(6-[[3*S*]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida

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

%C=71.63:69.22; %H=5.46:4.77; %N=9.49:9.36

**Masa de alta resolución (ESI+):**

- 30 Fórmula bruta:  $\text{C}_{44}\text{H}_{40}\text{FN}_5\text{O}_5$

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 738.3092

[M+H]<sup>+</sup> medido: 738.3083

**Ejemplo 35.** *N*-(4-Fluorofenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-(6-[[3*S*]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-indol-3-carboxamida

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

%C=71.63:69.88; %H=5.46:4.72; %N=9.49:9.5

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta:  $\text{C}_{44}\text{H}_{40}\text{FN}_5\text{O}_5$

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 738.3092

[M+H]<sup>+</sup> medido: 738.3086

**Ejemplo 36.** *N*-(4-Clorofenil)-1-(6-[[*(3S)*-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(2-feniletíl)-1*H*-indol-3-carboxamida

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

%C=72.1:71.1; %H=5.79:5.25; %N=9.14:9.34

**Ejemplo 37.** *N*-(4-Hidroxifenil)-*N*-(1*H*-indol-5-il)-1-(6-[[*(3S)*-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-indol-3-carboxamida

10 **Etapas A:** 5-[(4-[[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi]fenil) [[1-(6-[[*(3S)*-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-indol-3-il]carbonil]amino]-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo

El compuesto del título se sintetiza según las Etapas A-B del procedimiento del Ejemplo 31 reemplazando el compuesto de la Preparación 6" por el compuesto de la Preparación 5".

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

20 A una solución de 0,49 mmol del producto obtenido en la Etapa A en 5 mL de metanol, se añaden 135 mg (2,5 mmol) de KOH. Después de 3 h de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra, se trata con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/ metanol) para dar el producto esperado en la forma de una espuma.

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

%C=72.81:72.42; %H=5.58:5.34; %N=11.07:10.84

25 **Ejemplo 38.** 1-(5-Bromo-2-[[*(3S)*-3-[(3*aR*,6*aS*)-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 13 y la (*3S*)-3-[(3*aR*,6*aS*)-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 4'.

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

30 %C=69.13:67.94; %H=5.66:5.25; %N=7.68:7.46; 15 %Br=10.95:10.49

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>42</sub>H<sub>41</sub><sup>79</sup>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 729.2440

[M+H]<sup>+</sup> medido: 729.2454

35 Los compuestos de los Ejemplos 39 a 41 se obtienen según el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando la amina NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> adecuada.

**Ejemplo 39.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-1-(6-[[*(3S)*-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(3-fenoxifenil)-1*H*-indol-3-carboxamida

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

40 %C=73.97:71.81; %H=5.59:5.26; %N=8.63:8.1

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>50</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 812.3448

[M+H]<sup>+</sup> medido: 812.3431

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

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

%C=73.88:72.92; %H=6.06:5.64; %N=9.36:9.38

**Ejemplo 41.** *N,N*-bis(4-hidroxifenil)-1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=71.82:70.67; %H=5.62:5.33; %N=9.52:8.97

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>44</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 736.3135

15 [M+H]<sup>+</sup> medido: 736.3138

**Ejemplo 42.** 1-(5-Bromo-2- [[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-*N*-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

20 El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 10 y la (3S)-3- (4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 2'.

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

%C=66.38:65.51; %H=5.28:4.91; %N=7.94:7.95; %Br=11.32:10.2

Los compuestos de los Ejemplos 43 a 45 se obtienen según el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando la amina NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> adecuada.

25 **Ejemplo 43.** *N*-(1-Benzotiofen-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=71.21:66.87; %H=5.33:4.87; %N=9.03:8.3; S=4.13:5.03

**Masa de alta resolución (ESI+):**

30 Fórmula bruta: C<sub>46</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 776.2907

[M+H]<sup>+</sup> medido: 776.2922

**Ejemplo 44.** *N*-(1-Benzofuran-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-1-(6- [[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=72.71:70.11; %H=5.44:5.08; %N=9.22:8.78

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>46</sub>H<sub>41</sub> N<sub>5</sub> O<sub>6</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 760.3135

[M+H]<sup>+</sup> medido: 760.3135

- 5 **Ejemplo 45.** *N*-(4-Hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(6-[[*(3S)*-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-indol-3-carboxamida

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

%C=73.04:70.78; %H=5.74:5.26; %N=10.87:10.28

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>47</sub>H<sub>44</sub> N<sub>6</sub> O<sub>5</sub>

- 10 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 773.3451

[M+H]<sup>+</sup> medido: 773.3459

- Ejemplo 46.** 1-(5-Bromo-2-[[*(3S)*-3-[(4-metilpiperazin-1-il) metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1*H*-indol- 5-il)-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

- 15 El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 10, la (*3S*)-3-[(4-metil-1- piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 3' y el compuesto de la Preparación 5".

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

%C=66.58:64.54; %H=5.45:4.96; %N=11.09:10.48; %Br=10.55:10.02

**Masa de alta resolución (ESI+):**

- 20 Fórmula bruta: C<sub>42</sub>H<sub>41</sub><sup>79</sup>BrN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 757.2502

[M+H]<sup>+</sup> medido: 757.2480

- Ejemplo 47.** *N*-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-5-il)-*N*-(4- hidroxifenil)-1-(6-[[*(3S)*-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-indol-3-carboxamida

- 25 El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando la amina NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> adecuada.

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

%C=72.61:70.73; %H=5.83:5.16; %N=11.05:10.51

**Masa de alta resolución (ESI+):**

- 30 Fórmula bruta: C<sub>46</sub>H<sub>44</sub> N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 761.3451

[M+H]<sup>+</sup> medido: 761.3418

- Ejemplo 48.** 1-(5-bromo-2-[[*(3S)*-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1*H*- indol-5-il)-1*H*-indol-3-carboxamida

- 35 **Etapa A:** 5-[[[1-(5-Bromo-2-[[*(3S)*-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1*H*-indol-3-il]carbonil} (4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)amino]-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo

El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 37 utilizando el ácido obtenido en la Preparación 15.

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

- 5 A una solución de 495 mg (0,49 mmol) del producto obtenido en la Etapa A en 5 mL de metanol, se añaden 135 mg (2.5 mmol) de KOH. Después de 3 h de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra, se trata con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así  
10 obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/ metanol) para proporcionar el producto esperado en la forma de una espuma.

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

%C=68.09:66.77; %H=5.21:4.73; %N=10.59:10.29; %Br=10.07:9.76

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>45</sub>H<sub>41</sub><sup>79</sup>BrN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

- 15 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 793.2502

[M+H]<sup>+</sup> medido: 793.2539

- 20 Salvo mención contraria, los compuestos de los Ejemplos siguientes se sintetizan según el procedimiento del Ejemplo 31 utilizando en la Etapa A: (i) el ácido apropiado obtenido según una de las Preparaciones 1 a 22 y (ii) el derivado de tetrahidroisoquinolina apropiado obtenido según una de las Preparaciones 1' a 12', así como en la Etapa B: (iii) la amina NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> adecuada (una lista no exhaustiva se propone en las Preparaciones 1" a 26"). Los compuestos así obtenidos pueden aislarse en la forma de un clorhidrato utilizando el protocolo de salificación que utiliza el éter metanólico presentado al final de la Etapa C del Ejemplo 1.

- 25 **Ejemplo 49.** N-(4-Hidroxifenil)-N-(4-metoxifenil)-1-(6-[[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=72.08:71.86; %H=5.78:5.49; %N=9.34:9.31

**Ejemplo 50.** 1-(5-Bromo-2-[[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

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

%C=65.22:65.4; %H=5.34:4.89; %N=9.51:9.53; %Br=10.85:10.86

**Ejemplo 51.** N-(4-Hidroxifenil)-1-(6-[[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol-3-carboxamida

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

- 35 %C=67.24:67.28; %H=5.02:4.73; %N=8.71:8.78

**Ejemplo 52.** N-(3-Fluoro-4-metilfenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-(6-[[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=71.89:71.45; %H=5.63:5.15; %N=9.31:9.34

- 40 **Ejemplo 53.** 1-(5-Bromo-2-[[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-(4-metilfenil)-1H-pirrol-3-carboxamida

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

%C=67.21:67.28; %H=5.78:5.62; %N=9.56:9.49; %Br=10.91:10.87

**Ejemplo 54.** 1-(5-Bromo-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N,N-bis(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-carboxamida

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

5 %C=67.01:66.03; %H=5.23:5.23; %N=9.09:8.74

**Ejemplo 55.** N-(1H-Indol-5-il)-N-(4-metilfenil)-1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

%C=74.58:73.82; %H=5.86:5.69; %N=11.1:10.87

10 **Ejemplo 56.** N-(3,4-Difluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

%C=69.92:69.53; %H=5.2:4.98; %N=9.27:9.07

15 **Ejemplo 57.** 1-(5-Bromo-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(4-metilfenil)-1H-indol-3-carboxamida

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

%C=68.75:68.42; %H=5.51:5.88; %N=9.11:8.83; %Br=10.39:10.16

**Ejemplo 58.** Clorhidrato de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=65.35:66.91; %H=4.99:4.83; %N=8.66:8.8; %Cl=8.77:7.03; %Cl=4.38:2.37

**Ejemplo 59.** 1-(5-Bromo-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-clorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-carboxamida

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

25 %H=4.98:5.64; %N=8.87:8.4; %C=65.45:65.99

**Ejemplo 60.** 4-[[[(4-metilfenil){[1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-il] carbonil]amino]fenilo] acetato

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

%C=72.76:71.25; %H=5.85:5.71; %N=9.03:8.92

30 *Masa de alta resolución (ESI+):*

Fórmula bruta: C<sub>47</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 776.3448

[M+H]<sup>+</sup> medido: 776.3398

35 **Ejemplo 61.** 1-(5-Bromo-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N,N-bis(4-hidroxifenil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

%C=65.39:63.91; %H=5.49:5.43; %N=9.53:9.12

**Masa de alta resolución (ESI+):**Fórmula bruta: C<sub>40</sub>H<sub>40</sub><sup>79</sup>BrN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> calculado: 734.2342[M+H]<sup>+</sup> medido: 734.2298

- 5 **Ejemplo 62.** 1-(5-bromo-2-[[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-clorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

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

%C=63.79:63.87; %H=5.22:5.13; %N=9.3:9.58

- 10 **Ejemplo 63.** Clorhidrato de N-(3-cloro-4-hidroxifenil)-N-(4-metilfenil)-1-(6-[[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=64.25:64.13; %H=5.27:5.01; %N=8.33:8.18; %Cl=8.43:7.25

- 15 **Ejemplo 64.** Clorhidrato de N-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-(6-[[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=64.94:65.36; %H=5.57:5.2; %N=8.06:7.95; %Cl=8.16:6.8

- 20 **Ejemplo 65.** 1-(5-Cloro-2-[[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-clorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

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

%C=67.79:67.6; %H=5.55:5.52; %N=9.88:9.98

- 25 **Ejemplo 66.** 1-(5-Cloro-2-[[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

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

%C=69.4:68.97; %H=5.68:5.64; %N=10.12:10.08

- 30 **Ejemplo 67.** 1-(5-Cloro-2-[[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N,N-bis(4-hidroxifenil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

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

%C=69.6:69.52; %H=5.84:5.73; %N=10.15:10.31

- 35 **Ejemplo 68.** Clorhidrato de N-(1H-indazol-5-il)-N-(4-metilfenil)-1-(6-[[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=66.5:66.14; %H=5.46:5.3; %N=11.8:11.86; %Cl=8.53:8.06

- Ejemplo 69.** Clorhidrato de 1-(5-bromo-2-[[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=62.73:63.57; %H=5.15:5.04; %N=9.54:9.64; %Cl=8.05:6.7

**Ejemplo 70.** Clorhidrato de 1-(5-bromo-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

%C=61.14:62.23; %H=5.37:5.27; %N=9.95:10.13; %Cl=8.39:7

5 **Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>43</sub>H<sub>43</sub><sup>79</sup>BrN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 771.2658

[M+H]<sup>+</sup> medido: 771.2645

10 **Ejemplo 71.** 1-(5-Bromo-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]fenil]-N-(4-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-carboxamida

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

%C=66.84:66.66; %H=5.09:5.23; %N=9.06:8.81; %Br=10.34:9.95

**Ejemplo 72.** 1-(5-Cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

15 El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 37 utilizando el ácido obtenido en la Preparación 16.

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

%C=72.13:71.39; %H=5.51:5.45; %N=11.22:10.75; %Cl=4.73:5.46

20 **Ejemplo 73.** 1-(5-Cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]fenil]-N,N-bis(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-carboxamida

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

%C=71.11:70.47; %H=5.55:5.45; %N=9.64:9.44

**Ejemplo 74.** 1-(5-Cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N-(4-metilfenil)-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=72.96:72.95; %H=5.84:5.74; %N=9.67:9.57

**Ejemplo 75.** 1-(5-Cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]fenil]-N-(4-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=70.92:70.28; %H=5.4:5.29; %N=9.62:9.44

**Ejemplo 76.** 1-(5-Cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]fenil]-N-(4-clorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-carboxamida

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

%C=69.35:69.01; %H=5.28:5.16; %N=9.4:9.17; %Cl=9.52:9.74

35 **Ejemplo 77.** Clorhidrato de 1-(5-cloro-4-fluoro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*



%C=63.12:63.39; %H=5.42:5.16; %N=10.27:10.04; %Cl=13:12.21; %Cl=8.67:7

**Ejemplo 78.** Clorhidrato de 1-(5-cloro-4-fluoro-2-[[{(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=64.68:64.96; %H=5.19:4.89; %N=9.84:9.63; %Cl=12.45:12.01; %Cl=8.3:6.83

**Ejemplo 79.** 1-(5-Bromo-2-[[{(3S)-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

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

10 %C=64.78:63.92; %H=4.92:4.98; %N=8.99:8.97; %Br=10.26:10.8

**Ejemplo 80.** 1-(5-Bromo-2-[[{(3S)-3-[(4-ciclopentilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

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

%C=68.06:66.99; %H=5.84:5.75; %N=10.35:10.1; %Br=9.84:9.81

15 **Ejemplo 81.** Clorhidrato de N-(3-cloro-4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(6-[[{(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=64.13:64.93; %H=5.15:4.92; %N=9.55:9.57; %Cl=12.08:11; %Cl=8.06:6.45

20 **Ejemplo 82.** Clorhidrato de N-(3-cloro-4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-1-(6-[[{(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=63.78:64.52; %H=5:4.87; %N=9.7:9.72; %Cl=12.28:11.49; %Cl=8.19:6.77

25 **Ejemplo 83.** N,N-bis(4-Hidroxifenil)-5-metil-1-(6-[[{(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

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

%C=70.37:70.32; %H=5.91:5.77; %N=10.01:9.91

**Ejemplo 84.** N-(4-Fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-1-(6-[[{(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

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

%C=70.17:68.82; %H=5.74:5.5; %N=9.98:9.81

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>41</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 702.3092

35 [M+H]<sup>+</sup> medido: 702.3096

**Ejemplo 85.** N-(4-Clorofenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-1-(6-[[{(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

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

%C=68.56:68.13; %H=5.61:5.53; %N=9.75:9.66

**Ejemplo 86.** 1-(5-Cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

5 %C=70.72:70.45; %H=5.79:5.69; %N=11.78:11.56; %Cl=4.97:5.5

**Ejemplo 87.** N-(4-Hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-5-metil-1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

%C=71.45:71.1; %H=5.86:5.86; %N=11.63:11.52

10 **Ejemplo 88.** 5-Cloro-N-(4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

%C=69.64:69.34; %H=5.21:5.21; %N=10.59:10.45

15 **Ejemplo 89.** 1-(5-Cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

%C=71.01:69.93; %H=5.96:5.84; %N=11.56:11.2

*Masa de alta resolución (ESI+):*

Fórmula bruta: C<sub>43</sub>H<sub>43</sub><sup>35</sup>CIN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

20 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 727.3163

[M+H]<sup>+</sup> medido: 727.3126

**Ejemplo 90.** N-(4-Hidroxifenil)-5-metil-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

25 %C=71.72:69.98; %H=6.02:6.02; %N=11.41:11.05

*Masa de alta resolución (ESI+):*

Fórmula bruta: C<sub>44</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 737.3451

[M+H]<sup>+</sup> medido: 727.3444

30 **Ejemplo 91.** 1-(5-Cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-(4-metilfenil)-1H-pirrol-3-carboxamida

*Microanálisis elemental: (% teórico: medido)*

%C=71.55:71.06; %H=6.15:6.08; %N=10.18:10.02

35 **Ejemplo 92.** 1-(3,5-Dicloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 17, la (3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 3' y el compuesto de la Preparación 5".

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

%C=67.47:67.28; %H=5.39:5.84; %N=11.24:10.07; %Cl=9.48:9.21

**Ejemplo 93.** 1-(5-Cloro-2-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=72.38:71.93; %H=5.68:5.94; %N=11.01:10.28

**Ejemplo 94.** Clorhidrato de 1-(6-[[[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

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

10 %C=68.56:68.21; %H=5.61:5.43; %N=9.75:9.56; %Cl=4.94:5.41; %Cl=4.94:5.17

**Ejemplo 95.** Clorhidrato de 1-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-5-metil-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

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

%C=67.79:67.07; %H=5.55:5.34; %N=9.88:9.58; %Cl=10.01:10.09; %Cl=5:5.41

15 **Ejemplo 96.** N-(4-Hidroxifenil)-5-metil-N-(4-metilfenil)-1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

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

%C=72.29:72.01; %H=6.21:6.05; %N=10.04:9.95

20 **Ejemplo 97.** Clorhidrato de N-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=65.35:65.8; %H=5.25:5.15; %N=9.73:9.57; %Cl=8.21:6.82

25 **Ejemplo 98.** Bisclohidrato de N-(4-metilfenil)-1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(piperidin-4-il)-1H-indol-3-carboxamida

**Etapas A:** 4-[[[(4-Metilfenil)]{1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-il]carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto del título se sintetiza según las Etapas A-B del procedimiento del Ejemplo 31 utilizando el ácido obtenido en la Preparación 14 y el compuesto de la Preparación 19".

30 **Etapas B:** Bisclohidrato de N-(4-metilfenil)-1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(piperidin-4-il)-1H-indol-3-carboxamida

35 A una solución de producto de partida (615 mg; 0.74 mmol) en cloruro de metileno (7 mL) se añade ácido trifluoroacético (0,5 mL; 6 mmol). Después de 17h de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte sobre una mezcla constituida por una solución acuosa de bicarbonato de sodio y diclorometano. La fase acuosa se extrae con diclorometano, a continuación se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para dar la base libre en la forma de un polvo blanco. Este compuesto se pone en solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trata a temperatura ambiente con una solución de HCl 1M en éter (2 mL; 2 mmol). La solución se lleva a sequedad y el residuo se liofiliza.

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

40 %C=63.35:63.51; %H=6.16:6.04; %N=10.07:10.14; %Cl=12.75:11.53; %Cl=12.75:11.92

**Ejemplo 99.** N-(1-Etil-1H-indol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-1-(6-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

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

%C=73.26:72.93; %H=5.89:5.74; %N=10.68:10.69

**Ejemplo 100.** *N*-(4-Hidroxifenil)-1-(6-[[3*S*]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[1-(propan-2-il)-1*H*-indol-5-il]-1*H*-indol-3-carboxamida

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

%C=73.48:74.43; %H=6.04:5.81; %N=10.49:10.71

**Ejemplo 101.** 1-(5-Bromo-2-[[3*S*]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1*H*-indol-5-il)-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

10 %C=65.37:65.39; %H=5.09:4.89; %N=10.89:10.67; %Br=10.35:10.47

**Ejemplo 102.** 1-(5-Bromo-2-[[3*S*]-3-[(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1*H*-indol-5-il)-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

%C=67.75:67.81; %H=5.69:5.63; %N=10.53:10.32; %Br=10.02:9.89

15 **Ejemplo 103.** Clorhidrato de *N*-(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-1-(6-[[3*S*]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

%C=64.74:63.93; %H=5.81:6.29; %N=10.53:8.92; %Cl=8.89:10.68; %Cl=-8.89:10.58

20 **Ejemplo 104.** 1-(5-Bromo-2-[[3*S*]-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1*H*-indol-5-il)-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

%C=67.58:67.45; %H=5.26:5.09; %N=9.61:9.36; %Br=10.97:10.84

25 **Ejemplo 105.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(6-[[3*S*]-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

%H=5.69:5.51; %N=9.41:9.2; %Cl=4.76:5.06; %Cl=4.76:4.8; %C=69.39:69.24

**Ejemplo 106.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-*N*-(4-metilfenil)-1-(6-[[3*S*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

%C=68.28:67.63; %H=5.73:5.65; %N=7.77:7.53; %Cl=4.92:4.81

**Ejemplo 107.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-1-(6-[[3*S*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

35 %C=71.73:71.34; %H=6.16:6.15; %N=7.97:7.87; %Cl=5.04:4.73

**Ejemplo 108.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-1-(6-[[3*S*]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

%C=67.93:68.17; %H=5.56:5.43; %N=7.92:8.09; %Cl=5.01:4.77

**Ejemplo 109.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(6-((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

5 %C=67.93:66.48; %H=5.57:5.52; %N=9.21:9.24; %Cl=4.66:5.67

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula bruta: C<sub>43</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 724.3135

[M+H]<sup>+</sup> medido: 724.3073

10 **Ejemplo 110.** Clorhidrato de *N*-(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-1-(6-((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

%C=67.69:67.78; %H=6.07:6.04; %N=8.97:9.39; %Cl=9.08:7.96; %C1=9.08:8.09

15 **Ejemplo 111.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-1-(6-((3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

%C=67.23:66.34; %H=6.11:6.01; %N=8.71:8.72; %Cl=5.51:5.67

20 **Ejemplo 112.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-1-(6-((3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

%C=68.37:68.91; %H=5.88:5.34; %N=9.72:9.78; %Cl=4.92:5.24

**Ejemplo 113.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-1-(6-((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-3-carboxamida

25 El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 19 y la (3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 2'.

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

%C=69.11:68.82; %H=5.8:5.8; %N=7.5:7.45; %Cl=4.74:4.46

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

Fórmula bruta: C<sub>43</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 711.3183

[M+H]<sup>+</sup> medido: 711.3140

35 **Ejemplo 114.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-*N*-(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-1-(6-((3*R*)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

%C=69.17:68.95; %H=5.51:5.33; %N=8.27:8.05; %Cl=5.24:5.23

**Ejemplo 115.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1-(6-[[*(3R)*-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

%C=69.17:69.32; %H=5.51:5.27; %N=8.27:8.48; %Cl=5.24:5.18

5 **Ejemplo 116.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-1-(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)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

%C=68.25:67.87; %H=5.73:5.42; %N=9.04:8.8; %Cl=4.58:4.81

10 **Ejemplo 117.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

%C=71.46:70.88; %H=6.13:5.89; %N=9.26:9.12; %Cl=4.69:4.37

**Ejemplo 118.** *N*-(4-Hidroxifenil)-5-metil-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(5-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15 El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 20 y la (3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 2' y la amina NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> adecuada.

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

%C=73.21:72.64; %H=6.6:6.03; %N=9.7:9.57

20 **Ejemplo 119.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(5-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1-benzofuran-6-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 21, la (3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 2' y la amina NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> adecuada.

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

%C=69.88:69.87; %H=5.6:5.29; %N=9.26:9.18; %Cl=4.69:4.44

**Ejemplo 120.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-1-(6-[[*(3S)*-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

30 %C=68.28:67.77; %H=5.73:5.59; %N=7.77:7.69; %Cl=4.92:5

**Ejemplo 121.** 1-[2-[[*(3S)*-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil]-*N,N*-dibutil-1*H*-indazol-3-carboxamida

El compuesto de la Preparación 6d se trata según el modo de operación descrito en el Ejemplo 126.

**LC/MS** (C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>) 538 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.33 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 538.3177

[M+H]<sup>+</sup> medido: 538.3169

**Ejemplo 122.** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida

5 El compuesto de la Preparación 6e se trata según el modo de operación descrito en el Ejemplo 126, y el producto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano a una mezcla 94:6 de diclorometano/ metanol.

**LC/MS** (C<sub>37</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>) 578 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1.15 (Método B)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>37</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 578.2551

10 [M+H]<sup>+</sup> medido: 578.2548

**Ejemplo 123.** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N,N-difenil-1H-indol-3-carboxamida

El modo de operación es el mismo que en las Etapas A y C del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto resultante de la Preparación 3d por el compuesto resultante de la Preparación 3f.

15 **LC/MS** (C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) 577 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.24 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 577,2598

[M+H]<sup>+</sup> medido: 577,2600

20 **Ejemplo 124.** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-6-(benciloxi)-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida

El compuesto de la Preparación 6c se trata según el modo de operación tal como se describe en el Ejemplo 126, a continuación se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano a una mezcla metanol (5%)/diclorometano.

25 **LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>) 684 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.45 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 684.2969

[M+H]<sup>+</sup> medido: 684.2982

30 **Ejemplo 125.** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-6-hidroxi-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida

35 El compuesto obtenido en el Ejemplo 124 (30 mg, 0,04 mmol) se disuelve en diclorometano (5 ml), enfriado hasta -78°C bajo nitrógeno, y se trata con tricloruro de boro (1M, 0,02 ml, 0,2 mmol). Se deja que la mezcla de reacción se recaliente hasta la temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactiva con metanol, se neutraliza con trietilamina y se concentra. El residuo se extrae con acetato de etilo y se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El material bruto se purifica por cromatografía en diclorometano, una mezcla 95:5 diclorometano/metanol y a continuación una mezcla 94:6 diclorometano/metanol.

**LC/MS** (C<sub>37</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>) 594 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.15 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>37</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 594.2500

[M+H]<sup>+</sup> medido: 594.2526

**Ejemplo 126.** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-6-metoxi-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida

5 **Etapa A:** N-[(3S)-2-{2-[3-(difenilcarbamoil)-6-metoxi-1H-indazol-1-il]benzoil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de ter-butilo

10 El compuesto de la Preparación 6g (39 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (8 ml) y N,N-dimetilformamida (1 gota) se enfría hasta 0°C bajo nitrógeno, a continuación se añade cloruro de oxalilo 2M (14 µl, 0,17 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 1 hora, antes de concentrarla en vacío. Se enfría hasta 0°C bajo nitrógeno, N-Boc-aminometil THIQ (44,2 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (60 µL, 0,4 mmol) disueltos en diclorometano (5 ml), se añade gota a gota cloruro de ácido en diclorometano y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente toda una noche. La mezcla de reacción se reparte según su solubilidad entre diclorometano y agua, y las fases orgánicas se separan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano a una mezcla 1:1 iso-hexano/acetato de etilo para conducir a una goma.

15 **LC/MS** (C<sub>43</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 608 [M-Boc]<sup>+</sup>; RT 2.78 (Método A)

**Etapa B:** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-6-metoxi-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida

20 Se agita a temperatura ambiente, durante 1 hora, una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (58 mg, 0,08 mmol) en HCl 4M en dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se neutraliza con NaOH 2M y el producto se extrae en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto se purifica por carga en una columna SCX, barriendo con metanol y eluyendo con una mezcla 1:1 metanol/amoniaco metanólico 7N. Se lleva a cabo una purificación final por HPLC preparativa.

**LC/MS** (C<sub>38</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>) 608 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.27 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>38</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 608.2656

[M+H]<sup>+</sup> medido: 608.2650

30 **Ejemplo 127.** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-6-hidroxi-N,N-difenil-1H-indol-3-carboxamida

**Etapa A:** N-[(3S)-2-{2-[6-(benciloxi)-3-(difenilcarbamoil)-1H-indol-1-il]benzoil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de ter-butilo

35 Se enfría hasta 0°C el compuesto obtenido en la Preparación 3b (238 mg, 0,44 mmol) en diclorometano (8 ml) y una gota de N,N-dimetilformamida, y se añade a continuación cloruro de oxalilo (0,07 ml, 0,44 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora y se concentra en vacío. Se añade este material en forma de una suspensión/solución en diclorometano (5 ml) a una solución de N-[(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]carbamato (232 mg, 0,88 mmol) resultante de la Preparación 1' y trietilamina (0,31 ml, 2,2 mmol) en 5 ml de diclorometano, se enfría el conjunto hasta 0°C y se agita la mezcla de reacción durante aproximadamente 16 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se extrae en acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano a una mezcla 1:1 iso-hexano/acetato de etilo para dar un aceite.

40 **LC/MS** (C<sub>50</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 783 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.86 (Método A)

**Etapa B:** 1-{2-[(3S)-3-(aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-6-hidroxi-N,N-difenil-1H-indol-3-carboxamida

45 El producto resultante de la Etapa A (155 mg, 0,20 mmol) se disuelve en diclorometano (8 ml) y se enfría hasta -78°C bajo nitrógeno, se añade a continuación un exceso de solución de tricloruro de boro y se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta la temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactiva por adición de metanol, se neutraliza por adición de trietilamina, se evapora y se reparte según su



solubilidad entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, el solvente se elimina en vacío y el producto bruto se purifica en primer lugar por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano hasta una mezcla 95:5 diclorometano/metanol, y a continuación por HPLC preparativa para dar el producto en forma de un sólido.

5 **LC/MS** (C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) 593 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1.06 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 593.2547

[M+H]<sup>+</sup> medido: 593.2550

10 **Ejemplo 128.** 2-[(1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-3-(difencilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)oxi]acetato de metilo

**Etapa A:** 2-[(1-{2-[(3S)-3-((ter-Butoxi)carbonil)amino]metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-3-(difencilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)oxi]acetato de etilo

15 El compuesto de la Etapa B del Ejemplo 133 (175 mg, 0,25 mmol) se disuelve en acetona (10 ml), a continuación se añade carbonato de potasio (46 mg, 0,33 mmol) y etil-2-bromoacetato (36 µl, 0,33 mmol) y se calienta la mezcla de reacción a reflujo bajo nitrógeno toda una noche. La mezcla de reacción se concentra, se extrae con acetato de etilo y se lava con agua, y las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El material bruto se purifica por cromatografía según un gradiente que va de isohexano a una mezcla 1:1 isohexano/acetato de etilo para dar una goma.

20 **LC/MS** (C<sub>46</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>) 680.3 [M-Boc]<sup>+</sup>; RT 2.77 (Método A)

**Etapa B:** 2- [(1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-3-(difencilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)oxi]acetato de metilo

25 Se disuelve el compuesto obtenido en la Etapa A (102 mg, 0.13 mmol) en diclorometano (4 ml) y se añade 1 ml de ácido trifluoroacético, y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutraliza con trietilamina, se concentra y el residuo se extrae en acetato de etilo y se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se cargan en una columna SCX, que se barre con metanol y los compuestos se eluyen con una mezcla 3:1 metanol/amoniaco metanólico 7N. Los productos se purifican de nuevo por cromatografía en gel de sílice en diclorometano, hasta en una mezcla 98:2 diclorometano/metanol, luego 96:4 diclorometano/metanol, y 9:1 diclorometano/metanol para conducir al compuesto desprotegido de tipo trans-éster (Ejemplo 128) y al compuesto completamente desprotegido (Ejemplo 129).

**LC/MS** (C<sub>40</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 666 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.26 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>40</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

35 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 666.2711

[M+H]<sup>+</sup> medido: 666.2745

**Ejemplo 129.** Ácido 2-[(1-{2-[(3S)-3-(aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-3-(difencilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)oxi]acético

El compuesto del Ejemplo 129 se aísla como producto secundario a partir de la Etapa B del Ejemplo 128.

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

Fórmula empírica: C<sub>39</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 652.2554

[M+H]<sup>+</sup> medido: 652.2584

**Ejemplo 130. 1-{2-[(3S)-3-(aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-[4-(benciloxi)fenil]-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

5 Se añade ácido trifluoroacético (0,5 mL) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa A de la Preparación 131 (50 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (3 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se diluye con agua, se alcaliniza con una solución acuosa de NaOH 2M, y el producto se extrae en diclorometano. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan y el material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano a una mezcla metanol (5%)/diclorometano para dar el producto en forma de un sólido.

10 **LC/MS** (C<sub>45</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) 683 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,44 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>45</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 683.3017

[M+H]<sup>+</sup> medido: 683.2997

15 **Ejemplo 131. 1-{2-[(3S)-3-(aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

**Etapa A: N-[[{(3S)-2-[2-(3-{[4-(benciloxi)fenil](fenil)carbamoil]-1H-indol-1-il)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil}carbamato de ter-butilo**

20 Se añade trietilamina (0,16 ml, 1,18 mmol), HOBT (100 mg, 0,65 mmol), EDAC (125 mg, 0,65 mmol) y N-[(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]carbamato de *ter*-butilo (186 mg, 0,71 mmol) resultante de la Preparación 1' a una solución del ácido resultante de la Preparación 3d (318 mg, 0,59 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano a una mezcla 1:1 acetato de etilo/iso-hexano para conducir al producto en forma de un sólido.

25 **LC/MS** (C<sub>50</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 783 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,92 (Método A)

**Etapa B: N-[[{(3S)-2-(2-{3-{[4-hidroxifenil](fenil)carbamoil]-1H-indol-1-il)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil}carbamato de ter-butilo**

30 Se añade paladio al 10% sobre carbono catalítico a una solución del material obtenido en la Etapa A (210 mg, 0,268 mmol) en etanol (10 ml), vaciada y barrida con nitrógeno, y se agita la mezcla de reacción por oscilación bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 h, añadiendo durante este tiempo, una cantidad suplementaria de paladio al 10% sobre carbono catalítico. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite, se lava con metanol y se evapora para dar un aceite. El producto se utiliza sin más purificación para la etapa siguiente.

35 **LC/MS** (C<sub>43</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 693 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,68 (Método A)

**Etapa C: 1-{2-[(3S)-3-(aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

40 Se añade ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (200 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (5 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua, se alcaliniza con NaOH 2M y el producto se extrae en diclorometano. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan y el material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano a una mezcla metanol (10%)/diclorometano para dar el producto en forma de un polvo.

45 **LC/MS** (C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) 593 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,12 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 593.2547

[M+H]<sup>+</sup> medido: 593.2545

**Ejemplo 132.** 1-{6-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2H-1,3-benzodioxol-5-il}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida

5 **Etapa A:** N-[[[(3S)-2-{6-[3-(difenilcarbamoil)-1H-indazol-1-il]-2H-1,3-benzodioxol-5-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de ter-butilo

10 Se añade trietilamina (0,26 ml, 1,88 mmol), HOBT (158 mg, 1,03 mmol) y EDAC (197 mg, 1,03 mmol), y el compuesto de la Preparación 1' (247 mg, 0,94 mmol), a una solución del ácido obtenido en la Etapa A de la Preparación 6a (450 mg, 0,94 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante el fin de semana, después de lo cual se añade una cantidad suplementaria de trietilamina (0,13 ml, 0,94 mmol), HOBT (79 mg, 0,52 mmol) y EDAC (99 mg, 0,5 mmol) y se continúa la agitación de la mezcla de reacción toda una noche. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua y con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan y el material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano a una mezcla 1:1 acetato de etilo/iso-hexano para dar el producto en forma de un aceite.

15 **LC/MS** (C<sub>43</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) 622 [M-Boc]<sup>+</sup> observado; RT 2,77 (Método A)

**Etapa B:** 1-{6-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2H-1,3-benzodioxol-5-il}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida

20 Se añade ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (288 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (3 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua y se alcaliniza con NaOH 2M. Las fases orgánicas se extraen en diclorometano, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan y el material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano a una mezcla metanol (5%)/diclorometano.

25 **LC/MS** (C<sub>38</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 622 [M-H]<sup>+</sup> observado; RT 2.27 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>38</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 622.2449

30 [M+H]<sup>+</sup> medido: 622.2457

**Ejemplo 133.** Ácido 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-3-(difenilcarbamoil)-1H-indazol-6-carboxílico

**Etapa A:** N-[[[(3S)-2-{2-[3-(Difenilcarbamoil)-6-hidroxi-1H-indazol-1-il]benzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de ter-butilo

35 El compuesto obtenido en la Preparación 6h se trata según el modo de operación descrito en la Etapa A del Ejemplo 132.

**Etapa B:** N-[[[(3S)-2-{2-[3-(Difenilcarbamoil)-6-(trifluorometanosulfonilo)-1H-indazol-1-il]benzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de ter-butilo

40 El compuesto de la Etapa A (170 mg, 0,25 mmol) se disuelve en diclorometano (10 ml), se enfría hasta 0° C bajo nitrógeno, y se añade a continuación trietilamina (0,28 ml, 2 mmol) y anhídrido trifílico (62 µl, 0,37 mmol), antes de agitar el conjunto a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano a una mezcla 3:2 iso-hexano/acetato de etilo para dar una goma.

45 **LC/MS** (C<sub>43</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>F<sub>3</sub>S) 726.2 [M-Boc]<sup>+</sup> observado; RT 2.87 (Método A)

**Etapa C:** Ácido 1-{2-[(3S)-3-[(ter-butoxi)carbonil]amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-3-(difenilcarbamoil)-1H-indazol-6-carboxílico

- 5 Se añade DPPP (9 mg, 0,022 mmol) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (92 mg, 0,11 mmol) en una mezcla *N,N*-dimetilformamida/agua (9 ml: 3 ml) y se desgasea la mezcla así obtenida con nitrógeno. Se añade acetato de paladio (II) (2,5 mg, 0,011 mmol) y se desgasea. La mezcla de reacción se barre con monóxido de carbono y se añade a continuación trietilamina (30 µl, 0,22 mmol) antes de calentar el conjunto hasta 80 °C, durante 3 horas, bajo una atmósfera de CO. La mezcla de reacción se concentra, el residuo se extrae en acetato de etilo y se lava con HCl diluido. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran y se cargan en una columna PE-AX, barrida con metanol, y el producto se eluye con una mezcla 9:1 diclorometano/ácido fórmico para dar un sólido.

**LC/MS** (C<sub>43</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) 622 [M-Boc]<sup>+</sup> observado; RT 2.67 (Método A)

10 **Etapa D: Ácido 2-[3-(difenilcarbamoil)-6-hidroxi-1H-indazol-1-il]benzoico**

El compuesto de la Etapa C se trata según el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 132.

**LC/MS** (C<sub>38</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 622 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,17 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>38</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

- 15 [M+H]<sup>+</sup> + calculado: 622.2449

[M+H]<sup>+</sup> + medido: 622.2439

**Ejemplo 134. 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-(benciloxi)-5-metoxifenil}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida**

- 20 Se añade trietilamina (0,06 ml, 0,46 mmol), HOBT (39 mg, 0,253 mmol) y EDAC (49 mg, 0,253 mmol), y el compuesto de la Preparación 1' (60 mg, 0,23 mmol), a una solución del ácido obtenido en la Preparación 6i (130 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 7 horas, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua y con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan y el material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano a una mezcla 1:1 acetato de etilo/iso-hexano para dar el producto en forma de un sólido.
- 25

La desprotección que sigue se realiza según la Etapa B del Ejemplo 132.

**LC/MS** (C<sub>45</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 714 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,47 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>45</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

- 30 [M+H]<sup>+</sup> + calculado: 714.3075

[M+H]<sup>+</sup> + medido: 714.3077

**Ejemplo 135. 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-hidroxi-5-metoxifenil}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida**

- 35 Se añade paladio al 10% sobre carbono catalítico a una solución del compuesto del Ejemplo 134 (146 mg, 0,18 mmol) en etanol (5 ml), desgaseada y barrida con nitrógeno. La mezcla de reacción se agita bajo hidrógeno, a temperatura ambiente, toda una noche. La mezcla de reacción se filtra a través de un cartucho de Celite, se lava con metanol y se concentra. El producto se utiliza en la etapa siguiente como se describe en la Etapa B del Ejemplo 132, sin ninguna otra purificación.

**LC/MS** (C<sub>38</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 624 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,23 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>38</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> + calculado: 624.2605

[M+H]<sup>+</sup> + medido: 624.2607

**Ejemplo 136.** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-5-hidroxi-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida

El modo de operación es tal como se describe en la Etapa A del Ejemplo 134 utilizando el compuesto de la Preparación 6j. El producto así obtenido se desprotege según el procedimiento descrito en el Ejemplo 135.

5 **LC/MS** (C<sub>37</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>) 594 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,15 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>37</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 594.2500

[M+H]<sup>+</sup> medido: 594.2482

10 **Ejemplo 137.** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-nitrofenil}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida

El procedimiento es el mismo que el descrito para el Ejemplo 132, reemplazando el compuesto de la Preparación 6a en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 6b.

**LC/MS** (C<sub>37</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) 623 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,25 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>37</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 623.2401

[M+H]<sup>+</sup> medido: 623.2380

20 **Ejemplo 138.** 1-{4-Amino-2-[(3S)-3-(aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida

**Etapa A: N-[[[(3S)-2-{5-Amino-2-[3-(difenilcarbamoil)-1H-indazol-1-il]benzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de ter-butilo**

25 Se añade cinc (327 mg, 5 mmol) y cloruro de amonio (267,5 mg, 5 mmol) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 137 (360 mg, 0,5 mmol) en metanol (10 ml) y se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 10 minutos bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra a través de Celite, se lava con metanol caliente y se concentra. El residuo se extrae con acetato de etilo y se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El material se utiliza sin más purificación.

**LC/MS** (C<sub>42</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) 593.3 [M-Boc]<sup>+</sup>; RT 2.66 (Método A)

30 **Etapa B: 1-{4-Amino-2-[(3S)-3-(aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida**

El compuesto obtenido en la Etapa A se desprotege según el modo de operación de la Etapa B del Ejemplo 132, y se purifica con una columna SCX, eluyendo el compuesto en una mezcla 4:1 metanol/amoniaco metanólico 7N.

35 **LC/MS** (C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>) 593 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,15 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 593.2660

[M+H]<sup>+</sup> medido: 593.2676

40 **Ejemplo 139.** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-5-hidroxifenil}-6-hidroxi-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida

El modo de operación es tal como en el procedimiento de la Preparación 6a, reemplazando el compuesto de la Preparación 5a por el compuesto de la Preparación 5c, y utilizando 2-bromo-4-metoxibenzoato de metilo. Se aplica el modo de operación descrito en la Etapa B de la Preparación 6b y a continuación el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 132. El compuesto se disuelve en diclorometano (3 ml), se enfría hasta 0°C, se añade a continuación tribromuro de boro (1M en diclorometano, 0,4 ml, 0,4 mmol) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo nitrógeno toda una noche. La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C y se inactiva con metanol. El material bruto se purifica por HPLC preparativa.

5

**LC/MS** (C<sub>37</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 610 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,08 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

10 Fórmula empírica: C<sub>37</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 610.2449

[M+H]<sup>+</sup> medido: 610.2458

**Ejemplo 140. 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-(metilamino)fenil}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida**

15 **Etapa A:** N-[[[(3S)-2-{2-[3-(difenilcarbamoil)-1H-indazol-1-il]-5-(metilamino)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato ter-butilo

20 Se añade una solución al 37% de formaldehído de (12,4 µl, 0,09 mmol), a continuación triacetoxiborohidruro (54 mg, 0,255 mmol) y, después de 5 minutos, 2 gotas de ácido acético, al compuesto preparado en la Etapa A del Ejemplo 138 (59 mg, 0,09 mmol) en diclorometano (5 ml), luego se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente toda una noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se reparte según su solubilidad entre diclorometano y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. La mezcla bruta de productos mono- y di-alquilados se purifica por cromatografía en gel de sílice en iso-hexano, hasta en una mezcla 1:1 iso-hexano/acetato de etilo y en una mezcla 3:2 iso-hexano/acetato de etilo.

**Compuesto 1: LC/MS** (C<sub>43</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) 607.3 [M-Boc]<sup>+</sup>; RT 2,7 (Método A)

25 **Compuesto 2: LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) 621.3 [M-Boc]<sup>+</sup>; RT 2,78 (Método A)

**Etapa B: 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-(metilamino)fenil}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida**

El compuesto obtenido en la Etapa A se desprotege según el modo de operación de la Etapa B del Ejemplo 132, y se purifica con una columna SCX, eluyendo el compuesto en amoníaco metanólico 7N.

30 **LC/MS** (C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>) 607 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,23 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 607.2816

[M+H]<sup>+</sup> medido: 607.2788

35 **Ejemplo 141. 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-(dimetilamino)fenil}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida**

El compuesto 2 obtenido en la Etapa A del Ejemplo 140 se desprotege según el modo de operación de la Etapa B del Ejemplo 132, y se purifica con una columna SCX, eluyendo el compuesto en amoníaco metanólico 7N.

40 **LC/MS** (C<sub>39</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>) 621 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,31 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>39</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 621.2973

[M+H]<sup>+</sup> medido: 621.2955

**Ejemplo 142.** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-(bencilamino)fenil}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida

5 El compuesto se prepara según el modo de operación descrito en la Etapa A del Ejemplo 140, utilizando benzaldehído, a continuación se desprotege según el modo de operación de la Etapa B del Ejemplo 132 y se purifica con una columna SCX, eluyendo el compuesto en una mezcla 4: 1 metanol/amoniaco metanólico 7N.

**LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>) 683 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.37 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

10 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 683.3129

[M+H]<sup>+</sup> medido: 683.3127

**Ejemplo 143.** 1-{2-[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

15 **Etapa A:** N-[4-(benciloxi)fenil]-1-{2-[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto de la Preparación 1' por el compuesto de la Preparación 12'.

**LC/MS** (C<sub>47</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) 711 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,44 (Método A)

20 **Etapa B:** 1-{2-[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

25 Se añade paladio al 10% sobre carbono catalítico a una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (200 mg, 0,28 mmol) en etanol (10 ml), que se desgasea con nitrógeno. Se agita la mezcla de reacción bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y se lava con etanol, el solvente se evapora y el material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano a una mezcla metanol (5%)/diclorometano para dar el producto en forma de un sólido.

**LC/MS** (C<sub>40</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) 621 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,09 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>40</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

30 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 621.2860

[M+H]<sup>+</sup> medido: 621.2850

**Ejemplo 144:** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-(2-fenoxiacetamido)fenil}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida

35 **Etapa A:** N-[[[(3S)-2-{2-[3-(Difenilcarbamoil)-1H-indazol-1-il]-5-(2-fenoxiacetamido)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de ter-butilo

40 Se añade DIPEA (40 µl, 0,225 mmol) y a continuación cloruro de 2-fenoxiacetilo (25 µl, 0,18 mmol) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 138 (104 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (5 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente toda una noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra, luego se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano a una mezcla 2: 1 acetato de etilo/iso-hexano para dar el producto en forma de un sólido.

**LC/MS** (C<sub>50</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>) 727.3 [M-Boc]<sup>+</sup>; RT 2,79 (Método A)

**Etapa B: 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-(2-fenoxiacetamido)fenil}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida**

El compuesto obtenido en la Etapa A se desprotege según el modo de operación de la Etapa B del Ejemplo 132, y se purifica con una columna SCX, eluyendo el compuesto en una mezcla 4:1 metanol/amoniaco 7N.

5 **LC/MS** (C<sub>45</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) 727 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,33

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>45</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 727.3027

[M+H]<sup>+</sup> medido: 727.3004

10 **Ejemplo 145.** 1-{2-[(3S)-3-(aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-hidroxi-5-metoxifenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto de la Preparación 3d por el compuesto de la Preparación 3a.

**LC/MS** (C<sub>39</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 639 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,03 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>39</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 639.2602

[M+H]<sup>+</sup> medido: 639.2619

20 **Ejemplo 146.** 1-{2-[(3S)-3-(aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-5-metoxifenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto resultante de la Preparación 3d por el compuesto resultante de la Preparación 3e.

**LC/MS** (C<sub>39</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) 623 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,12 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

25 Fórmula empírica: C<sub>39</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 623.2653

[M+H]<sup>+</sup> medido: 623.2632

**Ejemplo 147. 1-{2-[(3S)-3-(aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-5-metoxifenil}-N,N-difenil-1H-indol-3-carboxamida**

30 El modo de operación es el mismo que en las Etapas A y C del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto resultante de la Preparación 3d por el compuesto resultante de la Preparación 3g, y purificando el producto final por HPLC preparativa.

**LC/MS** (C<sub>39</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) 607 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1.14 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

35 Fórmula empírica: C<sub>39</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 607.2704

[M+H]<sup>+</sup> medido: 607.2687



**Ejemplo 148.** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indazol-3-carboxamida

**Etapa A:** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-[4-(benciloxi)fenil]-N-fenil-1H-indazol-3-carboxamida

- 5 El compuesto obtenido en la Preparación 6f se trata según el modo de operación de la Etapa A del Ejemplo 132, luego se desprotege a continuación según el modo de operación de la Etapa B del Ejemplo 132.

**Etapa B:** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indazol-3-carboxamida

- 10 Se añade paladio al 10% sobre carbono catalítico a una solución del compuesto (43 mg, 0,06 mmol) en metanol (4 ml) y se barre la mezcla de reacción con nitrógeno. La mezcla de reacción se vacía a continuación, se rellena de hidrógeno y se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2,5 horas. Se añade una cantidad suplementaria de paladio al 10% sobre carbono y se sigue agitando la mezcla de reacción durante 3 horas más. La mezcla de reacción se filtra a través de un cartucho de Celite, se lava con metanol y se concentra en vacío para dar un sólido, que se purifica por cromatografía flash en gel de sílice,
- 15 según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (10%) /diclorometano y se purifica de nuevo por SCX. La columna se pre-lava con metanol, antes de cargar el compuesto en diclorometano, a continuación se lava sucesivamente con diclorometano, metanol y una elución con una mezcla 1:4 amoniaco metanólico/metanol.

**LC/MS** ( $C_{37}H_{31}N_5O_3$ ) 594 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,11 (Método A)

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

Fórmula empírica:  $C_{37}H_{31}N_5O_3$

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 594.2500

[M+H]<sup>+</sup> medido: 594.2475

- 25 **Ejemplo 149.** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-[2-(fenilsulfanil)acetamido]fenil}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida

El modo de operación es el mismo que el descrito en el Ejemplo 144, utilizando cloruro de 2-(fenilsulfanil)acetilo en la Etapa A y desprotegiendo el compuesto obtenido según el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 132.

**LC/MS** ( $C_{45}H_{38}N_6O_3S$ ) 743 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,39 (Método A)

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

Fórmula empírica:  $C_{45}H_{38}N_6O_3S$

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 743.2799

[M+H]<sup>+</sup> medido: 743.2772

- 35 **Ejemplo 150.** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-5-metoxifenil}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida

El modo de operación es tal como en el procedimiento de la Preparación 6a, reemplazando el ácido 6-bromo-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxílico por el ácido 2-yodo-4-metoxibenzoico. Se aplica a continuación el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 132.

- 40 El compuesto así obtenido (0,18 g, 0,25 mmol) se disuelve a continuación en diclorometano anhidro (5 ml) bajo nitrógeno y se enfría hasta 0°C, se trata gota a gota con tricloruro de boro (0,09 ml, 1 mmol) y se deja calentar hasta la temperatura ambiente toda una noche. La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C y se trata con tribromuro de boro (0,09 ml, 1 mmol) y 0,18 ml suplementarios después de 4 horas. La mezcla de reacción se inactiva con metanol, se concentra bajo presión reducida, se recoge en acetato de etilo y se lava con agua. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para dar un
- 45 aceite, que se purifica por cromatografía flash según un gradiente que va de diclorometano a una mezcla metanol (10%) /diclorometano.

**LC/MS** (C<sub>38</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>) 608.2 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,25 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>38</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 608.2656

5 [M+H]<sup>+</sup> medido: 608.2639

**Ejemplo 151.** 1-{2-[(3S)-3-[(Dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N,N-difenil-1H-indol-3-carboxamida

**Ejemplo 152.** 1-{4-Amino-2-[(3S)-3-(aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-5-metoxifenil}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida

10 **Etapa A:** N-[(3S)-2-{2-[3-(difenilcarbamoil)-1H-indazol-1-il]-5-hidroxi-4-metoxibenzoil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de ter-butilo

El modo de operación es tal como en el procedimiento de la Preparación 6a, reemplazando el ácido 6-bromo-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxílico por el ácido 5-(benciloxi)-2-bromo-4-metoxibenzoico. Se aplica el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 132.

15 El compuesto así obtenido (367 mg, 0,45 mmol) se disuelve en acetato de etilo (10 ml) y se desgasea, a continuación se añade paladio al 10% sobre carbono catalítico. La mezcla de reacción se desgasea y luego se agita bajo una atmósfera de hidrógeno, a temperatura ambiente, toda una noche. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite, se lava con acetato de etilo y se concentra para dar un sólido, que se utiliza en la etapa siguiente sin más purificación.

20 **LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>) 723.3 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.68 (Método A)

**Etapa B:** N-[(3S)-2-{2-[3-(Difenilcarbamoil)-1H-indazol-1-il]-4-metoxi-5-(trifluorametanosulfonilo)benzoil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de ter-butilo

25 Se añade trietilamina (0,14 ml, 1 mmol) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (236 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (10 ml). Se enfría la mezcla de reacción hasta 0°C bajo nitrógeno, se añade a continuación anhídrido triflico (82,3 µl, 0,49 mmol), antes de agitar el conjunto a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice, según un gradiente que va de iso-hexano a una mezcla 6:4 iso-hexano/acetato de etilo para dar el producto en forma de una goma.

30 **LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>F<sub>3</sub>S) sin m/z observado; RT 2.85 (Método A)

**Etapa C:** N-[(3S)-2-{2-[3-(difenilcarbamoil)-1H-indazol-1-il]-5-[(difenilmetiliden)amino]-4-metoxibenzoil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de ter-butilo

35 Se pone en suspensión difenilmetanimina (22,4 µl, 0,13 mmol), acetato de paladio (II) (4,04 mg, 0,018 mmol), BINAP (11,2 mg, 0,018 mmol) y carbonato de cesio (58,6 mg, 0,18 mmol) en tolueno (1 ml), luego se añade una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (76 mg, 0,09 mmol) en tolueno (4 ml). La mezcla de reacción se desgasea con nitrógeno durante 5 minutos y se somete a microondas durante 1,5 hora a 150°C. Se añade más difenilmetanimina (22,4 µl, 0,13 mmol) y se somete la mezcla de reacción a microondas durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentra, se extrae con acetato de etilo y se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El material bruto se purifica por cromatografía en iso-hexano, hasta en una mezcla 2:1 iso-hexano/acetato de etilo, 2:1 isohexano/acetato de etilo y 1:1 iso-hexano/acetato de etilo, para dar el producto en forma de un sólido.

**LC/MS** (C<sub>56</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>) 787,3 [M-Boc]<sup>+</sup>; RT 2.91 (Método A)

**Etapa D:** 1-{4-Amino-2-[(3S)-3-(aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-5-metoxifenil}-N,N-difenil-1H-indazol-3-carboxamida

45 Se añade ácido trifluoroacético (0,5 ml) al compuesto obtenido en la Etapa C (4 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (3 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añade un suplemento de ácido trifluoroacético (0,5 ml), y algunas gotas de HCl 2N después de 30 minutos más. Al cabo de 15 minutos, la mezcla de reacción se alcaliniza con NaOH 2N y la fase orgánica se separa,

se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice en diclorometano, hasta en una mezcla 9:1 diclorometano /metanol.

**LC/MS** (C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>) 623 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,17 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

5 Fórmula empírica: C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 623.2765

[M+H]<sup>+</sup> medido: 623.2768

**Ejemplo 153.** 1-{6-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2H-1,3-benzodioxol-5-il}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

10 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto resultante de la Preparación 3d por el compuesto resultante de la Preparación 3h.

**LC/MS** (C<sub>39</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 637 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,11 (Método A)

**Ejemplo 154.** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-5-metoxi-4-(3-fenoxiazetidín-1-il)fenil}-N,N-difenil-1H-indol-3-carboxamida

15 **Etapas A:** N-[[[(3S)-2-[5-(Benciloxi)-2-[3-(difenilcarbamoil)-1H-indol-1-il]-4-metoxibenzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de ter-butilo

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto de la Preparación 3d por el compuesto de la Preparación 3t.

20 **Etapas B:** N-[[[(3S)-2-[2-[3-(Difenilcarbamoil)-1H-indol-1-il]-4-metoxi-5-(trifluorometanosulfoniloxi)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de ter-butilo

25 Se añade anhídrido trifluoroacético (85,5 µl, 0,51 mmol) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (245 mg, 0,34 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 1,02 mmol) en diclorometano (15 ml), enfriada hasta 0°C, y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se reparte según su solubilidad entre diclorometano y agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra, luego se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano a una mezcla 6/4 iso-hexano/ acetato de etilo para dar el producto en forma de un aceite.

**LC/MS** (C<sub>45</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>F<sub>3</sub>S) sin m/z observado; RT 2,87 (Método A)

**Etapas C:** N-[[[(3S)-2-[2-[3-(Difenilcarbamoil)-1H-indol-1-il]-4-metoxi-5-(3-fenoxiazetidín-1-il)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de ter-butilo

30 Se añade una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (58 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), desgaseada con nitrógeno, a una mezcla de ter-butanolato de sodio (19,8 mg, 0,2 mmol), clorhidrato de 3-fenoxiazetidina (18,9 mg, 0,1 mmol) y bis(tri-ter-butilfosfina)paladio(0) (3,47 mg, 0,01 mmol) y se calienta la mezcla de reacción por irradiación microondas durante 30 minutos a 120°C. La mezcla de reacción se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra, luego se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano a una mezcla 1:1 iso-hexano/ acetato de etilo.

**Etapas D:** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-5-metoxi-4-(3-fenoxiazetidín-1-il)fenil}-N,N-difenil-1H-indol-3-carboxamida

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa C del Ejemplo 131.

40 **LC/MS** (C<sub>48</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 754 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,5 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>48</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 754.3388

[M+H]<sup>+</sup> medido: 754.3376

**Ejemplo 155.** *N*-(4-Hidroxifenil)-1-{2-[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida

5 **Etapa A:** *N*-[4-(Benciloxi)fenil]-1-{2-[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto de la Preparación 1' por el compuesto de la Preparación 3'.

**Etapa B:** *N*-(4-Hidroxifenil)-1-{2-[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida

10 Se añade tricloruro de boro (1M en diclorometano, 0,03 ml) a una solución del compuesto preparado en la Etapa A (122 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (3 ml), enfriada hasta 0°C bajo nitrógeno. Se deja que la mezcla de reacción se recaliente hasta la temperatura ambiente y se agita durante 2 días, duración a lo largo de la cual se procede a 2 adiciones sucesivas de cantidades alicuotas de 0,15 ml de tricloruro de boro. La mezcla de reacción se inactiva con metanol, se concentra, y el residuo se purifica por cromatografía en columna en diclorometano, hasta una mezcla metanol (5%)/diclorometano.

15

**LC/MS** (C<sub>43</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>) 676 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,15 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>43</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 676.3282

20 [M+H]<sup>+</sup> medido: 676.3259

**Ejemplo 156.** 1-{2-[(3*S*)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-5-clorofenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida

**Etapa A:** *N*-{[(3*S*)-2-[2-(3-[[4-(Benciloxi)fenil]fenil]carbamoil)-1*H*-indol-1-il]-4-clorobenzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil}carbamato de *ter*-butilo

25 El compuesto resultante de la Preparación 3i (0,48 g, 0,84 mmol) se disuelve en 10 ml de diclorometano anhidro. Se añade cloruro de oxalilo (0,63 ml, 1,26 mmol), a continuación unas gotas de *N,N*-dimetilformamida y se deja la mezcla de reacción bajo agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad, luego se disuelve de nuevo en 10 ml de diclorometano anhidro, enfriado hasta 0°C, y se añade trietilamina (0,21 ml, 1,53 mmol), seguido del compuesto resultante de la Preparación 1' (0,24 g, 0,92 mmol) y se deja la mezcla de reacción con agitación durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se reparte según su solubilidad entre diclorometano y agua y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El material bruto se purifica por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con iso-hexano hasta acetato de etilo para dar el producto en forma de un aceite.

30

35 **LC/MS** (C<sub>50</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Cl) 817 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,96 (Método A)

**Etapa B:** 1-{2-[(3*S*)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-5-clorofenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida

40 Se añade una solución de tricloruro de boro (0,21 ml, 2,4 mmol), gota a gota, a una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (0,20g, 0,24 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml), bajo nitrógeno y se enfría hasta 0°C. Se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta la temperatura y se deja con agitación durante aproximadamente 16 h. La solución se enfría hasta 0°C y se añade una solución de tricloruro de boro suplementaria (0,21 ml, 2,4 mmol). Después de 6 horas, se enfría la mezcla de reacción y se añade tribromuro de boro (0,23 ml, 2,4 mmol). Se deja que la mezcla de reacción se caliente de nuevo hasta la temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 16 h. Se añaden dos partes más de 0,23 ml de solución de tribromuro de boro, enfriando durante 7 horas más. La mezcla de reacción se inactiva con metanol, se concentra y se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en sílice utilizando un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (20%)/diclorometano, se procede luego a otra purificación por HPLC preparativa.

45

**LC/MS** (C<sub>38</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl) 627 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1.07 (Método B)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>38</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 627.2157

5 [M+H]<sup>+</sup> medido: 627.2178

**Ejemplo 157.** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-[2-(fenilsulfanil)acetamido]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

**Etapa A: Ácido 2-(3-{[4-(Benciloxi)fenil](fenil)carbamoil}-1H-indol-1-il)-5-nitrobenzóico**

10 A una solución del compuesto obtenido en la Preparación 2a (175 mg, 0,42 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL), se añade carbonato de potasio (87 mg, 0,63 mmol) y 2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (93 mg, 0,5 mmol) y la reacción se agita a 110°C bajo nitrógeno. Se añade de nuevo carbonato de potasio (29 mg, 0,21 mmol) y 2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (46,5 mg, 0,25 mmol) y la temperatura se aumenta a 130°C. El medio de reacción se agita toda la noche. A continuación se concentra y se extrae con acetato de etilo, se lava con HCl 1M y las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo bruto se purifica por cromatografía según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (10%)/ diclorometano para dar lugar a un aceite.

**LC/MS** (C<sub>35</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>) 584,2 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,69 (Método A)

**Etapa B: N-[(3S)-2-[5-Amino-2-(3-{[4-(benciloxi)fenil](fenil)carbamoil}-1H-indol-1-il)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de *ter*-butilo**

20 El compuesto obtenido en la etapa A se trata según el modo de operación de la Etapa A del Ejemplo 131. El compuesto así obtenido (300 mg, 0,36 mmol) se disuelve en metanol (10 mL). Se le añade cinc (235 mg, 3,6 mmol) y cloruro de amonio (193 mg, 3,6 mmol). El medio de reacción se lleva a reflujo durante 5 minutos bajo nitrógeno y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. Se filtra sobre Celite, se lava con etanol caliente y se concentra. El residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para conducir a un sólido que se utiliza sin más purificación en la etapa siguiente.

**LC/MS** (C<sub>50</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 798,4 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,83

**Etapa C: N-[(3S)-2-[2-(3-{[4-(Benciloxi)fenil](fenil)carbamoil}-1H-indol-1-il)-5-[2-(fenilsulfanil)acetamido]benzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de *ter*-butilo**

30 A una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (304 mg, 0,38 mmol) en diclorometano (10 mL) y DIPEA (0,1 mL, 0,6 mmol) se añade cloruro de 2-(fenilsulfanil)acetilo (68 µL, 0,46 mmol), y la reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. El medio de reacción se reparte según su solubilidad entre diclorometano y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El material bruto se purifica por cromatografía en iso-hexano, hasta una mezcla 6:4 acetato de etilo/iso-hexano, seguido de una mezcla 2:1 acetato de etilo/iso-hexano para conducir al producto del título en la forma de un sólido.

**LC/MS** (C<sub>58</sub>H<sub>53</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S) sin m/z observado; RT 2,93 (Método A)

**Etapa D: 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-[2-(fenilsulfanil)acetamido]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

40 El compuesto obtenido en la Etapa C se trata según el modo de operación de la Etapa C del Ejemplo 131. El compuesto así obtenido (100 mg, 0,12 mmol) se disuelve en diclorometano (10 mL), enfriado a -78°C. Se le añade tricloruro de boro (1M, 0,6 mL, 0,6 mmol). Se deja que el medio de reacción se recaliente hasta la temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. Se inactiva con metanol, se neutraliza con trietilamina y se lava con salmuera. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (8%)/diclorometano. El producto obtenido se disuelve en acetato de etilo y se lava con HCl diluido, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra.

**LC/MS** (C<sub>46</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S) 758,2 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1,83

**Ejemplo 158.** 1-{6-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2-(2-metilpropil)-2H-1,3-benzodioxol-5-il}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

5 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto resultante de la Preparación 3d por el compuesto resultante de la Preparación 3j. El producto se aísla en forma de una mezcla de diastereoisómeros.

**LC/MS** (C<sub>43</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 693 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.39 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>43</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 693.3071

10 [M+H]<sup>+</sup> medido: 693.3096

**Ejemplo 159.** 1-{5-Cloro-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**Etapas A:** N-[4-(Benciloxi)fenil]-1-{5-cloro-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

15 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto resultante de la Preparación 3d por el compuesto resultante de la Preparación 3i, y reemplazando el compuesto resultante de la Preparación 1' por el compuesto resultante de la Preparación 3'.

**Etapas B:** 1-{5-Cloro-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

20 El compuesto obtenido en la Etapa A (0,39 g, 0,48 mmol) se disuelve en diclorometano anhidro (10 ml) y se enfría hasta 0°C. Se añade gota a gota una solución de tribromuro de boro (0,45 ml, 4,8 mmol) y se deja que la mezcla de reacción se recaliente hasta la temperatura ambiente, antes de agitarla durante aproximadamente 16 h. Se añade una solución suplementaria de tribromuro de boro de 0,23 ml a 0°C y se deja que la mezcla de reacción se recaliente hasta la temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se inactiva con metanol, se concentra y se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo, metanol mínimo y salmuera. La fase acuosa se extrae con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío. El material bruto se purifica en primer lugar por cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (10%)/diclorometano, y se purifica más por HPLC preparativa (pH4).

30 **LC/MS** (C<sub>43</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Cl) 710 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1.14 (Método B)

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

Fórmula empírica: C<sub>43</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Cl

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 710.2892

[M+H]<sup>+</sup> medido: 710.2923

**Ejemplo 160.** 1-{4,5-Dimetoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

40 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto de la Preparación 3d por el compuesto de la Preparación 3k, y reemplazando el compuesto de la Preparación 1' por el compuesto de la Preparación 3'. La desprotección se hace según el modo de operación de la Etapa B del Ejemplo 155.

**LC/MS** (C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 736 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.17 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 736.3493

[M+H]<sup>+</sup> medido: 736.3465

**Ejemplo 161.** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4,5-dimetoxifenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

5 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto de la Preparación 3d por el compuesto de la Preparación 3k.

**LC/MS** (C<sub>40</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 653 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,11 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>40</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 653.2758

10 [M+H]<sup>+</sup> medido: 653.2754

**Ejemplo 162.** 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-5-metoxi-4-[2-(fenilsulfanil)acetamido]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

**Etapa A: Ácido 2-(3-{[4-(benciloxi)fenil](fenil)carbamoil}-1H-indol-1-il)-4-metoxi-5-nitrobenzoico**

15 El procedimiento es análogo al de la Preparación 3a, utilizando el ácido 4-cloro-2-fluoro-5-nitrobenzoico. El compuesto así obtenido (162 mg, 0,26 mmol) en metanol (3 mL) se añade a una solución de metóxido de sodio (0,1 mL) en metanol (2 mL), y el medio de reacción se lleva a reflujo bajo nitrógeno durante una noche. La reacción se diluye con acetato de etilo, se neutraliza con HCl 2M, a continuación las fases orgánicas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para dar una goma, que se utiliza sin más purificación.

20 **LC/MS** (C<sub>36</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>) 612 [M-H]; RT 2,7 (Método A)

**Etapa B: N-[[3S)-2-(5-Amino-2-{3-[4-hidroxifenil](fenil)carbamoil]-1H-indol-1-il)-4-metoxibenzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]carbamato de ter-butil**

25 El compuesto obtenido en la Etapa A se trata según el procedimiento de la Etapa C del Ejemplo 166 utilizando el compuesto de la Preparación 1'. El compuesto así obtenido (92 mg, 0,11 mmol) se disuelve en acetato de etilo (10 mL) y se purga bajo nitrógeno. Se añade a continuación una cantidad catalítica de paladio sobre carbón al 10%. El medio de reacción se desgasea y luego se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 días. El medio de reacción se filtra sobre Celite, se lava con acetato de etilo caliente, se concentra y se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (3%) /diclorometano para dar un sólido.

30 **LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) 738,3 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,59 (Método A)

**Etapa C: 4-(N-fenil-1-{2-[(3S)-3-(((ter-butoxi)carbonil)amino)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-5-metoxi-4-[2-(fenilsulfanil)acetamido]fenil}-1H-indol-3-amido)fenilo 2-(fenilsulfanil)acetato**

35 A una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (44 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (4 mL) se añaden DIPEA (0,04 mL, 0,24 mmol) y cloruro de 2-(fenilsulfanil)acetilo (33,4 mg, 0,18 mmol), y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante un fin de semana. El medio de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano hasta una mezcla 6:4 de acetato de etilo/ iso-hexano.

**LC/MS** (C<sub>60</sub>H<sub>55</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>) sin m/z observado; RT 2.72 (Método A)

40 **Etapa D: 1-{2-[(3S)-3-(Aminometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-5-metoxi-4-[2-(fenilsulfanil)acetamido]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

45 A una solución del compuesto obtenido en la Etapa C (45 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (5 mL), se añade ácido trifluoroacético (1 mL), y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El medio de reacción se alcaliniza con NaOH 2M y se agita durante 15 minutos. El medio de reacción se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto intermedio se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (5%)/diclorometano. El producto se vuelve a poner en suspensión en tetrahydrofurano (4 mL) y NaOH 2M (2

mL), y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra, luego se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (10%)/diclorometano.

**LC/MS** (C<sub>47</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S) 788 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,29 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>47</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 788.2901

[M+H]<sup>+</sup> medido: 788.2939

10 **Ejemplo 163. N-(4-Hidroxifenil)-1-{2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-[2-(fenilsulfanil)acetamido]fenil]-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

**Etapa A: Ácido 5-amino-2-{3-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]-1H-indol-1-il}benzoico**

15 El compuesto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 157 (180 mg, 0,31 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se desgasea con nitrógeno. Se le añade una cantidad catalítica de paladio sobre carbón al 10%. El medio de reacción se desgasea y se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante una noche. Se añade de nuevo catalizador y el medio de reacción se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 días más a 28°C. Se vuelve a añadir catalizador y la reacción se mantiene con agitación bajo atmósfera de hidrógeno durante una jornada suplementaria. La reacción incompleta se filtra sobre Celite, se lava con acetato de etilo caliente y se concentra. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (15%)/diclorometano, seguido de DMAW 240 para dar el compuesto deseado (Compuesto 2), así como un poco de compuesto en el que la anilina está siempre protegida (grupo O-Bn) (Compuesto 1).

**Compuesto 1 LC/MS** (C<sub>35</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) 554,2 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,6 (Método A)

**Compuesto 2 LC/MS** (C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) 464,2 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,22 (Método A)

25 **Etapa B: Ácido 2-{3-[fenil(4-{2-(fenilsulfanil)acetil}oxi)fenil]carbamoil]-1H-indol-1-il}-5-[2-(fenilsulfanil)acetamido]benzoico**

El compuesto 2 obtenido en la Etapa A se trata según el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 162. El compuesto así obtenido se purifica con una columna PE-AX, se lava con diclorometano y se eluye en una mezcla ácido fórmico (10%)/diclorometano para conducir a una goma.

**LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>) 764,2 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,75 (Método A)

30 **Etapa C: 4-(N-Fenil-1-{2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-[2-(fenilsulfanil)acetamido]fenil]-1H-indol-3-amido)fenilo 2-(fenilsulfanil) acetato**

35 El compuesto obtenido en la Etapa B se trata según el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 166 utilizando la Preparación 3' y se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (5%)/diclorometano. El compuesto se aplica en la etapa siguiente sin más purificación.

**LC/MS** (C<sub>59</sub>H<sub>54</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>) 991,4 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,16 (Método A)

**Etapa D: N-(4-Hidroxifenil)-1-{2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-[2-(fenilsulfanil)acetamido]fenil]-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

40 A una solución del compuesto obtenido en la Etapa C (19 mg, 0,02 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL), se añade NaOH 2M (1,5 mL), y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y otra vez 1 hora a 32°C. El medio de reacción se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y agua, y las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (5%)/diclorometano.

45 **LC/MS** (C<sub>51</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S) 841,4 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1. 87 (Método A)



**Ejemplo 164.** Diclorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-1-{6-[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida

**Etapa A:** *N*-[4-(Benciloxi)fenil]-1-{6-[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida

- 5 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto de la Preparación 3d por el compuesto de la Preparación 3h, y reemplazando el compuesto de la Preparación 1' por el compuesto de la Preparación 3'.

**Etapa B:** Diclorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-1-{6-[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida

- 10 Se disuelve el compuesto resultante de la Etapa A (1,44 g, 1,79 mmol) en diclorometano anhidro (15 mL), se enfría hasta 0°C bajo nitrógeno, se añade tricloruro de boro (1M, 3,6 ml, 3,58 mmol) y se deja que la mezcla de reacción se recaliente hasta la temperatura ambiente, antes de agitarla durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C, se inactiva con metanol y se concentra. El residuo se disuelve en diclorometano, se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (10%)/diclorometano para dar una espuma. El material se disuelve en alcohol isopropílico caliente (5 mL) y la solución resultante se agita vigorosamente mientras se añade gota a gota un exceso de HCl (2M en éter, 4 ml). La papilla resultante se agita durante 5 minutos, a continuación se filtra y se lava con éter para dar el producto en forma de un sólido.
- 15
- 20 **LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 720,3 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,19 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 720.3180

[M+H]<sup>+</sup> medido: 720.3151

- 25 **Ejemplo 165.** Diclorhidrato de 1-{4-hidroxi-5-metoxi-2-[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida

**Etapa A:** 1-[4-(Benciloxi)-5-metoxi-2-[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil]-*N*-[4-(benciloxi)fenil]-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida

- 30 Se añade HBTU (531 mg, 1,4 mmol) y DIPEA (0,49 ml, 2,8 mmol), a continuación la (3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (343 mg, 1,4 mmol) resultante de la Preparación 3' a una solución del ácido obtenido en la Preparación 3a (944 mg, 1,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se diluye con agua y el precipitado resultante se filtra y se lava con agua, se disuelve en diclorometano y se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan y el material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (5%)/diclorometano para dar el producto en forma de una goma.
- 35

**LC/MS** (C<sub>58</sub>H<sub>55</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) sin m/z observado; RT 2.63 (Método A)

**Etapa B:** 1-[4-Hidroxi-5-metoxi-2-[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida

- 40 Se añade formiato de amonio (793 mg, 12,6 mmol) luego paladio al 10% sobre carbono (130 mg) a una solución del producto obtenido en la Etapa A (1,14 g, 1,26 mmol) en metanol (20 ml) y se calienta la mezcla de reacción a reflujo bajo nitrógeno durante 2,5 horas. Se deja que la mezcla de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente y se filtra a través de Celite, se lava con metanol y se concentra en vacío. El material se disuelve en diclorometano, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (10%)/diclorometano para dar el producto en forma de una espuma.
- 45

**LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 722 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,17 (Método A)

**Etapa C:** Diclorhidrato de 1-{4-hidroxi-5-metoxi-2-[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida

Se añade HCl 2M en éter (3,70 ml, 7,4 mmol) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (535 mg, 0,74 mmol) en alcohol isopropílico (5 ml). La suspensión resultante se diluye con éter (5 ml), y se enfría hasta 0°C durante 30 minutos, antes de la filtración. El sólido se lava con éter frío y se seca en vacío.

**LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 722 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,16 (Método A)

5 **Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculada: 722.3337

[M+H]<sup>+</sup> medida: 722.3344

10 **Ejemplo 166. N-(4-Hidroxifenil)-1-{2-[(3S)-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

**Etapa A: (3S)-3-(4-Metilpiperazina-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de ter-butilo**

15 A una solución de ácido (3S)-2-[(ter-butoxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (15 g, 54,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (600 mL) bajo nitrógeno, se añaden DIPEA (11,3 mL, 65 mmol), *N*-metilpiperazina (12 mL, 108 mmol) y HBTU(24,6 g, 65 mmol) por partes y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El medio se concentra en vacío, se diluye con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en vacío. El material bruto se carga a sequedad en una columna de sílice y se eluye con iso-hexano, acetato de etilo y una mezcla 19: 1 acetato de etilo: amoniaco 7M en metanol para dar el producto en la forma de un sólido.

20 **LC/MS** (C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) 360 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1,83 (Método A)

**Etapa B: (3S)-3-(4-Metilpiperazina-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**

25 A una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (19,68 g, 54,75 mmol) en diclorometano se añade lentamente ácido trifluoroacético (42,2 mL, 547,5 mmol) a temperatura ambiente, a continuación el medio de reacción se calienta a 40 °C, se agita durante 6 horas, se enfría hasta la temperatura ambiente y se agita de nuevo durante 16 horas. El medio de reacción se concentra en vacío, se diluye en agua, se enfría a 0°C y se alcaliniza a pH=12 con NH<sub>4</sub>OH concentrado. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en vacío. El material bruto se carga a sequedad en una columna de sílice y se eluye con iso-hexano, acetato de etilo y una mezcla 19:1 acetato de etilo: amoniaco 7M en metanol y finalmente una mezcla 9:1 de acetato de etilo: amoniaco 7M en metanol.

30 El producto se vuelve a disolver en diclorometano y se lava con una solución de NH<sub>4</sub>OH 5%, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío, para conducir a un vidrio.

**LC/MS** (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O) 260 [M+H]<sup>+</sup>; RT 0,18 (Método A)

**Etapa C: N-[4-(Benciloxi)fenil]-1-{2-[(3S)-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

35 A una solución del compuesto obtenido según la Preparación 3a, utilizando ácido 2-yodobenzoico (135 mg, 251 μmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) se añaden DIPEA (52 μL., 301 μmol), el compuesto obtenido en la Etapa B (71,5 mg, 275,7 μmol) seguido de HBTU (114 mg, 300,8 μmol), y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El medio de reacción se diluye con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan a continuación con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en vacío. El material bruto se carga a sequedad en una columna de sílice y se eluye con iso-hexano, acetato de etilo y una mezcla 19:1 acetato de etilo: metanol, luego una mezcla 19:1 acetato de etilo: amoniaco 7M en metanol para conducir a una espuma.

**LC/MS** (C<sub>50</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 780 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,5 (Método A)

45 **Etapa D: N-(4-Hidroxifenil)-1-{2-[(3S)-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

El compuesto obtenido en la Etapa C (146 mg, 187 μmol) se disuelve en metanol. Se le añade formiato de amonio (118 mg, 1,87 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (106 mg, 18,7 μmol), y el medio de reacción se lleva a reflujo bajo nitrógeno durante 3 horas. Se diluye a continuación con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran sobre Celite y

se concentran en vacío. El material bruto se carga a sequedad en una columna de sílice y se eluye con iso-hexano, acetato de etilo y una mezcla 19:1 acetato de etilo: amoniaco 7M en metanol y finalmente una mezcla 9:1 de acetato de etilo: amoniaco 7M en metanol.

**LC/MS** (C<sub>43</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 690 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.17 (Método A)

5 **Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>43</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 690.3075

[M+H]<sup>+</sup> medido: 690.3063

10 **Ejemplo 167. 1-{5-Cloro-4-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto de la Preparación 3d por el compuesto de la Preparación 3l, y reemplazando el compuesto de la Preparación 1' por el compuesto de la Preparación 3'. La desprotección se hace según el modo de operación del Ejemplo 155.

15 **LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Cl) 740,4 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1,85 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Cl

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 740.2998

[M+H]<sup>+</sup> medido: 740.2977

20 **Ejemplo 168. Diclorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1-{5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 164, reemplazando el compuesto resultante de la Preparación 3h por el compuesto resultante de la Preparación 3e.

**LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 706 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1.75 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 706.3388

[M+H]<sup>+</sup> medido: 706.3415

30 **Ejemplo 169. Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1-{5-metoxi-2-[(3S)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 164, reemplazando el compuesto resultante de la Preparación 3h por el compuesto resultante de la Preparación 3e, y reemplazando el compuesto de la Preparación 3' por el compuesto de la Preparación 11'.

**LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) 691 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,25 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 691.3279

[M+H]<sup>+</sup> medido: 691.3256

**Ejemplo 170. N-(4-Hidroxifenil)-1-{7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

5 El compuesto se prepara según el modo de operación de la Preparación 3a, utilizando ácido 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico y poniendo el conjunto en un aparato de microondas a 150°C durante 40 minutos. Se aplica el modo de operación descrito en la Etapa C del Ejemplo 166 utilizando el compuesto de la Preparación 3'. El material se purifica por cromatografía en gel de sílice en diclorometano, hasta una mezcla al 5% de metanol/diclorometano, y finalmente se desprotege según el modo de operación de la Etapa D del Ejemplo 166 y se purifica por cromatografía en gel de sílice en diclorometano, hasta una mezcla al 8% de metanol/diclorometano.

10 **LC/MS** (C<sub>45</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 734 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.2 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>45</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 734.3337

[M+H]<sup>+</sup> medido: 734.3323

15 **Ejemplo 171. 1-{5-Cloro-2-[(3S)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

20 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto de la Preparación 3d por el compuesto de la Preparación 3i, y reemplazando el compuesto de la Preparación 1' por el compuesto de la Preparación 11'. La desprotección se hace según el modo de operación de la Etapa B del Ejemplo 155.

**LC/MS** (C<sub>43</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl) 695 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,31 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>43</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 695.2783

25 [M+H]<sup>+</sup> medido: 695.2771

**Ejemplo 172. 1-{2-[(3S)-3-(Hidroximetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

30 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto de la Preparación 1' por el (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetanol. La desprotección se hace según el modo de operación de la Etapa B del Ejemplo 155.

**LC/MS** (C<sub>38</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) 594 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,47 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>38</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 594.2387

35 [M+H]<sup>+</sup> medido: 594.2368

**Ejemplo 173. N-(4-Hidroxifenil)-N-fenil-1-{2-[(3S)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-1H-indol-3-carboxamida**

40 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto de la Preparación 1' por el compuesto de la Preparación 11'. La desprotección se hace según el modo de operación de la Etapa B del Ejemplo 155.

**LC/MS** (C<sub>43</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) 661 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.21 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>43</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 661.3173

[M+H]<sup>+</sup> medido: 661.3156

5 **Ejemplo 174. N-(4-Hidroxifenil)-N-fenil-1-{6-[(3S)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2H-1,3-benzodioxol-5-il}-1H-indol-3-carboxamida**

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 164, reemplazando el compuesto de la Preparación 3' por el compuesto de la Preparación 11'.

**LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 705 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.24 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

10 Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 705.3071

[M+H]<sup>+</sup> medido: 705.3041

**Ejemplo 175. 1-{2-[(3S)-3-[(Dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-5-metoxifenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

15 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 164, reemplazando el compuesto resultante de la Preparación 3h por el compuesto resultante de la Preparación 3e, y reemplazando el compuesto de la Preparación 3' por el compuesto de la Preparación 12'.

**LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) 651 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,18 (Metodo A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

20 Formula empírica: C<sub>41</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 651.2966

[M+H]<sup>+</sup> medido: 651.2941

**Ejemplo 176. Clorhidrato de 1-{4-hidroxi-5-metoxi-2-[(3S)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

25 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 165, reemplazando la (3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina resultante de la Preparación 3' por la (3S)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina resultante de la Preparación 11'.

**LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 707 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.17 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

30 Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 707.3228

[M+H]<sup>+</sup> medido: 707.3206

**Ejemplo 177. Diclorhidrato de 1-{6-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2H-1,3-benzodioxol-5-il}-N,N-difenil-1H-indol-3-carboxamida**

35 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 164, reemplazando el compuesto resultante de la Preparación 3h por el compuesto resultante de la Preparación 3p.

**LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 704 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.33 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 704.3231

[M+H]<sup>+</sup> medido: 704.3245

5 **Ejemplo 178. Diclorhidrato de 1-{5-cloro-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N,N-difenil-1H-indol-3-carboxamida**

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 164, reemplazando el compuesto resultante de la Preparación 3h por el compuesto resultante de la Preparación 3q.

**LC/MS** (C<sub>43</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>) 694 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.89 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

10 Fórmula empírica: C<sub>43</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Cl

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 694.2943

[M+H]<sup>+</sup> medido: 694.2918

**Ejemplo 179. Clorhidrato de 1-{5-cloro-2-[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

15 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 164, reemplazando el compuesto resultante de la Preparación 3h por el compuesto resultante de la Preparación 3i, y reemplazando el compuesto de la Preparación 3' por el compuesto de la Preparación 12'.

**LC/MS** (C<sub>40</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl) 655 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.3 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

20 Fórmula empírica: C<sub>40</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 655.2470

[M+H]<sup>+</sup> medido: 655.2446

**Ejemplo 180. Clorhidrato de 1-{6-[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2H-1,3-benzodioxol-5-il}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

25 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 164, reemplazando el compuesto de la Preparación 3' por el compuesto de la Preparación 12'.

**LC/MS** (C<sub>41</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 665 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.16 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>41</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

30 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 665.2758

[M+H]<sup>+</sup> medido: 665.2756

**Ejemplo 181. Diclorhidrato de 1-{4-hidroxi-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N,N-difenil-1H-indol-3-carboxamida**

35 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 165, reemplazando el compuesto de la Preparación 3a utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 3c; lo que da el producto en forma de un sólido.

**LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 706 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1,78 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 706.3388

[M+H]<sup>+</sup> medido: 706.3398

5 **Ejemplo 182.** 1-(2,2-Difluoro-6-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2H-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

**Etapa A: 6-Bromo-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo**

10 A una suspensión con agitación de ácido 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (10,29 g, 0,04 mol) en metanol se añade gota a gota ácido sulfúrico concentrado en aproximadamente 1 minuto. La mezcla se lleva a reflujo y se deja con agitación toda la noche. Se deja que el medio de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente y se produce una precipitación. Se añade hielo en el medio y se agita hasta que se funda. El medio se filtra y se lava con una mezcla agua-metanol (2:1). El sólido se seca por aspiración para conducir a un polvo.

**LC/MS** (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>Br) sin m/z observado; RT 1,22 (Método B)

**Etapa B: 2-Bromo-4,5-dihidroxibenzoato de metilo**

15 A una solución bajo agitación del compuesto obtenido en la Etapa A (2 g, 7,72 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL), enfriada a 0°C bajo nitrógeno, se añade tricloruro de boro (1 M en diclorometano; 15,5 mL, 0,02 mol) por partes en 5 minutos y se deja que el medio de reacción se recaliente hasta la temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vierte lentamente en metanol (20 mL) con agitación enfriada con hielo y se agita durante 1 fin de semana. El solvente se elimina en vacío y el residuo se disuelve en una mezcla diclorometano-metanol, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra y se seca en vacío para conducir a un sólido. El producto se aplica directamente en la etapa siguiente sin más purificación.

**LC/MS** (C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>Br) 245 [M-H]<sup>-</sup>; RT 0.94 (Método B)

**Etapa C: 2-Bromo-4,5-bis(metoximetoxi)benzoato de metilo**

25 A una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (200 mg, 0,81 mmol) en cloroformo (5 mL) y dimetoximetano (5 mL), enfriada a 0°C, se añade P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (1,15 g, 8,1 mmol). El medio de reacción se agita bajo nitrógeno durante 5 minutos y a continuación se deja que se recaliente hasta la temperatura ambiente. Al cabo de 5 horas, la reacción se enfría de nuevo a 0°C, y se añaden 200 mg suplementarios de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. El medio de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se vierte sobre hielo, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano hasta una mezcla 2:1 iso-hexano/acetato de etilo para dar un aceite.

**LC/MS** (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>6</sub>Br) 337,1 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.38 (Método A)

**Etapa D: 2-(3-[[4-(Benciloxi)fenil](fenil)carbamoil]-1H-indol-1-il)-4,5-dihidroxibenzoato de metilo**

35 El compuesto obtenido en la Etapa C se trata según el procedimiento de la Preparación 3a, y se calienta en un aparato de microondas a 160°C durante 2 horas. El compuesto obtenido se recoge en HCl 4M en dioxano (4 mL) y se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 hora. El medio de reacción se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y una solución de NaOH 2N, a continuación las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para dar un sólido, que se utiliza en la etapa siguiente sin más purificación.

**LC/MS** (C<sub>36</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>) 585,4 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,69 (Método A)

**Etapa E: 6-(3-[[4-(Benciloxi)fenil](fenil)carbamoil]-1H-indol-1-il)-2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo**

45 A una solución del compuesto obtenido en la Etapa D (90 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añade dibromodifluorometano (70 µL, 0,77 mmol), seguido de carbonato de cesio (147 mg, 0,45 mmol), y el medio de reacción se calienta en un aparato de microondas a 150°C durante 10 minutos. El medio de reacción se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra, luego se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano hasta una mezcla 3:1 iso-hexano/acetato de etilo para conducir a un aceite.

**LC/MS** (C<sub>37</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>F<sub>2</sub>) 633.3 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,94 (Método A)

**Etapa F: Ácido 6-(3-[[4-(benciloxi)fenil](fenil)carbamoil]-1H-indol-1-il)-2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxílico**

- 5 A una solución del compuesto obtenido en la Etapa E (39 mg, 0,06 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y etanol (1 mL) se añade NaOH 2N (1 mL, 2 mmol), y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para conducir a una goma que se aplica en la etapa siguiente sin más purificación.

**LC/MS** (C<sub>36</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>F<sub>2</sub>) 619,3 [M+H]<sup>+</sup> ; RT 2,84 (Método A)

- 10 **Etapa G: 1-{2,2-Difluoro-6-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2H-1,3-benzodioxol-5-il}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

- 15 El compuesto obtenido en la Etapa F se trata según el procedimiento de la Etapa C del Ejemplo 166 utilizando el compuesto de la Preparación 3', y se purifica en gel de sílice en diclorometano hasta una mezcla metanol (5%)/diclorometano, y finalmente se desprotege según el procedimiento de la Etapa D del Ejemplo 166, continuándose la reacción lentamente durante 7 días y requiriendo varias adiciones más de paladio sobre carbón al 10%, de formiato de amonio y de etanol. El producto final se purifica por cromatografía en gel de sílice en diclorometano, hasta una mezcla metanol (6%)/diclorometano.

**LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>F<sub>2</sub>) 756 [M+H]<sup>+</sup> ; RT 2,33 (Método A)

***Masa de alta resolución (ESI+):***

Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>F<sub>2</sub>

- 20 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 756.2992  
[M+H]<sup>+</sup> medido: 756.2985

**Ejemplo 183. 1-{4,5-Dihidroxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

- 25 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto de la Preparación 1' por el compuesto de la Preparación 3' y reemplazando el compuesto de la Preparación 3d por el compuesto de la Preparación 3r. La desprotección se hace según el modo de operación de la Etapa B del Ejemplo 155.

**LC/MS** (C<sub>43</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 708 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,07 (Método A)

***Masa de alta resolución (ESI+):***

- 30 Fórmula empírica: C<sub>43</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>  
[M+H]<sup>+</sup> calculado: 708.3180  
[M+H]<sup>+</sup> medido: 708.3194

**Ejemplo 184. Clorhidrato de N-(4-hidroxifenil)-1-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2H-1,3-benzodioxol-5-il}-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

- 35 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 164, reemplazando el compuesto de la Preparación 3' por el compuesto de la Preparación 2'.

**LC/MS** (C<sub>43</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>) 707 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,24 (Método A)

***Masa de alta resolución (ESI+):***

- 40 Fórmula empírica: C<sub>43</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>  
[M+H]<sup>+</sup> calculado: 707.2864  
[M+H]<sup>+</sup> medido: 707.2870



**Ejemplo 185.** 1-{2-Etil-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

5 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto de la Preparación 1' por el compuesto de la Preparación 3', y reemplazando el compuesto de la Preparación 3d por el compuesto de la Preparación 3m. La desprotección se hace según el modo de operación de la Etapa B del Ejemplo 155.

**LC/MS** (C<sub>47</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 762 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1,84 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>47</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

10 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 762.3650

[M+H]<sup>+</sup> medido: 762.3614

**Ejemplo 186.** Clorhidrato de 1-{5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

15 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 164, reemplazando el compuesto resultante de la Preparación 3h por el compuesto resultante de la Preparación 3q, y reemplazando el compuesto de la Preparación 3' por el compuesto de la Preparación 2'.

**LC/MS** (C<sub>42</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.HCl) 697 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,38 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>42</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl

20 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 697,2576

[M+H]<sup>+</sup> medido: 697,2569

**Ejemplo 187.** Diclorhidrato de N-ciclohexil-1-{4-hidroxi-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**Etapa A: Ácido 5-(benciloxi)-4-metoxi-2-[3-(metoxicarbonil)-1H-indol-1-il]benzóico**

25 Una solución de ácido 5-(benciloxi)-2-bromo-4-metoxibenzoico (7,5 g, 22,24 mmol), de indol-3-carboxilato de metilo (3,9 g, 22,24 mmol) y de carbonato de potasio (6,15 g, 44,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se desgasea haciendo burbujear nitrógeno a su través. Se añade yoduro de cobre (490 mg, 2,22 mmol) y se agita la mezcla de reacción a 90°C bajo nitrógeno durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua y se acidifica con HCl acuoso 2M. El precipitado

30 resultante se filtra, se lava con agua, se pone en suspensión en diclorometano y se lava con salmuera. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan y el material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano a una mezcla metanol (5%)/diclorometano para dar el producto en forma de un polvo.

**LC/MS** (C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>) 432 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2.62 (Método A)

35 **Etapa B: 1-[4-(Benciloxi)-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil]-1H-indol-3-carboxilato de metilo**

Se añade DIPEA (4,7 ml, 27 mmol) y HBTU (2 g, 5,4 mmol) y el compuesto resultante de la Preparación 3' (1,92 g, 5,4 mmol) a una solución del ácido obtenido en la Etapa A (2,3 g, 5,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 h. La mezcla

40 de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua, con una solución saturada de bicarbonato de sodio, luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (5%)/diclorometano para dar el producto en forma de una espuma.

**LC/MS** (C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) 659 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,31 (Método A)

**Etapa C: 1-[4-(Benciloxi)-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil]-1H-indol-3-carboxilato de sodio**

- 5 Se añade una solución acuosa de NaOH 2M (10 ml) a una solución del éster obtenido en la Etapa B (2,18 g, 3,31 mmol) en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) y se agita la suspensión a 50° C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra y el residuo se disuelve en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para dar un sólido.

**LC/MS** (C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Na) 645 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1.77 (Método A) [masa de la molécula parental de tipo ácido]

**Etapa D: Cloruro de 1-[4-(benciloxi)-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil]-1H-indol-3-carbonilo**

- 10 Se añade una solución 2M de cloruro de oxalilo en diclorometano (1,77 ml, 3,54 mmol), y unas gotas de *N,N*-dimetilformamida a una solución del compuesto preparado en la Etapa C (1,18 g, 1,77 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) y se agita la mezcla de reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. El solvente se elimina para proporcionar un sólido.

**LC/MS** (C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl) 659 [M+H]<sup>+</sup>: RT 1,85 [se observa éster metílico para la inactivación del metanol]

- 15 **Etapa E: 1-[4-(Benciloxi)-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil]-N-ciclohexil-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

- 20 Se añade *N*-ciclohexilanilina (145 mg, 0,83 mmol) y piridina (305 µl, 3,7 mmol) a una solución del cloruro de ácido obtenido en la Etapa D (500 mg, 0,75 mmol) en diclorometano anhidro (6 ml) enfriada hasta 0°C bajo nitrógeno, y se deja que la mezcla de reacción se recaliente hasta la temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción durante aproximadamente 16 h, después de lo cual se añaden 70 mg suplementarios de *N*-ciclohexilanilina (0,4 mmol) y se continúa la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con diclorometano y se lava sucesivamente con agua, con NaOH 2M, y con salmuera. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan y el material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (5%)/diclorometano para dar una goma.

**LC/MS** (C<sub>51</sub>H<sub>55</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 802 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,58 (Método A)

**Etapa F: N-Ciclohexil-1-[4-hidroxi-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil]-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

- 30 Se añade formiato de amonio (150 mg, 2,2 mmol) y paladio al 10% sobre carbono catalítico a una solución del compuesto obtenido en la Etapa E (180 mg, 0,22 mmol) en metanol (10 ml). Se calienta la mezcla de reacción a reflujo bajo nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra a través de Celite, se lava con metanol y se concentra. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (10%)/diclorometano para dar el producto en forma de un sólido.

- 35 **LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 712 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1,35 (Método B)

**Etapa G: Diclorhidrato de N-ciclohexil-1-[4-hidroxi-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil]-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

- 40 Se añade HCl 2M en éter (0,35 ml, 0,7 mmol) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa F (100 mg, 0,14 mmol) en alcohol isopropílico (2 ml). Se diluye la solución con éter (10 ml) y se agita la suspensión resultante durante 30 minutos, luego se deja que se concentre. El residuo se tritura con éter, se filtra, se lava con una nueva cantidad de éter y el sólido se seca en vacío.

**LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 712 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,37 (Método A)

***Masa de alta resolución (ESI+):***

Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

- 45 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 712.3857

[M+H]<sup>+</sup> medido: 712.3828

**Ejemplo 188. 1-[(2S)-2-[(Benciloxi)metil]-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-N-(4-hidroifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

**Etapa A: 2-Bromo-4,5-dihidroxibenzoato de metilo**

- 5 A una solución de 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (5,62 g, 20,43 mmol) en diclorometano (60 mL), enfriada a -78°C, bajo nitrógeno, se añade tribromuro de boro (1M, 11,62 mL, 122,6 mmol). Se deja que el medio de reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y se agita durante una noche. El medio de reacción se vierte sobre 500 mL de metanol frío con agitación, se concentra y se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para dar un sólido.

10 **LC/MS** (C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>Br) 247 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1,82 (Método A)

**Etapa B: (3S)-7-Bromo-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxilato de metilo**

- 15 A una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (1 g, 4,05 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (16 mL) se añade (2*R*)-oxiran-2-ilmetanosulfonato de 4-metilbencilo (1,11 g, 4,86 mmol), a continuación carbonato de potasio (1,12 g, 8,1 mmol), y el medio de reacción se calienta en un aparato de microondas a 120°C durante 20 minutos. El medio de reacción se concentra y se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y agua, y las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice en iso-hexano, hasta una mezcla 1:1 acetato de etilo/iso-hexano para dar un aceite.

- 20 **LC/MS** (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>Br) no m/z observado; RT 1.62 (Método A)

**Etapa C: (3S)-3-[(Benciloxi)metil]-7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxilato de metilo**

- 25 A una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (1,04 g, 3.44 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) bajo nitrógeno, se añaden hidruro de sodio 60% (165 mg, 4,13 mmol), y después de 15 minutos, bromuro de bencilo (0.49 mL, 4,13 mmol), y el medio de reacción se agita a 50°C durante 4 horas. A continuación se concentra y se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice en iso-hexano, hasta una mezcla 7:1 acetato de etilo/iso-hexano dar un aceite.

**LC/MS** (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>Br) 393,1 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,72 (Método A)

**Etapa D: Ácido (3S)-3-[(Benciloxi)metil]-7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico**

- 30 A una solución del compuesto obtenido en la Etapa C (0,5 g, 1,28 mmol) disuelto en una mezcla metanol/tetrahidrofurano (1,5 mL: 1,5 mL) se añade NaOH 2M (3 mL, 6 mmol), y el medio de reacción se agita a 50°C durante 2 horas. El medio de reacción se concentra, se diluye en agua y se acidifica con HCl 2M, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para dar un sólido.

- 35 **LC/MS** (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>Br) 379 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,48 (Método A)

**Etapa E: 1-[(2S)-2-[(Benciloxi)metil]-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1H-indol-3-carboxilato de metilo**

- 40 El compuesto obtenido en la Etapa D se trata según el procedimiento de la Etapa A de la Preparación 3d, y se calienta en un aparato de microondas a 130°C durante 40 minutos, luego se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (5%)/diclorometano. El compuesto obtenido se trata según el procedimiento de la Etapa C del Ejemplo 166 utilizando el compuesto de la Preparación 3' y se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (5%)/diclorometano para dar un aceite.

**LC/MS** (C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>) 701,4 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,42 (Método A)

- 45 **Etapa F: Ácido 1-[(2S)-2-[(benciloxi)metil]-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1H-indol-3-carboxílico**

El compuesto obtenido en la Etapa E (301 mg, 0,43 mmol) en THF (1,5 mL) y metanol (1,5 mL) se agita con NaOH 2M (3 mL, 6 mmol), y luego se calienta a 50°C durante una noche. El medio de reacción se

concentra, se recoge en agua y se acidifica con HCl 2M hasta pH=4, y el producto se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para dar un sólido.

**LC/MS** (C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>) 697,3 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,3 (Método A)

5 **Etapas** **G:** **1-[(2S)-2-[(Benciloxi)metil]-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-N-{4-[(ter-butildimetilsilil)oxi]fenil}-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

10 El compuesto obtenido en la Etapa F (207 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (5 mL) se enfría a 0°C, bajo nitrógeno. Se le añade cloruro de oxalilo (2M, 0,45 mL, 0,9 mmol) y 1 gota de *N,N*-dimetilformamida. Después de 3 horas, el medio de reacción se concentra y se co-evapora dos veces más con diclorometano. El residuo se vuelve a poner en suspensión en diclorometano (5 mL) y se agita bajo nitrógeno. Se le añade una solución de 4-[(ter-butildimetilsilil)oxi]-*N*-fenilalanina (135 mg, 0,45 mmol) y de piridina (0,036 mL, 0,45 mmol) en un mínimo de diclorometano y el medio de reacción se agita durante una noche. La reacción, incompleta, se inactiva con NaOH 2M, y la fase orgánica se separa mediante un separador de fase, se concentra, se carga en una columna PE-AX, y se eluye con diclorometano seguido de una mezcla ácido fórmico (5%)/diclorometano. El material obtenido se somete a una destilación azeotrópica con tolueno y se aplica en la etapa siguiente sin más purificación.

**LC/MS** (C<sub>59</sub>H<sub>65</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Si) 968,5 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,81 (Método A)

20 **Etapas** **H:** **1-[(2S)-2-[(Benciloxi)metil]-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

25 Al compuesto obtenido en la Etapa G (103 mg, 0,11 mmol) en THF (3 mL) se añade etilen diamina (21,4 µL, 0,32 mmol) y TBAF (1M en tetrahidrofurano, 0,32 mL, 0,32 mmol), y el medio de reacción se calienta en un aparato de microondas a 120°C durante 20 minutos. El medio de reacción se concentra y se reparte según su solubilidad entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio, luego las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía HPLC preparativa.

**LC/MS** (C<sub>53</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) 854,4 [M+H]<sup>+</sup>; RT 1,35 (Método B)

30 **Ejemplo** **189.** **1-{3-Cloro-4-hidroxi-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto de la Preparación 1' por el compuesto de la Preparación 3', y reemplazando el compuesto de la Preparación 3d por el compuesto de la Preparación 3n. La desprotección se hace según el modo de operación de la Etapa B del Ejemplo 155.

**LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Cl) 756,3 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,14 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Cl

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 756.2947

[M+H]<sup>+</sup> medido: 756.2948

40 **Ejemplo** **190.** **Diclorhidrato de N-(4-fluorofenil)-1-{4-hidroxi-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 164, reemplazando el compuesto resultante de la Preparación 3h por el compuesto resultante de la Preparación 3u.

**LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>F) 724 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,26 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

45 Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>F

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 724.3294

[M+H]<sup>+</sup> medido: 724.3301

**Ejemplo 191. Diclorhidrato de *N,N*-dibutil-1-(4-hidroxi-5-metoxi-2-[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil)-1*H*-indol-3-carboxamida**

5 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 187, reemplazando la *N*-ciclohexilaniлина utilizada en la Etapa E por la dibutilamina.

**LC/MS** (C<sub>40</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 666 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,31 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>40</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 666.4014

10 [M+H]<sup>+</sup> medido: 666.3987

**Ejemplo 192. *N,N*-Dibutil-1-(2-[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-nitrofenil)-1*H*-indol-3-carboxamida**

15 Se añade el compuesto de la Preparación 3' (173 mg, 0,7 mmol), DIPEA (0,22 ml, 1,28 mmol) y HBTU (291 mg, 0,77 mmol) al compuesto de la Preparación 3s (280 mg, 0,64 mmol) en *N,N*-dimetilformamida y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra en vacío, se diluye con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío. El material bruto se carga a sequedad en una columna de sílice de 20 g y se eluye con iso-hexano, luego con acetato de etilo, una mezcla 19:1, y 9:1 acetato de etilo:metanol para dar el producto.

20

**LC/MS** (C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) 665 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,41 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 665.3810

25 [M+H]<sup>+</sup> medido: 665.3817

**Ejemplo 193. 1-(4-Hidroxi-5-metoxi-2-[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil)-*N*-(4-metilfenil)-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida**

30 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto de la Preparación 1' por el compuesto de la Preparación 3', y reemplazando el compuesto de la Preparación 3d por el compuesto de la Preparación 3v. La desprotección se hace según el modo de operación de la Etapa B del Ejemplo 155.

**LC/MS** (C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 720 [M+H]<sup>+</sup>; R.T 2,28 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

35 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 720.3544

[M+H]<sup>+</sup> medido: 720.3520

**Ejemplo 194. Diclorhidrato de *N*-butil-1-(4-hidroxi-5-metoxi-2-[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil)-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida**

40 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 187, reemplazando la *N*-ciclohexilaniлина utilizada en Etapa E por la *N*-butilaniлина.

**LC/MS** (C<sub>42</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> .2HCl) 686,4 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,28 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**Fórmula empírica: C<sub>42</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> calculado: 686.3701[M+H]<sup>+</sup> medido: 686.3672**5 Ejemplo 195. 5-Fluoro-N-(4-hidroxifenil)-1-{6-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2H-1,3-benzodioxol-5-il}-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 131, reemplazando el compuesto de la Preparación 1' por el compuesto de la Preparación 3', y reemplazando el compuesto de la Preparación 3d por el compuesto de la Preparación 3o. La desprotección se hace según el modo de operación de la Etapa B del Ejemplo 155.

LC/MS (C<sub>44</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>F) 738 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,22 (Método A)**Masa de alta resolución (ESI+):**Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>F[M+H]<sup>+</sup> calculado: 738.308615 [M+H]<sup>+</sup> medido: 738.3066**Ejemplo 196. 1-{4-Amino-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N,N-dibutil-1H-indol-3-carboxamida**

Se añade paladio al 10% sobre carbono a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 192 (294 mg, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), desgaseado con nitrógeno, y se agita el conjunto por oscilación bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas, después de lo cual se trata la mezcla de reacción con una nueva cantidad de paladio al 10% sobre carbono y se recalienta hasta 45°C durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra a través de Celite, que se lava a continuación con tetrahidrofurano, y las fases orgánicas combinadas se concentran en vacío. El material bruto se carga a sequedad en una columna de sílice de 20 g y se eluye con diclorometano, una mezcla 19:1, 15:1, y 9:1 diclorometano:metanol, una mezcla 19:1, y 15:1 acetato de etilo:amoniaco 7M en metanol para dar el producto.

LC/MS (C<sub>39</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>) 635 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,31 (Método A)**Masa de alta resolución (ESI+):**Fórmula empírica: C<sub>39</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>30 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 635.4068[M+H]<sup>+</sup> medido: 635.4056**Ejemplo 197. 6-Fluoro-N-(4-hidroxifenil)-1-{6-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2H-1,3-benzodioxol-5-il}-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida**

Se procede según el modo de operación de la Etapa A de la Preparación 2a, utilizando 6-fluoro-1H-indol-3-carboxilato de metilo y según el modo de operación de la Etapa B, calentándose la reacción a 50°C, seguido del modo de operación de la Etapa C. El compuesto obtenido se trata según el modo de operación de la Preparación 3a utilizando el ácido 6-bromo-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxílico, y se calienta en un aparato de micro-ondas a 130°C durante 2 horas, luego se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (10%)/diclorometano. El compuesto se trata a continuación según el modo de operación de la Etapa C del Ejemplo 166 utilizando el compuesto de la Preparación 3', y se purifica por cromatografía en gel de sílice en diclorometano, hasta una mezcla metanol (5%)/diclorometano y finalmente se desprotege según el modo de operación de la Etapa D del Ejemplo 166 y se purifica por cromatografía en gel de sílice en diclorometano, hasta una mezcla de metanol (8%)/diclorometano.

45 LC/MS (C<sub>44</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>F) 738 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,1 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>F[M+H]<sup>+</sup> calculado: 738.3086[M+H]<sup>+</sup> medido: 738.3077

- 5 **Ejemplo 198.** 1-{4-Hidroxi-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(1H-indol-5-il)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

**Etapas A:** 5-{N-fenil-1-[4-(benciloxi)-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil]-1H-indol-3-amido}-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo

- 10 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 204, reemplazando la 4-[*ter*-butildimetilsilil]oxi]-*N*-ciclohexilamino utilizada en la Etapa B por el 5-(fenilamino)-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo de la Preparación 3".

**LC/MS** (C<sub>58</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>) 935 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,64 (Método A)

**Etapas B:** 1-[4-(Benciloxi)-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil]-N-(1H-indol-5-il)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

- 15 Se añade ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (2,18 g, 2.33 mmol) en diclorometano (20 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas y se diluye con diclorometano y agua, antes de alcalinizarla con NaOH 2M acuoso. La fase orgánica se separa y se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (5%)/diclorometano para dar una espuma.
- 20

**LC/MS** (C<sub>53</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) 835 [M+H]<sup>+</sup>; RT. 2,41 (Método A)

**Etapas C:** 1-{4-Hidroxi-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(1H-indol-5-il)-N-fenil-1H-indol-3-carboxamida

- 25 Se añade formiato de amonio (775 mg, 12,3 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (catalítico) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (1,03 g, 1,23 mmol) en metanol (15 ml) y se calienta la mezcla de reacción hasta 80°C bajo nitrógeno durante 6 horas, después de lo cual se añade una nueva parte de formiato de amonio (775 mg, 12,3 mmol) y de paladio al 10% sobre carbono (catalítico) y se continúa el calentamiento de la mezcla de reacción durante 16 h. Se deja que la mezcla de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente, se filtra a través de Celite, se lava con metanol y el solvente se elimina por evaporación. El material bruto se disuelve en diclorometano y se lava con agua y las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (10%)/amoníaco/diclorometano.
- 30

**LC/MS** (C<sub>46</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) 745,4 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,19

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

Fórmula empírica: C<sub>46</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> calculado: 745.3497[M+H]<sup>+</sup> medido: 745.3465

- 40 **Ejemplo 199.** *N,N*-Dibutil-1-{2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-[2-(fenilsulfanil)acetamido]fenil}-1H-indol-3-carboxamida

- 45 Se añade DIPEA (45 µl, 0,26 mmol) a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 196 (82 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (4 ml), enfriado hasta 0°C bajo nitrógeno, y se añade lentamente cloruro de 2-(fenilsulfanil)acetilo (21 µl, 0,14 mmol). Una vez terminada la adición, se agita la mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos, se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. Se trata la mezcla de reacción con una nueva cantidad de DIPEA (45 µl) y de cloruro de ácido (21 µl) y se agita el conjunto durante 16 horas más. La mezcla de reacción se diluye con una solución acuosa al 5% de hidróxido de amonio y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan sucesivamente con una solución

acuosa al 5% de hidróxido de amonio y con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío. Tiene lugar una purificación por HPLC preparativa (pH9).

**LC/MS** (C<sub>47</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S) 785 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,5 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

5 Fórmula empírica: C<sub>47</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 785.4207

[M+H]<sup>+</sup> medido: 785.4183

**Ejemplo 200.** *N,N-Dibutil-1-{2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-4-(2-fenoxiacetamido)fenil}-1H-indol-3-carboxamida*

10 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 199, reemplazando el cloruro de 2-(fenilsulfanil)acetilo por cloruro de 2-fenoxiacetilo.

**LC/MS** (C<sub>47</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) 769 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,49 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>47</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

15 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 769.4436

[M+H]<sup>+</sup> medido: 769.4446

**Ejemplo 201.** *Diclorhidrato de N-(4-fluorofenil)-1-{4-hidroxi-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-carboxamida*

20 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 204, reemplazando la 4-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-*N*-ciclohexilanilina utilizada en la Etapa B por la 4-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-*N*-(4-fluorofenil)anilina.

**LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>F) 740 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,15 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>F

25 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 740.3243

[M+H]<sup>+</sup> medido: 740.3213

**Ejemplo 202.** *1-{4-Hidroxi-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida*

30 **Etapa A:** *5-(N-{4-[(*ter*-Butildimetilsilil)oxi]fenil}-1-[4-(benciloxi)-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil]-1H-indol-3-amido)-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo*

El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 204, reemplazando la 4-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-*N*-ciclohexilanilina utilizada en la Etapa B por el 5-({4-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]fenil)amino)-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo de la Preparación 5".

35 **LC/MS** (C<sub>64</sub>H<sub>72</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>Si) 533 [M+2H]<sup>2+</sup>; RT 2,85 (Método A)

**Etapa B:** *1-[4-(Benciloxi)-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida*

40 Se añade hidróxido de potasio (1M, 2.1 ml, 2.1 mmol) a una solución del material obtenido en la Etapa A (1.49 g, 1.4 mmol) en metanol (20 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se concentra, el residuo se recoge en diclorometano y se lava con HCl diluido. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo



- 5 se disuelve de nuevo en diclorometano (20 ml) y se le añade ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 h. El residuo se recoge en diclorometano y se neutraliza con NaOH 2M acuoso. Las fases orgánicas se separan y se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (10%)/diclorometano para dar el producto en forma de un sólido.

**LC/MS** (C<sub>53</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>) 851 [M+H]<sup>+</sup> ; RT 2,31 (Método A)

**Etapa C: 1-{4-Hidroxi-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4 metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-(1H-indol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida**

- 10 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa D del Ejemplo 204, y la purificación se realiza por HPLC preparativa.

**LC/MS** (C<sub>46</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>) 761,2 [M+H]<sup>+</sup> ; RT 1.12 (Método B)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>46</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

- 15 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 761.3446

[M+H]<sup>+</sup> medido: 761.3429

**Ejemplo 203. Diclorhidrato de N-butil-1-{4-hidroxi-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-carboxamida**

- 20 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento del Ejemplo 204, reemplazando la 4-[(ter-butildimetilsilil)oxi]-N-ciclohexilanilina de la Preparación 4a por la 4-(benciloxi)-N-butilanilina de la Preparación 4b.

**LC/MS** (C<sub>42</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 702,4 [M+H]<sup>+</sup> ; RT 2,19 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

Fórmula empírica: C<sub>42</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

- 25 [M+H]<sup>+</sup> calculado: 702.3650

[M+H]<sup>+</sup> medido: 702.3623

**Ejemplo 204. Diclorhidrato de N-ciclohexil-1-{4-hidroxi-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-carboxamida**

- 30 **Etapa A: 1-[4-(Benciloxi)-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil]-1H-indol-3-carboxilato de litio**

- 35 Se añade LiOH (1M, 7,28 ml, 7,28 mmol) a una solución del éster obtenido en la Etapa B del Ejemplo 187 (4 g, 6,07 mmol) en dioxano (30 ml) y se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante aproximadamente 16 h. Se añade una nueva cantidad de LiOH (1M, 9,1 ml) a la mezcla de reacción y se calienta a reflujo durante aproximadamente 16 h. Se deja que la mezcla de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente, el solvente se elimina en vacío y el residuo se somete a una destilación azeotrópica con tolueno para dar un sólido que se utiliza sin más purificación para la etapa siguiente.

**LC/MS** (C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>.Li) 645 [M+H]<sup>+</sup> ; RT 2,23 (Método A) [masa de la molécula parental de tipo ácido]

**Etapa B: 1-[4-(Benciloxi)-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil]-N-{4-[(ter-butildimetilsilil)oxi]fenil}-N-ciclohexil-1H-indol-3-carboxamida**

- 40 Se añade cloruro de tionilo (0,22 ml, 3,08 mmol) a una solución de la sal de litio obtenida en la Etapa A (1 g, 1,54 mmol) en diclorometano anhidro (16 ml) enfriada hasta 0°C bajo nitrógeno. Se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y se agita durante 2 horas antes de añadir más cloruro de tionilo (0,11 ml, 1,54 mmol), a continuación se agita durante aproximadamente 16 h. El solvente se elimina y el residuo se pone de nuevo en suspensión en diclorometano y se evapora una vez más. Se repite una co-evaporación con diclorometano dos veces más antes de una destilación azeotrópica con tolueno, para
- 45

5 obtener un sólido que se disuelve en diclorometano anhidro (10 ml). Se añade una solución de la anilina obtenida en la Preparación 4a (640 mg, 2,07 mmol) y de piridina (0,2 ml, 2,31 mmol) en diclorometano (6 ml) y se agita la solución a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava secuencialmente con agua, con una solución saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan y el material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (5%)/ diclorometano para dar el producto en forma de una espuma.

**LC/MS** (C<sub>57</sub>H<sub>69</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Si) 932 [M+H]<sup>+</sup> ; RT 2,79 (Método A)

10 **Etapa C: 1-[4-(Benciloxi)-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil]-N-ciclohexil-N-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-carboxamida**

15 Se añade hidróxido de potasio acuoso (1M, 1,22 ml, 1,22 mmol) a una solución del material obtenido en la Etapa B (758 mg, 0,81 mmol) en metanol (10 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra y la fase acuosa se acidifica (ligeramente) con HCl 2M acuoso, el producto se extrae en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto bruto se utiliza sin más purificación para la etapa siguiente.

**LC/MS** (C<sub>51</sub>H<sub>55</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 818 [M+H]<sup>+</sup> ; RT 2,39 (Método A)

**Etapa D: N-Ciclohexil-1-{4-hidroxi-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-carboxamida**

20 Se añade formiato de amonio (510 mg, 8,1 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (catalítico) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa C (665 mg, 0,81 mmol) en metanol (15 ml) y se calienta la mezcla de reacción a reflujo bajo nitrógeno durante 2 días, duración durante la cual se añaden 2 nuevas partes de formiato de amonio (510 mg, 8,1 mmol) y de paladio al 10% sobre carbono (catalítico). Se deja que la mezcla de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente. Se filtra a través de Celite, se lava con metanol y el solvente se elimina por evaporación. El material bruto se purifica por HPLC preparativa (pH4), luego el material purificado se disuelve en diclorometano y se lava con agua y con una solución saturada de bicarbonato de sodio, a continuación se seca sobre sulfato de magnesio.

25 **Etapa E: Diclorhidrato de N-ciclohexil-1-{4-hidroxi-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-1H-indol-3-carboxamida**

30 Se añade HCl en éter (2M, 1,13 mL, 2,25 mmol) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa D (330 mg, 0,45 mmol) en isopropanol (5 mL). La solución así obtenida se diluye en éter (5 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. El sólido se filtra a continuación, se lava con éter y se seca en vacío.

**LC/MS** (C<sub>44</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 728 [M+H]<sup>+</sup> ; RT 2,21 (Método A)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

35 Fórmula empírica: C<sub>44</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 728.3806

[M+H]<sup>+</sup> medido: 728.3786

**Ejemplo 205. N-(4-Hidroxifenil)-1-{5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida**

40 **Etapa A: Ácido 4-metoxi-2-[3-(metoxicarbonil)-1H-indol-1-il]benzoico**

45 Se combinan indol-3-carboxilato de metilo (2 g, 11,42 mmol), carbonato de potasio (2,32 g, 16,8 mmol) y ácido 2-yodo-4-metoxibenzoico (3,17 g, 11,42 mmol) bajo nitrógeno y se ponen en suspensión en *N,N*-dimetilformamida (30 ml), se desgasean con nitrógeno y se añade yoduro de cobre (217 mg, 1,14 mmol). Se calienta la mezcla de reacción hasta 80°C bajo nitrógeno durante aproximadamente 16h. Se deja que la mezcla de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente. A continuación se diluye con agua y se acidifica con HCl 2M acuoso. Las fases orgánicas se extraen en diclorometano y se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de iso-hexano a una mezcla 1:1 iso-hexano/acetato de etilo para dar el producto en forma de un aceite.

**LC/MS** (C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>) 326 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,36 (Método A)

**Etapa B:** **1-{5-Metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-1H-indol-3-carboxilato de metilo**

5 Se añade DIPEA (8,25 ml, 47,35 mmol) y HBTU (2,6 g, 7 mmol) y el compuesto de la Preparación 3' (3 g, 8,52 mmol) a una solución del ácido obtenido en la Etapa A (3,08 g, 9.47 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 16h. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava secuencialmente con agua y con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan y el material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (10%)/diclorometano para dar el producto en forma de un aceite.

**LC/MS** (C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) 553 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,14 (Método A)

**Etapa C:** **1-{5-Metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-1H-indol-3-carboxilato de litio**

15 El modo de operación es el mismo que en el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 204 reemplazando el 1-[4-(benciloxi)-5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil]-1H-indol-3-carboxilato de metilo por el compuesto de la Etapa B.

**LC/MS** (C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.Li) 539 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,04 (Método A) [masa para la molécula parental de tipo ácido]

**Etapa D:** **Cloruro de 1-{5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-1H-indol-3-carbonilo**

20 Se añade cloruro de tionilo (0,14 ml, 1,98 mmol) a una solución de la sal de litio obtenida en la Etapa C (540 mg, 0,99 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) enfriada hasta 0°C bajo nitrógeno. Se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y se agita durante 5 horas antes de añadir una nueva cantidad de cloruro de tionilo (0,035 ml, 0,5 mmol), y se agita durante aproximadamente 16 h. El solvente se elimina y el residuo se pone de nuevo en suspensión en diclorometano y se evapora una vez más. Se repite una co-evaporación con diclorometano dos veces más antes de una destilación azeotrópica con tolueno, para obtener un sólido que se utiliza sin más purificación para la etapa siguiente.

**LC/MS** (C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl) 553 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,13 (Método A) [se observa éster metílico obtenido por inactivación del metanol]

30 **Etapa E:** **N-{4-[(ter-Butildimetilsilil)oxi]fenil}-1-{5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida**

35 Se añade una solución de la anilina obtenida en la Preparación 4c (348 mg, 0,99 mmol) y de piridina (0,13 ml, 1,5 mmol) en diclorometano (8 ml) a una solución del cloruro de ácido obtenido en la Etapa D (550 mg, 0,99 mmol) en diclorometano (10 ml) bajo nitrógeno y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 h. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava secuencialmente con agua, con una solución saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan y el material bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (10%)/diclorometano para dar el producto en forma de un sólido.

**LC/MS** (C<sub>53</sub>H<sub>60</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> Si) 873 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,67 (Método A)

40 **Etapa F:** **N-(4-Hidroxifenil)-1-{5-metoxi-2-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]fenil}-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida**

45 Se añade hidróxido de potasio (1M, 0,78 ml, 0,78 mmol) a una solución del material obtenido en la Etapa E (451 mg, 0,52 mmol) en metanol (10 mL) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente toda una noche. El solvente se elimina y el residuo se disuelve en diclorometano y se lava con agua (más algunas gotas de HCl 2M), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice según un gradiente que va de diclorometano hasta una mezcla metanol (10%)/diclorometano, se tritura con éter, se filtra y se seca en vacío para dar un polvo.

**LC/MS** (C<sub>47</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) 759 [M+H]<sup>+</sup>; RT 2,2 (Método A)

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

Fórmula empírica: C<sub>47</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 759.3653

[M+H]<sup>+</sup> medido: 759.3628

- 5 **Ejemplo 206.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-5-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-(6-((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

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

%C=66.28(66.27); %H=5.08(5.43); %N=10.70(11.04); %Cl=5.41(4.66)

**Masa de alta resolución (ESI+):**

- 10 Fórmula bruta: C<sub>42</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 725.3082

[M+H]<sup>+</sup> medido: 725.3089

- 15 **Ejemplo 207.** Clorhidrato de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-(6-(((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-3-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza según el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 19, la (3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina obtenida en la Preparación 2', así como la *N*-(4-([*ter*-butil(dimetil)silil]oxi)fenil)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina obtenida en la Preparación 24".

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

%C=67.26(67.45); %H=5.73(5.66); %N=10.22(10.49); %Cl=4.70(4.42)

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

Fórmula bruta: C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculado: 765.3395

- 25 [M+H]<sup>+</sup> medido: 765.3398

**Ejemplo 208.** 4-[(1-Metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)][1-(6-((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-3-il]carbonil]amino]fenil fosfato de disodio

- 30 **Etapa A:** 4-[(1-Metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il) { [1-(6-((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-3-il]carbonil]amino]fenil fosfato de dibencilo

- 35 A una suspensión de 80 mg de hidruro de sodio (2 mmol) en 8 mL de THF anhidro se añaden por partes y a 0°C 719 mg (0,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 207. Después de 30 minutos de agitación a 0°C y 30 minutos a temperatura ambiente, se añade pirofosfato de tetrabencilo (580 mg; 1 mmol) a 0°C y el medio de reacción se agita una noche a temperatura ambiente. Después de evaporar el solvente, el bruto de la reacción se diluye con diclorometano (40 mL), se lava con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). Se obtiene el producto del título en la forma de un sólido.

- 40 **Etapa B:** 4-[(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)][1-(6-((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-3-il]carbonil]amino]fenil fosfato de disodio

A una solución del producto obtenido en la Etapa A (395 mg; 0,39 mmol) en metanol (6 mL) se añaden 40 mg de Pd/C al 10%, y el medio de reacción se pone bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 2 h. Después de

filtrar el catalizador y de concentrar a sequedad, el bruto de la reacción se solubiliza en metanol (5 mL) y se trata con 0,8 mL de sosa 1N. Los solventes se evaporan y el bruto de la reacción se purifica por cromatografía en fase OASIS® (gradiente acetonitrilo/H<sub>2</sub>O) para obtener un sólido.

- 5 **Ejemplo 209.** Clorhidrato de 1-(5-cloro-2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-4,5-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

**Etapa A:** 1-(5-Cloro-2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-4,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

- 10 El compuesto se obtiene según el protocolo de la Etapa A del Ejemplo 8 utilizando en la Etapa A el ácido obtenido en la Preparación 22 y la (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en la Preparación 2'.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9.85 (sl, OH), 7.77 (d, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.45-6.81 (m, 4 H), 6.88 (m, 1 H), 5.27 (m, 1 H), 4.51/4.28 (m, 2 H), 4/3.69 (m, 4 H), 3.61-3.01 (m, 6 H), 3.55 (m, 3 H), 2.57 (s, 2 H), 1.79 (m, 6 H)

- 15 **IR (ATR) cm<sup>-1</sup>:** 1.698 v -C=O éster aromático, 1639 v -C=O amida

**Etapa B:** 1-(5-Cloro-2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-4,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de litio

El compuesto se obtiene según el protocolo de la Etapa B del Ejemplo 8 a partir del compuesto obtenido en la etapa anterior.

- 20 **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.72-7.56 (m, 3 H), 7.66 (m, 1 H), 7.4-6.92 (m, 4 H), 4.85/3.72 (m, 1 H), 4.82/4.31/4.24/4.14 (m, 2 H), 3.5 (m, 4 H), 2.99/2.85/2.67/2.52 (m, 2 H), 2.62-1.94 (m, 6 H), 2.14/2.07/2.02/1.78/1.74 (m, 6 H)

**IR (ATR) cm<sup>-1</sup>:** 2575 v -OH, 1696-1670 v -C=O, 1626 v -C=O, 1595 v Ar, 1230-1180-1114 v -C-O-C, 867-833-743 v -CH-Ar

- 25 **Etapa C:** N-(4-((ter-Butil(dimetil)silil)oxi)fenil)-1-(5-cloro-2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-4,5-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto se obtiene según el protocolo de la Etapa C del Ejemplo 8 reemplazando el compuesto de la Preparación 1" por el compuesto de la Preparación 24".

- 30 **LC/MS [M+H]<sup>+</sup>** = 717.45 + 719.45 para 717.30 +719.30 en teoría

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

- 35 El compuesto obtenido en la etapa anterior (1,16g, 1,38 mmol) se pone directamente en solución en 15 mL de THF. Se añade TBAF 1M en solución en THF (1,51 ml, 1,51 mmol) gota a gota con jeringa. El medio de reacción se agita a continuación a temperatura ambiente durante 12 h. El avance de la reacción se sigue por LC-MS. La solución se diluye con diclorometano, se lava con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El compuesto se purifica en columna de gel de sílice utilizando diclorometano y etanol como solventes, para dar la base libre.

- 40 Se disuelven 450 mg de producto así obtenido en 5 mL de etanol y se añaden lentamente 4 mL de una solución de ácido clorhídrico 1M en éter; el clorhidrato correspondiente precipita. Éste se filtra, se lava con éter y se liofiliza en una mezcla acetonitrilo: agua. Se obtienen 470 mg de clorhidrato en la forma de un polvo blanco.

- 45 **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>) δ ppm: 11.46 (sl, NH), 9.5 (sl, OH), 8.14 (m, 1 H), 7.99 (m, 1 H), 7.63/7.51 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.33-6.99 (m, 6 H), 6.8-6.6 (m, 2 H), 6.7/6.62 (m, 2 H), 6.41 (m, 1 H), 5.23 (m, 1 H), 4.82/4.11 (m, 2 H), 4.03/3.88 (m, 4 H), 3.8 (m, 3 H), 3.73/3.4/3.13/3.01 (m, 4 H), 3.28/3.15 (m, 2 H), 2.78/2.65 (m, 2 H), 1.93-1.56 (m, 6 H)

**IR (ATR) cm<sup>-1</sup>:** 2000 a 3500 v -NH+/OH, 1628 v -C=O, 1260-1230-1186 v -C-O-C, 830-736 v -CH-Ar

**Masa de alta resolución (ESI+/FIA):**Fórmula empírica: C<sub>42</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> calculado: 729.2951[M+H]<sup>+</sup> medido: 759.2949

5 (relaciones isotópicas según un átomo de cloro)

**Ejemplo 210. Clorhidrato de 1-(5-cloro-2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-N-(4-hidroxifenil)-4,5-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

10 La base libre del compuesto del Ejemplo 209 (490 mg, 0,671 mmol) se disuelve en 6,5 mL de ácido acético. Se añade cianoborohidruro de sodio (370 mg, 5,90 mmol) por partes en tres veces. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 70 h. El avance de la reacción se sigue por LC-MS. El medio de reacción se evapora y se co-evapora con tolueno. El compuesto así obtenido se purifica en columna de gel de sílice utilizando diclorometano y etanol como solventes. Este compuesto se disuelve en 5 mL de etanol y se añaden lentamente 4 mL de una solución de ácido clorhídrico 1M en éter; el clorhidrato precipita. Éste se

15 filtra, se lava con éter y se liofiliza en una mezcla acetoniitrilo/agua. Se obtiene el clorhidrato en la forma de un polvo blanco.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>) δ ppm: 11.6 (sl, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.55-7.01 (m, 11H), 6.91 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.82/4.14 (m, 2H), 4.14-3.81 (m, 4H), 3.85-2.94 (m, 4H), 3.27/3.15 (m, 2H), 3.11 (m, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.03/1.78/1.63 (m, 6H)

20 IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 2000 a 3500 v NH+/OH, 1628 v -C=O, 1361 v -C-O-C-, 1.264 v -CH-Ar

**Masa de alta resolución (ESI+/FIA):**Fórmula empírica: C<sub>42</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> calculado: 731.3107[M+H]<sup>+</sup> medido: 731.3111

25 **Ejemplo 211. Clorhidrato de 1-(5-cloro-2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-4,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida**

30 **Etapas A:** N-(4-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-(5-cloro-2-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil)fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-4,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El compuesto se obtiene según los protocolos de las Etapas A-C del Ejemplo 209 reemplazando en la Etapa C el compuesto de la Preparación 24" por el compuesto de la Preparación 26".

35 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.67 (m, 1H), 7.62/7.6 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.25-6.95 (m, 4H), 6.9 (m, 2H), 6.78/6.63 (m, 1H), 6.74/6.68/6.61 (m, 2H), 5.03/4.79/3.56 (m, 1H), 4.88/4.32/4.22/4.03 (m, 2H), 3.64-3.41 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 2.97/2.82/2.7/2.63 (m, 2H), 2.56-1.92 (m, 6H), 2.1-1.68 (m, 9H), 0.88 (m, 9H), 0.1 (s, 6H)

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 2.211 v -CN, 1637, v -C=O, 1253 v -C-O-C-, 910 v -Si-O-C-, 837 v -Si-C-, 782-744 v -CH-Ar

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

45 El compuesto de la Etapa A (440 mg, 0,530 mmol) se pone en solución en 10 mL de tetrahydrofurano, y se añade gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (580 µL, 1M en THF, 0,580 mmol). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade una solución acuosa saturada en hidrógenocarbonato al medio que se extrae 3 veces con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El compuesto así obtenido se purifica en una columna de gel de sílice utilizando diclorometano y etanol + 0.1% de amoniacó como solventes. Se obtiene el compuesto deseado en la forma de un polvo blanco. Este último se disuelve en 5 mL de etanol y se añaden lentamente 4 mL de una

solución de ácido clorhídrico 1M en éter; el clorhidrato precipita. Éste se filtra, se lava con éter y se liofiliza en una mezcla acetonitrilo/agua.

5 **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, dmsó-d6)  $\delta$  ppm: 11.3 (sl, 1 H), 9.4 (s, 1 H), 8.1 (sl, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.4 (s, 1 H), 5.7-6.7 (varios m, 7 H), 6.7 (m, 2 H), 6.5-5.5 (sl, 1? H), 5.2 (m, 1 H), 4.75/4.1 (m+m, 1+1 H), 4/3.9 (m+m, 2+2 H), 3.75/3.15 (m+m, 1+1 H), 3.6 (s, 3 H), 3.4/3 (m+m, 1+1 H), 3.3/3.15 (m+m, 1+1 H), 2.75- 2.5 (m, 2 H), 2.1-1.55 (varios s, 9 H)

**IR (ATR)  $cm^{-1}$** : 3373 v -OH, 2700-2200 v -NH+, 2211 v -CN, 1625 v -C=O

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

Fórmula empírica: C<sub>41</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

10 [M+H]<sup>+</sup> calculada: 717.2951

[M+H]<sup>+</sup> medida: 717.2941

## **ESTUDIO FARMACOLÓGICO**

### **EJEMPLO A: Inhibición de Bcl-2 por la técnica de polarización de fluorescencia**

15 **Método A:**

Las pruebas de polarización de fluorescencia se han realizado en microplacas (384 pocillos). La proteína Bcl-2 etiquetada (histag-Bcl-2 tal como Bcl-2 corresponde al número de orden primario UniProtKB® : P10415), a la concentración final de  $2,50 \cdot 10^{-8}$  M, se mezcla con un péptido fluorescente (Fluoresceína-REIGAQLRRMADDLNAQY), a la concentración final de  $1,50 \cdot 10^{-8}$  M en una solución tampón (NaPO<sub>4</sub> 20 mM, NaCl 50 mM, EDTA 1 mM, pH 7.4), en presencia o en ausencia de concentraciones crecientes de compuestos a someter a test. Después de una incubación de 2 horas, se mide la polarización de fluorescencia.

20

**Método B:**

Las pruebas de polarización de fluorescencia se han realizado en microplacas (384 pocillos). La proteína Bcl-2 etiquetada (histag-Bcl-2 tal como Bcl-2 corresponde al número de orden primario UniProtKB®: P10415), a la concentración final de  $2,50 \cdot 10^{-8}$  M, se mezcla con un péptido fluorescente (Fluoresceína-REIGAQLRRMADDLNAQY), a la 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 en ausencia de concentraciones crecientes de compuestos a someter a test. Después de una incubación de 2 horas, se mide la polarización de fluorescencia.

30

Los resultados se expresan en IC<sub>50</sub> (concentración de compuesto que inhibe al 50% la polarización de fluorescencia) y se presentan en la tabla 1 siguiente. Las IC<sub>50</sub> de la inhibición de Bcl-2 obtenidas al utilizar el método B están subrayadas.

35 Los resultados muestran que los compuestos de la invención inhiben la interacción entre la proteína Bcl-2 y el péptido fluorescente descrito anteriormente.

### **EJEMPLO B: Citotoxicidad in vitro.**

Los estudios de citotoxicidad se han realizado sobre la línea tumoral de leucemia RS4; 11.

40 Las células se reparten en microplacas y se exponen a los compuestos a someter a test durante 48 horas. La viabilidad celular se cuantifica a continuación por un ensayo colorimétrico, el Microculture Tetrazolium Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Los resultados se expresan en IC<sub>50</sub> (concentración de compuesto que inhibe al 50% la viabilidad celular) y se presentan en la tabla 1 siguiente.

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

**Tabla 1: IC<sub>50</sub> de inhibición de Bcl-2 (test de polarización de fluorescencia) y de citotoxicidad para las células RS4; 11**

<i>Nota: Las IC<sub>50</sub> de inhibición de Bcl-2 obtenidas utilizando el método B están subrayadas.</i>		
	IC <sub>50</sub> (nM) Bcl-2 FP	IC <sub>50</sub> (nM) MTT RS4; 11
<b>Ejemplo 5</b>	212.7	2,590
<b>Ejemplo 6</b>	50.5	915
<b>Ejemplo 10</b>	145.8	2,220
<b>Ejemplo 12</b>	120.4	1,810
<b>Ejemplo 13</b>	16.2	462.0
<b>Ejemplo 14</b>	24.8	1,270.0
<b>Ejemplo 15</b>	22.1	759.0
<b>Ejemplo 16</b>	29.6	656.0
<b>Ejemplo 17</b>	11.4	1,010.0
<b>Ejemplo 18</b>	44.6	1,130.0
<b>Ejemplo 19</b>	245.0	2,360
<b>Ejemplo 20</b>	74.3	900.0
<b>Ejemplo 21</b>	24.6	256
<b>Ejemplo 22</b>	10.7	142.0
<b>Ejemplo 23</b>	26.1	445.0
<b>Ejemplo 24</b>	15.6	140.0
<b>Ejemplo 25</b>	87.6	1,100.0
<b>Ejemplo 26</b>	7.5	171.0
<b>Ejemplo 27</b>	20.5	479.0
<b>Ejemplo 28</b>	8.0	378.0



*Nota: Las IC<sub>50</sub> de inhibición de Bcl-2 obtenidas utilizando el método B están subrayadas.*

	IC <sub>50</sub> (nM) Bcl-2 FP	IC <sub>50</sub> (nM) MTT RS4; 11
<b>Ejemplo 29</b>	44.6	1,010.0
<b>Ejemplo 31</b>	5.5	71.4
<b>Ejemplo 32</b>	3.5	63.7
<b>Ejemplo 33</b>	4.4	199.0
<b>Ejemplo 34</b>	7.7	133.0
<b>Ejemplo 35</b>	3.5	68.9
<b>Ejemplo 36</b>	1,110.5	2,420.0
<b>Ejemplo 37</b>	3.8	47.1
<b>Ejemplo 38</b>	238.2	1,780.0
<b>Ejemplo 39</b>	12.5	263.0
<b>Ejemplo 40</b>	7.8	167.0
<b>Ejemplo 41</b>	3.7	52.2
<b>Ejemplo 42</b>	23.1	353.0
<b>Ejemplo 43</b>	7.2	101.0
<b>Ejemplo 44</b>	6.8	164.0
<b>Ejemplo 45</b>	6.7	36.5
<b>Ejemplo 46</b>	8.4	93.4
<b>Ejemplo 47</b>	9.2	50.3
<b>Ejemplo 48</b>	10.5	93.9
<b>Ejemplo 49</b>	13.1	136.0
<b>Ejemplo 50</b>	7.4	301.0

ES 2 687 475 T3

*Nota: Las IC<sub>50</sub> de inhibición de Bcl-2 obtenidas utilizando el método B están subrayadas.*

	IC <sub>50</sub> (nM) Bcl-2 FP	IC <sub>50</sub> (nM) MTT RS4; 11
<b>Ejemplo 51</b>	6.9	155.0
<b>Ejemplo 52</b>	5.4	77.3
<b>Ejemplo 53</b>	9.0	207.0
<b>Ejemplo 54</b>	<u>20</u>	103
<b>Ejemplo 55</b>	57.2	1,020.0
<b>Ejemplo 56</b>	5.0	135.0
<b>Ejemplo 57</b>	13.4	267.0
<b>Ejemplo 58</b>	20.5	190.0
<b>Ejemplo 59</b>	19.2	206.0
<b>Ejemplo 60</b>	206.4	89.5
<b>Ejemplo 61</b>	7.7	204.0
<b>Ejemplo 62</b>	7.5	205.0
<b>Ejemplo 63</b>	168.3	1,510.0
<b>Ejemplo 64</b>	295.6	1,360.0
<b>Ejemplo 65</b>	5.1	130.0
<b>Ejemplo 66</b>	6.6	148.0
<b>Ejemplo 67</b>	5.9	101.0
<b>Ejemplo 68</b>	79.7	856.0
<b>Ejemplo 69</b>	9.0	67.6
<b>Ejemplo 70</b>	2.9	63.8
<b>Ejemplo 71</b>	8.3	196.0

*Nota: Las IC<sub>50</sub> de inhibición de Bcl-2 obtenidas utilizando el método B están subrayadas.*

	IC <sub>50</sub> (nM) Bcl-2 FP	IC <sub>50</sub> (nM) MTT RS4; 11
<b>Ejemplo 72</b>	4.5	43.4
<b>Ejemplo 73</b>	3.9	51.4
<b>Ejemplo 74</b>	4.2	162.0
<b>Ejemplo 75</b>	7.1	184.0
<b>Ejemplo 76</b>	8.7	151.0
<b>Ejemplo 77</b>	4.9	207.0
<b>Ejemplo 78</b>	3.7	81.4
<b>Ejemplo 79</b>	85.5	344.0
<b>Ejemplo 80</b>	6.8	120.0
<b>Ejemplo 81</b>	83.8	652.0
<b>Ejemplo 82</b>	17.6	373.0
<b>Ejemplo 83</b>	3.7	350.0
<b>Ejemplo 84</b>	6.7	146.0
<b>Ejemplo 85</b>	3.7	129.0
<b>Ejemplo 86</b>	5.4	67.7
<b>Ejemplo 87</b>	4.4	138.0
<b>Ejemplo 88</b>	19.6	541.0
<b>Ejemplo 89</b>	4.2	59.8
<b>Ejemplo 90</b>	3.6	76.6
<b>Ejemplo 91</b>	5.3	172.0
<b>Ejemplo 92</b>	9.6	202.0

ES 2 687 475 T3

*Nota: Las IC<sub>50</sub> de inhibición de Bcl-2 obtenidas utilizando el método B están subrayadas.*

	IC <sub>50</sub> (nM) Bcl-2 FP	IC <sub>50</sub> (nM) MTT RS4; 11
<b>Ejemplo 93</b>	3.3	75.4
<b>Ejemplo 94</b>	7.9	118.0
<b>Ejemplo 95</b>	6.4	264.0
<b>Ejemplo 96</b>	3.9	157.0
<b>Ejemplo 97</b>	6.1	73.2
<b>Ejemplo 98</b>	45.1% @ 10 µM	1880.0
<b>Ejemplo 99</b>	4.8	41.7
<b>Ejemplo 100</b>	6.9	43.4
<b>Ejemplo 101</b>	99.1	1880.0
<b>Ejemplo 102</b>	8.4	108.0
<b>Ejemplo 103</b>	17.4	523.0
<b>Ejemplo 104</b>	18.8	383.0
<b>Ejemplo 105</b>	13.6	202.0
<b>Ejemplo 106</b>	19.6	521.0
<b>Ejemplo 107</b>	44.0	150.0
<b>Ejemplo 108</b>	35.5	544.0
<b>Ejemplo 109</b>	4.4	116.0
<b>Ejemplo 110</b>	8.1	291.0
<b>Ejemplo 112</b>	11.8	281.0
<b>Ejemplo 113</b>	19.2	203.0
<b>Ejemplo 114</b>	23.7	726.0

*Nota: Las IC<sub>50</sub> de inhibición de Bcl-2 obtenidas utilizando el método B están subrayadas.*

	IC <sub>50</sub> (nM) Bcl-2 FP	IC <sub>50</sub> (nM) MTT RS4; 11
<b>Ejemplo 115</b>	14.5	272.0
<b>Ejemplo 116</b>	12.1	131.0
<b>Ejemplo 117</b>	7.6	193.0
<b>Ejemplo 118</b>	5.9	114.0
<b>Ejemplo 119</b>	28.4	96.4
<b>Ejemplo 120</b>	<u>15</u>	367.0
<b>Ejemplo 121</b>	447.5	8770
<b>Ejemplo 122</b>	53.3	2290
<b>Ejemplo 123</b>	90	2370
<b>Ejemplo 131</b>	18.9	469
<b>Ejemplo 132</b>	31.7	1860
<b>Ejemplo 133</b>	841.4	ND
<b>Ejemplo 134</b>	72.1% @ 22.2 μM	2100
<b>Ejemplo 135</b>	10.4	461
<b>Ejemplo 138</b>	52.2	2.020
<b>Ejemplo 140</b>	25.0	1.840
<b>Ejemplo 141</b>	56.7	2.280
<b>Ejemplo 142</b>	70.6	2.290
<b>Ejemplo 143</b>	71.5	533
<b>Ejemplo 144</b>	35.0	1.380
<b>Ejemplo 145</b>	12.2	1.180

ES 2 687 475 T3

*Nota: Las IC<sub>50</sub> de inhibición de Bcl-2 obtenidas utilizando el método B están subrayadas.*

	IC <sub>50</sub> (nM) Bcl-2 FP	IC <sub>50</sub> (nM) MTT RS4; 11
<b>Ejemplo 146</b>	17.2	346
<b>Ejemplo 147</b>	22.5	966
<b>Ejemplo 148</b>	28.3	1.170
<b>Ejemplo 149</b>	21.6	340
<b>Ejemplo 150</b>	51.0	1.320
<b>Ejemplo 152</b>	217.5	2.160
<b>Ejemplo 153</b>	285.8	237
<b>Ejemplo 155</b>	13.2	246
<b>Ejemplo 156</b>	11.7	450
<b>Ejemplo 157</b>	16.1	487
<b>Ejemplo 158</b>	54.1	834
<b>Ejemplo 159</b>	10.2	191
<b>Ejemplo 163</b>	22.8	292
<b>Ejemplo 164</b>	7.8	132
<b>Ejemplo 165</b>	3.2	179
<b>Ejemplo 167</b>	37.4	984
<b>Ejemplo 168</b>	11.4	188
<b>Ejemplo 169</b>	107.9	854
<b>Ejemplo 170</b>	16.8	177
<b>Ejemplo 171</b>	71.8	1.050
<b>Ejemplo 172</b>	4.2	1.200

*Nota: Las IC<sub>50</sub> de inhibición de Bcl-2 obtenidas utilizando el método B están subrayadas.*

	IC <sub>50</sub> (nM) Bcl-2 FP	IC <sub>50</sub> (nM) MTT RS4; 11
<b>Ejemplo 173</b>	167.9	2.040
<b>Ejemplo 174</b>	41.2	402
<b>Ejemplo 175</b>	25.1	460
<b>Ejemplo 176</b>	6.2	225
<b>Ejemplo 177</b>	18.8	568
<b>Ejemplo 178</b>	17.5	812
<b>Ejemplo 179</b>	18.1	886
<b>Ejemplo 180</b>	11.0	210
<b>Ejemplo 181</b>	6.9	205
<b>Ejemplo 182</b>	110.7	1850
<b>Ejemplo 183</b>	8.3	ND
<b>Ejemplo 184</b>	14.1	154
<b>Ejemplo 185</b>	17.3	422
<b>Ejemplo 186</b>	23.5	626
<b>Ejemplo 187</b>	21.6	1990
<b>Ejemplo 188</b>	16.8	68
<b>Ejemplo 190</b>	13.6	645
<b>Ejemplo 193</b>	5.6	499
<b>Ejemplo 194</b>	6.7	534
<b>Ejemplo 195</b>	31.1	507
<b>Ejemplo 197</b>	9.8	328

<i>Nota: Las IC<sub>50</sub> de inhibición de Bcl-2 obtenidas utilizando el método B están subrayadas.</i>		
	IC <sub>50</sub> (nM) Bcl-2 FP	IC <sub>50</sub> (nM) MTT RS4; 11
<b>Ejemplo 198</b>	3.4	616
<b>Ejemplo 199</b>	57.7	2360
<b>Ejemplo 200</b>	154.8	2080
<b>Ejemplo 201</b>	3.1	124
<b>Ejemplo 202</b>	4.4	798
<b>Ejemplo 203</b>	10.0	454
<b>Ejemplo 204</b>	4.7	780
<b>Ejemplo 205</b>	4.3	123
<b>Ejemplo 206</b>	<u>16.7</u>	72.4
<b>Ejemplo 207</b>	<u>20.3</u>	22.2
<b>Ejemplo 209</b>	<u>4.1</u>	62.9
<b>Ejemplo 210</b>	<u>3.1</u>	64.7
<b>Ejemplo 211</b>	<u>3.7</u>	46.9
ND: no determinado		

5 Para los inhibidores parciales, se indica el porcentaje de inhibición de la polarización de fluorescencia para una concentración dada del compuesto sometido a test. Así, 45.1% @ 10  $\mu$ M significa que se observa el 45.1% de inhibición de la polarización de fluorescencia para una concentración de compuesto sometido a test igual a 10  $\mu$ M.

#### **EJEMPLO C: Inducción de la actividad 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 Se injertan  $1.10^7$  células RS4; 11 por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). 25 a 30 días después del injerto, los animales se tratan por vía oral con los diferentes compuestos. Dieciséis horas después del tratamiento, las masas tumorales se recuperan, se lisan y se mide la actividad caspasa 3 en los lisados tumorales.

15 Esta medida enzimática se realiza dosificando la aparición de un producto de escisión fluorogénico (actividad DEVDasa, Promega) Ésta se expresa en la forma de un factor de activación correspondiente a la relación entre las dos actividades caspasas: la de los ratones tratados dividida por la de los ratones controles.



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

**EJEMPLO D: Cuantificación de la forma escindida de la caspasa 3 *in vivo*.**

5 La capacidad de los compuestos de la invención para activar la caspasa 3 se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células leucémicas RS4; 11.

Se injertan  $1.10^7$  células RS4; 11 por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). 25 a 30 días después del injerto, los animales se tratan por vía oral con los diferentes compuestos. Después del tratamiento, las masas tumorales se recuperan (al cabo de un tiempo T), se lisan y se cuantifica la forma escindida (activada) de la caspasa 3 en los lisados tumorales.

10 Esta cuantificación se realiza utilizando el ensayo «Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform» que dosifica específicamente la forma escindida de la caspasa 3. Se expresa bajo la forma de un factor de activación correspondiente a la relación entre la cantidad de caspasa 3 escindida en los ratones tratados dividida por la cantidad de caspasa 3 escindida en los ratones controles.

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

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

Compuesto sometido a test	Tiempo al cabo del cual se extirpa el tumor (T)	Factor de activación ± SEM (versus control)
<b>Ejemplo 184</b>	16 h	15.1 (100 mg/kg)
<b>Ejemplo 207</b>	2 h	14.6 ± 4.4 (25 mg/kg)
<b>Ejemplo 210</b>	2 h	36.3 ± 13.3 (12.5 mg/kg)
<b>Ejemplo 211</b>	2 h	94.7 ± 9.8 (25 mg/kg)

**precisadas entre paréntesis)**

20

**EJEMPLO E: Actividad anti-tumoral *in vivo*.**

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

25 Se injertan  $1.10^7$  células RS4; 11 por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). 25 a 30 días después del injerto, cuando la masa tumoral ha alcanzado aproximadamente 150 mm<sup>3</sup>, los ratones se tratan por vía oral con los diferentes compuestos en 2 esquemas diferentes (tratamiento diario durante cinco días a la semana durante dos semanas, o dos tratamientos a la semana durante dos semanas). La masa tumoral se mide 2 veces por semana desde el inicio del tratamiento.

30 Los resultados obtenidos muestran por lo tanto que los compuestos de la invención son capaces de inducir una regresión tumoral significativa durante el periodo de tratamiento.

**EJEMPLO F: Composición farmacéutica: Comprimidos**

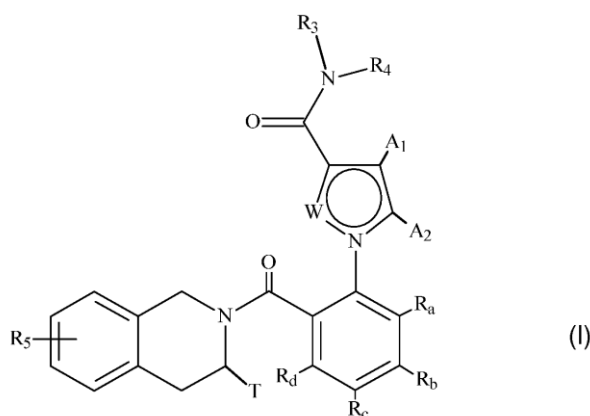
1000 comprimidos con dosis de 5 mg de un compuesto elegido entre los ejemplos 1 a 211 .....	5 g
35 Almidón de trigo.....	20 g

ES 2 687 475 T3

	Almidón de maíz .....	20 g
	Lactosa .....	30 g
	Estearato de magnesio .....	2 g
	Sílice.....	1 g
5	Hidroxipropilcelulosa .....	2 g

## REIVINDICACIONES

1.- Compuesto de fórmula (I) :



en la cual :

- 5
- W representa un grupo C-H mientras que A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> representan respectivamente un átomo de hidrógeno y un grupo metilo, o bien W representa un grupo C-H mientras que A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> forman con los átomos de carbono que los lleva un ciclohexenilo o un ciclo benzo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno,
- 10
- T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado eventualmente sustituido por uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sub>1</sub> R<sub>2</sub> o un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - OR<sub>6</sub>
  - R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o bien R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman con el átomo de nitrógeno que los lleva un heterocicloalquilo,
- 15
- R<sub>3</sub> representa un grupo arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores, o de sus eventuales sustituyentes, puede o pueden ser deuterado (s)
  - R<sub>4</sub> representa un grupo arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores, o de sus eventuales sustituyentes, puede o pueden ser deuterado (s)
  - R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado o un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- 20
- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
  - R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> representan independientemente los unos de los otros R<sub>7</sub>, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo polihalogenoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo trifluorometoxi, -NR<sub>7</sub>R<sub>7</sub>' , nitro, o bien los sustituyentes de una de las parejas (R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>), (R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>) o (R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub>) forman juntos con los átomos de carbono que los llevan un ciclo constituido por 5 a 7 eslabones, que pueden contener de uno a dos heteroátomos elegidos entre el oxígeno y el azufre, entendiéndose también que uno o varios átomos de carbono del ciclo anteriormente definido puede o pueden ser deuterado(s) o sustituidos por uno a 3 grupos elegidos entre halógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado
- 25
- o bien R<sub>a</sub> y R<sub>d</sub> representan cada uno un átomo de hidrógeno, R<sub>b</sub> representa un hidrógeno, un halógeno, un grupo hidroxilo o metoxi, y R<sub>c</sub> se elige entre uno de los siguientes grupos: hidroxilo, metoxi, amino, 3-fenoxiacetidina, 2-(fenilsulfanil)acetamida, o 2-(fenoxi)acetamida,
- 30
- R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub>' representan independientemente el uno del otro un hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, arilo o un heteroarilo, o bien R<sub>7</sub> y R<sub>7</sub>' forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo constituido por 5 a 7 eslabones,
- 35

entendiéndose que cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo hidroxilo, este último puede estar sustituido opcionalmente con uno de los grupos siguientes:

- 40
- PO(OM)(OM'), -PO (OM) (O<sup>-</sup>M<sub>1</sub><sup>+</sup>), - PO (O<sup>-</sup>M<sub>1</sub><sup>+</sup>) (O<sup>-</sup>M<sub>2</sub><sup>+</sup>) - PO (O<sup>-</sup>) (O<sup>-</sup>) M<sub>3</sub><sup>2+</sup>, -PO(OM)(O[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>), o -PO (O<sup>-</sup>M<sub>1</sub><sup>+</sup>) (O[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>), en los que M y M' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, ambos constituidos por 5 a 6 eslabones, mientras que M<sub>1</sub><sup>+</sup> y M<sub>2</sub><sup>+</sup> representan independientemente el uno del otro un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M<sub>3</sub><sup>2+</sup> representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre 1 y 5,

entendiéndose también que:

- por "arilo", se entiende un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- por "heteroarilo", se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 eslabones, que posee al menos una parte aromática, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno (incluyendo los nitrógenos cuaternarios),
- por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene de 3 a 10 eslabones,
- por "heterocicloalquilo", se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico constituido por 3 a 10 eslabones y que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, SO, SO<sub>2</sub> o nitrógeno,

15 pudiendo estar sustituidos los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, por 1 a 3 grupos elegidos entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, espiro (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquil-S-, hidroxilo, oxo (ou *N*-óxido llegado el caso), nitro, ciano, -COOR', -OCOR', NR' R'', polihalógenoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, trifluorometoxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilsulfonilo, halógeno, arilo, heteroarilo, ariloxi, ariltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos alquilo, entendiéndose que R' y R'' representan independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

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

20 **2.-** Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el cual R<sub>4</sub> representa un fenilo sustituido en posición *para* por un grupo de fórmula -OPO(OM)(OM'), -OPO (OM) (O'M<sub>1</sub><sup>+</sup>), -OPO (O'M<sub>1</sub><sup>+</sup>) (O'M<sub>2</sub><sup>+</sup>) -OPO (O<sup>-</sup>) (O<sup>-</sup>) M<sub>3</sub><sup>2+</sup> -OPO(OM)(O[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>), o -OPO (O'M<sub>1</sub><sup>+</sup>) (O[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>), en los que M y M' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alqueniilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, ambos constituidos por 5 a 6 eslabones, mientras que M<sub>1</sub><sup>+</sup> y M<sub>2</sub><sup>+</sup> representan independientemente el uno del otro un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M<sub>3</sub><sup>2+</sup> representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre 1 y 5, entendiéndose que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno.

30 **3.-** Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 en el cual T representa un grupo elegido entre metilo, aminometilo, dimetilaminometilo, morfolinilmetilo, (4-metil-1-piperazinil) metilo, (3aR, 6aS) -hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-ilmetilo, (4,4-difluoropiperidin-1-il)metilo, (4-ciclopentilpiperazin-1-il)metilo, (4-ciclobutilpiperazin-1-il)metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, piperidin-1-ilmetilo ó 2-(morfolin-4-il) etilo.

35 **4.-** Compuesto de fórmula (I) según una de la reivindicaciones 1 a 3 en el cual R<sub>a</sub> y R<sub>d</sub> representan cada uno un átomo de hidrógeno y (R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, uno de los grupos siguientes: 1,3-dioxolano eventualmente sustituido; 1,4-dioxano eventualmente sustituido; ciclopentano; tetrahidrofurano; 2,3-dihidrofurano; o bien R<sub>a</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> representan cada uno un átomo de hidrógeno y R<sub>b</sub> representa un grupo hidroxilo o metoxi, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o trifluorometoxi.

40 **5.-** Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3 en el cual uno a dos de los grupos R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> representan un átomo de halógeno, mientras que los otros representan un átomo de hidrógeno.

**6.-** Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5 en el cual R<sub>4</sub> representa un grupo fenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, o 3-fluoro-4- hidroxifenilo.

45 **7.-** Compuesto de fórmula (I) según una de la reivindicaciones 1 a 6 en el cual R<sub>3</sub> representa un grupo elegido entre fenilo, 1*H*-indol, benzotiofeno, benzofurano, 2,3-dihidro-1*H*-indol, 1*H*-indazol, 2,3-dihidro-1*H*-isoindol, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, fenoxifenilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 1*H*-pirrol, comprendiendo eventualmente esos grupos uno o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, trifluorometoxi, 4-metilpiperacínilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o ciano.

**8.-** Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 elegidos entre el grupo siguiente:

50 *N*-(4-hidroxifenil)-1-(6-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida,

*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1-(6-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-3-carboxamida,

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

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

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

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

10 1-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-indol-3-carboxamida,

*N*-(4-hidroxifenil)-1-(6-[[[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida,

así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

**9.-** Compuestos elegidos entre el grupo siguiente:

15 1-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-4,5-dimetil-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,

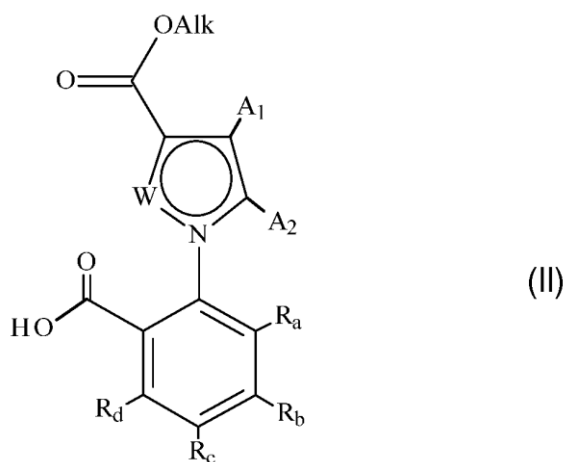
1-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(5-ciano-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-4,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida,

20 1-(5-cloro-2-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-4,5-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida,

1-[(2*S*)-2-[(benciloxi)metil]-7-[[[(3*S*)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-1*H*-indol-3-carboxamida,

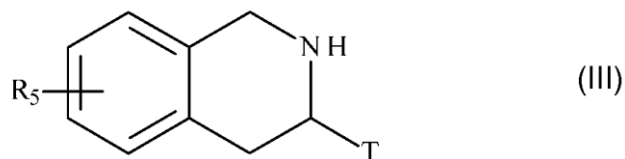
así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

25 **10.-** Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II)



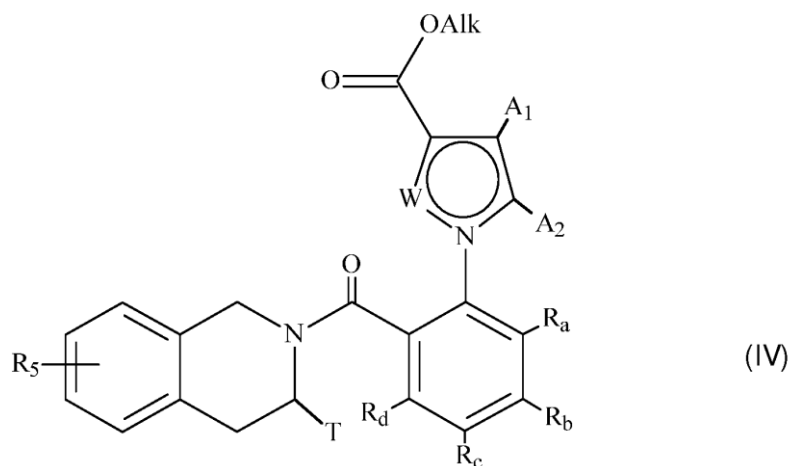
en la que Alk representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y W, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> son tales como se han definido en la fórmula (I),

30 compuesto de fórmula (II) que experimenta un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (III):



en la que T y R<sub>5</sub> son tales como se han definido en la fórmula (I),  
para conducir al compuesto de fórmula (IV):

5



en la que Alk es tal como se ha definido anteriormente y W, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>5</sub> y T son tales como se han definido en la fórmula (I),

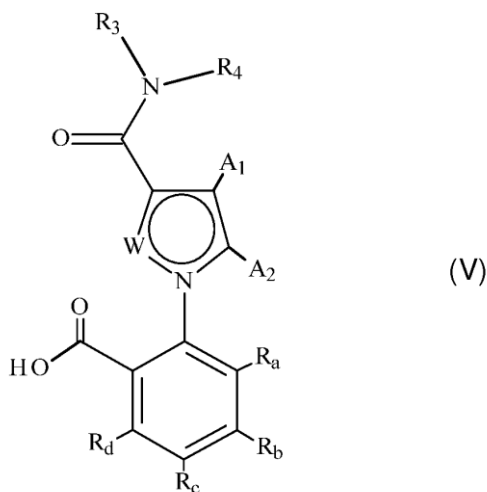
- 10 compuesto de fórmula (IV) cuya función éster se hidroliza para conducir al ácido carboxílico o al carboxilato correspondiente, el cual puede convertirse en un derivado de ácido tal como el cloruro de acilo o el anhídrido correspondiente, antes de acoplarse con una amina NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el mismo significado que en la fórmula (I), que puede someterse opcionalmente a la acción de un derivado pirofosfato o fosfonato en condiciones básicas, para conducir al compuesto de fórmula (I),
- 15 compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable y del que se separan opcionalmente los isómeros según una técnica clásica de separación,

entendiéndose que en cualquier momento que se juzgue oportuno en el curso del procedimiento descrito anteriormente, determinados grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos o intermediarios de síntesis pueden protegerse y después desprotegerse para las necesidades de la síntesis.

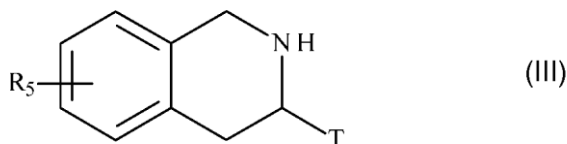
20

- 11.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 10 de un compuesto de fórmula (I) en el cual uno de los grupos R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub> se sustituye por una función hidroxi caracterizado porque la amina NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> está previamente sometido a una reacción de protección de la función hidroxi antes de cualquier acoplamiento con el ácido carboxílico del compuesto de fórmula (IV), o con uno de los derivados de ácido correspondiente, el compuesto de fórmula (I) protegido resultante experimenta a continuación una acción de desprotección y se convierte opcionalmente en una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.
- 25

12.- Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (V):



- 5 en la que W, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son tales como se han definido en la fórmula (I),  
compuesto de fórmula (V) que experimenta un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (III):



- 10 en la que T y R<sub>5</sub> son tales como se han definido en la fórmula (I),  
el compuesto así obtenido estando opcionalmente sometido a la acción de un derivado pirofosfato o fosfonato, en condiciones básicas, para conducir al compuesto de fórmula (I),  
compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable y del que se separan opcionalmente los isómeros según una técnica clásica de separación,  
15 entendiéndose que en cualquier momento que se juzgue oportuno en el curso del procedimiento descrito anteriormente, determinados grupos (hidroxi, amino..) de los reactivos o intermediarios de síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según las necesidades de la síntesis.
- 13.- Composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o uno de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 14.- Composición farmacéutica según la reivindicación 13 para su utilización como agente pro-apoptótico.
- 15.- Composición farmacéutica según la reivindicación 13 para su utilización en el tratamiento de cánceres, de enfermedades auto-inmunes y del sistema inmunitario.
- 25 16.- Composición farmacéutica según la reivindicación 15 para su utilización en el tratamiento de cánceres de la vejiga, del cerebro, del pecho, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas no hodgkinianos, de los

melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, del cáncer de ovario, del cáncer de pulmón no de pequeñas células, del cáncer de la próstata y del cáncer de pulmón de pequeñas células.

- 5 **17.-** Composición de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 9, o uno de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, para su utilización en el tratamiento de cánceres de la vejiga, del cerebro, del pecho, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas no hodgkinianos, de los melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, del cáncer de ovario, del cáncer de pulmón no de pequeñas células, del cáncer de la próstata y del cáncer de pulmón de pequeñas células.
- 10 **18.-** Asociación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 con un agente anticanceroso elegido entre los agentes genotóxicos, los venenos mitóticos, los anti-metabolitos, los inhibidores del proteasoma, los inhibidores de quinasa, o los anticuerpos.
- 19.-** Composición farmacéutica que contiene una asociación según la reivindicación 18 en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20.-** Asociación según la reivindicación 18 para su utilización en el tratamiento de los cánceres.
- 15 **21.-** Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en asociación con una radioterapia en el tratamiento de cánceres.