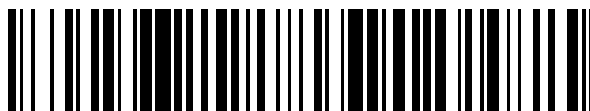


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 371**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2014 PCT/EP2014/065764**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015 WO15011164**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2014 E 14741648 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 3024826**

54 Título: **Nuevos compuestos isoindolina o isoquinilina, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

23.07.2013 FR 1357276

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.05.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DAVIDSON, JAMES, EDWARD, PAUL;
MURRAY, JAMES, BROOKE;
CHEN, I-JEN;
WALMSLEY, CLAIRE;
DODSWORTH, MARK;
MEISSNER, JOHANNES, W., G.;
BROUGH, PAUL;
FEJES, IMRE;
TATAI, JANOS;
NYERGES, MIKLOS;
KOTSCHY, ANDRAS;
SZLAVIK, ZOLTAN;
GENESTE, OLIVIER;
LE TIRAN, ARNAUD;
LE DIGUARHER, THIERRY;
HENLIN, JEAN-MICHEL;
STARCK, JÉRÔME-BENOÎT;
GUILLOUZIC, ANNE-FRANÇOISE y
DE NANTEUIL, GUILLAUME

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 711 371 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 compuestos isoindolina o isoquinilina, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de isoindolina o isoquinolina, a un proceso para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos de la presente invención son nuevos y tienen características farmacológicas muy valiosas en el campo de la apoptosis y el cáncer.

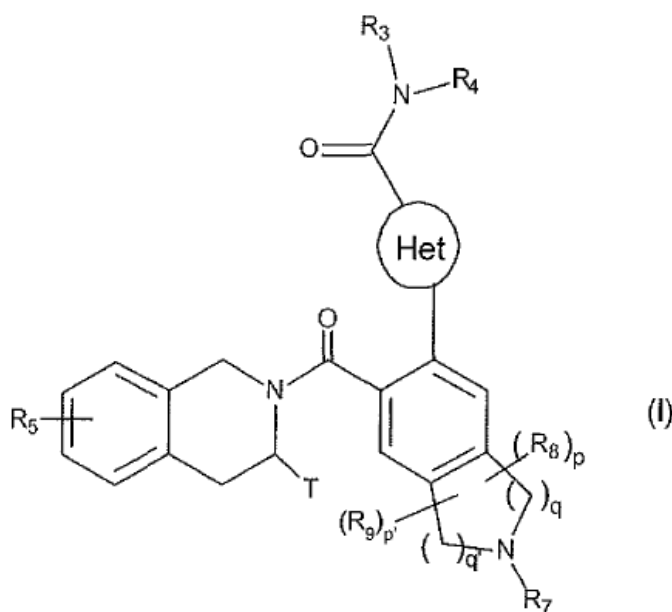
- 10 La apoptosis, o muerte celular programada, es un proceso fisiológico crucial para el desarrollo embrionario y el mantenimiento de la homeostasis tisular.

- 15 La muerte celular de tipo apoptótico implica cambios morfológicos, como la condensación del núcleo, la fragmentación del ADN y también fenómenos bioquímicos, como la activación de caspasas que causan daño a componentes estructurales clave de la célula, lo que induce su desensamblaje y muerte. La regulación del proceso de apoptosis es compleja e implica la activación o represión de varias vías de señalización intracelular (Cory S. y col., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656). La desregulación de la apoptosis está involucrada en ciertas patologías. El aumento de la apoptosis se asocia con enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la isquemia. Por el contrario, déficits en la implementación de la apoptosis juegan un papel importante en el desarrollo de cáncer y su quimiorresistencia, en enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias e infecciones virales. En consecuencia, la ausencia de apoptosis es una de las firmas fenotípicas del cáncer (Hanahan D. y col., Cell 2000, 100, 57-70).

- 25 Las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 se asocian a numerosas patologías. Se describe la participación de las proteínas de la familia Bcl-2 en numerosos tipos de cáncer, tales como cáncer de colon, de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón no de células pequeñas, cáncer de vejiga, de ovario, de próstata, leucemia linfocítica crónica, linfoma folicular, mieloma, etc. La sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 está involucrada en la aparición de tumores, en la resistencia a la quimioterapia y en el pronóstico clínico de los pacientes afectados por cáncer. Por tanto, existe una necesidad terapéutica de compuestos que inhiban la actividad antiapoptótica de las proteínas de la familia Bcl-2. Inhibidores de Bcl-2 ya conocidos en la literatura incluyen derivados de 2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)-4-(sulfonilcarbamoyl)fenilo descritos en el documento WO2012/162365, derivados de 1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)-2,3,4-trihidroxifenilo descritos en la WO2006/023778, así como 3-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)fenil]-indolizina, descrita en la WO2013/110890. Todos estos compuestos están destinados al tratamiento del cáncer.

- 30 Además de ser nuevos, los compuestos de la presente invención tienen propiedades pro-apoptóticas que hacen posible su uso en patologías que implican un defecto en la apoptosis, por ejemplo en el tratamiento del cáncer y de enfermedades del sistema autoinmune e inmune.

- 35 Más específicamente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



donde

- Het representa un grupo heteroarilo,
- T representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C₁-C₄)-NR₁R₂ o un grupo alquil(C₁-C₄)-OR₆,
- R₁ y R₂, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R₁ y R₂ forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un grupo heterocicloalquilo,
- R₃ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)alquilo(C₁-C₆) donde el grupo alquilo puede ser lineal o ramificado, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, entendiéndose que uno o más átomos de carbono de los grupos definidos aquí anteriormente, o átomos de carbono de sus posibles sustituyentes, pueden estar deuterados,
- R₄ representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o más átomos de carbono de los grupos definidos aquí anteriormente, o átomos de carbono de sus posibles sustituyentes, pueden estar deuterados,
- R₅ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- R₇ representa un grupo seleccionado de R'₇, R'₇-CO-, R'₇-O-CO-, NR'₇R''₇-CO-, R'₇-SO₂-, R'₇-NR''₇-SO₂-, donde R'₇ y R''₇, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo,
- R₈ y R₉ representan, independientemente uno de otro, un grupo oxo o un átomo de halógeno,
- p y p' son, independientemente uno de otro, números enteros iguales a 0, 1, 2, 3 o 4,
- q y q' son, independientemente entre sí, enteros iguales a 1, 2 o 3,

entendiéndose que, cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo hidroxilo, éste último puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: -PO(OM)(OM'), -PO(OM)(O-M₁⁺), -PO(O-M₁⁺)(O-M₂⁺), -PO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺, -PO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), o -PO(O-M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), donde M y M' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, o heterocicloalquilo, ambos compuestos por 5 a 6 miembros de anillo, mientras que M₁⁺ y M₂⁺ representan, independientemente entre sí, un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M₃²⁺ representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre 1 a 5,

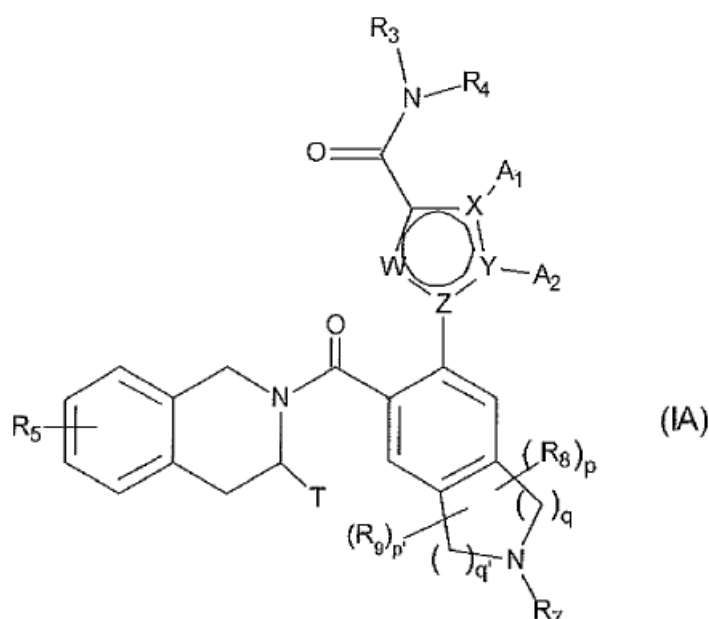
también entendiéndose que:

- "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- "heteroarilo" significa cualquier grupo mono o bicíclico compuesto de 5 a 10 miembros de anillo que tiene al menos un resto aromático y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno (incluyendo nitrógenos cuaternarios),
- "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros de anillo, pudiendo incluir sistemas de anillo fusionados, con puentes o espiro,

- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático mono- o bicíclico de 3 a 10 miembros de anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, SO, SO₂ y nitrógeno, entendiéndose que tal grupo bicíclico puede estar fusionado o ser de tipo espiro,
- siendo posible que los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y que los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi estén sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de: alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, alquenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, espiro(C₃-C₆), alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, alquil(C₁-C₆)-S-, hidroxilo, oxo (u N-óxido cuando sea adecuado), nitro, ciano, -COOR', -OCOR', -NR'R'', R'CONR'', NR'R''CO-, polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquilsulfonilo(C₁-C₆), halógeno, arilo, heteroarilo, ariloxi, ariltio, cicloalquilo o heterocicloalquilo, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo arilo,

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

Más preferiblemente, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (IA):



15 donde

- W representa un grupo C-A₃ o un átomo de nitrógeno,
- X, Y y Z representan un átomo de carbono o de nitrógeno, entendiéndose que solo uno de ellos representa un átomo de nitrógeno, mientras que los otros representan átomos de carbono,
- A₁, A₂ y A₃ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo; o A₃ representa un átomo de hidrógeno (cuando W representa un grupo C-A₃), mientras que A₁ y A₂ forman, junto con los átomos que los portan, un anillo Cy aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, de 5, 6 o 7 miembros de anillo, que pueden contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede sustituirse por un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk, donde Alk es un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; o W representa un átomo de nitrógeno, mientras que A₁ y A₂ forman, junto con los átomos que los portan, un anillo Cy aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, de 5, 6 o 7 miembros de anillo, que pueden contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede sustituirse por un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk, donde Alk es un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- T representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C₁-C₄)-NR₁R₂ o un grupo alquil(C₁-C₄)-OR₆,
- R₁ y R₂, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R₁ y R₂ forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un grupo heterocicloalquilo,
- R₃ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)alquilo(C₁-C₆) donde el grupo alquilo puede ser lineal o ramificado, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo,

entendiéndose que uno o más átomos de carbono de los grupos definidos aquí anteriormente, o átomos de carbono de sus posibles sustituyentes, pueden estar deuterados,

- R_4 representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o más átomos de carbono de los grupos definidos aquí anteriormente, o átomos de carbono de sus posibles sustituyentes, pueden estar deuterados,
- R_5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado,
- R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,
- R_7 representa un grupo seleccionado de R'_7 , R'_7-CO- , $R'_7-O-CO-$, $NR'_7R''_7-CO-$, R'_7-SO_2- , $R'_7-NR''_7-SO_2-$, donde R'_7 y R''_7 , independientemente entre sí, representan 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 grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo,
- R_8 y R_9 representan, independientemente uno de otro, un grupo oxo o un átomo de halógeno,
- p y p' son, independientemente uno de otro, números enteros iguales a 0, 1, 2, 3 o 4,
- q y q' son, independientemente entre sí, enteros iguales a 1, 2 o 3,

entendiéndose que, cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo hidroxilo, éste último puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: $-PO(OM)(OM')$, $-PO(OM)(O-M_1^+)$, $-PO(O-M_1^+)(O-M_2^+)$, $-PO(O^-)(O^-)M_3^{2+}$, $-PO(OM)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, o $-PO(O-M_1^+)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, donde M y M' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquino(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, o heterocicloalquilo, ambos compuestos por 5 a 6 miembros de anillo, mientras que M_1^+ y M_2^+ representan, independientemente entre sí, un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M_3^{2+} representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre 1 a 5,

también entendiéndose que:

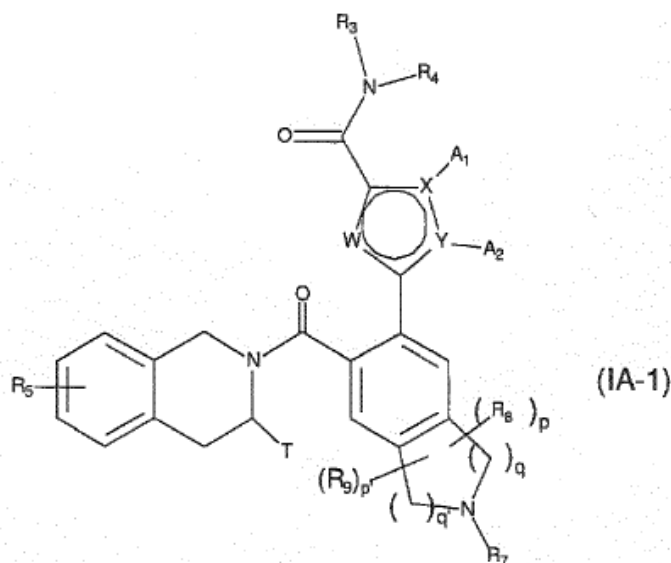
- "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- "heteroarilo" significa cualquier grupo mono o bicíclico compuesto de 5 a 10 miembros de anillo que tiene al menos un resto aromático y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno (incluyendo nitrógenos cuaternarios),
- "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros de anillo, pudiendo incluir sistemas de anillo fusionados, con puentes o espiro,
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático mono- o bicíclico de 3 a 10 miembros de anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, SO, SO_2 y nitrógeno, entendiéndose que tal grupo bicíclico puede estar fusionado o ser de tipo espiro,

siendo posible que los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y que los grupos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi estén sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de: alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, alqueno(C_2-C_6) lineal o ramificado, alquino(C_2-C_6) lineal o ramificado, espiro(C_3-C_6), alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, alquil(C_1-C_6)-S-, hidroxilo, oxo (u N-óxido cuando sea adecuado), nitro, ciano, $-COOR'$, $-OCOR'$, $-NR'R''$, $R'CONR''$, $NR'R''CO-$, polihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquilsulfonilo(C_1-C_6), halógeno, arilo, heteroarilo, ariloxi, ariltio, cicloalquilo o heterocicloalquilo, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo arilo,

siendo posible que el resto Cy definido en la fórmula (IA) esté sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, polihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, $COOH$, NR_1R_1'' y halógeno, entendiéndose que R_1' y R_1'' tienen las mismas definiciones que los grupos R' y R'' citado aquí anteriormente,

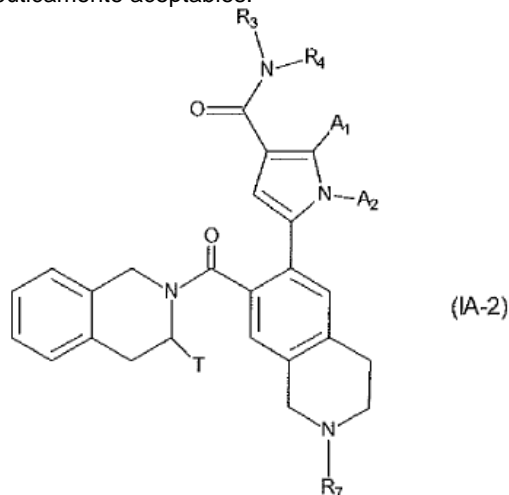
sus enantiómeros y diastereoisómeros, y sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptables.

Son especialmente preferentes los compuestos de fórmula (IA-1), sus enantiómeros y diastereoisómeros, y sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptables:



donde X, Y, W, A₁, A₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, T, p, p', q y q' son como se han definido en la fórmula (IA).

5 Son incluso más preferentes los compuestos de fórmula (IA-2), sus enantiómeros y diastereoisómeros, y sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptables:



donde A₁, A₂, R₃, R₄, R₅, R₇ y T son como se han definido en la fórmula (IA).

10 Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, sin implicar ninguna limitación, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfónico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, canfórico, etc.

15 Entre las bases farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, sin implicar ninguna limitación, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, terc-butilamina, etc.

20 En una realización preferente de la invención, R₄ representa un fenilo sustituido en la posición *para* con un grupo de fórmula -OPO(OM)(OM'), -OPO(OM)(O-M₁⁺), -OPO(O-M₁⁺)(O-M₂⁺), -OPO(O⁻)(O⁻) M₃²⁺, -OPO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃) u -OPO(O-M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), donde M y M', independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueniilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquiniilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, cicloalquilo o heterocicloalquilo, ambos de 5 a 6 miembros de anillo, mientras que M₁⁺ y M₂⁺ representan, independientemente entre sí, un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M₃²⁺ 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 con uno o más átomos de halógeno.

25 Ventajosamente, el grupo Het representa uno de los siguientes grupos: tetrahidroindolizina, indolizina o 1,2-dimetil-1H-pirrol. El grupo 1,2-dimetil-1H-pirrol es especialmente preferente. Alternativamente, el grupo 5,6,7,8-tetrahidroindolizina es preferente.

En compuestos preferentes de la invención, $q = 1$ y $q' = 1$. Alternativamente, $q = 2$ y $q' = 1$.

- 5 Preferiblemente, T representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo (morfolin-4-il)alquilo, un grupo dimetilaminometilo o un grupo (alquilpiperazin-1-il)alquilo. Más preferiblemente, T representa un grupo metilo, un grupo (morfolin-4-il)metilo, un grupo 3-(morfolin-4-il)propilo o un grupo (4-metilpiperazin-1-il)metilo. Incluso más preferiblemente, T representa un grupo metilo. Alternativamente, T representa preferiblemente un grupo (morfolin-4-il)metilo.
- 10 En compuestos preferentes de la invención, R_3 representa un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo arilo o un grupo heteroarilo. Más específicamente, R_3 es un grupo seleccionado de fenilo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina o 5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol. Más preferiblemente, R_3 representa un grupo metilo, propilo o butilo. Incluso más preferiblemente, R_3 representa un grupo metilo.
- 15 Preferentemente, R_4 representa un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado (más especialmente butilo) o un grupo arilo. R_4 representa ventajosamente un grupo fenilo.

Se da preferencia a que el grupo R_4 sea un 4-hidroxifenilo.

- 20 Ventajosamente, R_7 representa un grupo R'_7 -CO- o R'_7 -O-CO-.

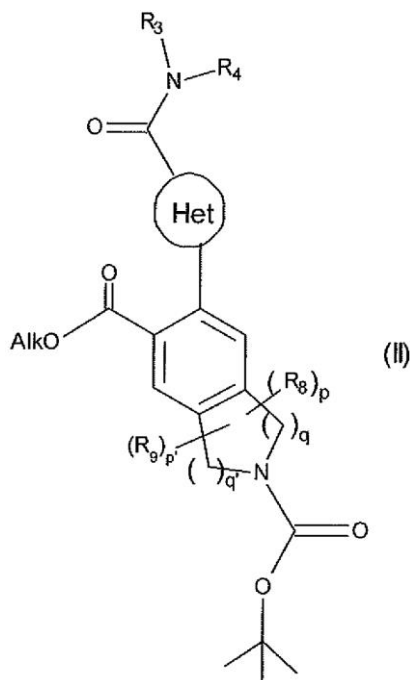
- En compuestos preferentes de la invención, R'_7 representa arilo, cicloalquilo o alquilo. Más preferiblemente, R'_7 representa un grupo naftaleno, fenilo o indol. Las sustituciones especialmente preferentes para el grupo fenilo son alquilo, ciano, alquinilo, halógeno, alcoxi o $-NR''R'''$. Sustituciones aún más preferidas para el grupo fenilo son metilo, etilo, metoxi, cloro, bromo, ciano, 2-dimetilaminoetilamino, etinilo, 2-dimetilaminoetoxi, 2-(dimetilamino)etil(metil)amino, dimetilcarbamoiletilo.
- 25

En una realización preferente, $p = p' = 0$.

- 30 Más particularmente, la invención se refiere a los siguientes compuestos:
- N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida;
 - 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo;
 - 35 • 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo;
 - 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo, clorhidrato;
 - 40 • 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo, clorhidrato;
 - 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-metilfenilo, clorhidrato;
 - 45 • 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 2-metilfenilo;
 - 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-metoxifenilo;
 - 50 • 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-clorfenilo;
 - 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-etilfenilo;
 - 55 • 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-cianofenilo;
 - 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 2-metoxifenilo;
 - 60 • 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-metilfenilo;
 - 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-clorfenilo;
 - 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-cianofenilo;
 - 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-cianofenilo;

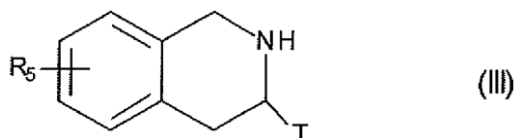
- 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenilo;
- 6-{4-[(4-hidroxifenil)(propil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo;
- 5 • 6-{4-[butil(4-hidroxifenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo;
- 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo;
- 10 • N-butil-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilo;
- 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenilo;
- 15 • 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-etinilfenilo;
- 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de naftalen-2-ilo;
- 20 • 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 1H-Indol-5-ilo;
- 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 3-[2-(dimetilcarbamoil)etil]fenilo;
- 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-bromofenilo;
- 25 • 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de (1R,4R)-4-[[tert-butoxi]carbonil]amino]ciclohexilo;
- 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-[2-(dimetilcarbamoil)etil]fenilo;
- 30 • 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de ciclohexilo

La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), caracterizado porque se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



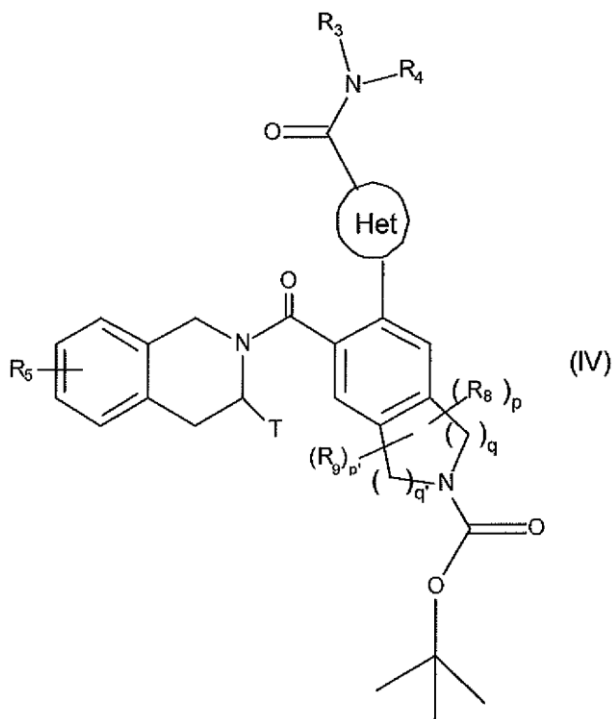
- 35 donde Het, R₃, R₄, R₈, R₉, p, p', q y q' son como se definen para la fórmula (I) y Alk representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

donde la función éster del compuesto de fórmula (II) se hidroliza para producir el correspondiente ácido carboxílico, que luego se somete a un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (III):



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

5 para dar el compuesto de fórmula (IV):



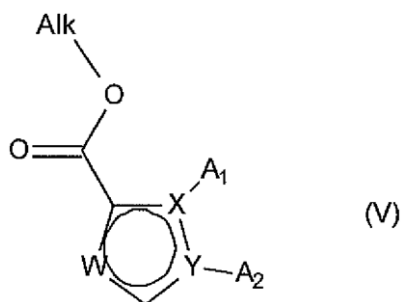
donde Het, R₃, R₄, R₅, R₈, R₉, T, p, p', q y q' son como se definen para la fórmula (I),

10 compuesto de fórmula (IV) que se desprotege y se somete a una reacción de acilación o sulfonilación, y que opcionalmente puede someterse a la acción de un pirofosfato o un derivado de fosfonato en condiciones básicas para obtener el compuesto de fórmula (I),

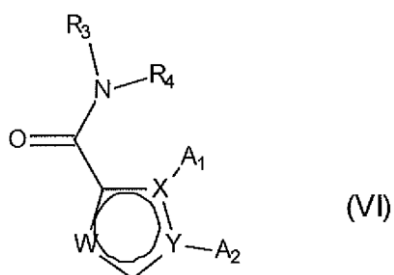
compuesto de fórmula (I) que se puede purificar de acuerdo con técnicas de separación convencionales, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptables y que opcionalmente se separa en sus isómeros de acuerdo con técnicas de separación convencionales,

15 entendiéndose que, en cualquier momento apropiado durante el proceso descrito anteriormente, algunos grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos de partida o de los intermedios de síntesis pueden protegerse y posteriormente desprotegerse, según lo requiera la síntesis.

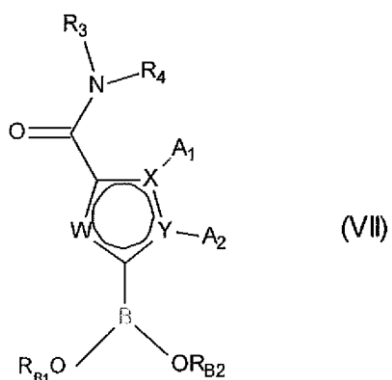
Más específicamente, la invención se refiere también a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (IA-1), caracterizado porque se usa como material de partida el compuesto de fórmula (V):



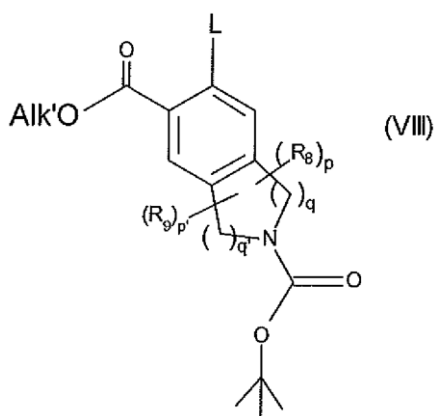
- 5 donde X, Y, W, A₁ y A₂ son como se definen para la fórmula (IA) y Alk representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, donde la función éster del compuesto de fórmula (V) se hidroliza para obtener el ácido carboxílico o el carboxilato correspondiente, que se puede convertir en un derivado de ácido tal como cloruro de acilo o anhídrido correspondiente antes de acoplarse con una amina NHR₃R₄, donde R₃ y R₄ tienen los mismos significados que para la fórmula (IA), para producir el compuesto de fórmula (VI):



- 10 donde X, Y, W, A₁, A₂, R₃ y R₄ son como se definen para la fórmula (IA), y el compuesto de fórmula (VI) que entonces es halogenado y luego convertido en el correspondiente derivado borohidruro de fórmula (VII):

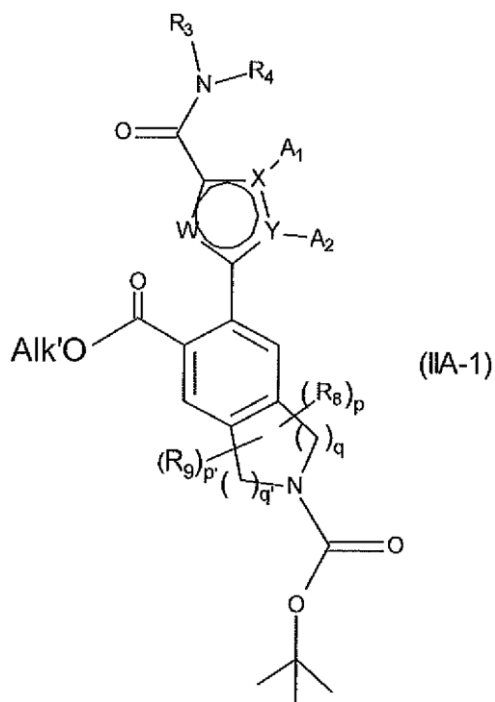


- 15 donde X, Y, W, A₁, A₂, R₃ y R₄ son como se definen para la fórmula (IA), y R_{B1} y R_{B2} representan hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R_{B1} y R_{B2} forman, junto con los átomos de oxígeno que los portan, un anillo opcionalmente metilado,



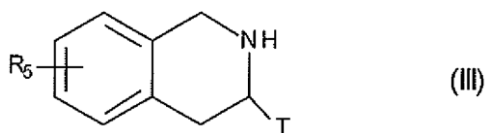
donde R_8 , R_9 , p , p' , q y q' son como se definen para la fórmula (IA) y Alk representa un grupo alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado y L representa un grupo saliente seleccionado de halógeno o sulfonato,

para obtener el compuesto de fórmula (IIA-1):



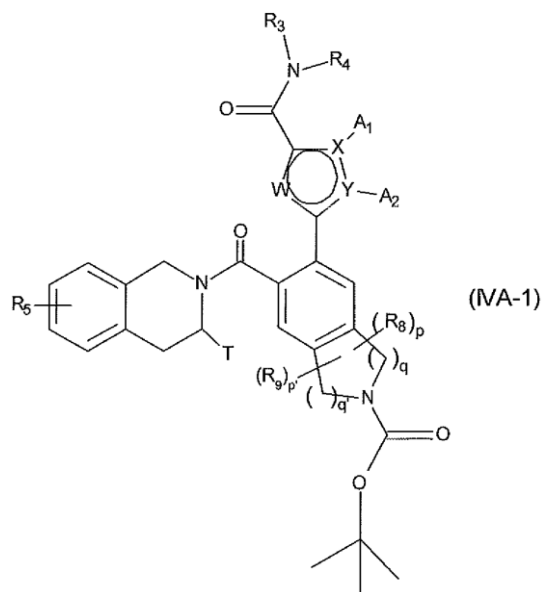
5

donde X, Y, W, A_1 , A_2 , R_3 , R_4 , R_8 , R_9 , p , p' , q y q' son como se definen para la fórmula (IA) y Alk es como se ha definido anteriormente, donde la función éster del compuesto de fórmula (IIA-1) se hidroliza para obtener el ácido carboxílico, el cual se somete entonces a un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (III):



10 donde R_5 y T son como se definen para la fórmula (IA),

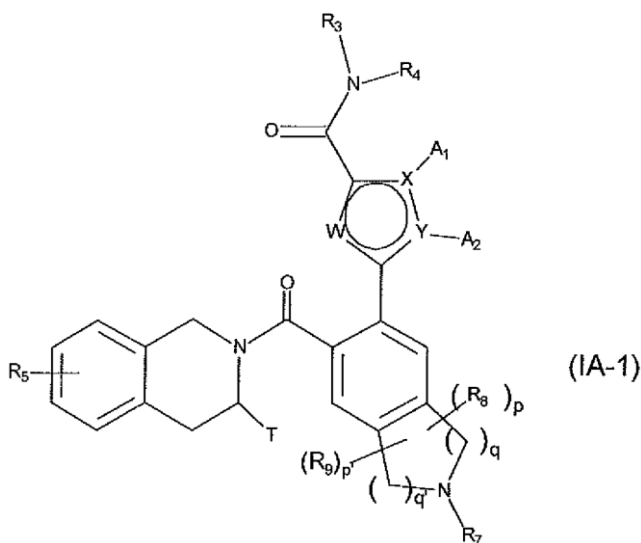
para obtener el compuesto de fórmula (IVA-1):



donde X, Y, W, A₁, A₂, R₃, R₄, R₅, R₈, R₉, T, p, p', q y q' son como se definen para la fórmula (IA),

compuesto de fórmula (IVA-1) que se desprotege y se somete a una reacción de acilación o sulfonilación, y que puede someterse opcionalmente a la acción de un pirofosfato o un derivado fosfonato en condiciones básicas, para obtener el compuesto de fórmula (IA-1):

5



donde X, Y, W, A₁, A₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, T, p, p', q y q' son como se definen para la fórmula (IA),

compuesto de fórmula (IA-1) se puede purificar de acuerdo con técnicas de separación convencionales, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptables y que opcionalmente se separa en sus isómeros de acuerdo con técnicas de separación convencionales,

10

entendiéndose que, en cualquier momento que se considere apropiado durante el proceso descrito anteriormente, algunos grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos de partida o de los intermedios de síntesis pueden protegerse y posteriormente desprotegerse, según lo requiera la síntesis.

15

Más particularmente, cuando uno de los grupos R₃ o R₄ de la amina NHR₃R₄ está sustituido con una función hidroxi, ésta puede someterse de antemano a una reacción de protección antes del acoplamiento con el ácido carboxílico formado a partir del compuesto de fórmula (V) o con un derivado de ácido correspondiente del mismo, sufriendo posteriormente la función protegida resultante una reacción de desprotección en la última etapa del proceso.

Los compuestos de fórmulas (III), (V), (VIII) y la amina NHR_3R_4 están disponibles comercialmente o pueden ser obtenidos por el experto en la materia usando reacciones químicas convencionales descritas en la literatura.

5 El estudio farmacológico de los compuestos de la invención ha demostrado que tienen propiedades pro-apoptóticas. La capacidad de reactivar el proceso apoptótico en células cancerosas es de gran interés terapéutico en el tratamiento del cáncer y de enfermedades autoinmunes e inmunitarias.

Más especialmente, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento de cánceres quimio- o radio-resistentes y en hemopatías malignas y el cáncer de pulmón de células pequeñas.

10 Entre los tratamientos para el cáncer previstos se pueden mencionar, sin implicar ninguna limitación, el tratamiento de los cánceres de vejiga, cerebro, mama y útero, leucemias linfoides crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, linfomas no Hodgkin, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no de células pequeñas, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células pequeñas. Entre los linfomas no Hodgkin, se pueden mencionar preferentemente linfomas foliculares, linfomas de células del manto, linfomas difusos de células B grandes, linfomas linfocíticos pequeños y linfomas de células B de zona marginal.

15 La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Entre las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden mencionar más especialmente aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral, nasal, per- o trans-cutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, especialmente comprimidos o píldoras, pastillas sublinguales, sobres, paquetes, cápsulas, barritas, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos y ampollas bebibles o inyectables.

20 La dosis varía según el sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la indicación terapéutica o de cualquier tratamiento asociado, y oscila de 0,01 mg a 1 g cada 24 horas, en una o más administraciones.

25 Además, la presente invención se refiere también a la asociación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticanceroso seleccionado de agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores del proteasoma, inhibidores de la quinasa y anticuerpos, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de asociación y a su uso en la fabricación de medicamentos para el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en asociación con radioterapia en el tratamiento del cáncer.

Finalmente, los compuestos de la invención pueden unirse a anticuerpos monoclonales o fragmentos de los mismos o unirse a proteínas estructurales que pueden estar o no relacionadas con anticuerpos monoclonales.

30 Los fragmentos de anticuerpos deben entenderse como fragmentos de Fv, scFv, Fab, F(ab')₂, F(ab'), tipo scFv-Fc o diacuerpos, que generalmente tienen la misma especificidad de unión que el anticuerpo del que proceden. De acuerdo con la presente invención, los fragmentos de anticuerpos de la invención se pueden obtener a partir de anticuerpos por métodos como la digestión enzimática, como con pepsina o papaína, y/o por escisión de los puentes disulfuro mediante reducción química. De otra manera, los fragmentos de anticuerpos comprendidos en la presente invención pueden
35 obtenerse mediante técnicas de recombinación genética, también conocidas por los expertos en la materia, o bien mediante síntesis de péptidos mediante, por ejemplo, sintetizadores peptídicos automáticos, tales como los suministrados por la empresa Applied Biosystems, etc.

40 Las proteínas estructurales que pueden estar relacionadas o no con anticuerpos monoclonales se refieren a una proteína que contiene o no un pliegue de inmunoglobulina y que lleva a una capacidad de unión similar a la de un anticuerpo monoclonal. El experto en la técnica sabe cómo seleccionar proteínas estructurales. Más particularmente, se sabe que, para ser seleccionado, la estructura debería mostrar varias características como las siguientes (Skerra A., J. Mol. Recogn., 13, 2000, 167-187): buena conservación filogenéticamente, arquitectura robusta con una organización tridimensional molecular conocida (por ejemplo cristalografía o RMN), tamaño pequeño, ninguna o solo un bajo grado de modificaciones postraduccionales, fáciles de producir, expresar y purificar. Tal esqueleto proteico puede ser, sin
45 limitación, una estructura seleccionada del grupo consistente en fibronectina y preferentemente el décimo dominio de tipo III de fibronectina (FN_{III}), lipocalina, anticalina (Skerra A., J. Biotechnol., 2001, 74 (4): 257-75), derivado de la proteína Z del dominio B de la proteína A de estafilococo, tiorredoxina A o cualquier proteína con un dominio repetido, tal como una "repetición de anquirina" (Kohl y col., PNAS, 2003, vol.100, n.º.4, 1700-1705), "repetición de armadillo", "repetición rica en leucina" o "repetición de tetratricopéptido". También podría mencionarse un derivado de
50 esqueleto de toxinas (por ejemplo toxinas de escorpión, insecto, planta o molusco) o inhibidores de proteínas de la sintasa óxido nítrico neuronal (PIN).

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

Procedimientos generales

5 Todos los reactivos obtenidos de fuentes comerciales se usaron sin purificación adicional. Los disolventes anhidros se obtuvieron de fuentes comerciales y se utilizaron sin secado adicional. La cromatografía flash se realizó con un ISCO CombiFlash Rf 200i con cartuchos de gel de sílice preenvasados (SiliaSep™ F60 (40-63mm, 60Å). La cromatografía de capa fina se realizó con placas de 5 x 10 cm recubiertas con gel de sílice Merck Tipo 60 F254. El calentamiento con microondas se realizó con un instrumento CEM Discover® SP.

Análisis LC-MS

10 Los compuestos de la presente invención se caracterizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento-espectroscopía de masas (HPLC-MS) en un detector de masas multimodo 6140 Agilent HP1200 Rapid Resolution Mass, rango de 150 a 1000 amu, o un detector de masas Agilent HP1100 1946D ESI fuente m/z rango 150 a 1000 amu. Las condiciones y métodos citados a continuación son idénticos para ambas máquinas.

15 Detección: detección UV a 230, 254 y 270 nm.
 Volumen de inyección: 2µl.
 Fases móviles: A-agua+10 mMol/formiato amónico+0,08% (v/v) ácido fórmico, pH aprox. 3,5.
 B-95% acetonitrilo+5% A+0,08%(v/v) ácido fórmico.

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

20 Columna: Gemini 5µm, C18, 30 mm x 4,6 mm ((Phenomenex)
 Temperatura: 35°C

Gradiente

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Flujo (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
3,70	95	5	2
3,75	95	5	2

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

25 Columna: Gemini 5µm, C18, 30 mm x 4,6 mm ((Phenomenex)
 Temperatura: 35°C

Gradiente

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Flujo (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

30 Algunos compuestos de la invención se purificaron por HPLC preparativa. Esto se llevó a cabo en un sistema de auto-purificación Waters FractionLynx MS, con un Gemini® 5 mm C18(2), 100 mm x 20 mm i.d. columna de Phenomenex, que funciona a una velocidad de flujo de 20 cm³min⁻¹, con detección de matriz de diodos UV (210-400 nm) y recolección dirigida a masa. Los gradientes utilizados para cada compuesto se muestran en la Tabla 1.

35 A pH 4: disolvente A = acetato de amonio 10 mM en agua de calidad para HPLC + ácido fórmico 0,08% v/v. Disolvente B = 95% v/v acetonitrilo de grado HPLC + 5% v/v disolvente A + 0,08% v/v ácido fórmico.

A pH 9: disolvente A = acetato de amonio 10 mM en agua de calidad para HPLC + solución de amoníaco al 0,08% v/v. Disolvente B = 95% v/v acetonitrilo de grado HPLC + 5% v/v disolvente A + 0,08% v/v solución de amoníaco.

El espectrómetro de masas era un espectrómetro Waters Micromass ZQ2000, que funcionaba en modos de ionización por electropulverización de iones positivos o negativos, con un rango de exploración de peso molecular de 150 a 1.000.

Preparación 1a: 2-tert-butil 7-metil 6-[(nonafluorobutanossulfonil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato

5 *Paso A: tert-butil 7-formil-1-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato*

Se disuelve 6-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo (15,0 g, 0,06 mol) en 96 ml de una solución al 7% de dimetoximagnezio en metanol (0,06 mol) y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra luego y se evapora junto con tolueno para producir un polvo, que luego se suspende en tolueno (300 ml). Se añade paraformaldehído (6,32 g, 0,21 mol) y la suspensión se calienta a reflujo. Se añaden otros 6,32 g de paraformaldehído (0,21 mol) y se agita durante 48 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 1N. La fase orgánica se separa y la acuosa se lava con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se combinan, se filtran a través de una almohadilla de celite y el filtrado se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. El material bruto se recoge en diclorometano, se carga en Isolute y se purifica en CombiFlash (220 g de sílice, diclorometano a metanol 3%/diclorometano) para obtener el regioisómero no deseado limpiamente como un aceite. Las fracciones restantes se combinan, se concentran en un sólido y se vuelven a purificar en CombiFlash (220 g de sílice, isohexano a acetato de etilo 30%/isohexano). El producto se obtiene en una proporción 2:1 a favor del regioisómero deseado.

LC/MS (C₁₅H₁₉NO₄) 177 [M-Boc + H]⁺; RT 1,29 (Método B)

Paso B: tert-butil 7-metil 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-carboxilato

20 A una solución agitada de 6,4 g de una mezcla de regioisómeros del aldehído obtenido en el Paso A (aproximadamente 4,22 g, 15,23 mmol) en metanol (250 ml) se añade cianuro de sodio (0,75 g, 0,02 mol). Después de 1 minuto, se añade dióxido de manganeso activado (10,03 g, 115,4 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celite y se concentra. El material bruto se purifica en CombiFlash (220 g de sílice, isohexano a acetato de etilo 20%/isohexano) y se seca al vacío para producir un sólido.

25 LC/MS (C₁₆H₂₁NO₅) 208 [M-Boc + H]⁺; RT 1,40 (Método B)

Paso C: 2-tert-butil 7-metil 6-[(nonafluorobutanossulfonil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato

30 A una solución del fenol obtenido en el Paso B (5,97 g, 19,41 mmol) en diclorometano (10 ml) enfriada a 0°C se agrega trietilamina (8,1 ml, 58,23 mmol), seguidamente fluoruro de nonafluorobutano-sulfonilo (10,46 ml, 58,23 mmol). Después de completar la adición, la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1 día, tras lo cual se agregan 10,46 ml más del reactivo de sulfonilación y se mantiene la agitación durante un día más. Posteriormente, se agregan 20,92 ml y la reacción se agita durante 4-5 días más. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade agua (100 ml). La mezcla se extrae con diclorometano y las capas orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío. El material bruto se recoge en diclorometano, se carga en Isolute y se purifica en CombiFlash (120 g de sílice, isohexano a acetato de etilo 10%/isohexano) y se seca al vacío para obtener un aceite que cristaliza lentamente en un sólido.

35 LC/MS (C₂₀H₂₀NO₇F₉S) sin ionización; RT 1,62 (Método B)

Preparación 1b: 2-tert-butil 7-metil 6-(trifluorometanosulfoniloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato

40 A una solución del fenol del Paso B de la Preparación 1a (2,06 g, 6,70 mmol) y piridina (1,27 ml, 20,1 mmol) en diclorometano (75 ml) se añade anhídrido triflico (1,69 ml, 10,05 mmol) a -10 – 0°C durante 30 min. La mezcla se agita a 0°C durante 2 h, luego se agrega agua con hielo (50 ml) y la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico acuoso diluido para dar un pH 2-3. La mezcla se extrae con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavan secuencialmente con salmuera y sulfato de cobre acuoso saturado, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío para proporcionar el producto.

Preparación 1c: tert-butil 7-formil-6-(trifluorometanosulfoniloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato

45 A una solución del producto del Paso A de la Preparación 1a (3,1 g, 11,2 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml), enfriada en baño de hielo, se añade piridina (4,52 ml, 56 mmol), seguidamente una adición lenta de anhídrido triflico (2,75 ml, 16,8 mmol). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se deja agitando durante aproximadamente 16 h. La reacción se diluye con agua enfriada con hielo, se acidifica con HCl diluido a ~ pH 3 y luego se extrae en acetato de etilo y se lava con una disolución acuosa saturada de sulfato de cobre. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El material bruto se purifica por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de isohexano a acetato de etilo 25%/isohexano para proporcionar el producto deseado en

una mezcla con el correspondiente regioisómero (terc-butil 5-formil-6- (trifluorometanosulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato).

Preparación 1d: 2-tert-butil 5-metil 6-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2,5-dicarboxilato

Paso A: ácido 5-bromobenceno-1,2,4-tricarboxílico

- 5 Se añadió bromotrimetilbenceno (40,7 g, 205 mmol) a una mezcla de agua (3,25 l), permanganato potásico (232 g, 1,468 mol) y carbonato de sodio (28,5 g, 206 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 60 h. Se añadió etanol (820 ml) gota a gota y la mezcla resultante se filtró en caliente a través de celite, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. El filtrado se acidificó con HCl acuoso concentrado y el disolvente orgánico se eliminó al vacío. El producto sólido se aisló por filtración.

10 *Paso B: ácido 6-bromo-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico*

- Se pulverizó el producto del Paso A (42,8 g, 148 mmol) y bromuro de amonio (43,5 g, 444 mmol) finamente y se homogeneizó. La mezcla sólida resultante se calentó a 230 – 240°C durante 2 h, mientras se mezclaba cuidadosamente cada 15 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se añadió a agua (230 ml), se acidificó a pH 1-2 con HCl acuoso concentrado y se extrajo con múltiples partes de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron y el sólido resultante se trituró con una cantidad mínima de acetato de etilo y posteriormente con etanol para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido.

Paso C: 6-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxilato de 4-(metoxifenil)metilo

- 20 El producto del Paso B (40 g, 148 mmol), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (48,7 g, 311 mmol) y carbonato de potasio (61,3 g, 444 mmol) se agregaron a DMF (760 ml) y la mezcla se calentó a 45°C durante aproximadamente 16 h. Se añadió agua (1.140 ml) y el precipitado resultante se aisló por filtración, se disolvió en cloroformo (1.100 ml) y se secó (sulfato de sodio). La evaporación proporcionó el producto deseado como un sólido.

Paso D: {6-bromo-2-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}metanol

- 25 El producto del Paso C (55,4 g, 108,5 mmol) se suspendió en THF seco (165 ml) y se añadió gota a gota borano-THF (1M en THF; 542 ml, 542 mmol) bajo argón. Después de 30 min, la mezcla se calentó a 60°C durante 6 h. Se añadió gota a gota metanol (244,5 ml) (gas liberador) y la solución resultante se evaporó a presión reducida hasta un volumen de 300 ml. Se añadió metanol (170 ml) y HCl acuoso al 10% (220 ml) y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 3,5 h. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre carbonato potásico acuoso saturado y diclorometano. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía flash en columna, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano al 5 - 30 60% para proporcionar el producto deseado.

Paso E: 5-bromo-6-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

- 35 Una solución del compuesto del Paso D (11,3 g, 32,5 mmol) en ácido trifluoroacético (145 ml) se calentó lo más rápidamente posible a 200°C bajo irradiación con microondas durante 7 min. El ácido trifluoroacético se eliminó al vacío, se añadió hidróxido de sodio acuoso al 10% (185 ml) y la mezcla resultante se trituró/homogeneizó cuidadosamente, luego se extrajo con varias porciones de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron y luego se disolvieron en una mezcla 1:1 metanol/diclorometano (210 ml) y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,2 eq). Después de 40 minutos, el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto se purificó por cromatografía flash en columna sobre sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo 1:1 para proporcionar el producto.

Paso F: 5-bromo-6-formil-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

- 40 El producto del Paso E (5 g, 15,2 mmol) se disolvió en diclorometano (63,5) y se añadió periodinano Dess-Martin (8,4 g, 19,8 mmol) en porciones. Después de 1 h, la mezcla se concentró al vacío y el material bruto se purificó por cromatografía flash en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano al 2% -15% para proporcionar el producto deseado.

Paso G: 5-metil-6-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2,5-dicarboxilato de 2-terc-butilo

- 45 El compuesto del Paso F (1,63 g, 5,0 mmol), dióxido de manganeso (8,69 g, 100 mmol), cianuro de sodio (1,47 g, 30 mmol) y ácido acético (601 mg, 10,0 mmol) se suspendieron en metanol (50 ml) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 16 h. La reacción se filtró a través de celite, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano 0% - 10% para proporcionar el producto deseado.

Preparación 1e: 5-bromo-6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

Paso A: ácido 6-bromo-2-[(terc-butoxi)carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico

- 5 A una solución del producto de la Preparación 1d (1 g, 2,81 mmol) en dioxano (5 ml) se agrega una disolución de hidróxido de litio monohidrato (236 mg, 5,62 mmol) en agua (5 ml) y la reacción se calienta a 90°C. Después de 40 minutos, la reacción se deja enfriar y se diluye con agua y se acidifica a pH 2 con HCl acuoso 2N. La mezcla se extrae con acetato de etilo y los extractos orgánicos se secan y se evaporan a presión reducida para proporcionar el producto en forma sólida.

LC/MS (C₁₄H₁₆BrNO₄) 342 [M + H]⁺; RT 2,30 (Método A)

- 10 *Paso B: 5-bromo-6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo*

- 15 A una solución del producto del Paso A (933 mg, 2,73 mmol) en DMF (10 ml) se le agrega trietilamina (1,33 ml, 9,55 mmol), HBTU (1,04 g, 2,73 mmol), seguidamente el producto de la Preparación 2a (832 mg, 2,73 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se diluye con agua y el precipitado resultante se filtra y se lava con agua. El sólido se recoge en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El material bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de isohexano a acetato de etilo/isohexano 1:1 para proporcionar el producto como una espuma.

LC/MS (C₂₈H₃₄BrN₃O₄) 556 [M + H]⁺; RT 2,35 (Método A)

- 20 **Preparación 1f: 5-bromo-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo**

El procedimiento es como en la Preparación 1e, reemplazando el producto de la Preparación 2a utilizado en el Paso C por el clorhidrato de (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenido de la Preparación 2b.

LC/MS (C₂₄H₂₇BrN₂O₃) 471 [M + H]⁺; RT 2,76 (Método A)

Preparación 1g: ácido 6-bromo-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico

- 25 *Paso A: 2-(3-bromo-4-metoxifenil)etanoamina*

- 30 A una solución de 2-(4-metoxifenil)etanoamina (25,0 g, 0,165 mol) en ácido acético glacial (300 ml) se añadió una solución de bromo (31,7 g, 0,198 mol) en ácido acético glacial (200 ml) gota a gota. Inmediatamente se formó un precipitado blanco y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El sólido blanco se separó por filtración y se lavó con hexano para obtener la sal bromhidrato. El licor madre se evaporó y se lavó con una pequeña cantidad de ácido acético y hexano. Estas sales se disolvieron en agua y el pH se ajustó a 8. La suspensión se extrajo con DCM y se secó y se concentró a presión reducida. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso B: N-[2-(3-bromo-4-metoxifenil)etil]-2,2,2-trifluoroacetamida

- 35 Se disolvió 2-(3-bromo-4-metoxifenil)etanoamina (600 mg) en 6 ml de TFAA y 6 ml de DCM y la mezcla se agitó durante 1 h. Se enfrió en un baño de hielo y se añadieron 24 ml de agua a la mezcla. La fase orgánica se lavó con agua varias veces, se secó y se concentró a presión reducida. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso C: 1-(6-bromo-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,2,2-trifluoroetanona

- 40 A una solución de ácido sulfúrico al 40% en ácido acético (150 ml) se agregó N-[2-(3-bromo-4-metoxifenil)etil]-2,2,2-trifluoroacetamida (15,5 g, 52,4 mmol) y *para*-formaldehído (2,4 g, 80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se vertió en agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio, se secó y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó con cromatografía flash (eluyente: gradiente de n-hexano:EtOAc).

Paso D: 1-(6-bromo-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,2,2-trifluoroetanona

- 45 En atmósfera de argón, una solución de 1-(6-bromo-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,2,2-trifluoroetanona (1 mmol) en 20 ml de DCM se agregó lentamente a una solución preenfriada de tribromuro de boro (1 mmol) en 30 ml de DCM a -30°C. La solución resultante se calentó lentamente a -12°C y se agitó durante 16 h. La reacción se detuvo

mediante la adición de hielo y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado y se secó. El producto bruto se purificó con cromatografía flash (eluyente: gradiente de n-hexano:DCM).

Paso E: trifluorometanosulfonato de 6-bromo-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo

5 Se disolvió 1-(6-bromo-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,2,2-trifluoroetana (5,72 g, 17,7 mmol) y 2,2 ml de piridina (2,12 g, 26,5 mmol) en DCM (130 ml). A 0°C, se añadieron gota a gota 21,2 ml (21,2 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico (1M en DCM) y la temperatura se dejó calentar a temperatura ambiente. Cuando la reacción alcanzó una conversión apropiada, se diluyó con salmuera. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener fluorometanosulfonato de 6-bromo-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo.

Paso F: ácido 6-bromo-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico

15 Se disolvió trifluorometanosulfonato de 6-bromo-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo (912 mg, 2,0 mmol) y 146 mg (dppf) de PdCl₂ (0,2 mmol) en 15 ml DMF y 5 ml de H₂O. Se agregaron 560 ml de TEA (404 mg, 4,0 mmol) y la mezcla se agitó a 75°C bajo atmósfera de CO (1 bar). Cuando la reacción alcanzó una conversión apropiada, se diluyó con DCM, se extrajo con HCl 0,2M. Las capas se separaron, las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó con cromatografía flash utilizando DCM y metanol como eluyentes para obtener ácido 6-bromo-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico.

Preparación 1ha: 1-{6-bromo-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}-2,2,2-trifluoroetan-1-ona

20 A una solución del ácido de la Preparación 1g (2 g, 0,01 mol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,98 ml, 11,36 mmol), la amina de la Preparación 2a (1,39 g, 5,96 mmol) y HBTU (2,15 g, 5,68 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se concentró al vacío, luego se redisolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash (40 g de sílice, diclorometano a metanol al 3% en diclorometano).

LC/MS (C₂₆H₂₇BrF₃N₃O₃) 566 [M + H]⁺; RT 1,26 (Método B)

Preparación 1hb: 1-{6-bromo-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}-2,2,2-trifluoroetan-1-ona

30 El procedimiento es como en la Preparación 1ha, reemplazando la amina de la Preparación 2a con la amina de la Preparación 2b.

LC/MS (C₂₂H₂₀BrF₃N₂O₂) 481 [M + H]; RT 1,46 (Método B)

Preparación 2a: clorhidrato de (3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Paso A: (3S)-3-(4-morfolinilcarbonil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolin-carboxilato de bencilo

35 A una solución de 5 g de ácido (3S)-2-[(benciloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolin-carboxílico (16 mmol) en 160 ml de diclorometano se añaden 1,5 ml de morfolina (17,6 mmol) y luego 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). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y luego se vierte sobre una disolución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca posteriormente sobre sulfato de magnesio y luego se filtra y evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica luego por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol). El producto se obtiene en forma de espuma.

40 1H-NMR: (400 MHz; dmsó-d₆; 353°K): 7,30 (m, 5H bencilo); 7,15 (m, 4H aromático); 5,2-5,0 (m, 3H, 2H bencilo, 1H dihidroisoquinolina); 4,75-4,5 (2d, 2H dihidroisoquinolina); 3,55-3,3 (m, morfolina 8H); 3,15-2,9 (2dd, 2H dihidroisoquinolina)

IR: v: >C=O: 1694; 1650 cm⁻¹

45 *Paso B: (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolin-carboxilato de bencilo*

A una solución de 5,3 g del producto obtenido en el Paso A (13,9 mmol) en 278 ml de tetrahidrofurano, se agregan 14 ml de BH₃Me₂S (27,8 mmol) a temperatura ambiente. El conjunto se calienta durante 4 horas a 80°C. Se permite volver a temperatura ambiente y luego se agregan 7 ml (14 mmol) de BH₃Me₂S. La mezcla de reacción se calienta de nuevo a

80°C durante 2 horas. El tetrahidrofurano se evapora posteriormente y luego se agrega lentamente metanol y después 5,6 ml de ácido clorhídrico 5N (27,8 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche y luego a 80°C durante una hora. Posteriormente, se agrega una disolución saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción a 0°C hasta que se alcanza un pH de 8, y posteriormente se realiza la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se seca entonces sobre sulfato de magnesio y luego se filtra y se evapora a sequedad. El producto del título se obtiene en forma de un aceite.

1H-NMR: (400 MHz; dmsó-d6; 353°K): 7,43-7,30 (pico sin resolver, 5H bencilo); 7,19 (m, 4H aromático); 5,16 (m, 2H, 2H bencilo); 4,79-4,29 (d, 2H dihidroisoquinolina); 4,58 (m, 1H dihidroisoquinolina); 3,50 (m, 4H morfolina); 3,02-2,80 (dd, dihidroisoquinolina 2H); 2,42-2,28 (pico sin resolver, 5H, morfolina 4H, morfolina 1H); 2,15 (dd, 1H morfolina)

10 IR: v: >CH: 2810 cm⁻¹; v: >C=O: 1694 cm⁻¹; v: >C-O-C<: 1114 cm⁻¹; v: >CH-Ar: 751; 697 cm⁻¹

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

A una solución de 4,9 g del compuesto del Paso B (13,4 mmol) en 67 ml de etanol se agregan 0,980 g de dihidróxido de paladio (20% en masa) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se coloca bajo 1,2 bar de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente se pasa sobre un filtro Whatman y luego el paladio se enjuaga varias veces con etanol. El filtrado se evapora a sequedad. El producto del título se obtiene en forma de un aceite.

1H-NMR: (400 MHz; dmsó-d6; 300°K): 7,12-7,0 (pico sin resolver, 4H aromático); 3,92 (s, tetrahidroisoquinolina 2H); 3,60 (t, 4H morfolina); 2,98 (m, tetrahidroisoquinolina 1H); 2,68 (dd, tetrahidroisoquinolina 1H); 2,5-2,3 (pico sin resolver, 8H, tetrahidroisoquinolina 1H, morfolina 6H, 1H NH)

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

20 *Paso D: diclorhidrato de (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina*

La base libre obtenida en el Paso C se disuelve en un volumen mínimo de diclorometano. A la solución agitada a temperatura ambiente se le añade una solución de HCl 1M en dietil éter (3 equiv.). La reacción se agita durante 15 minutos, después de lo cual se añade dietil éter. El precipitado resultante se filtra, se lava con dietil éter y luego se seca al vacío para obtener el producto.

25 **Preparación 2b: (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**

Paso A: 3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

A una solución de 3-metilisoquinolina y NiCl₂·6H₂O (1,2 eq) en metanol (3 ml/mmol), enfriada a 0°C se añade borohidruro de sodio (12 eq) en porciones durante 1 h. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h, luego se detiene por adición de agua. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para proporcionar el producto crudo.

Paso B: (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

El producto del Paso A (4,5 g) se disuelve en una mezcla 1:9 isopropanol/heptano (55 ml) y la solución resultante se inyecta repetidamente en una columna IC (50x500 mm, tamaño de partícula 20 µm), eluyendo con una mezcla 5:95 de 2-propanol/heptano que contiene dietilamina al 0,05%, con un caudal de 50 ml/min a temperatura ambiente. En estas condiciones, el isómero (R) se eluyó como la segunda fracción.

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

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

Este compuesto se obtiene mediante un protocolo de la literatura (RB Kawthekar y col., 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 cloroforniato de bencilo y trietilamina disueltos en diclorometano. Después de purificación en gel de sílice (gradiente de éter de petróleo/AcOEt), el producto del título se obtiene en forma de un aceite.

1H NMR: (300 MHz; DMSO-d6; 300K): 7,33 (m, 5H, Hs aromático, O-bencilo); 7,15 (s, 4H, H aromáticos, tetrahidroisoquinolina H); 5,13 (s, 2H, CH₂-Ph); 4,73 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 4,47 (m, H, CH₂OH); 4,36 (m, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 4,28 (d, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 3,39 (dd, 1H, CH₂OH); 3,23 (dd, 1H, CH₂OH); 2,93 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina); 2,86 (dd, 1H, H tetrahidroisoquinolina).

IR: v OH: 3416 cm⁻¹; v <C=O 1694 cm⁻¹; v aromático>C-H: 754 cm⁻¹

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

Este compuesto se obtiene usando un protocolo de la literatura (D. Page y J. J. Med. Chem, 44, 2387, 2001) a partir de 23 g del compuesto obtenido en el Paso A (77,3 mmol) en presencia de difenil fosforil azida y trifenilfosfina disueltas en THF. Después de purificación en gel de sílice (gradiente de éter de petróleo/AcOEt), el producto del título se obtiene en forma de un aceite.

1H NMR: (400 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7,36 (m, 5H, Hs aromático, O-bencilo); 7,19 (m, 4H, H aromático, tetrahydroisoquinolina H); 5,16 (s, 2H, CH₂-Ph); 4,76 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 4,53 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 4,30 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 3,28 (m, 2H, CH₂N₃); 3,06 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 2,78 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolina)

10 IR: ν N₃: 2095 cm⁻¹; ν <C=O: 1694 cm⁻¹; ν aromático>C-H: 754 cm⁻¹

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

A una solución de 20,9 g (64,5 mmol) del compuesto azido obtenido en el Paso B en 650 ml de THF se añade sucesivamente 25,5 g (97,2 mmol) de trifenilfosfina y 157 ml de agua. El conjunto se calienta a reflujo durante 2 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra luego a sequedad y el aceite residual se recoge en éter isopropílico. Aparece un precipitado blanco, que se filtra y se lava con éter isopropílico. El filtrado se concentra luego a sequedad y luego se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente CH₂Cl₂/MeOH). El producto del título se obtiene en forma de un aceite.

1H NMR: (400 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7,40 (m, 5H, H aromático, O-bencilo); 7,20 (m, 4H, H aromático, tetrahydroisoquinolina H); 5,15 (s, 2H, CH₂-Ph); 4,75-4,3 (m, 2H, H tetrahydroisoquinolina); 4,30 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 2,90 (m, 2H, CH₂NH₂); 2,45 (m, 2H, H tetrahydroisoquinolina); 1,40 (m, 2H, NH₂)

20 IR: ν NH₂: 3400-3300 cm⁻¹; ν <C=O: 1688 cm⁻¹

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

A una solución de 18,4 g (62,1 mmol) del compuesto obtenido en el Paso C en 630 ml de diclorometano se agregan sucesivamente 17,5 ml (124 mmol) de trietilamina y, en porciones, 14,9 g (68,3 mmol) de dicarbonato de dibutilo. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra y luego se agrega acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de HCl 1M, una disolución saturada de NaCl, una disolución saturada de NaHCO₃ y luego con una disolución saturada de NaCl. Después de secado, la concentración a sequedad y la purificación por cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo/AcOEt), se obtiene el producto del título en forma de un aceite.

30 1H NMR: (400 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7,35 (m, 5H, H aromático, O-bencilo); 7,15 (m, 4H, H aromático, tetrahydroisoquinolina H); 6,51 (m, 1H, NHBoc); 5,12 (s, 2H, CH₂-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 + CH₂NHBoc); 2,71 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 1,34 (s, 9H, NHBoc)

IR: ν NH: 3351 cm⁻¹; ν <C=O: 1686 cm⁻¹

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

A una solución de 21 g (53 mmol) del compuesto obtenido en el Paso D en 600 ml de acetato de etilo se agregan 2,1 g de paladio sobre carbono al 10%. El conjunto se agita a temperatura ambiente bajo 1,3 bar de presión de hidrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtra y luego se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en forma de un sólido.

40 1H NMR: (400 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7,15 (m, 4H, H aromático, tetrahydroisoquinolina); 6,85 (t, 1H, NHBoc); 3,90 (m, 2H, H tetrahydroisoquinolina); 3,00 (m, 2H, CH₂NHBoc); 2,80 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 2,65 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 2,40 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolina); 1,40 (s, 9H, NHBoc)

IR: ν NH: 3386-3205 cm⁻¹ (NH amida); ν <C=O: 1688 cm⁻¹; ν NH: 1526 cm⁻¹ (NH amina)

Preparación 2d: clorhidrato de (3S)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina*Paso A: (3S)-3-(2-morfolin-2-oxoetil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo*

A una solución de 3 g (10,30 mmol) de ácido [(3S)-2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il]acético en 100 ml de diclorometano se añade, gota a gota, 1,10 ml (11,32 mmol) de morfolina y, gota a gota, 4,3 ml (30,9 mmol) de

5 trietilamina, 2,20 g (12,40 mmol) de 1,2-diclorometano y 1,70 g (1,68 mmol) de hidroxibenzotriazol. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluye luego con diclorometano y se lava sucesivamente con una disolución de HCl 1M, una disolución saturada de NaHCO₃ y luego una disolución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se seca entonces sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad. Después de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH), el producto del título se obtiene en forma de un aceite.

10 1H NMR: (400 MHz; dms_o-d₆; 300K): 7,20-7,10 (m, 4H, H aromático, tetrahydroisoquinolina); 4,70 (m, 1H, H alifático, CH tetrahydroisoquinolina); 4,75-4,20 (2m, 2H, H alifáticos, CH₂ alfa a tetrahydroisoquinolina N); 3,60 (m, 8H, H alifáticos, morfolina); 3,00 y 2,70 (2 dd, 2H, H alifático, tetrahydroisoquinolina); 2,50-2,20 (2d, 2H, H alifático, CH₂CO); 1,40 (s, 9H, tBu)

IR: ν C=O: 1687; 1625 cm⁻¹

Paso B: Clorhidrato de 1-(morfolin-4-il)-2-[(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il]etanol

15 A una solución de 2,88 g (7,18 mmol) del compuesto obtenido en el Paso A en 16 ml de diclorometano se añade, gota a gota, 80 ml (80 mmol) de una solución de HCl etéreo 1M. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, luego la suspensión se filtra y el precipitado se lava con éter. Después de secado, se obtiene el producto del título en forma de un sólido.

1H NMR: (400 MHz; dms_o-d₆; 300K): 9,80-9,50 (m, 2H, NH₂⁺); 7,30 - 7,10 (m, 4H, H aromático, tetrahydroisoquinolina); 4,30 (m, 2H, H alifático, CH₂ alfa a tetrahydroisoquinolina N); 3,80 (m, 1H, H alifático, CH tetrahydroisoquinolina); 3,70 - 3,40 (2m, 8H, H alifáticos, morfolina); 3,15 y 2,8 (m, 4H, H alifático, CH₂ tetrahydroisoquinolina y CH₂CO)

20 IR: ν - NH₂⁺: 2800-1900 cm⁻¹; ν C=O: 1620 cm⁻¹

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

25 Se prepara una solución de 2,2 g (7,44 mmol) del compuesto obtenido en el Paso B en 22 ml de MTBE y 5 ml de diclorometano. Después de enfriar en baño de hielo a 0°C, se añade, gota a gota, 15 ml (15 mmol) de una solución 1M de LiAlH₄ en tetrahydrofurano. El conjunto se agita luego a temperatura ambiente durante 6 horas. Se coloca a 0°C y se agrega, gota a gota, 1 ml de una disolución de NaOH 5M. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. Luego el sólido se separa por filtración y se lava con MTBE y después con diclorometano, y el filtrado se concentra a sequedad. El aceite así obtenido se diluye con diclorometano y se agregan, gota a gota, 6,3 ml de una solución de HCl etéreo 1M. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se filtra. Los cristales así obtenidos se lavan con éter etílico. Después de secado, el producto del título se obtiene en forma de un sólido.

30 1H NMR: (400 MHz; dms_o-d₆; 300K): 11,35 + 9,80 (2m, 2H, NH₂⁺); 10,00 (m, H, NH⁺); 7,20 (m, 4H, H aromático, tetrahydroisoquinolina); 4,30 (s, 2H, H alifático, CH₂ alfa a tetrahydroisoquinolina N); 4,00 + 3,85 (2m, 4H, H alifático, CH₂ alfa a morfolina N); 3,70 (m, 1H, H alifático, CH tetrahydroisoquinolina); 3,55-3,30 (m, 4H, H alifático, CH alfa a morfolina O y CH₂-morfolina); 3,15 (dd, 1H, H alifático, CH₂ tetrahydroisoquinolina); 3,10 (m, 2H, H alifático, CH alfa a morfolina O); 2,90 (dd, 1H, H alifático, CH₂ tetrahydroisoquinolina); 2,30 + 2,15 (2m, 2H, H alifático, CH₂-tetrahydroisoquinolina)

35 IR: ν NH⁺-NH₂⁺: entre 3500 y 2250 cm⁻¹; ν C=C: débil 1593 cm⁻¹; ν aromático C-H: 765 cm⁻¹

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

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

40 El compuesto del título se obtiene a partir del ácido (3S)-2-[(benciloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxílico, basado en un protocolo de la literatura (Jinlong Jiang y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14, 1795, 2004).

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

45 A una solución de 10,6 g del compuesto del Paso A (35,6 mmol) en 350 ml de CH₂Cl₂ anhidro, a 0°C, se agregan sucesivamente 10,1 ml de trietilamina (71,2 mmol) y luego, gota a gota, cloruro de metanosulfonilo 3,1 ml (39 mmol). La mezcla de reacción se agita luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La hidrólisis se lleva a cabo agregando agua lentamente. El producto se extrae varias veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinan y se lavan sucesivamente con una disolución de HCl 1N, una disolución de NaCl saturada, una disolución de NaHCO₃ saturada y una disolución de NaCl saturada hasta neutralidad. Luego se secan sobre MgSO₄ y se concentran a sequedad. Después de purificación por cromatografía en gel de sílice (gradiente de éter de petróleo/AcOEt), se obtiene el producto esperado en forma de una espuma.

LC/MS: $m/z = (M + H)^+ = 375$

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

5 A una solución de 15,4 g del compuesto obtenido en el Paso B (41,02 mmol) en 250 ml de DMSO anhidro se añaden 22 g (449 mmol) de cianuro de sodio. El conjunto se calienta a 60°C durante 12 horas. Se deja enfriar y luego la mezcla de reacción se diluye agregando acetato de etilo. La hidrólisis se lleva a cabo utilizando una disolución saturada de NaHCO₃. Después de extraer nuevamente dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinan, se lavan con H₂O, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a sequedad. Después de purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano/AcOEt 7/3), se obtiene el producto esperado en forma de un aceite.

LC/MS: $m/z = [M + H]^+ = 307,1$

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

15 A una solución de 15,4 g del compuesto obtenido en el Paso C (50,3 mmol) en 300 ml de THF anhidro, a 0°C, se agrega, gota a gota, una solución 1N de BH₃-THF. Se deja que la mezcla de reacción vuelva gradualmente a temperatura ambiente y luego se agita el conjunto durante 14 horas. La mezcla de reacción se hidroliza agregando lentamente una disolución saturada de NH₄Cl. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinan y se secan sobre MgSO₄. Después de concentrar a sequedad, el producto esperado se obtiene en forma de una espuma, que se usa directamente sin purificación en la siguiente etapa de protección.

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

20 A una solución de 15,6 g del compuesto obtenido en el Paso D (50,3 mmol) en 670 ml de CH₂Cl₂ se añaden sucesivamente 13,2 g (60,36 mmol) de Boc₂O en porciones, 14 ml (100,6 mmol) de trietilamina y DMAP en una cantidad catalítica. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se hidroliza luego con agua y se extrae dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua y se secan sobre MgSO₄. Después de concentrar a sequedad y purificar por cromatografía en gel de sílice (gradiente heptano/AcOEt), se obtiene el producto esperado en forma de un aceite.

LC/MS: $m/z = (M + H)^+ = 411$

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

30 A una solución de 10,4 g del compuesto obtenido en el Paso E (25,5 mmol) en 210 ml de MeOH anhidro se añaden 2,71 g (2,55 mmol) de Pd/C al 10%. El conjunto se desgasifica durante 30 minutos y luego se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtra y concentra a sequedad. El producto esperado se obtiene en forma de un sólido, que se recoge en una mezcla pentano/Et₂O (90/10), se tritura y se filtra. Después de secado, el producto se obtiene en forma de un sólido.

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

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

LC/MS: $m/z = [M + H]^+ = 277$

Preparación 2f: Diclorhidrato de (3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

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

El procedimiento es el mismo que el del Paso A de la Preparación 1'.

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

45 A una suspensión de 1 g de NaH (60%) (25,08 mmol) en 30 ml de MTBE se agregan, gota a gota, una solución de 5 g de 3-morfolin-3-oxopropanoato de terc-butilo (21,81 mmol) en 20 ml de MTBE anhidro. Esta suspensión se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añade el compuesto obtenido en el Paso A en forma de polvo. El conjunto se agita a 60°C durante 30 horas. Se añaden 100 ml de una disolución saturada de cloruro de amonio. La solución resultante se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a

sequedad. Después de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH), se obtiene el producto esperado en forma de un aceite.

5 ¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 7,63/7,59 (2d, 2 H), 7,3/7,26 (2d, 2 H), 7,13 (m, 2 H), 7,09/6,97 (2t, 2 H), 4,64/4,55/4,36/4,28 (2AB, 2 H), 4,25/4,11 (2m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,73-3,48 (m, 4 H), 3,57-3,32 (m, 4 H), 2,51 (m, 2 H), 2,32/2,31 (2s, 3 H), 1,88/1,79 (2m, 2 H), 1,39/1,38 (2s, 9 H)

IR (ATR) cm⁻¹: v: >C=O: 1731 (éster); v: >C=O: 1644 (amida); v: -SO₂: 1334-1156; v: >C-O-C<: 1115; γ: >CHAR: 815-746-709

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

10 A una solución de 9,5 g (17,97 mmol) del compuesto obtenido en el Paso B en 40 ml de dioxano se añade, gota a gota, 20 ml de una solución 4M de HCl en dioxano. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 48 horas y luego la solución se concentra a sequedad. Después de secado, el producto esperado se obtiene en forma de un aceite.

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

R (ATR) cm⁻¹: v: -OH: 3500 a 2000; v: >C=O: 1727 (azida); v: >C=O: 1634 (amida); v: -SO₂: 1330-1155

15 *Paso D: 3-((3R)-2-((4-metilfenil)sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)-1-(morfolin-4-il)propan-1-ona*

20 A una solución de 7,80 g (16,51 mmol) del compuesto obtenido en el Paso C en 100 ml de DMSO se añaden 1,16 g (19,83 mmol) de cloruro de sodio sólido y luego, gota a gota, 5 ml de agua. El conjunto se agita a 130°C durante 1 hora y la solución se concentra a 3/4. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava sucesivamente con una disolución saturada de cloruro de litio y luego con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca entonces sobre MgSO₄, se filtra y concentra a sequedad. Después de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo), se obtiene el producto esperado en forma de un aceite.

¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 7,65 (d, 2 H), 7,3 (d, 2 H), 7,15/7 (2 m, 4 H), 4,6 (d, 1 H), 4,25 (d, 1 H), 4,2 (m, 1 H), 3,5 (m, 4 H), 3,4 (2 m, 4 H), 2,6 (2 dd, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,3 (m, 2 H), 1,5 (quad., 2 H)

IR (ATR) cm⁻¹: v: >C=O: 1639; v: -SO₂: 1331-1156; γ: >CH-Ar: 815-675

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

30 A una solución de 6,0 g (14,0 mmol) del compuesto obtenido en el Paso D en 60 ml de MTBE y 14 ml de diclorometano, se añaden 1,06 g (28 mmol) de LAH en porciones durante 5 minutos. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añaden, gota a gota, 1,5 ml de agua y se agita durante 15 minutos. Luego se agregan, gota a gota, 1,5 ml de una disolución de hidróxido de sodio 5M y se agita durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluye con MTBE y diclorometano. La suspensión se filtra y el precipitado se lava con MTBE y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad. Después de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/EtOH/NH₄OH), se obtiene el producto esperado en forma de un aceite.

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

35 IR (ATR) cm⁻¹: v: -SO₂: 1333-1158

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

40 A una solución de 1,50 g (3,62 mmol) del compuesto obtenido en el Paso E en 20 ml de metanol anhidro se agregan 2,0 g (82,3 mmol), en porciones, de virutas de magnesio. El conjunto se agita en presencia de ultrasonidos durante 96 horas. Después, la mezcla de reacción se filtra, el sólido se lava varias veces con metanol y el filtrado se concentra a sequedad. Después de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/EtOH/NH₄OH), se obtiene el producto esperado en forma de un aceite.

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

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

45 Espectroscopía de masas de alta resolución (ESI + /FIA/HR):

Bruto Fórmula: C₁₆H₂₄N₂O
 [M + H]⁺ calculado: 261,1961
 [M + H]⁺ medido: 261,1959

Paso G: Diclorhidrato (3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

- 5 La base libre obtenida en el Paso F se disuelve en un volumen mínimo de diclorometano. A la solución agitada a temperatura ambiente se añade una solución de HCl 1M en dietil éter (3 equiv.). La reacción se agita durante 15 minutos, después de lo cual se añade dietil éter. El precipitado resultante se filtra, se lava con dietil éter y luego se seca al vacío para obtener el producto.

Preparación 2g: Diclorhidrato de N,N-dimetil-[(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil]amina

- 10 El procedimiento es como en el proceso de la Preparación 2a, reemplazando la morfolina utilizada en el Paso A por N,N-dimetilamina.

Preparación 2h: Triclorhidrato de (3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

- 15 El procedimiento es como en el proceso de la Preparación 2a, reemplazando la morfolina utilizada en el Paso A por 1-metilpiperazina y utilizando 4,5 equivalentes de una solución de HCl 1M en dietil éter en el Paso D (etapa de salificación).

Preparación 3a: 4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-N-metilnilina

- 20 A una solución de 3,69 g de 4-metilaminofenol (30 mmol) y 3,20 g de imidazol (47 mmol) en 65 ml de diclorometano que contiene etanol al 1%, se añaden 5,88 g de cloruro de terc-butil-dimetilsililo (39 mmol) con agitación rápida a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla se vierte en 160 ml de agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan posteriormente sobre sulfato de magnesio y luego se filtran y evaporan a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 100: 1) para dar el producto (6,2 g, 87%) en forma de un aceite.

Preparación 3b: 4-(benciloxi)-N-fenilnilina

- 25 Se añadió bromuro de bencilo (1,79 ml, 15,08 mmol) a una mezcla de 4-hidroxidifenilamina (2,54 g, 13,71 mmol), carbonato de cesio (5,58 g, 1,25 equiv.) y yoduro de potasio (283 mg, 0,1 eq.) en acetona (20 ml).

- 30 La mezcla se agitó y calentó a 50°C durante 1,25 h. Después de este tiempo, se añadió una porción adicional de bromuro de bencilo (0,2 eq) y carbonato de cesio (0,2 eq) y la mezcla se calentó durante 45 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se diluyó con acetato de etilo, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (Combiflash; 120 g de columna de sílice SilaSep), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-20% en hexano, para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido.

LC/MS (C₁₉H₇NO) 276 [M + H]⁺; RT 1,48 (Método B)

Preparación 3c: 4-(benciloxi)-N-etilnilina

Paso A: N-[4-(benciloxi)fenil]carbamato de terc-butilo

- 35 A una mezcla de N-(4-hidroxifenil)carbamato de terc-butilo (25 g, 0,12 mol) y carbonato de potasio (24,77 g, 0,18 mol) en DMF (400 ml) se le añadió bromuro de bencilo (22,48 g, 0,13 mmol) y la reacción se calentó a 50°C durante 16 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua (100 ml), lo que provocó la precipitación de un sólido blanco. Se añadió más agua (500 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. El material sólido se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. Este material sólido se disolvió luego en diclorometano (250 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para proporcionar el material deseado (32,05 g, 0,11 mmol) en forma de un sólido cristalino blanco.

LC/MS (C₁₈H₂₁NO₃) 200 [M-Boc + H]⁺; RT 1,45 (Método B)

Paso B: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-etilcarbamato de terc-butilo

- 45 A una solución enfriada del compuesto obtenido en el Paso A (5 g, 16,7 mmol) en THF (50 ml) se le añadió hidruro de sodio (1,34 g, 33,4 mmol) en porciones, y la mezcla resultante se agitó durante 40 min. Se añadió yodoetano (2,69 ml, 33,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego a 40°C durante aproximadamente 16 h. La reacción se enfrió, se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con

una disolución acuosa de tiosulfato de sodio, una disolución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío, y luego se adsorbió en Isolute y se purificó por cromatografía (CombiFlash Rf, 80 g de cartucho de sílice RediSep™) eluyendo en un gradiente de isohexano a 15% acetato de etilo en isohexano para proporcionar el producto deseado (5,37 g, 16,4 mmol).

5 LC/MS (C₂₀H₂₅NO₃) 228 [M-Boc + H]⁺; RT 1,52 (Método B)

Paso C: 4-(benciloxi)-N-etilanilina

10 A una solución del compuesto obtenido en el Paso B (5,37 g, 16,4 mmol, 1 eq) en diclorometano (50 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se basificó con hidróxido sódico acuoso 1M. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró al vacío y luego se adsorbió en Isolute y se purificó por cromatografía (CombiFlash Rf, 40 g de cartucho de sílice RediSep™) eluyendo en un gradiente de isohexano a 25% de acetato de etilo en isohexano para proporcionar el producto en forma de un aceite amarillo (3,24 g, 14,25 mmol).

LC/MS (C₁₅H₁₇NO) 228 [M+H]⁺; RT 1,03 (Method B)

Preparación 3d: 4-(benciloxi)-N-propilanilina

15 El procedimiento es como en la Preparación 3c, reemplazando el yodoetano usado en el Paso B por 1-yodopropano.

LC/MS (C₁₆H₁₉NO) 242 [M + H]⁺; RT 1,21 (Método B)

Preparación 3e: 4-(benciloxi)-N-butilanilina

El procedimiento es como en la Preparación 3c, reemplazando el yodoetano usado en el Paso B por 1-yodobutano.

LC/MS (C₁₇H₂₁NO) 256 [M + H]⁺; RT 1,56 (Método B)

20 **Preparación 3f: 4-({4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo**

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

25 Se añade gota a gota una solución de bromo (6,58 ml, 0,13 mol) en ácido acético (60 ml) con la ayuda de un embudo de goteo a 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 horas. La mezcla de reacción se vierte luego en un vaso que contiene 300 ml de agua. El sólido formado se filtra y se enjuaga con agua. Luego se disuelve en diclorometano (300 ml) y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío para dar el producto esperado en forma de un sólido.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 2,25 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 6,74 (s, 1 H)

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

30 Una solución del compuesto de la etapa anterior (1,5 g, 7,53 mmol), 4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]anilina (2,02 g, 9,04 mmol), terc-butóxido de sodio (1,45 g, 15,06 mmol) y 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (0,13 g, 0,30 mmol) en tolueno (20 ml) se purga con nitrógeno. Se agrega tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (0,28 g, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 90°C hasta que la reacción se completa (controlada por TLC). Se detiene el calentamiento y se deja que la mezcla vuelva a temperatura ambiente. Se agrega agua (75 ml) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y luego se concentran. El producto bruto se absorbe en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo y heptano (0 a 30%). El producto así obtenido se disuelve mientras está caliente en heptano y se deja precipitar con agitación a temperatura ambiente y luego a 0°C. El sólido se separa por filtración y la operación se repite en el filtrado para dar el compuesto esperado en forma de un sólido.

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

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4,34, 9,72, 18,30, 25,88, 32,94, 101,27, 114,37, 114,70, 116,41, 120,73, 124,52, 131,23, 141,54, 148,27

MS (ESI⁺): [M + H]⁺ medido: 342,3

Preparación 4a: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida*Paso A: Ácido 1-formilpiperidin-2-carboxílico*

5 A una mezcla de ácido DL-pipecolínico (33,45 g, 259 mmol) en ácido fórmico (250 ml) enfriada a 0°C se agrega gota a gota anhídrido acético (171 ml, 1,81 mol) durante aproximadamente 60 minutos. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, se agita durante aproximadamente 16 horas y luego se enfría en un baño de agua con hielo. Se agrega agua (250 ml), la mezcla se agita durante 10 minutos y luego se concentra al vacío. Se añade tolueno y se evapora al vacío (3 x 50 ml) para eliminar azeotrópicamente el agua y el ácido acético, y luego el residuo se disuelve en diclorometano (60 ml), se filtra a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evapora al vacío para proporcionar el producto como un aceite.

Paso B: 5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxilato de metilo

15 A una solución en agitación de ácido pipecolínico formilado obtenida en el Paso A (13,26 g, 84,48 mmol) en dicloroetano (100 ml) se añade cloruro de tosilo (17,69 g, 92,8 mmol), después metil-alfa-cloroacrilato (15,4 ml, 151,86 mmol). Luego se agrega gota a gota trietilamina (23,52 ml, 168,74 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos, antes de calentar a reflujo. Después de 3 horas, la reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega una porción adicional de metil-alfa-cloroacrilato (6,0 ml, 59,1 mmol) seguido de la adición gota a gota de trietilamina (11 ml, 78,9 mmol) y la reacción se calienta a reflujo durante aprox. 16 h. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se reparte entre diclorometano y HCl 1M, se filtra a través de una capa de celite y se separan las fases. La fase orgánica se lava secuencialmente con HCl 1N, una disolución saturada de NaHCO₃ y luego salmuera. El extracto orgánico se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío y luego se adsorbe en gel de sílice y se purifica por cromatografía (CombiFlash Rf, 220 g de cartucho de sílice RediSep™) eluyendo en un gradiente de isohexano a 30% de acetato de etilo en isohexano para obtener un aceite.

LC/MS (C₁₀H₁₃NO₂) 180 [M + H]⁺; RT 1,13 (Método B)

Paso C: Ácido 5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxílico

25 A una solución del éster obtenido en el Paso B (2 g, 11,2 mmol) en dioxano (15 ml) se agrega una solución de LiOH (936 mg, 22,3 mmol) en agua (15 ml) y la reacción se agita a 100°C durante 5 horas. La reacción se enfría, se diluye con agua, se acidifica a pH 2 con HCl 2M y el precipitado resultante se filtra y se lava con agua y luego se seca al vacío para obtener el producto en forma de polvo.

LC/MS (C₉H₁₁NO₂) 166 [M + H]⁺; RT 1,72 (Método A)

Paso D: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

35 El ácido obtenido en el Paso C (1 g, 6,05 mmol) se azeotropa con un volumen mínimo de tolueno y luego se disuelve en diclorometano anhidro (50 ml). Se enfría a -10°C bajo nitrógeno y se agrega gota a gota cloruro de oxalilo (2M en diclorometano, 3 ml, 6,05 mmol) y se agita durante una hora manteniendo la temperatura a -10°C. Se añade gota a gota una solución de piridina (0,73 ml, 9,08 mmol) y 4-(benciloxi)-N-metilanilina (1,42 g, 6,7 mmol) en diclorometano (3 ml) a la mezcla de reacción a -10°C y se deja calentar a temperatura ambiente. Se agrega piridina adicional (0,24 ml, 3 mmol) después de 4 horas y la agitación se mantiene a temperatura ambiente durante aprox. 16 h. La mezcla de reacción se carga en una columna de sílice precargada y se purifica en un gradiente de isohexano a 40% acetato de etilo/isohexano para proporcionar el producto deseado en forma de polvo.

LC/MS (C₂₃H₂₄N₂O₂) 361 [M + H]⁺; RT 2,68 (Método A)

Paso E: N-[4-(benciloxi)fenil]-3-bromo-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

45 A una solución del compuesto obtenido en el Paso D (3,49 g, 9,68 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml), enfriada a -78°C bajo nitrógeno, se agrega N-bromosuccinimida (1 eq) en porciones y la mezcla resultante se agita durante 1 hora. La reacción se deja calentar a temperatura ambiente, luego se diluye con acetato de etilo y se lava con una disolución de tiosulfato de sodio al 10%, una disolución de bicarbonato de sodio saturada y salmuera. La fase orgánica se seca posteriormente sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice en un gradiente de isohexano a 1:1 acetato de etilo/isohexano, luego se tritura con éter y se filtra para obtener un polvo.

LC/MS (C₂₃H₂₃N₂O₂Br) 439 [M + H]⁺; RT 2,74 (Método A)

Paso F: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

5 A una solución del bromuro obtenido en el Paso E (6,47 g, 14,73 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (83 ml), enfriada a -78°C, se agrega una solución de n-butil-litio en hexanos (2,17M, 7,47 ml, 16,20 mmol) gota a gota durante unos 20 min. Después de otros 15 minutos, se agrega gota a gota 2-isopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,61 ml, 17,67 mmol) y se continúa la agitación durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactiva a -78°C por adición de 20 ml de una disolución saturada de cloruro de amonio y luego se deja calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se reparte entre agua y acetato de etilo y las fases se separan. La fase orgánica se lava con agua, una disolución saturada de NaCl, luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el filtrado se concentra al vacío hasta obtener un sólido. El sólido se tritura luego con dietil éter, se filtra, se lava con éter frío y se seca al vacío para proporcionar el producto en forma de polvo.

10 LC/MS (C₂₉H₃₅BN₂O₄) 487 [M + H]⁺; RT 1,59 (Método B)

Preparación 4b: N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

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

15 A una solución enfriada de 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato (5 g, 32,64 mmol) en THF (50 ml) se añade un 60% de NaH en aceite mineral (2,61 g, 65,28 mmol) y la mezcla resultante se agita a 0°C durante 40 minutos. Luego se agrega yoduro de metilo (4,07 ml, 65,28 mmol) y se agita durante 1 hora. La reacción se interrumpe por la adición gota a gota de agua (20 ml) y luego se extrae con acetato de etilo (20 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavan secuencialmente con una disolución de tiosulfato acuoso al 10% y salmuera, luego se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto crudo se recoge en diclorometano y se carga en Isolute para la purificación en CombiFlash (120 g de sílice, Hex a 20% de EtOAc / Hex) para producir el producto deseado como un aceite.

20 LC/MS (C₉H₁₃NO₂) 168 [M + H]⁺; RT 1,11 (Método B)

Paso B: Ácido 1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

25 A una solución del producto del Paso A (5,3 g, 31,7 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se añade LiOH 1M (2,66 g, 63,4 mmol) en agua (60 ml) y la reacción se agita a 100°C durante aprox. 16 h. La reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con agua y se acidifica con HCl 2M. El precipitado resultante se recoge por filtración al vacío para proporcionar el producto deseado. El filtrado se extrae con acetato de etilo y los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y concentran para obtener un cultivo adicional del producto deseado.

LC/MS (C₇H₉NO₂) no ionización; RT 0,71 (Método B)

Paso C: N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

30 El ácido obtenido en el Paso B (1 g, 7,19 mmol) se disuelve en diclorometano (20 ml) y se le agrega 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (1,15 g, 8,62 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentra a un aceite, que se vuelve a disolver en tolueno (50 ml). Se agrega una solución de 4-(benciloxi)-N-metilaniлина (1,84 g, 8,62 mmol) en tolueno (10 ml) y la mezcla resultante se agita a reflujo durante 2 horas. La reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se deja reposar durante aproximadamente 16 h. La reacción se reparte entre acetato de etilo y agua, se separa y los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y concentran. El producto crudo se purifica en CombiFlash (80 g de sílice, Hex a 60% de EtOAc) para obtener el producto deseado como un sólido.

35 LC/MS (C₂₁H₂₂N₂O₂) 335 [M + H]⁺; RT 1,33 (Método B)

Paso D: N-[4-(benciloxi)fenil]-5-bromo-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

40 El producto del Paso C (1,74 g, 5,19 mmol) se disuelve en THF (20 ml) y se enfría a -78°C. Luego se agrega N-bromosuccinimida (924 mg, 5,19 mmol) en porciones hasta completar la adición y se agita durante 15 minutos. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava secuencialmente con una disolución de tiosulfato de sodio al 10%, una disolución de bicarbonato de sodio saturada y salmuera. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y concentran. El material bruto se recoge en diclorometano, se carga en Isolute y se purifica en CombiFlash (80 g de sílice, Hex a 70% de EtOAc/Hex) para proporcionar el producto como un sólido.

45 LC/MS (C₂₁H₂₁N₂O₂Br) 413 [M + H]⁺; RT 1,42 (Método B)

Paso E: N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

El bromuro del Paso D (1,74 g, 4,21 mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,94 g, 5,05 mmol) se combinan y disuelven en THF anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se enfría a -78°C bajo nitrógeno, seguidamente

5 se añade gota a gota n-BuLi 2M (2,13 ml, 4,25 mmol) durante 50 minutos. La reacción se detiene por adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se deja calentar a temperatura ambiente, se diluye en acetato de etilo y luego se lava con agua y después con salmuera. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y concentran hasta obtener un aceite, que se solidifica al agregar éter. La re-evaporación y el secado al vacío producen el producto deseado.

LC/MS (C₂₇H₃₃BN₂O₄) 461 [M + H]⁺; RT 1,51 (Método B)

Preparación 4c: N,1,2-trimetil-N-fenil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento es como en la Preparación 4b, reemplazando la 4-(benciloxi)-N-metilanilina usada en el Paso C por N-metilanilina.

10 LC/MS (C₂₀H₂₇BN₂O₃) 355 [M + H]⁺; RT 1,39 (Método B)

Preparación 4d: N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento es como en la Preparación 4b, reemplazando la 4-(benciloxi)-N-metilanilina utilizada en el Paso C por dibutilamina.

LC/MS (C₂₁H₃₇BN₂O₃) 377 [M + H]⁺; RT 1,55 (Método B)

15 **Preparación 4e: N-[4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]fenil]-N-metil-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida**

El procedimiento es como en la Preparación 4a, reemplazando la 4-(benciloxi)-N-metilanilina en el Paso D por la 4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-N-metilanilina de la Preparación 3a.

20 **Preparación 4f: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-fenil-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida**

El procedimiento es como en la Preparación 4a, reemplazando la 4-(benciloxi)-N-metilanilina en el Paso D por la 4-(benciloxi)-N-fenilanilina de la Preparación 3b.

Preparación 4g: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-etil-1,2-dimetil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

25 El procedimiento es como en la Preparación 4b, reemplazando la 4-(benciloxi)-N-metilanilina usada en el Paso C por la 4-(benciloxi)-N-etilanilina de la Preparación 3c.

LC/MS (C₂₈H₃₅BN₂O₄) 475 [M + H]⁺; RT 1,49 (Método B)

Preparación 4h: N-[4-(benciloxi)fenil]-1,2-dimetil-N-propil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

30 El procedimiento es como en la Preparación 4b, reemplazando la 4-(benciloxi)-N-metilanilina usada en el Paso C por la 4-(benciloxi)-N-propilanilina de la Preparación 3d.

LC/MS (C₂₉H₃₇BN₂O₄) 489 [M + H]⁺; RT 1,57 (Método B)

Preparación 4i: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-butil-1,2-dimetil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

35 El procedimiento es como en la Preparación 4b, reemplazando la 4-(benciloxi)-N-metilanilina usada en el Paso C por la 4-(benciloxi)-N-butilanilina de la Preparación 3e.

LC/MS (C₃₀H₃₉BN₂O₄) 503 [M + H]⁺; RT 1,55 (Método B)

Preparación 5a: Ácido 6-(1-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-2-[(terc-butoxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico

40 *Paso A: 2-terc-butil 7-metil 6-(1-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il) 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato*

El éster bórico obtenido en la Preparación 4a (1,22 g, 2,50 mmol) y el triflato obtenido en la Preparación 1b (1,1 g, 2,50 mmol) se suspenden en 15 ml de N,N-dimetilformamida anhidra y la mezcla se desgasifica (burbujeo con N₂) durante 45 minutos. Se añade Cs₂CO₃ (1,63 g, 5 mmol) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloro-paladio (II) (88,5 mg, 0,13 mmol) y la mezcla resultante se sella y calienta inmediatamente en microondas a 130°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra y redissuelve en acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía flash en CombiFlash (120 g de sílice, diclorometano a metanol al 20%/diclorometano) para proporcionar el producto deseado.

LC/MS (C₃₉H₄₃N₃O₆) 650 [M + H]⁺; RT 1,54 (Método B)

Paso B: Ácido 6-(1-([4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-2-[(terc-butoxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico

A una solución del éster obtenido en el Paso A (730 mg, 1,12 mmol) en dioxano (10 ml) se añade una disolución de LiOH (94 mg, 2,24 mmol) en agua (5 ml). A continuación, la reacción se calienta a 90°C durante aproximadamente 16 h. Se añaden otros 94 mg de LiOH (2,24 mmol) en agua (5 ml) y se agita durante 1 hora para completar la reacción. La mezcla se enfría, se diluye con agua y se acidifica a pH 4 con HCl acuoso diluido. El precipitado que se forma se agita durante 30 minutos y luego se filtra, se lava con agua fría y se seca al vacío para obtener el producto deseado.

LC/MS (C₃₈H₄₁N₃O₆) 636 [M + H]⁺; RT 1,46 (Método B)

Preparación 5b: 2-terc-butil 7-litio 6-(4-([4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato

Paso A: 2-terc-butil 7-metil 6-(4-([4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato

El éster borónico de la Preparación 4b (1 g, 1,7 mmol) y el nonaflato de la Preparación la (0,94 g, 2,04 mmol) se disuelven en DMF (20 ml) y se desgasifican (burbujeo de nitrógeno) durante 20 minutos. Se añade carbonato de cesio (1,3 g, 4,04 mmol) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloro-paladio (II) (60 mg, 0,085 mmol) y la mezcla resultante se calienta inmediatamente en el microondas a 130°C durante 30 minutos. El DMF se evapora y el residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con salmuera, luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y concentra. El material crudo se recoge en diclorometano, se carga en Isolute y se purifica en CombiFlash (120 g de sílice, Hex a 70% de EtOAc/Hex) para obtener el producto en forma de espuma.

LC/MS (C₃₇H₄₁N₃O₆) 624 [M + H]⁺; RT 1,55 (Método B)

Paso B: 2-terc-butil 7-litio 6-(4-([4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato

A una solución del éster obtenido en el Paso A (2,17 g, 3,48 mmol) en dioxano (20 ml) se añade una disolución acuosa de LiOH (2M; 3,48 ml, 6,96 mmol) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante aprox. 16 h. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y los sólidos se eliminan por filtración. La solución se concentra para obtener el producto deseado como un sólido.

LC/MS (C₃₆H₃₉N₃O₆) 610 [M + H]⁺; RT 1,47 (Método B)

Preparación 5c: Ácido 2-[(terc-butoxi)carbonil]-6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico

Paso A: 2-terc-butil 7-metil 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato

El procedimiento es como en el Paso A del Procedimiento 5b, reemplazando la N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida por el producto del Procedimiento 4c.

Paso B: Ácido 2-[(terc-butoxi)carbonil]-6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico

El procedimiento es como en el Paso B del Procedimiento 5a, reemplazando el 2-terc-butil 7-metil 6-(1-([4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato por el producto del Paso A.

Preparación 5d: 2-terc-butil 7-litio 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato

El procedimiento es como en la Preparación 5b, reemplazando la N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-5-(tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida por el producto del Procedimiento 4d.

Preparación 5e: Ácido 2-[(terc-butoxi)carbonil]-6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)-carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico

- 5 *Paso A: 6-[1-({4-[terc-butildimetilsilil]oxi}fenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-formil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo*

El triflato de la Preparación 1c (610 mg, 1,49 mmol), el éster bórico de la Preparación 4e (910 mg, 1,79 mmol) y carbonato potásico (412 mg, 2,98 mmol) se disuelven en THF/agua y se desgasifican (burbujeo de nitrógeno) durante 15 min. A esto se añade tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (5 mol%) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y luego con salmuera, y los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan a presión reducida. El producto bruto así obtenido se purifica en CombiFlash (40 g de sílice; isohexano a acetato de etilo), proporcionando el producto deseado.

LC/MS (C₃₇H₄₉N₃O₅Si) 644 [M + H]⁺; RT 1,71 (Método B)

- 15 *Paso B: 2-terc-butil 7-metil 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato*

El procedimiento es como en el Paso B de la Preparación 1a, reemplazando la mezcla de isómeros 2:1 de 7-formil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo y 5-formil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo por 6-[1-({4-[terc-butildimetilsilil]oxi}fenil)(metil)-carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-formil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo. La reacción se calentó a una temperatura externa de 45°C durante 24 h para facilitar la finalización de la desililación parcial observada.

- 20 *Paso C: Ácido 2-[(terc-butoxi)carbonil]-6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico*

El procedimiento es como en el Paso B de la Preparación 5a, reemplazando el 2-terc-butil 7-metil 6-(1-[(4-(benciloxi)fenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato por 2-terc-butil 7-metil 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato.

- 25 **Preparación 5f: 2-terc-butil 7-litio 6-(4-{[4-(benciloxi)fenil](etil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato**

El procedimiento es como en la Preparación 5b, reemplazando la N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida por el producto del Procedimiento 4g.

LC/MS (C₃₇H₄₁N₃O₆) 624 [M + H]⁺; RT 1,50 (Método B)

- 30 **Preparación 5g: 2-terc-butil 7-litio 6-(4-{[4-(benciloxi)fenil](propil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato**

El procedimiento es como en la Preparación 5b, reemplazando la N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida por el producto del Procedimiento 4h.

LC/MS (C₃₈H₄₃N₃O₆) 638 [M + H]⁺; RT 1,54 (Método B)

Preparación 6aa: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, sal de ácido bis-trifluoroacético

- 40 *Paso A: 6-(1-[(4-(benciloxi)fenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo*

A una solución del ácido obtenido en la Preparación 5a (150 mg, 0,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añade trietilamina (0,13 ml, 0,96 mmol), HBTU (91 mg, 0,24 mmol) y el diclorhidrato de (3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenido en la Preparación 2a (72 mg, 0,24 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se diluye con agua, agitándose la suspensión resultante. El producto se extrae entonces con acetato de etilo y el extracto orgánico se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y concentra. El material crudo se purifica en CombiFlash (12 g de sílice, diclorometano a metanol al 4%/diclorometano) y luego se seca al vacío para obtener el producto en forma de un sólido vítreo.

LC/MS (C₅₂H₅₉N₅O₆) 850 [M + H]⁺; RT 1,49 (Método B)

Paso B: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, sal de ácido bis-trifluoroacético

- 5 El material protegido con Boc obtenido en el Paso A (173 mg, 0,2 mmol) se disuelve en diclorometano (10 ml) y se le añade ácido trifluoroacético (1 ml). La reacción se mantiene agitando durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentra al vacío. El residuo se tritura en dietil éter para proporcionar un precipitado, que se filtra y seca al vacío.

LC/MS (C₄₇H₅₁N₅O₄) 750 [M + H]⁺; RT 1,10 (Método B)

Preparación 6ab: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

- 10 *Paso A: 6-(1-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidrolizin-3-il]-7-[(3R)-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo*

- 15 A una solución agitada del ácido obtenido de la Preparación 5a (0,87 g, 1,36 mmol) en DMF (10 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,47 ml, 2,72 mmol) y la (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la Preparación 2b (210 mg, 1,43 mmol), seguido de HBTU (516 mg, 1,36 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, luego se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. El producto bruto se recogió en diclorometano, se cargó en Isolute y se purificó en CombiFlash (40 g de sílice, gradiente de isohexano a acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado en forma de espuma.

LC/MS (C₄₈H₅₂N₄O₅) 765 [M + H]⁺; RT 1,62 (Método B)

- 20 *Paso B: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida; sal de ácido trifluoroacético*

- 25 El producto protegido con Boc del Paso A (0,90 g, 1,18 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h, luego el disolvente se eliminó a presión reducida y el disolvente residual se eliminó a alto vacío. La adición de éter al aceite resultante provocó la solidificación del aceite. La mezcla se agitó durante 45 min, luego se enfrió, se filtró y lavó con éter frío para proporcionar el producto deseado. La concentración del filtrado proporcionó un producto sólido adicional. Los sólidos combinados se secaron al vacío para proporcionar el producto.

LC/MS (C₄₃H₄₄N₄O₃) 665 [M + H]⁺; RT 1,24 (Método B)

Preparación 6ba: N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-5-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida; sal de ácido bis-trifluoroacético

- 30 *Paso A: 6-(4-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo*

- 35 La sal de litio de la Preparación 5b (1,07 g, 1,74 mmol) se recoge en DMF (10 ml) y se agrega trietilamina (0,97 ml, 6,96 mmol), HBTU (660 mg, 1,74 mmol) y el diclorhidrato de (3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenido en la Preparación 2a (0,58 g, 1,91 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y concentra. El material bruto se recoge en diclorometano, se carga en Isolute y se purifica en CombiFlash (40 g de sílice, diclorometano a MeOH al 5%/diclorometano) para obtener el producto deseado.

LC/MS (C₅₀H₅₇N₅O₆) 824 [M + H]⁺; RT 1,44 (Método B)

- 40 *Paso B: N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-5-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida; sal de ácido bis-trifluoroacético*

El producto protegido con Boc del Paso A (705 mg, 0,86 mmol) se disuelve en diclorometano y se le añade ácido trifluoroacético (1,33 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se concentra al vacío y el residuo se tritura con éter para proporcionar un precipitado, que se filtra y seca al vacío para producir el producto deseado.

- 45 LC/MS (C₄₅H₄₉N₅O₄) 724 [M + H]⁺; RT 1,07 (Método B)

Preparación 6bb: N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-5-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

El procedimiento es como en la Preparación 6ba, reemplazando el diclorhidrato de (3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en el Paso A por la (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la Preparación 2b.

LC/MS (C₄₁H₄₂N₄O₃) 639 [M + H]⁺; RT 1,18 (Método B)

5 **Preparación 6bc: N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-5-{7-[(3S)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida; sal de ácido bis-trifluoroacético**

El procedimiento es como en la Preparación 6ba, reemplazando el diclorhidrato de (3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina del Paso A por el diclorhidrato de (3S)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenido de la Preparación 2d.

10 LC/MS (C₄₆H₅₁N₅O₄) 738 [M + H]⁺; RT 1,07 (Método B)

Preparación 6bd: N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-5-{7-[(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

15 El procedimiento es como en la Preparación 6ba, reemplazando el diclorhidrato de (3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina del Paso A por el diclorhidrato de (3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la Preparación 2f. El intermedio se aisló como base libre.

LC/MS (C₄₇H₅₃N₅O₄) 752 [M + H]⁺; RT 1,03 (Método B)

Preparación 6be: N-[4-(benciloxi)fenil]-5-{7-[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida; sal de ácido bis-trifluoroacético

20 El procedimiento es como en la Preparación 6ba, reemplazando el diclorhidrato de (3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina del Paso A por el diclorhidrato de dimetil [(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetil] amina de la Preparación 2g.

LC/MS (C₄₃H₄₇N₅O₃) 682 [M + H]⁺; RT 1,02 (Método B)

25 **Preparación 6bf: N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-5-{7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida, sal de ácido tris-trifluoroacético**

El procedimiento es como en la Preparación 6ba, reemplazando el diclorhidrato de (3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina del Paso A por triclohidrato de (3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la Preparación 2h.

LC/MS (C₄₆H₅₂N₆O₃) 737 [M + H]⁺; RT 1,04 (Método B)

30 **Preparación 6ca: N,1,2-trimetil-5-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida, sal de ácido bis-trifluoroacético**

35 El procedimiento es como en la Preparación 6ba, reemplazando el 2-terc-butil 7-litio 6-(4-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato del Paso A por el ácido 2-[(terc-butoxi)carbonil]-6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico de la Preparación 5c.

LC/MS (C₃₈H₄₃N₅O₃) 618 [M+H]⁺; RT 0,93 (Método B)

Preparación 6cb: N,1,2-trimetil-5-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

40 El procedimiento es como en la Preparación 6ba, reemplazando el diclorhidrato de (3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina del Paso A por la (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la Preparación 2b y sustituyendo el 2-terc-butil 7-litio 6-(4-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato del Paso A por ácido 2-[(terc-butoxi)carbonil]-6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico de la Preparación 5c.

45 **Preparación 6cd: N,1,2-trimetil-5-{7-[(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida**

- El procedimiento es como en la Preparación 6ba, reemplazando el diclorhidrato de (3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en el Paso A por el diclorhidrato de (3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la Preparación 2f y sustituyendo el 2-tert-butil 7-litio 6-(4-[[4-(benciloxi)fenil](metil)-carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato del Paso A por el ácido 2-[(terc-butoxi)carbonil]-6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)-carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico de la Preparación 5c. El intermedio se aisló como base libre.

LC/MS (C₄₀H₄₇N₅O₃) 646 [M + H]⁺; RT 0,91 (Método B)

Preparación 6ce: N,1,2-trimetil-5-{7-[(3S)-3-[4-metilpiperazin-1-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida, sal del ácido tris-trifluoroacético

- 10 El procedimiento es como en la Preparación 6ba, reemplazando el diclorhidrato de (3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina del Paso A por el triclorhidrato de (3S)-3-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la Preparación 2h, y reemplazando 2-tert-butil 7-litio 6-(4-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato en el Paso A por el ácido 2-[(terc-butoxi)carbonil]-6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico de la Preparación 5c.

- 15 LC/MS (C₃₉H₄₆N₆O₂) 631 [M + H]⁺; RT 0,91 (Método B)

Preparación 6da: N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida, sal de ácido bis-trifluoroacético

- 20 El procedimiento es como en la Preparación 6ba, reemplazando el 2-terc-butil 7-litio 6-(4-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato del Paso A por 2-terc-butil 7-litio 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato de la Preparación 5d.

LC/MS (C₃₉H₅₃N₅O₃) 640 [M + H]⁺; RT 1,10 (Método B)

Preparación 6db: N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

- 25 El procedimiento es como en la Preparación 6ba, reemplazando el diclorhidrato de (3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en el Paso A por la (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la Preparación 2b; y sustituyendo el 6-litio 2-terc-butil 6-(4-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato del Paso A por 6-terc-butil 7-litio 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato de la Preparación 5d.

- 30 **Preparación 6dc: N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-[7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida**

El procedimiento es como en la Preparación 6ba, reemplazando el diclorhidrato de (3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en el Paso A por tetrahidroisoquinolina y neutralizando la solución del producto del Paso B con una disolución acuosa diluida de hidróxido de sodio.

- 35 LC/MS (C₃₄H₄₄N₄O₂) 541 [M + H]⁺; RT 1,14 (Método B)

Preparación 6e: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, diclorhidrato

Paso A: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo

- 40 El procedimiento es como en el Paso A de la Preparación 6aa, reemplazando el ácido 6-(1-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-2-[(terc-butoxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico del Paso A por el ácido 2-[(terc-butoxi)carbonil]-6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico de la Preparación 5e.

LC/MS (C₄₅H₅₃N₅O₆) 760 [M + H]⁺; RT 1,25 (Método B)

- 45 *Paso B: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, diclorhidrato*

El compuesto obtenido en el Paso A (135 mg, 0,18 mmol) se disuelve en acetato de etilo (6,75 ml) y se le añade HCl concentrado (148 µl, 1,78 mmol), agitando durante 30 minutos. Luego se agrega un mínimo de IPA gota a gota para fomentar la precipitación. El sólido se separa por filtración, se lava con acetato de etilo y se seca al vacío durante la noche para proporcionar un sólido.

5 LC/MS (C₄₀H₄₅N₅O₄) 660 [M + H]⁺; RT 0,89 (Método B)

Preparación 6f: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-etil-1,2-dimetil-5-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

10 El procedimiento es como en la Preparación 6ba, reemplazando el 2-terc-butil 7-litio 6-(4-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato en el Paso A por 2-tert-butil 7-litio 6-(4-[[4-(benciloxi)fenil](etil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato de la Preparación 5f y neutralizando la solución del producto en el Paso B con una disolución acuosa diluida de hidróxido de sodio.

LC/MS (C₄₆H₅₁N₅O₄) 738 [M + H]⁺; RT 1,08 (Método B)

15 **Preparación 6g: N-[4-(benciloxi)fenil]-1,2-dimetil-5-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-propil-1H-pirrol-3-carboxamida**

20 El procedimiento es como en la Preparación 6ba, reemplazando el 2-terc-butil 7-litio 6-(4-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2,7-dicarboxilato en el Paso A por 2-tert-butil 7-litio 6-(4-[[4-(benciloxi)fenil](propil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2,7-dicarboxilato de la Preparación 5g y neutralizando la solución del producto del Paso B con una disolución acuosa diluida de hidróxido de sodio.

LC/MS (C₄₇H₅₃N₅O₄) 752 [M + H]⁺; RT 1,17 (Método B)

Preparación 6h: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-butil-1,2-dimetil-5-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

25 *Paso A: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-butil-1,2-dimetil-5-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida*

30 Se desgasificó una solución de tetrahydrofurano/agua (5:1, 7 ml) durante 20 min. A una mezcla del éster borato de la Preparación 4i (246 mg, 0,49 mmol) y del bromuro de la Preparación 1ha (332,78 mg, 0,59 mmol) seguido de 7 ml de la solución madre. Esto se desgasificó durante 5 minutos más y a esta solución se le añadió carbonato de cesio (319,05 mg, 0,98 mmol, 2 eq) y bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloro-paladio (II) (17,33 mg, 0,02 mmol, 0,05 eq) y luego se calentó a 95°C en microondas durante 40 min. La reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó con salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, se adsorbió en Isolute y se purificó en CombiFlash (12 g de sílice, diclorometano a metanol al 4% en diclorometano).

LC/MS (C₅₀H₅₄F₃N₅O₅) 862 [M + H]⁺; RT 1,53 (Método B)

35 *Paso B: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-butil-1,2-dimetil-5-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida*

40 A una solución del producto del Paso A (138 mg, 0,16 mmol) en etanol (6 ml) se añadió una disolución de carbonato de potasio (132,75 mg, 0,96 mmol) en agua (1,2 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente orgánico se concentró al vacío. La solución dejada atrás se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto se usó directamente en el siguiente paso, asumiendo una transformación cuantitativa.

LC/MS (C₄₈H₅₅N₅O₄) 766 [M + H]⁺; RT 1,23 (Método B)

Preparación 7aa: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

45 *Paso A: 5-(1-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il]-6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo*

Una mezcla del bromuro de la Preparación 1e (845 mg, 1,45 mmol), el éster bórico de la Preparación 4a (886 mg, 1,82 mmol) y carbonato de cesio (991 mg, 3,04 mmol) en THF (9,0 ml) y agua (3,6 ml) se desgasifica purgando con

- 5 nitrógeno, seguido de burbujeo de nitrógeno durante 5 min. La mezcla se calentó a 60°C, momento en que se agrega el catalizador de PdCl₂(AtaPhos)₂ (54 mg, 0,08 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de sílice; diclorometano a MeOH al 5%/diclorometano) para proporcionar el producto en forma de un sólido vítreo.

LC/MS (C₅₁H₅₇N₅O₆) 836 [M + H]⁺; RT 1,53 (Método B)

Paso B: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 10 A una solución agitada del producto del Paso A (850 mg, 1,02 mmol) en diclorometano (20 ml) se añade ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla se agita durante 1 h. Se añade agua, seguido de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2N hasta que la fase acuosa es básica. Se separa entonces la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido.

LC/MS (C₄₆H₄₉N₅O₄) 736 [M + H]⁺; RT 1,12 (Método B)

- 15 **Preparación 7ab: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético**

Paso A: 5-(1-{[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

- 20 Una mezcla de THF (20 ml) y agua (8 ml) se desgasifica en múltiples ciclos de evacuación/purga de nitrógeno y burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla. 20 ml de esta mezcla se agregan posteriormente con una jeringa a una mezcla del bromuro de la Preparación 1f (0,88g, 1,87 mmol), el éster bórico de la Preparación 4a (1,09 g, 2,25 mmol) y carbonato de cesio (1,22 g, 3,74 mmol) bajo nitrógeno. Luego se agrega PdCl₂(Ata-Phos)₂ (66 mg, 0,09 mmol) y la reacción se calienta inmediatamente por irradiación de microondas a 95°C durante 20 min.

- 25 La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (100 ml) y se lava secuencialmente con agua (2 x 50 ml), luego NaCl saturado (ac) (2 x 50 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y concentra al vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía flash (CombiFlash, 80 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 80% en hexano) para proporcionar el producto en forma de una espuma.

LC/MS (C₄₇H₅₀N₄O₅) 751 [M + H]⁺; RT 1,61 (Método B)

- 30 *Paso B: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético*

A una solución del producto del Paso A (152 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (3 ml) se añade ácido trifluoroacético (0,7 ml) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. El disolvente se elimina al vacío y el sólido resultante se tritura con éter y recogido por filtración.

LC/MS (C₄₂H₄₂N₄O₃) 651 [M + H]⁺; RT 2.39 (Método A)

- 35 **Preparación 7ba: N-(4-benciloxifenil)-N,1,2-trimetil-5-[6-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]isoindolin-5-il]pirrol-3-carboxamida, clorhidrato**

Paso A: 5-bromo-6-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo

- 40 Se disolvió en diclorometano (35 ml) y diisopropiletilamina (1,75 ml) ácido 6-bromo-2-terc-butoxicarbonil-isoindolin-5-carboxílico (0,70 g), TBTU (0,823 g) y DMAP (25 mg). Después de 3 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió clorhidrato de 4-[[[(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]morfolina (0,656 g) y se agitó durante 1 h. Una vez completada la reacción, se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (diclorometano/metanol, gradiente 1-10%) para dar el compuesto del título.

Masa de alta resolución (ESI+):

- 45 Fórmula empírica: C₂₈H₃₄BrN₃O₄
[M + H]⁺ calculado: 556,1813
[M + H]⁺ medido: 556,1790

IR v: C-H: 2930 cm^{-1} ; >C=O: 1697, 1635 cm^{-1} ; C-O-C: 1113 cm^{-1}

Paso B: 5-[4-[(4-benciloxifenil)metil-carbamoil]-1,5-dimetilpirrol-2-il]-6-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo

5 El producto del Paso A (284 mg, 0,51 mmol) y N-(4-benciloxifenil)-N,1,2-trimetil-pirrol-3-carboxamida (205 mg, 0,61 mmol) del Paso C de la Preparación 4b se disolvieron en dimetilacetamida (5 ml) y luego se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. Se añadieron acetato de potasio (0,11 g, 1,12 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (20 mg) a la mezcla, se calentó a 140°C y luego, después de 20 minutos, se añadió agua de agitación (20 ml). La agitación a 140°C bajo atmósfera de nitrógeno continuó durante 16 horas más. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se evaporó. El residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol, gradiente 1-10%) para dar el compuesto del título.

Paso C: N-(4-benciloxifenil)-N,1,2-trimetil-5-[6-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]isoindolin-5-il]pirrol-3-carboxamida, clorhidrato

15 El producto del Paso B (140 mg) se agitó en una solución de HCl 4M en dioxano (15 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se eliminaron todos los disolventes para obtener 170 mg del producto del título.

Preparación 7bb: N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-5-[6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

20 *Paso A: 5-(4-[(4-(benciloxi)fenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-1-pirrol-2-il]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo*

25 Una mezcla de N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida del Paso C de la Preparación 4b (150 mg, 0,45 mmol), del bromuro de la Preparación 1f (317 mg, 0,67 mmol), acetato de potasio (88 mg, 0,9 mmol) en dimetilacetamida (2 ml) se desgasifica burbujeando con gas nitrógeno durante 20 minutos. Se añade dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (31,5 mg, 0,04 mmol) y la reacción se calienta a 144°C. Durante las siguientes 8 h, se añaden 2 porciones más de 0,1 eq de dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio. La reacción se mantiene en agitación durante aproximadamente 16 h. La reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se reparte entre acetato de etilo y agua, se separa y la fase orgánica se lava con agua, se seca (sulfato de magnesio) y se concentra al vacío. El material bruto se purifica mediante cromatografía flash en columna (24 g de sílice, gradiente de isohexano a acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado.

30 LC/MS ($\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_5$) 725 [M + H]⁺; RT 1,57 (Método B)

Paso B: N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-5-[6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

35 A una solución del producto del Paso A (260 mg, 0,36 mmol) en diclorometano (5 ml) se añade ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La mezcla se reparte entre agua y diclorometano y se basicifica con hidróxido de sodio acuoso 1M. La fase orgánica se seca (sulfato de magnesio), se evapora y se purifica en CombiFlash (12 g de sílice, diclorometano a 5% de metanol/diclorometano) para proporcionar el producto en forma de un sólido vítreo.

LC/MS ($\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3$) 625 [M + H]⁺; RT 1,20 (Método B)

40 **Preparación 7fa: N-(4-benciloxifenil)-N-metil-3-[6-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]isoindolin-5-il]indolizin-1-carboxamida, clorhidrato**

Paso A: N-(4-benciloxifenil)-N-metilindolizin-1-carboxamida

45 Se disolvió ácido indolizin-1-carboxílico (0,4 g, 5,6 mmol) en una mezcla diclorometano/THF (40/40 ml), se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (0,8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una vez completada la formación de cloruro de acilo, la mezcla se evaporó y se redisolvió en diclorometano seco (50 ml). Se agregaron clorhidrato de 4-benciloxi-N-metilaniлина (1,67 g, 6,7 mmol) y trietilamina (2,34 ml, 16,75 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante aprox. 16 h. La solución se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (diclorometano/metanol, gradiente 1-10%) para dar el material deseado.

50 *Paso B: 5-[1-[(4-benciloxifenil)metilcarbamoil]indolizin-3-il]-6-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo*

5 El compuesto de la Preparación 1e (278 mg, 0,5 mmol) y el producto del Paso A (240 mg, 0,70 mmol) se disolvieron en dimetilacetamida (5 ml) y luego se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. Se añadieron acetato de potasio (0,11 g, 1,12 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (20 mg) a la mezcla, se calentó a 110°C y, después de 20 minutos, se agregó agua agitando (20 ml). La agitación a 110°C bajo atmósfera de nitrógeno se continuó durante 5 horas adicionales. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se evaporó. El residuo se disolvió en THF, se filtró a través de una capa de Celite y, después de la eliminación del disolvente por evaporación, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (H₂O-TFA/acetonitrilo; elución en gradiente). El pH de las fracciones combinadas apropiadas se ajustó a 10 con Na₂CO₃ y luego se eliminó el acetonitrilo a presión reducida. El sólido precipitado se filtró y se secó para producir el compuesto del título.

10 **Paso C:** *N*-(4-benciloxifenil)-*N*-metil-3-[6-[(3*S*)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carbonil]isoindolin-5-il]indolizin-1-carboxamida, clorhidrato

El producto del Paso B (167 mg) se agitó en una solución de HCl 4M en dioxano (15 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se eliminaron todos los disolventes para proporcionar el producto deseado.

15 **Preparación 7fb:** *N*-(4-benciloxifenil)-*N*-metil-3-[6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carbonil]isoindolin-5-il]indolizin-1-carboxamida, clorhidrato

Paso A: 5-[1-[(4-benciloxifenil)metilcarbamoil]indolizin-3-il]-6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carbonil]isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo

20 El procedimiento es como en el Paso B de la Preparación 7fa, reemplazando el 5-bromo-6-[(3*S*)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carbonil]isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo por el compuesto de la Preparación 1f. El producto se purifica por HPLC preparativa (H₂O-TFA/acetonitrilo; elución en gradiente).

Paso B: *N*-(4-benciloxifenil)-*N*-metil-3-[6-[(3*R*)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carbonil]isoindolin-5-il]indolizin-1-carboxamida, clorhidrato

25 El procedimiento es como en el Paso C de la Preparación 7fa, reemplazando el 5-[1-[(4-benciloxifenil)metilcarbamoil]indolizin-3-il]-6-[(3*S*)-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carbonil]isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo por el producto del Paso A.

30 Los siguientes ejemplos se obtienen usando los compuestos de las preparaciones apropiadas descritas anteriormente. Cuando no se detalla un procedimiento específico, el Ejemplo correspondiente se puede obtener repitiendo el procedimiento descrito para los Ejemplos análogos (es decir, cuya estructura es cercana) detallada en otra parte de la especificación, seleccionando los materiales de partida apropiados y utilizando el conocimiento básico del experto en la materia.

Ejemplo 1: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo

El procedimiento se describe en el Paso A de la Preparación 6e.

35 LC/MS (C₄₅H₅₃N₅O₆) 760 [M + H]⁺; RT 1,25 (Método B)

Ejemplo 2: *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-metil-3-{7-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, diclorhidrato

El procedimiento se describe en el Paso B de la Preparación 6e.

LC/MS (C₄₀H₄₅N₅O₄) 660 [M + H]⁺; RT 0,89 (Método B)

40 Masa de alta resolución (ESI⁺):

Fórmula empírica: C₄₀H₄₅N₅O₄

[M + H]⁺ calculado: 660,3544

[M + H]⁺ medido: 660,3522

45 **Ejemplo 3:** 3-[2-(bencenosulfonil)-7-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Paso A: 4-{*N*-metil-3-[2-(bencenosulfonil)-7-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-amido}fenil bencenosulfonato

5 A una solución del producto de la Preparación 6e (35 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (1 ml) se añade trietilamina (52 ml, 0,375 mmol) y la mezcla se enfría a 0°C. Se añade gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (17 ml, 0,13 mmol) y la mezcla resultante se agita a 0°C durante 1 h. La reacción se diluye con diclorometano, se lava con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1M, se continúa con salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se elimina al vacío y el producto bruto se purifica en CombiFlash (4 g de sílice; diclorometano a MeOH al 5% / diclorometano).

LC/MS (C₅₂H₅₃N₅O₈S₂) 798 [M-C₆H₅SO₂]⁻; RT 1,41 (Método B)

Paso B: 3-[2-(bencenosulfonil)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

10 El producto del Paso A se disuelve en metanol (2 ml), se agrega hidróxido de potasio (10 eq) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 7 h. La concentración al vacío y la purificación en CombiFlash (4 g de sílice; diclorometano a 5% de metanol / diclorometano) proporciona el producto deseado en forma de un sólido.

LC/MS (C₄₆H₄₉N₅O₆S) 800 [M + H]⁺; RT 1,21 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI⁺):

15 Fórmula empírica: C₄₆H₄₉N₅O₆S
[M + H]⁺ calculado: 800,3476
[M + H]⁺ medido: 800,3485

Ejemplo 4: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-fenilmetanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

20 El procedimiento es como en el proceso del Ejemplo 3, reemplazando el cloruro de bencenosulfonilo en el Paso A por cloruro de fenilmetanosulfonilo.

LC/MS (C₄₇H₅₁N₅O₆S) 814 [M + H]⁺; RT 1,23 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI⁺):

25 Fórmula empírica: C₄₇H₅₁N₅O₆S
[M + H]⁺ calculado: 814,3633
[M + H]⁺ medido: 814,3602

Ejemplo 5: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-1(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(naftaleno-2-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

30 El procedimiento es como en el proceso del Ejemplo 3, reemplazando el cloruro de bencenosulfonilo en el Paso A por cloruro de naftaleno-2-sulfonilo.

LC / MS (C₅₀H₅₁N₅O₆S) 850 [M + H]⁺; RT 1,31 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI⁺):

35 Fórmula empírica: C₅₀H₅₁N₅O₆S
[M + H]⁺ calculado: 850,3633
[M + H]⁺ medido: 850,3624

Ejemplo 6: 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

40 Se agrega una solución del producto del Paso A de la Preparación 7aa (16 mg, 0,02 mmol) en etanol (10 ml) a 10% de Pd/C (cantidad catalítica) y la mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante aprox. 16 h. La mezcla se filtra a través de celite, eluyendo posteriormente con metanol y eliminando los disolventes a presión reducida.

LC/MS (C₄₄H₅₁N₅O₆) 746 [M + H]⁺; RT 1,25 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI⁺):

45 Fórmula empírica: C₄₄H₅₁N₅O₆
[M + H]⁺ calculado: 746,3912
[M + H]⁺ medido: 746,3909

Ejemplo 7: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, sal diclorhidrato

El Ejemplo 6 (45 mg, 0,05 mmol) se disolvió en una cantidad mínima de metanol y se añadió una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aprox. 1 h. La reacción se diluyó luego con dietil éter seco (aproximadamente 5 ml) y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con un mínimo de dietil éter frío para proporcionar el producto.

5 LC/MS (C₃₉H₄₃N₅O₄) 646 [M + H]⁺; RT 0,89 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₃₉H₄₃N₅O₄

[M+H]⁺ calculada: 646,3388

[M+H]⁺ medida: 646,3385

10 **Ejemplo 8:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, sal clorhidrato

Paso A: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

15 A una solución del producto de la Preparación 7aa (50 mg, 0,07 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,1 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. A la solución resultante se añadió gota a gota cloruro de 2-fenilacetilo (0,102 mmol) y después de 5 minutos la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó secuencialmente con hidróxido de sodio acuoso 1M y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró a vacío, se adsorbió en Isolute y se purificó por cromatografía (CombiFlash Rf, 40 g de cartucho de sílice RediSep™) eluyendo en un gradiente de isohexano a 25% de acetato de etilo. El residuo se disolvió luego en etanol (5 ml) y se le
20 añadió un 10% de Pd/C (cantidad catalítica) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 16 h. La mezcla se filtró a través de celite, eluyendo posteriormente con metanol y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se adsorbió en Isolute y se purificó por cromatografía (CombiFlash Rf, 4 g de cartucho de sílice RediSep™) eluyendo en un gradiente de diclorometano a 5% de metanol en diclorometano para proporcionar el producto deseado.

25 LC/MS (C₄₇H₄₉N₅O₅) 764 [M + H]⁺; RT 1,18 (Método B)

Paso B: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, sal clorhidrato

30 El producto del Paso A se disolvió en alcohol isopropílico (0,5 ml) y se añadió HCl etéreo (1M; 0,13 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, luego se concentró al vacío. La trituración del residuo con éter proporcionó el producto deseado en forma de un sólido.

LC/MS (C₄₇H₄₉N₅O₅) 764 [M + H]⁺; RT 1,1,16 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₇H₄₉N₅O₅

[M + H]⁺ calculado: 764,3806

35 [M + H]⁺ medido: 764,3807

Ejemplo 9: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(3-fenilpropanoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, clorhidrato

El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo del Paso A por cloruro de 3-fenilpropanoil.

40 LC/MS (C₄₈H₅₁N₅O₅) 778 [M + H]⁺; RT 1,19 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₈H₅₁N₅O₅

[M + H]⁺ calculado: 778,3963

[M + H]⁺ medido: 778,3973

45 **Ejemplo 10:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como se describe en el Ejemplo 7, reemplazando el Ejemplo 6 con el producto de la Preparación 7ab.

LC/MS (C₃₅H₃₆N₄O₃) 561 [M + H]⁺; RT 1,04

Ejemplo 11: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-propanoil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, clorhidrato

5 *Paso A:* N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-propanoil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

10 A una solución del compuesto de la Preparación 7aa (50 mg, 0,068 mmol) en diclorometano (2 ml) se añade DIPEA (17 µl, 0,10 mmol) y la mezcla se enfría a 0°C. Se añade gota a gota cloruro de propionilo (9 µl, 0,10 mmol) y, después de 30 minutos, la mezcla se diluye con diclorometano, se lava secuencialmente con NaOH acuoso 1M y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (4 g de sílice; diclorometano a MeOH al 5% / diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido vítreo.

LC/MS (C₄₉H₅₃N₅O₅) 792 [M + H]⁺; RT 1,30 (Método B)

Paso B: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-propanoil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

15 Se agrega una solución del producto del Paso A (18,7 mg, 0,024 mmol) en etanol (5 ml) a Pd/C al 10% (cantidad catalítica) y la mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 16 h. La mezcla se filtra a través de celite, eluyendo posteriormente con metanol y eliminando los disolventes a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía flash en columna (4 g de sílice; diclorometano a MeOH al 5% / diclorometano) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido vítreo.

LC/MS (C₄₂H₄₇N₅O₅) 702 [M + H]⁺; RT 1,08 (Método B)

20 *Paso C:* N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-propanoil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, clorhidrato

El producto del Paso B se disuelve en alcohol isopropílico (0,5 ml) y se agrega HCl etéreo (1M; 0,13 ml). La mezcla se agita durante 30 min, luego se concentra al vacío. La trituración del residuo con éter proporcionó el producto deseado en forma de un sólido.

25 LC/MS (C₄₂H₄₇N₅O₅) 702 [M + H]⁺; RT 1,10 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₂H₄₇N₅O₅

[M + H]⁺ calculado: 702,3650

[M + H]⁺ medido: 702,3684

30 **Ejemplo 12:** 3-{2-benzoil-6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, clorhidrato

El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por cloruro de benzoilo.

LC/MS (C₄₆H₄₇N₅O₅) 750 [M + H]⁺; RT 1,17 (Método B)

35 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₆H₄₇N₅O₅

[M + H]⁺ calculado: 750,3650

[M + H]⁺ medido: 750,3648

40 **Ejemplo 13:** 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

El procedimiento se describe en el Ejemplo 6, reemplazando el producto obtenido en el Paso A de la Preparación 7aa por el producto obtenido en el Paso A de la Preparación 7ab.

LC/MS (C₄₀H₄₄N₄O₅) 661 [M + H]⁺; RT 1,42 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₀H₄₄N₄O₅

[M + H]⁺ calculado: 661,3384

[M + H]⁺ medido: 661,3352

Ejemplo 14: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

5 El procedimiento es como se describe en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 7ab.

LC/MS (C₄₃H₄₂N₄O₄) 679 [M + H]⁺; RT 1,31 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₃H₄₂N₄O₄

[M + H]⁺ calculado: 679,3279

10 [M + H]⁺ medido: 679,3298

Ejemplo 15: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(3-fenilpropanoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

15 El procedimiento es como se describe en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa del Paso A por el producto de la Preparación 7ab, y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo del Paso A por cloruro de 3-fenilpropanoilo.

LC/MS (C₄₄H₄₄N₄O₄) 693 [M + H]⁺; RT 2,57 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₄H₄₄N₄O₄

[M + H]⁺ calculado: 693,3435

20 [M + H]⁺ medido: 693,3441

Ejemplo 16: 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de fenilo, clorhidrato

El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo del Paso A por cloroformiato de fenilo.

25 LC/MS (C₄₆H₄₇N₅O₆) 766 [M + H]⁺; RT 1,24 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₆H₄₇N₅O₆

[M + H]⁺ calculado: 766,3599

[M + H]⁺ medido: 766,3602

30 **Ejemplo 17:** N-terc-butil-5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida, clorhidrato

Paso A: 5-(1-[(4-(benciloxi)fenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-N-terc-butil-6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida

35 A una solución del compuesto de la Preparación 7aa (30 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (2 ml) se añade DIPEA (10 µl, 0,06 mmol) y la mezcla se enfría a 0°C. Se agrega isocianato de terc-butilo (7 µl, 0,06 mmol) y la reacción se agita durante 10 minutos, luego se diluye con diclorometano y se lava secuencialmente con NaOH acuoso 1M y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y concentra al vacío. El material crudo se recoge en diclorometano, se carga en Isolute y se purifica en CombiFlash (4 g de sílice, diclorometano a 5% de metanol / diclorometano) para obtener el producto deseado en forma de un sólido vítreo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Paso B: N-terc-butil-5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida

45 El producto del Paso A (25 mg) se disuelve en EtOH y se le añade Pd/C 10% (cantidad catalítica) y la mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 16 h. La reacción se filtra a través de celite, eluyendo con metanol y se concentra al vacío para proporcionar el producto deseado.

LC/MS (C₄₄H₅₂N₆O₅) 745 [M + H]⁺; RT 2,20 (Método A)

Paso C: N-terc-butil-5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida, clorhidrato

5 A una solución del producto del Paso B en alcohol isopropílico (0,5 ml) se añade HCl etéreo (1M; 0,17 ml, 0,17 mmol) y la mezcla se agita durante 30 min. El disolvente se elimina al vacío y la trituración con éter produce el producto deseado en forma de un sólido.

LC/MS (C₄₄H₅₂N₆O₅) 745 [M + H]⁺; RT 1,10 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₄H₅₂N₆O₅

[M + H]⁺ calculado: 745,4072

10 [M + H]⁺ medido: 745,4081

Ejemplo 18: 3-[2-(etanosulfonil)-6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, clorhidrato

El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo del Paso A por cloruro de etanosulfonilo.

15 LC/MS (C₄₁H₄₇N₅O₆S) 738 [M + H]⁺; RT 1,07 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₁H₄₇N₅O₆S

[M + H]⁺ calculado: 738,3320

[M + H]⁺ medido: 738,3316

20 **Ejemplo 19:** 3-[2-(bencenosulfonil)-6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, clorhidrato

El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo del Paso A por cloruro de bencenosulfonilo.

LC/MS (C₄₅H₄₇N₅O₆S) 786 [M + H]⁺; RT 1,16 (Método B)

25 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₅H₄₇N₅O₆S

[M + H]⁺ calculado: 786,3320

[M + H]⁺ medido: 783,3339

30 **Ejemplo 20:** 3-[2-ciclopropanocarbonil-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como se describe en Los Pasos A y B del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 7ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por cloruro de ciclopropanocarbonilo.

LC/MS (C₃₉H₄₀N₄O₄) 629,7 [M + H]⁺; RT 2,41 (Método A)

35 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₃₉H₄₀N₄O₄

[M + H]⁺ calculado: 629,3122

[M + H]⁺ medido: 629,3129

40 **Ejemplo 21:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-feniletanosulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, clorhidrato

El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por cloruro de 2-feniletano-1-sulfonilo.

LC/MS (C₄₇H₅₁N₅O₆S) 814 [M + H]⁺; RT 1,21 (Método B)

45 **Ejemplo 22:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(piridin-3-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, clorhidrato

El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo del Paso A por cloruro de piridin-3-sulfonilo.

LC/MS (C₄₄H₄₆N₆O₆S) 787 [M + H]⁺; RT 1,09 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 5 Fórmula empírica: C₄₄H₄₆N₆O₆S
 [M + H]⁺ calculado: 787,3272
 [M + H]⁺ medido: 787,3243

Ejemplo 23: 3-[2-(2-bencilpropanoil)-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 10 *Paso A:* N-[4-(benciloxi)fenil]-3-[2-(2-bencilpropanoil)-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 15 A una solución del producto de la Preparación 7ab (52 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (37 ml, 0,21 mmol) y HBTU (27 mg, 0,07 mmol), seguidos por ácido 2-metil-3-fenilpropanoico (17 mg, 0,10 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h, luego se repartió entre acetato de etilo y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (sílice; gradiente de isohexano a acetato de etilo) proporcionó el producto deseado.

LC/MS (C₅₂H₅₂N₄O₄) 797 [M + H]⁺; RT 2,91 (Método A)

Paso B: 3-[2-(2-bencilpropanoil)-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 20 El producto del Paso A se disolvió en etanol (10 ml) y se le añadió un Pd/C 10% (cantidad catalítica) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 16 h. La reacción se filtró a través de celite, eluyendo con metanol y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (sílice; gradiente de isohexano a acetato de etilo) proporcionó el producto deseado.

LC/MS (C₄₅H₄₆N₄O₄) 707 [M + H]⁺; RT 2,64 (Método A)

- 25 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica: C₄₅H₄₆N₄O₄
 [M + H]⁺ calculado: 707,3592
 [M + H]⁺ medido: 707,3600

- 30 **Ejemplo 24:** 3-(2-{2-[(4-clorofenil)metil]propanoil}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 35 A una solución del producto del Ejemplo 10 (20 mg, 0,03 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió TEA (13 µl, 0,09 mmol), HATU (12 mg, 0,03 mmol) y ácido 3-(4-clorofenil)-2-metilpropanoico (6 mg, 0,03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna en un gradiente de diclorometano a 10% de metanol / diclorometano.

LC/MS (C₄₅H₄₅N₄O₄Cl) 741 [M + H]⁺; RT 2,71 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 40 Fórmula empírica: C₄₅H₄₅N₄O₄Cl
 [M + H]⁺ calculado: 741,3202
 [M + H]⁺ medido: 741,3246

Ejemplo 25: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-{2-[(4-metilfenil)metil]propanoil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como se describe en el Ejemplo 23, reemplazando el ácido 2-metil-3-fenilpropanoico del Paso A por ácido 2-metil-3-(4-metilfenil)propanoico.

- 45 LC/MS (C₄₆H₄₈N₄O₄) 721 [M + H]⁺; RT 2,70 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₆H₄₈N₄O₄

[M + H]⁺ calculado: 721,3748
[M + H]⁺ medido: 721,3740

Ejemplo 26: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]acetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 5 El procedimiento es como se describe en el Ejemplo 23, reemplazando el ácido 2-metil-3-fenilpropanoico del Paso A por ácido 2-[4-(trifluorometoxi)fenil]acético.

LC/MS (C₄₄H₄₁N₄O₅F₃) 763 [M + H]⁺; RT 2,70 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

10 Fórmula empírica: C₄₄H₄₁N₄O₅F₃
[M + H]⁺ calculado: 763,3102
[M + H]⁺ medido: 763,3102

Ejemplo 27: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

- 15 *Paso A:* 6-{1-[4-(hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo

El producto de la preparación 6ab (95 mg, 0,12 mmol) se disuelve en etanol (5 ml) y se le añade Pd/C 10% (cantidad catalítica) y la mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno durante aprox. 6 h. La reacción se filtra a través de celite, eluyendo con metanol y se concentra al vacío para proporcionar el producto deseado. Ç

LC/MS (C₄₁H₄₆N₄O₅) 675 [M + H]⁺; RT 1,43 (Método B)

- 20 *Paso B:* N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

El producto del Paso A se disuelve en diclorometano (2 ml) y se añade ácido trifluoroacético (0,1 ml). Después de agitar durante aprox. 16 a temperatura ambiente, la reacción se concentra al vacío y se destila azeotrópicamente con tolueno (x3) para proporcionar el producto deseado en forma de sal de ácido trifluoroacético.

- 25 LC/MS (C₃₆H₃₈N₄O₃) 575 [M + H]⁺; RT 1,00 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₃₆H₃₈N₄O₃
[M + H]⁺ calculado: 575,3017
[M + H]⁺ medido: 575,2998

- 30 **Ejemplo 28:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como se describe en la Etapa B del Ejemplo 29, reemplazando el compuesto del Paso A por el Ejemplo 10 y reemplazando el ciclohexilacetaldehído por piridin-2-carbaldehído.

LC/MS (C₄₁H₄₁N₅O₃) 652 [M + H]⁺; RT 1,06 (Método B)

- 35 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₁H₄₁N₅O₃
[M + H]⁺ calculado: 652,3282
[M + H]⁺ medido: 652,3269

- 40 **Ejemplo 29:** 3-[2-(2-ciclohexiletil)-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Paso A: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 45 A una solución del compuesto de la Etapa A de la Preparación 7ab (150 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (5 ml) se añade ácido trifluoroacético (0,5 ml) y la reacción se agita durante aproximadamente 16 h. La mezcla se diluye con diclorometano, se lava con hidróxido de sodio acuoso 1N, se seca (sulfato de magnesio) y se condensa a presión

reducida. La purificación en CombiFlash (4 g de sílice, diclorometano a metanol al 10% / diclorometano) produjo el producto deseado como una goma.

LC/MS (C₄₂H₄₂N₄O₃) 651 [M + H]⁺; RT 1,2 (Método B)

5 *Paso B: N-[4-(benciloxi)fenil]-3-[2-(2-ciclohexiletil)-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida*

A una solución agitada del producto del Paso A (57,5 mg, 0,088 mmol) en THF (2 ml) se añade ciclohexilacetaldehído (13,4 mg, 0,11 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (22,5 mg, 0,106 mmol) y la reacción se agita durante aproximadamente 16 h. La mezcla se concentra a presión reducida y se purifica en CombiFlash (4 g de sílice, diclorometano a 3% de metanol / diclorometano) para proporcionar el producto deseado como una goma.

10 LC/MS (C₅₀H₅₆N₄O₃) 761 [M + H]⁺; RT 1,37 (Método B)

Paso C: 3-[2-(2-ciclohexiletil)-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

15 A una solución del producto del Paso B (13 mg, 0,019 mmol) en diclorometano (2 ml), enfriada a 0°C, se añade tricloruro de boro (solución 2M en diclorometano; 0,1 ml, 0,2 mmol). Después de 5 h, la reacción se interrumpe por adición de metanol y se concentra al vacío. La purificación por HPLC preparativa proporciona el producto deseado.

LC/MS (C₄₃H₅₀N₄O₃) 671 [M + H]⁺; RT 1,16 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₃H₅₀N₄O₃

[M + H]⁺ calculado: 671,3956

20 [M + H]⁺ medido: 671,3955

Ejemplo 30: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(3-fenilpropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como se describe en la Etapa B del Ejemplo 29, reemplazando el compuesto del Paso A por el Ejemplo 10 y reemplazando el ciclohexilacetaldehído por 3-fenilpropanal.

25 LC/MS (C₄₄H₄₆N₄O₃) 679 [M + H]⁺; RT 1,16 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₄H₄₆N₄O₃

[M + H]⁺ calculado: 679,3643

[M + H]⁺ medido: 679,3612

30 **Ejemplo 31:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-4-il]acetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Paso A: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-4-il]acetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

35 A una solución del producto de la Preparación 7ab (50 mg, 0,07 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió trietilamina (29,2 µl, 0,21 mmol) y HATU (27 mg, 0,07 mmol), seguido de ácido 2-[2-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-4-il]acético (14,46 mg, 0,07 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (sílice; diclorometano a metanol al 5% en gradiente de diclorometano) proporcionó el producto deseado.

40 LC/MS (C₅₁H₄₇N₇O₄S) 854 [M + H]⁺; RT 2,77 (Método A)

Paso B: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-4-il]acetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

45 Se enfrió una solución del producto de la Etapa A (1 eq, 46 mg) en diclorometano (5 ml) a 0°C y se le añadió tricloruro de boro (1M en diclorometano, 100 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h y luego se detuvo con metanol y se repartió entre diclorometano y agua. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (sílice; diclorometano a metanol al 10% en gradiente de diclorometano) proporcionó el producto deseado.

LC/MS (C₄₄H₄₁N₇O₄S) 764 [M + H]⁺; RT 2,44 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₄H₄₁N₇O₄S

[M + H]⁺ calculado: 764,3014

[M + H]⁺ medido: 764,2994

Ejemplo 32: 3-[2-(3-ciclohexilpropanoil)-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Paso A: N-[4-(benciloxi)fenil]-3-[2-(3-ciclohexilpropanoil)-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 10 A una solución del compuesto de la Preparación 7ab (52 mg, 0,066 mmol) en THF (3 ml) se añade DIPEA (37 µl, 0,21 mmol) y HBTU (27 mg, 0,07 mmol) seguido por ácido 3-ciclohexilpropiónico (18 µl, 0,10 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se reparte entre agua y acetato de etilo, se separa y la fase orgánica se seca (sulfato de magnesio) y se concentra al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de isohexano a acetato de etilo, proporcionó el producto como una goma.

LC/MS (C₅₁H₅₆N₄O₄) 789 [M + H]⁺; RT 3,00 (Método A)

Paso B: 3-[2-(3-ciclohexilpropanoil)-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 20 Se agrega una solución del producto del Paso A (50 mg, 0,06 mmol) en etanol (10 ml) a Pd/C (catalítico) y la mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 16 h. La mezcla se filtra a través de celite, se eluye con metanol y luego se concentra al vacío. El material bruto se purifica por cromatografía flash en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano a 5% de metanol / diclorometano, para proporcionar el producto como un sólido.

LC/MS (C₄₄H₅₀N₄O₄) 699 [M + H]⁺; RT 2,76 (Método A)

- 25 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₄H₅₀N₄O₄

[M + H]⁺ calculado: 699,3905

[M + H]⁺ medido: 699,3926

- 30 **Ejemplo 33:** 3-[2-bencil-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como se describe en el Paso B del Ejemplo 29, reemplazando el compuesto del Paso A por el compuesto del Ejemplo 10 y reemplazando el ciclohexilacetaldehído por benzaldehído.

LC/MS (C₄₂H₄₂N₄O₃) 651 [M + H]⁺; RT 1,11 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₂H₄₂N₄O₃

[M + H]⁺ calculado: 651,3330

[M + H]⁺ medido: 651,3330

Ejemplo 34: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-propanoil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 40 El procedimiento es como se describe en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 6ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por cloruro de propanoílo.

LC/MS (C₃₉H₄₂N₄O₄) 631 [M + H]⁺; RT 1,24 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₃₉H₄₂N₄O₄

[M + H]⁺ calculado: 631,3279

[M + H]⁺ medido: 631,3252

Ejemplo 35: 3-{2-benzoil-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

5 El procedimiento es como se describe en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 6ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por cloruro de benzoílo.

LC/MS (C₄₃H₄₂N₄O₄) 679 [M + H]⁺; RT 1,31 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₃H₄₂N₄O₄

[M + H]⁺ calculado: 679,3279

10 [M + H]⁺ medido: 679,3331

Ejemplo 36: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como se describe en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 6ab.

15 LC/MS (C₄₄H₄₄N₄O₄) 693 [M + H]⁺; RT 1,32 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₄H₄₄N₄O₄

[M + H]⁺ calculado: 693,3435

[M + H]⁺ medido: 693,3447

20 **Ejemplo 37:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(3-fenilpropanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como se describe en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 6ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por cloruro de 3-fenilpropanoílo.

25 LC/MS (C₄₅H₄₆N₄O₄) 707 [M + H]⁺; RT 1,36 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₅H₄₆N₄O₄

[M + H]⁺ calculado: 707,3592

[M + H]⁺ medido: 707,3557

30 **Ejemplo 38:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-fenilmetanosulfonil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como se describe en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por cloruro de fenilmetanosulfonilo.

LC/MS (C₄₆H₄₉N₅O₆S) 800 [M + H]⁺; RT 1,15 (Método B)

35 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₆H₄₉N₅O₆S

[M + H]⁺ calculado: 800,3476

[M + H]⁺ medido: 800,3487

40 **Ejemplo 39:** 3-[2-(bencenosulfonil)-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como se describe en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 6ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por cloruro de bencenosulfonilo.

LC/MS (C₄₂H₄₂N₄O₅S) 715 [M + H]⁺; RT 1,37 (Método B)

45 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₂H₄₂N₄O₅S

[M + H]⁺ calculado: 715,2949
 [M + H]⁺ medido: 715,2937

Ejemplo 40: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-fenilmetanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 5 El procedimiento es como se describe en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 6ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por cloruro de fenilmetanosulfonilo.

LC/MS (C₄₃H₄₄N₄O₅S) 729 [M + H]⁺; RT 1,37 (Método B)

- 10 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₃H₄₄N₄O₅S
 [M + H]⁺ calculado: 729,3105
 [M + H]⁺ medido: 729,3135

Ejemplo 41: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(naftaleno-2-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 15 El procedimiento es como se describe en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 6ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por cloruro de naftaleno-2-sulfonilo.

LC/MS (C₄₆H₄₄N₄O₅S) 765 [M + H]⁺; RT 1,44 (Método B)

- 20 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₆H₄₄N₄O₅S
 [M + H]⁺ calculado: 765,3105
 [M + H]⁺ medido: 765,3140

Ejemplo 42: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(piridin-3-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 25 *Paso A: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(piridin-3-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida*

A una solución del producto de la Preparación 7aa (40 mg, 0,05 mmol) en DMF (2 ml) se añadió trietilamina (28 µl, 0,2 mmol) y HBTU (19 mg, 0,05 mmol) seguido de clorhidrato de ácido 2-(piridin-3-il)acético (9,4 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío y se usó directamente en la siguiente etapa.

- 30 LC/MS (C₅₃H₅₄N₆O₅) sin ionización; RT 1,20 (Método B)

Paso B: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(piridin-3-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 35 El producto del Paso A (25 mg, 0,03 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se enfrió a 0°C. Se le añadió tricloruro de boro (1M; 0,15 ml, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (4 g de sílice; diclorometano a 5% de metanol / diclorometano) produjo el producto deseado.

LC/MS (C₄₆H₄₈N₆O₅) 765 [M + H]⁺; RT 0,95 (Método B)

- 40 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₆H₄₈N₆O₅
 [M + H]⁺ calculado: 383,1916
 [M + H]⁺ medido: 383,1952

- 45 **Ejemplo 43:** 5-{1-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

El procedimiento se describe en los Pasos A y B del Ejemplo 44.

LC/MS (C₄₅H₄₆N₄O₅) 723 [M + H]⁺; RT 1,47 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₅H₄₆N₄O₅

[M + H]⁺ calculado: 723,3541

[M + H]⁺ medido: 723,3546

5

Ejemplo 44: N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Paso A: 5-(1-[(4-(benciloxi)fenil)(fenil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

- 10 Una mezcla de THF (20 ml) y agua (8 ml) se desgasifica mediante múltiples ciclos de evacuación/purga de nitrógeno y burbujeo de nitrógeno. Se agregan 4 ml de esta mezcla mediante una jeringa a una mezcla del éster bórico de la Preparación 4f (117 mg, 0,28 mmol), del bromuro de la Preparación 1f (169 mg, 0,36 mmol) y carbonato de cesio (182 mg, 0,56 mmol). Se burbujea nitrógeno a través de la mezcla durante otros 3 minutos. Se agrega bis(di-terc-butil-(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloro-paladio (II) (10 mg, 5 mol%) y la reacción se calienta inmediatamente a 95°C con irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (30 ml) y se lava secuencialmente con agua (2 x 30 ml) y NaCl saturado (ac) (1 x 50 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El material bruto se purifica por cromatografía flash (CombiFlash, 12 g de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100% en hexano) para proporcionar el producto como un aceite.

LC/MS (C₅₂H₅₂N₄O₅) 813 [M + H]⁺; RT 1,66 (Método B)

- 20 *Paso B:* 5-{1-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

- Una solución del producto del Paso A (94 mg, 0,12 mmol) en etanol (5 ml) se hidrogena sobre un catalizador de Pd/C 10% bajo atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 16 h. La mezcla se filtra a través de celite, eluyendo con etanol y se concentra al vacío. La purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice (CombiFlash Rf, 4 g de columna de sílice SiO₂) eluyendo con acetato de etilo del 0 al 100% en hexano proporcionó el producto en forma de un sólido.

25

LC/MS (C₄₅H₄₆N₄O₅) 723 [M + H]⁺; RT 1,47 (Método B)

Paso C: N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 30 A una solución del producto del Paso B (40 mg, 0,055 mmol) en diclorometano anhidro (4 ml), bajo nitrógeno, se agrega ácido trifluoroacético (180 µL, 2,33 mmol) y la reacción se agita durante aproximadamente 16 h. La mezcla se diluye con diclorometano (25 ml) y se lava secuencialmente con una disolución 1M de NaOH (ac.) (20 ml) y una disolución saturada de NaCl (ac.) (20 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El material bruto se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (CombiFlash Rf, 4 g, columna SilaSep) eluyendo con 0 a 15% de metanol en diclorometano para proporcionar un sólido vítreo. La trituración con dietil éter y la evaporación proporcionaron el producto deseado en forma de un sólido.

35

LC/MS (C₄₀H₃₈N₄O₃) 623 [M + H]⁺; RT 1,08 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₀H₃₈N₄O₃

[M + H]⁺ calculado: 623,3017

[M + H]⁺ medido: 623,3028

40

Ejemplo 45: 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de fenilo

- El procedimiento es como en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 7ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetil por cloroformiato de fenilo.

45

LC/MS (C₄₂H₄₀N₄O₅) 681 [M + H]⁺; RT 1,36 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₂H₄₀N₄O₅

[M + H]⁺ calculado: 681,3071

[M + H]⁺ medido: 681,3057

Ejemplo 46: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

5 El procedimiento es como en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 6ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo por cloroformiato de fenilo.

LC/MS (C₄₃H₄₂N₄O₅) 695 [M + H]⁺; RT 1,41 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₃H₄₂N₄O₅

[M + H]⁺ calculado: 695,3228

10 [M + H]⁺ medido: 695,3193

Ejemplo 47: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo

Paso A: 6-(1-[(4-(benciloxi)fenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo

15 El procedimiento se describe en el Paso A de la Preparación 6ab.

LC/MS (C₄₈H₅₂N₄O₅) 765 [M + H]⁺; RT 1,62 (Método B)

Paso B: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo

20 Se agrega una solución del producto del Paso A (50 mg, 0,07 mmol) en etanol (5 ml) a Pd/C (catalítico) y la mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 16 h. La mezcla se filtra a través de celite, se eluye con metanol y luego se concentra al vacío. El material bruto se purifica por cromatografía flash en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano a 5% de metanol / diclorometano para proporcionar el producto como un sólido.

LC/MS (C₄₁H₄₆N₄O₅) 675 [M + H]⁺; RT 1,42 (Método B)

25 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₁H₄₆N₄O₅

[M + H]⁺ calculado: 675,3541

[M + H]⁺ medido: 675,3571

30 **Ejemplo 48:** N-terc-butil-6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida

El procedimiento es como en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 6ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo por 2-isocianato-2-metilpropano.

LC/MS (C₄₁H₄₇N₅O₄) 674 [M + H]⁺; RT 1,33 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₁H₄₇N₅O₄

[M + H]⁺ calculado: 674,3701

[M + H]⁺ medido: 674,3706

35 **Ejemplo 49:** 3-{2-[2-(4-clorofenoxi)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

40 *Paso A:* N-[4-(benciloxi)fenil]-3-{2-[2-(4-clorofenoxi)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 7ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo por cloruro de 2-(4-clorofenoxi)acetilo.

LC/MS (C₅₀H₄₇N₄O₅Cl) 819 [M + H]⁺; RT 1,56 (Método B)

Paso B: 3-{2-[2-(4-clorofenoxi)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como en el Paso B del Ejemplo 42, reemplazando con el producto del Paso A del Ejemplo 42 el producto del Paso A del Ejemplo 49.

5 LC/MS (C₄₃H₄₁N₄O₅Cl) 729 [M + H]⁺; RT 1,37 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₃H₄₁N₄O₅Cl

[M + H]⁺ calculado: 729,2838

[M + H]⁺ medido: 729,2809

10 **Ejemplo 50:** 3-{2-[2-(3-clorofenoxi)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 49, reemplazando el cloruro de 2-(4-clorofenoxi)acetilo en el Paso A por cloruro de 2-(3-clorofenoxi)acetilo.

LC/MS (C₄₃H₄₁N₄O₅Cl) 729 [M + H]⁺; RT 1,37 (Método B)

15 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₃H₄₁N₄O₅Cl

[M + H]⁺ calculado: 729,2838

[M + H]⁺ medido: 729,2871

20 **Ejemplo 51:** N-(4-hidroxifenil)-3-{2-[2-(4-metoxifenil)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₄H₄₄N₄O₅

[M + H]⁺ calculado: 709,3392

[M + H]⁺ medido: 709,3382

25 **Ejemplo 52:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenoxiacetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como se describe en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 7ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo del Paso A por cloruro de 2-fenoxiacetilo.

30 LC/MS (C₄₃H₄₂N₄O₅) 695 [M + H]⁺; RT 1,31 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₃H₄₂N₄O₅

[M + H]⁺ calculado: 695,3228

[M + H]⁺ medido: 695,3252

35 **Ejemplo 53:** 3-{2-[2-(4-cianofenil)acetil]-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 24, reemplazando el producto del Ejemplo 10 por el producto del Ejemplo 27 y reemplazando el ácido 3-(4-clorofenil)-2-metilpropanoico por ácido 2-(4-cianofenil)acético.

LC/MS (C₄₅H₄₃N₅O₄) 718 [M + H]⁺; RT 1,29

40 **Ejemplo 54:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(4-metilfenil)acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

LC/MS (C₄₅H₄₅N₄O₄) 707 [M + H]⁺; RT 2,65 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₅H₄₅N₄O₄

[M + H]⁺ calculado: 707,3592

[M + H]⁺ medido: 707,3556

45

Ejemplo 55: 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-N-metil-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida

Paso A: 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

- 5 A una solución del compuesto del Paso A de la Preparación 7ab (400 mg, 0,53 mmol) en etanol (10 ml) se añade Pd/C 10% (catalítico) y la mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante aprox. 16 h. La mezcla se filtra a través de celite, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía flash en columna sobre sílice para proporcionar el producto como un sólido vítreo.

LC/MS (C₄₀H₄₄N₄O₅) 661 [M + H]⁺; RT 1,41 (Método B)

- 10 *Paso B:* N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

A una solución del producto del Paso A (300 mg) en diclorometano (5 ml) se añade ácido trifluoroacético (exceso) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se concentra al vacío y se tritura con éter para proporcionar el producto en forma de un sólido.

- 15 LC/MS (C₃₅H₃₆N₄O₃) 561 [M + H]⁺; RT 1,01 (Método B)

Paso C: Cloruro de 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carbonilo

- 20 A una solución del producto del Paso B (100 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (2 ml), enfriada a 0°C, se añade DIPEA (61 µl, 0,37 mmol) seguido por la adición en porciones de trifosgeno (44 mg, 0,15 mmol). La reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1 h, luego se reparte entre diclorometano y HCl acuoso 1M. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío para proporcionar el producto como una mezcla de 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de triclorometilo y cloruro de 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carbonilo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC/MS (C₃₇H₃₅Cl₃N₄O₅) 721 [M + H]⁺; RT 1,44, (C₃₆H₃₅ClN₄O₄) 623 [M + H]⁺; RT 1,32 (Método B)

Paso D: 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-N-metil-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida

- 30 A una solución del producto del Paso C (50 mg, 0,07 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añade metilamina (2M en THF; 346 µl, 0,69 mmol) y DIPEA (61 µl, 0,31 mmol) y la mezcla se agita durante aprox. 16 h. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se reparte entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se disuelve en 1,4-dioxano (2 ml) y se le añade gota a gota una disolución acuosa 1M de NaOH (5 ml). Después de 1 h, la mezcla se diluye con agua, se acidifica con HCl acuoso 1M y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. La purificación en CombiFlash (4 g de sílice, diclorometano a MeOH al 5% / diclorometano) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido.

LC/MS (C₃₇H₃₉N₅O₄) 618 [M + H]⁺; RT 2,27 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 40 Fórmula empírica C₃₇H₃₉N₅O₄
[M + H]⁺ calculado: 618,3075
[M + H]⁺ medido: 618,3069

Ejemplo 56: 3-[2-(etanosulfonil)-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 45 El procedimiento es como se describe en los Pasos A y B del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 6ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por cloruro de etanosulfonilo.

LC/MS (C₃₈H₄₂N₄O₅S) 667 [M + H]⁺; RT 1,27 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₃₈H₄₂N₄O₅S
 [M + H]⁺ calculado: 667,2949
 [M + H]⁺ medido: 667,2935

5 **Ejemplo 57:** 3-{2-etil-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

LC/MS (C₃₈H₄₂N₄O₃) 603 [M + H]⁺; RT 1,05 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₃₈H₄₂N₄O₃
 [M + H]⁺ calculado: 603,3330
 [M + H]⁺ medido: 603,3270

10

Ejemplo 58: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-aminofenilo

Paso A: 6-(1-[(4-(benciloxi)fenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-nitrofenilo

15 A una solución del producto de la Preparación 7ab (43 mg, 0,07 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (18 mg, 0,09 mmol) y se agitó a temperatura ambiente aproximadamente 16 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl 1N, NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío, y se tomó asumiendo una transformación cuantitativa.

LC/MS (C₅₀H₄₇N₅O₇) 830 [M + H]⁺; RT 1,58 (Método B)

20 *Paso B:* 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-aminofenilo

A una solución del compuesto del Paso A (54 mg, 0,07 mmol) en etanol (10 ml) se añade Pd/C 10% (catalítico) y la mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se filtra a través de celite y se concentra a presión reducida.

25 LC/MS (C₄₃H₄₃N₅O₅) 708 [M-H]⁻; RT 1,26 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₃H₄₃N₅O₅
 [M + H]⁺ calculado: 710,3337
 [M + H]⁺ medido: 710,3302

30 **Ejemplo 59:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-acetamidofenilo

Se disuelve 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-aminofenilo [Ejemplo 58] (23 mg, 0,03 mmol) en diclorometano (5 ml) seguido de adición de DIPEA (0,17 ml, 1 mmol) y se enfría a 0°C. Se agrega cloruro de acetilo (3 ml, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. Se agrega amoniaco en metanol (7N; 1 ml) y la mezcla resultante se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y concentra. El producto se purifica mediante FlashChrom (24 g de sílice, diclorometano a 5% de metanol / diclorometano).

35

LC/MS (C₄₅H₄₅N₅O₆) 752 [M + H]⁺; RT 1,25 (Método B)

40 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₅H₄₅N₅O₆
 [M + H]⁺ calculado: 752,3443
 [M + H]⁺ medido: 752,3461

45 **Ejemplo 60:** 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-N-fenil-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida

El procedimiento es como se describe en los Pasos A y B del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 7ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por isocianato de fenilo.

LC/MS (C₄₂H₄₁N₅O₄) 680 [M + H]⁺; RT 1,29 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₂H₄₁N₅O₄

[M + H]⁺ calculado: 680,3231

[M + H]⁺ medido: 680,3225

5

Ejemplo 61: N-bencil-5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida

El procedimiento es como se describe en los Pasos A y B del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 7ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por isocianato de bencilo.

10

LC/MS (C₄₃H₄₃N₅O₄) 694 [M + H]⁺; RT 1,28 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₃H₄₃N₅O₄

[M + H]⁺ calculado: 694,3388

[M + H]⁺ medido: 694,3392

15

Ejemplo 62: 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de bencilo

Una solución del producto obtenido del Ejemplo 10 (53 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió a 0°C y se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,18 mmol) y cloroformiato de bencilo (14,7 mg, 0,09 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con hidróxido de sodio acuoso 1M y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (CombiFlash Rf, 4 g de cartucho de sílice RediSep™; gradiente de diclorometano a 5% de metanol en diclorometano) proporcionó el producto deseado.

20

LC/MS (C₄₃H₄₂N₄O₅) 695 [M + H]⁺; RT 1,40 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₃H₄₂N₄O₅

[M + H]⁺ calculado: 695,3228

[M + H]⁺ medido: 695,3241

25

Ejemplo 63: 5-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de fenilo

30

El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 7bb y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por cloroformiato de fenilo.

LC/MS (C₄₀H₃₈N₄O₅) 655 [M + H]⁺; RT 1,33 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₀H₃₈N₄O₅

[M + H]⁺ calculado: 655,2915

[M + H]⁺ medido: 655,2897

35

Ejemplo 64: 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetilo

40 *Paso A: 4-nitrofenil 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil carbonato*

A una solución de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetanol (148 mg, 1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (261 µl, 1,5 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (202 mg, 1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de concentrar al vacío, la purificación por cromatografía flash en columna (sílice; acetato de etilo) proporcionó el material deseado.

45 LC/MS (C₁₅H₁₁N₃O₅) 314 [M + H]⁺; RT 1,19 (Método B)

Paso B: 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetilo

- 5 A una solución del producto del Ejemplo 10 (10 mg, 0,02 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (11 µl, 0,06 mmol) seguido del producto del Paso A (6 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. Después de este tiempo, se agregaron más N,N-diisopropiletilamina (11 µl, 0,06 mmol) y el producto del Paso A (6 mg, 0,02 mmol) para la conversión completa. La purificación por cromatografía flash en columna (sílice; gradiente de isohexano a acetato de etilo), seguida de evaporación y trituración con dietil éter produjo el producto deseado.

LC/MS (C₄₄H₄₂N₆O₅) 735 [M + H]⁺; RT 2,48 (Método A)

Ejemplo 65: 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida

- 10 El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 7ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por 1-(4-isocianatofenil)-4-metilpiperazina.

LC/MS (C₄₇H₅₁N₇O₄) 776 [M-H]⁻; RT 2,18 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI⁺):

- 15 Fórmula empírica C₄₇H₅₁N₇O₄
[M + 2H]²⁺ calculado: 389,7074
[M + 2H]²⁺ medido: 389,7107

Ejemplo 66: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(3-fenilpirrolidin-1-carbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Paso A: cloruro de 3-fenilpirrolidin-1-carbonilo

- 20 Una solución de clorhidrato de 3-fenilpirrolidina (50 mg, 0,27 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,81 mmol) en diclorometano (2 ml) se enfrió a 0°C. Se le añadió trifosgeno (81 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La reacción se diluyó posteriormente con agua y el producto se extrajo en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó por cromatografía flash en columna (sílice; gradiente de isohexano a acetato de etilo al 10% en isohexano) para proporcionar el producto deseado.

- 25 LC/MS (C₁₁H₁₂NOCl) 210 [M + H]⁺; RT 2,56 (Método A)

Paso B: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(3-fenilpirrolidin-1-carbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 30 El procedimiento es como para el Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 7ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo con el cloruro de ácido obtenido en el Paso A del Ejemplo 66.

LC/MS (C₄₆H₄₇N₅O₄) 734 [M + H]⁺; RT 2,68 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI⁺):

- 35 Fórmula empírica C₄₆H₄₇N₅O₄
[M + H]⁺ calculado: 734,3701
[M + H]⁺ medido: 734,3673

Ejemplo 67: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(3-fenilpirrolidin)-1-carbonil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como en el Paso A del Ejemplo 11, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto del Ejemplo 27 y reemplazando el cloruro de propionilo por el cloruro de ácido obtenido en el Paso A del Ejemplo 66.

- 40 LC/MS (C₄₇H₄₉N₅O₄) 748 [M + H]⁺; RT 2,71 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI⁺):

Fórmula empírica C₄₇H₄₉N₅O₄
[M + H]⁺ calculado: 748,3857
[M + H]⁺ medido: 748,3815

- 45 **Ejemplo 68:** 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 6bb y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por cloroformiato de fenilo.

LC/MS (C₄₁H₄₀N₄O₅) 669 [M + H]⁺; RT 1,35 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 5 Fórmula empírica C₄₁H₄₀N₄O₅
 [M + H]⁺ calculado: 669,3071
 [M + H]⁺ medido: 669,3045

Ejemplo 69: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo, clorhidrato

- 10 *Paso A:* N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, diclorhidrato

El producto del Paso A de la Preparación 6aa (549 mg, 0,65 mmol) se disuelve en metanol (5 ml), luego se agrega una solución de HCl en dioxano (4M; 10 ml) y la mezcla se agita durante aprox. 16 h. Se añade éter, dando como resultado la precipitación de un sólido, que se recoge por filtración y se lava con éter para proporcionar el producto deseado.

- 15 LC/MS (C₄₇H₅₁N₅O₄) 750 [M + H]⁺; RT 1,09 (Método B)

Paso B: 6-(1-[(4-(benciloxi)fenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

- 20 El producto del Paso A (100 mg, 0,12 mmol) se disuelve en diclorometano (5 ml), se agrega DIPEA (174 µl, 1 mmol) y la solución se enfría a 0°C. Se añade cloroformiato de fenilo (18 µl, 0,14 mmol) y la mezcla se agita durante 30 minutos antes de diluir con diclorometano, se lava secuencialmente con NaOH 1M y salmuera y luego se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se recoge en diclorometano y se purifica en CombiFlash (12 g de sílice; diclorometano a metanol al 5% / diclorometano) para proporcionar el producto como un sólido.

LC/MS (C₅₄H₅₅N₅O₆) 870 [M + H]⁺; RT 1,45 (Método B)

- 25 *Paso C:* 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo, clorhidrato

A una solución del producto del Paso B (96,6 mg, 0,11 mmol) en etanol (5 ml) se añade una cantidad catalítica de Pd/C 10% y la mezcla se agita bajo atmósfera de gas hidrógeno durante aprox. 16 h. La mezcla se filtra a través de celite y se evapora, disolviéndose el residuo en una cantidad mínima de alcohol isopropílico. A la solución resultante se le añade HCl etéreo (1M, 0,5 ml), seguido por éter y el producto sólido se recoge por filtración al vacío.

- 30 LC/MS (C₄₇H₄₉N₅O₆) 780 [M + H]⁺; RT 1,21 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₄₉N₅O₆
 [M + H]⁺ calculado: 780,3756
 [M + H]⁺ medido: 780,3791

- 35 **Ejemplo 70:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 6aa.

LC/MS (C₄₈H₅₁N₅O₅) 778 [M + H]⁺; RT 1,14 (Método B)

- 40 **Ejemplo 71:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida

El procedimiento es como en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 6aa y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo por isocianato de fenilo.

LC/MS (C₄₃H₄₃N₅O₄) 694 [M + H]⁺; RT 1,31 (Método B)

- 45 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica $C_{43}H_{43}N_5O_4$
 $[M + H]^+$ calculado: 694,3388
 $[M + H]^+$ medido: 694,3356

5 **Ejemplo 72:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

LC/MS ($C_{43}H_{44}N_4O_3$) 665 $[M+H]^+$; RT 1,10 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica $C_{43}H_{44}N_4O_3$
 $[M + H]^+$ calculado: 665,3486
 $[M + H]^+$ medido: 665,3477

10

Ejemplo 73: N-bencil-6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 6aa y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo por isocianato de bencilo.

15 LC/MS ($C_{44}H_{45}N_5O_4$) 708 $[M + H]^+$; RT 1,3 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica $C_{44}H_{45}N_5O_4$
 $[M + H]^+$ calculado: 708,3544
 $[M + H]^+$ medido: 708,3556

20 **Ejemplo 74:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-N-metil-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida

Paso A: cloruro de 6-(1-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonilo

25 Una solución del producto de la Preparación 6ab (50 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió a 0°C y se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,3 mmol) seguido de trifosgeno (22,3 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se repartió entre diclorometano y HCl acuoso 1M y el extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio. Después de concentrar al vacío, el material se usó directamente en la siguiente etapa, asumiendo una transformación cuantitativa.

LC/MS ($C_{44}H_{43}N_4O_4Cl$) 727 $[M + H]^+$; RT 1,54 (Método B)

30 *Paso B: 6-(1-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-N-metil-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida*

35 A una solución del producto obtenido en el Paso A (62 mg, 0,08 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,40 mmol) y N-metilanelina (80,4 mg, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aprox. 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (4 g de sílice, diclorometano a metanol al 5% en diclorometano) produjo el producto deseado.

LC/MS ($C_{51}H_{51}N_5O_4$) 798 $[M + H]^+$; RT 1,56 (Método B)

40 *Paso C: 6-(1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-N-metil-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida*

45 A una solución del producto obtenido en el Paso B (60 mg, 0,08 mmol) en etanol (5 ml) se añadió Pd/C 10% (cantidad catalítica) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 16 h. La mezcla se filtró a través de celite, eluyendo posteriormente con metanol, y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (4 g de sílice; diclorometano a metanol al 5% en diclorometano) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido.

LC/MS ($C_{44}H_{45}N_5O_4$) 708 $[M + H]^+$, RT 1,35 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica $C_{44}H_{45}N_5O_4$
 [M + H]⁺ calculado: 708,3544
 [M + H]⁺ medido: 708,3543

- 5 **Ejemplo 75:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 6bb.

LC/MS ($C_{42}H_{42}N_4O_4$) 667 [M + H]⁺; RT 1,27 (Método B)

- 10 **Ejemplo 76:** N-terc-butil-5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 7ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo por isocianato de terc-butilo.

LC/MS ($C_{40}H_{45}N_5O_4$) 660 [M + H]⁺; RT 1,29 (Método B)

- 15 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica $C_{40}H_{45}N_5O_4$
 [M + H]⁺ calculado: 660,3544
 [M + H]⁺ medido: 660,3529

Ejemplo 77: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida

- 20 El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 6aa y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo por isocianato de fenilo.

LC/MS ($C_{47}H_{50}N_6O_5$) 779 [M + H]⁺; RT 1,12

Ejemplo 78: N-bencil-6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida

- 25 El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 6aa y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo por isocianato de bencilo.

LC/MS ($C_{48}H_{52}N_6O_5$) 793 [M + H]⁺; RT 1,12

- 30 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica $C_{48}H_{52}N_6O_5$
 [M + H]⁺ calculado: 793,4072
 [M + H]⁺ medido: 793,4067

Ejemplo 79: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-N-metil-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 74, reemplazando la N-metilaniлина en el Paso B por N-bencilmetilamina.

- 35 LC/MS ($C_{38}H_{41}N_5O_4$) 632 [M+H]⁺; RT 1,16 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica $C_{38}H_{41}N_5O_4$
 [M + H]⁺ calculado: 632,3231
 [M + H]⁺ medido: 632,3232

- 40 **Ejemplo 80:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

Paso A: N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-5-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

5 A una solución del compuesto de la Preparación 7bb (50 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (2 ml), enfriada a 0°C, se añade DIPEA (28 µl, 0,16 mmol) y cloruro de fenilacetilo (13 µl, 0,10 mmol). Después de agitar durante 10 min, la reacción se diluye con diclorometano, se lava secuencialmente con NaOH acuoso 1M y salmuera, se seca (sulfato de magnesio) y se concentra al vacío. El material bruto se purifica en CombiFlash (4 g de sílice, diclorometano a 3% de metanol / diclorometano) para proporcionar el producto.

LC/MS (C₄₈H₄₆N₄O₄) 743 [M + H]⁺; RT 1,47 (Método B)

Paso B: N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

10 A una solución del producto del Paso A (59 mg, 0,08 mmol) en etanol se añadió Pd/C 10% (catalítico) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 16 h. La filtración a través de celite, la evaporación de los disolventes al vacío y la purificación en CombiFlash (4 g de sílice, diclorometano a 5% de metanol / diclorometano) dieron el producto deseado.

LC/MS (C₄₁H₄₀N₄O₄) 653 [M + H]⁺; RT 1,25 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

15 Fórmula empírica C₄₁H₄₀N₄O₄
 [M + H]⁺ calculado: 653,3122
 [M + H]⁺ medido: 653,3137

Ejemplo 81: N-terc-butil-5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-N-metil-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida

20 El procedimiento es como en el Ejemplo 74, reemplazando el producto de la Preparación 6ab en el Paso A por el producto de la Preparación 7ab y reemplazando la N-metilnilina en el Paso B por N-terc-butilmetilamina.

LC/MS (C₄₁H₄₇N₅O₄) 674 [M + H]⁺; RT 1,38 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

25 Fórmula empírica C₄₁H₄₇N₅O₄
 [M + H]⁺ calculado: 674,3701
 [M + H]⁺ medido: 674,3720

Ejemplo 82: 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-N-metil-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-N-fenil-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida

30 El procedimiento es como en el Ejemplo 74, reemplazando el producto de la Preparación 6ab por el producto de la Preparación 7ab.

LC/MS (C₄₃H₄₃N₅O₄) 694 [M + H]⁺; RT 1,33 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

35 Fórmula empírica C₄₃H₄₃N₅O₄
 [M + H]⁺ calculado: 694,3388
 [M + H]⁺ medido: 694,3395

Ejemplo 83: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(3-fenilazetidín-1-carbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 74, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 7ab y reemplazando la N-metilnilina por clorhidrato de 3-fenilazetidina.

40 LC/MS (C₄₅H₄₅N₅O₄) 720 [M + H]⁺; RT 2,62 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₅H₄₅N₅O₄
 [M + H]⁺ calculado: 720,3544
 [M + H]⁺ medido: 720,3536

45 **Ejemplo 84:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-[7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(3-fenilazetidín-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 74, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 6ab y reemplazando la N-metilaniлина por clorhidrato de 3-fenilazetidina.

LC/MS (C₄₆H₄₇N₅O₄) 734 [M + H]⁺; RT 2,66 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 5 Fórmula empírica C₄₆H₄₇N₅O₄
 [M + H]⁺ calculado: 734,3701
 [M + H]⁺ medido: 734,3668

Ejemplo 85: N-bencil-5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-N-metil-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida

- 10 *Paso A:* N-bencil-5-(1-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-N-metil-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida

El procedimiento es como en los Pasos A y B del Ejemplo 74, reemplazando el producto de la Preparación 6ab en el Paso A por el producto de la Preparación 7ab, y reemplazando la N-metilaniлина en el Paso B por N-bencilmetilamina.

LC/MS (C₅₁H₅₁N₅O₄) 798 [M + H]⁺; RT 1,55 (Método B)

- 15 *Paso B:* N-bencil-5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-N-metil-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida

- 20 El producto del Paso A (46 mg, 0,06 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se enfrió a 0°C. Se le añadió gota a gota tricloruro de boro (1M en diclorometano; 0,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se detuvo por adición de metanol (5 ml) y se concentró al vacío. El material bruto se repartió entre acetato de etilo y agua, y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (4 g de sílice, diclorometano a metanol al 5% en diclorometano) produjo el producto deseado.

LC/MS (C₄₄H₄₅N₅O₄) 708 [M + H]⁺, RT 1,36 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 25 Fórmula empírica C₄₄H₄₅N₅O₄
 [M + H]⁺ calculado: 708,3544
 [M + H]⁺ medido: 708,3542

Ejemplo 86: 3-{2-[2-(2-clorofenoxi)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 30 *Paso A:* N-[4-(benciloxi)fenil]-3-{2-[2-(2-clorofenoxi)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como en el Paso A del Ejemplo 11, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 7ab y reemplazando el cloruro de propionilo por cloruro de 2-(2-clorofenoxi)acetilo.

LC/MS (C₅₀H₄₇N₄O₅Cl) 819 [M + H]⁺; RT 1,53 (Método B)

- 35 *Paso B:* 3-{2-[2-(2-clorofenoxi)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como en el Paso B del Ejemplo 85, reemplazando el producto en el Paso A del Ejemplo 85 por el producto del Paso A del Ejemplo 86.

LC/MS (C₄₃H₄₁N₄O₅Cl) 729 [M + H]⁺; RT 1,35 (Método B)

- 40 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₃H₄₁N₄O₅Cl
 [M + H]⁺ calculado: 729,2838
 [M + H]⁺ medido: 729,2820

- 45 **Ejemplo 87:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(fenilamino)acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como se describe en el Ejemplo 23, reemplazando el ácido 2-metil-3-fenilpropanoico en el Paso A por ácido 2-(fenilamino)acético.

LC/MS (C₄₃H₄₃N₅O₄) 694 [M + H]⁺, RT 2,58 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 5 Fórmula empírica C₄₃H₄₃N₅O₄
 [M + H]⁺ calculado: 694,3388
 [M + H]⁺ medido: 694,3357

Ejemplo 88: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo, clorhidrato

- 10 El procedimiento es como se describe para el Ejemplo 69, reemplazando el compuesto de la Preparación 6aa por el compuesto de la Preparación 6ba.

LC/MS (C₄₅H₄₇N₅O₆) 754 [M + H]⁺; RT 1,17 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 15 Fórmula empírica C₄₅H₄₇N₅O₆
 [M + H]⁺ calculado: 754,3599
 [M + H]⁺ medido: 754,3598

Ejemplo 89: N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

- 20 El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el producto de la Preparación 6aa.

LC/MS (C₄₆H₄₉N₅O₅) 752 [M + H]⁺; RT 1,10 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 25 Fórmula empírica C₄₆H₄₉N₅O₅
 [M + H]⁺ calculado: 752,3806
 [M + H]⁺ medido: 752,3797

Ejemplo 90: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[(2S)-2-fenilpropanoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como se describe en el Ejemplo 23, reemplazando el producto de 7ab por el producto de la Preparación 6ab y reemplazando el ácido 2-metil-3-fenilpropanoico en el Paso A por ácido (2S)-2-fenilpropanoico.

- 30 LC/MS (C₄₅H₄₆N₄O₄) 707 [M + H]⁺; RT 2,65 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₅H₄₆N₄O₄
 [M + H]⁺ calculado: 707,3592
 [M + H]⁺ medido: 707,3589

- 35 **Ejemplo 91:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-17-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]2-[(2R)-2-fenilpropanoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como se describe en el Ejemplo 23, reemplazando el producto de 7ab por el producto de la Preparación 6ab y reemplazando el ácido 2-metil-3-fenilpropanoico en el Paso A por ácido (2R)-2-fenilpropanoico.

LC/MS (C₄₅H₄₆N₄O₄) 707 [M + H]⁺; RT 2,66 (Método A)

- 40 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₅H₄₆N₄O₄
 [M + H]⁺ calculado: 707,3592
 [M + H]⁺ medido: 707,3589

- 45 **Ejemplo 92:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[(fenilcarbamoil)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 7ab y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por 2-cloro-N-fenilacetamida

LC/MS (C₄₃H₄₃N₅O₄) 694 [M + H]⁺, RT 1,18 (Método B)

5 **Ejemplo 93:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de bencilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 62, reemplazando el producto del Ejemplo 10 por el producto del Ejemplo 27.

LC/MS (C₄₄H₄₄N₄O₅) 709 [M + H]⁺; RT 1,41 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₄H₄₄N₄O₅

10 [M + H]⁺ calculado: 709,3384

[M + H]⁺ medido: 709,3387

Ejemplo 94: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de bencilo

15 *Paso A: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético*

A una solución del producto del Paso A de la Preparación 6aa (43 mg, 0,065 mmol) en diclorometano (5 ml) se añade ácido trifluoroacético (0,4 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante aprox. 16 h. El disolvente se elimina al vacío para proporcionar el producto deseado, que se usa directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC/MS (C₄₀H₄₅N₅O₄) 660 [M + H]⁺; RT 0,87 (Método B)

20 *Paso B: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de bencilo*

25 El producto del Paso A (43 mg, 0,06 mmol) se disuelve en diclorometano (2 ml) y se enfría a 0°C. Se le añade trietilamina (42 µl, 0,3 mmol) seguido de cloroformiato de bencilo (9 µl) y la mezcla se agita durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava secuencialmente con NaOH acuoso 1M y salmuera. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y concentran y el residuo se recoge en metanol. A la solución metanólica se añade NaOH acuoso 1M y la mezcla se calienta durante 2 horas a 50°C. La mezcla de reacción se concentra al vacío, se reparte entre acetato de etilo y salmuera y los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio. Después de evaporación, el producto bruto se purifica por cromatografía flash en columna sobre sílice (4 g), eluyendo con un gradiente de diclorometano a 5% de metanol / diclorometano.

30 LC/MS (C₄₈H₅₁N₅O₆) 794 [M + H]⁺; RT 1,21 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₈H₅₁N₅O₆

[M + H]⁺ calculado: 794,3912

[M + H]⁺ medido: 794,3908

35 **Ejemplo 95:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como se describe en el Ejemplo 23, reemplazando el producto de 7ab por el producto de la Preparación 6ab y reemplazando el ácido 2-metil-3-fenilpropanoico en el Paso A por ácido 1-fenilciclopropano-1-carboxílico.

40 LC/MS (C₄₆H₄₈N₄O₄) 721 [M + H]⁺; RT 2,72 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₆H₄₈N₄O₄

[M + H]⁺ calculado: 721,3748

[M + H]⁺ medido: 721,3740

45 **Ejemplo 96:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(4-{[2-(morfolin-4-il)etil]amino}fenil)acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Etapa A: 2-(4-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]fenil)acetato de etilo

- 5 A un tubo en ebullición se añadió 2-(4-bromofenil)acetato de etilo (317 mg, 1,3 mmol), 2-(morfolin-4-il)etano-1-amina (257 µl, 1,96 mmol), fosfato de potasio tribásico (386 mg, 1,82 mmol) y (2-bifenil)-di-terc-butilfosfina (0,1 mol%), seguida de tolueno (6 ml). La reacción se desgasificó con nitrógeno, seguido de la adición de bis(dibencilidenaetona)-paladio (0) (0,05 mol%). La reacción se calentó luego a 100°C bajo nitrógeno durante aproximadamente 6 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se cargó en una columna para la purificación en sílice, en un gradiente de isohexano a acetato de etilo.

LC/MS (C₁₆H₂₄N₂O₃) 293 [M + H]⁺; RT 1,74 (Método A)

Paso B: 2-(4-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]fenil)acetato de sodio

- 10 A una solución del producto obtenido en el Paso A (61 mg, 0,21 mmol) en metanol (5 ml) se añadió NaOH 2M (21 ml, 0,42 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se filtró luego a través de un tapón de algodón y se concentró al vacío, luego se trituró con éter, se filtró y los disolventes se eliminaron al vacío.

LC/MS (C₁₄H₂₀N₂O₃) 265 [M + H]⁺; RT 0,50 (Método A)

- 15 *Paso C: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(4-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]fenil)acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida*

- 20 A una solución del producto de la Preparación 6ab (40 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (20 µl, 0,15 mmol) y HBTU (20 mg, 0,5 mmol), seguido de la sal sódica del Paso B (23 mg, 0,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (sílice; diclorometano a metanol al 5% en diclorometano), seguido de trituración con éter, produjo el producto deseado en forma de un polvo cremoso.

LC/MS (C₅₇H₆₂N₆O₅) 911 [M + H]⁺; RT 2,51 (Método A)

- 25 *Paso D: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(4-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]fenil)acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida*

Se añadió Pd/C 10% (catalítica) a una solución del producto de la Etapa C (68 mg, 0,07 mmol) en etanol (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante aprox. 16 h. La filtración a través de celite, la evaporación de los disolventes al vacío y la purificación en CombiFlash (4 g de sílice, diclorometano a 5% de metanol en diclorometano) dieron el producto deseado.

- 30 LC/MS (C₅₀H₅₆N₆O₅) 819 [M-H]⁻; RT 2,21 (Método A)

Ejemplo 97: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 96, reemplazando la 2-(morfolin-4-il)etano-1-amina en el Paso A por 1-metilpiperazina.

- 35 LC/MS (C₄₉H₅₄N₆O₄) 791 [M + H]⁺; RT 2.20 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₉H₅₄N₆O₄

[M + H]⁺ calculado: 791,4279

[M + H]⁺ medido: 791,4268

- 40 **Ejemplo 98:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-il-metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-metilfenilo, clorhidrato

El procedimiento es como se describe para el Ejemplo 99, reemplazando el 3-metilfenol en el Paso B por 4-metilfenol.

LC/MS (C₄₈H₅₁N₅O₆) 794 [M + H]⁺; RT 1,25 (Método B)

- 45 **Ejemplo 99:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-il-metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 3-metilfenilo

Paso A: cloruro de 6-(1-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonilo

5 A una solución del compuesto de la Preparación 6aa (150 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (5 ml), enfriada a 0°C, se añade DIPEA (89 µl, 0,51 mmol) seguido por la adición en porciones de trifosgeno (52 mg, 0,17 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se reparte entre diclorometano y HCl acuoso 1M y la fase se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para obtener una mezcla de 6-(1-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de triclorometilo y cloruro de 6-(1-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonilo, que se usa directamente en el siguiente paso sin más purificación, y suponiendo una transformación cuantitativa.

Paso B: 6-(1-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 3-metilfenilo

15 A una solución del producto del Paso A (30 mg) en acetonitrilo (5 ml) se añade carbonato de potasio (17 mg, 0,123 mmol) y 3-metilfenol (13 µl, 0,123 mmol) y la mezcla se calienta a 65°C durante 2 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye en acetato de etilo y se lava con salmuera. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y concentran. El material crudo se recoge en diclorometano, se carga en Isolute y se purifica en CombiFlash (4 g de sílice, diclorometano a 5% de metanol / diclorometano).

20 *Paso C: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 3-metilfenilo*

Se añade Pd/C 10% (catalítico) a una solución del producto del Paso B (30 mg, 0,03 mmol) en etanol y la mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 16 h. La filtración a través de celite, evaporación y purificación en CombiFlash (4 g de sílice, diclorometano a 5% de MeOH / diclorometano) produjo el producto deseado. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para obtener el producto deseado.

25 LC/MS (C₄₈H₅₁N₅O₆) 794 [M + H]⁺; RT 1,25 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₈H₅₁N₅O₆

[M + H]⁺ calculado: 794,3912

[M + H]⁺ medido: 794,3925

30 **Ejemplo 100:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 2-metilfenilo

El procedimiento es como se describe para el Ejemplo 99, reemplazando el 3-metilfenol en el Paso B por 2-metilfenol.

LC/MS (C₄₈H₅₁N₅O₆) 794 [M + H]⁺; RT 1,25 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

35 Fórmula empírica C₄₈H₅₁N₅O₆

[M + H]⁺ calculado: 794,3912

[M + H]⁺ medido: 794,3877

Ejemplo 101: N-(4-hidroxifenil)-5-{2-[2-(4-metoxifenil)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

40 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₂H₄₂N₄O₅

[M + H]⁺ calculado: 683,3235

[M + H]⁺ medido: 683,3213

45 **Ejemplo 102:** 5-{2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₁H₃₉FN₄O₄

[M + H]⁺ calculado: 671,3035

[M + H]⁺ medido: 671,3039

Ejemplo 103: N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-16-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenoxiacetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica $C_{41}H_{40}N_4O_5$

5 [M + H]⁺ calculado: 669,3079

[M + H]⁺ medido: 669,3084

Ejemplo 104: N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenoxiopropanoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica $C_{41}H_{40}N_4O_5$

10 [M + H]⁺ calculado: 683,3235

[M + H]⁺ medido: 683,3210

Ejemplo 105: 5-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de 4-clorofenilo

15 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica $C_{40}H_{37}ClN_4O_5$

[M + H]⁺ calculado: 689,2532

[M + H]⁺ medido: 689,2539

Ejemplo 106: 5-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de 4-fluorofenilo

20

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica $C_{40}H_{37}FN_4O_5$

[M + H]⁺ calculado: 673,2828

[M + H]⁺ medido: 673,2832

Ejemplo 107: 5-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de 4-metilfenilo

25

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica $C_{41}H_{40}N_4O_5$

[M + H]⁺ calculado: 669,3079

30 [M + H]⁺ medido: 669,3065

Ejemplo 108: 3-{2-[2-(4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}fenil)acetil]-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, clorhidrato

El procedimiento es como en el Ejemplo 96, reemplazando la 2-(morfolin-4-il)etano-1-amina en el Paso A por (2-aminoetil)dimetilamina.

35 LC/MS ($C_{48}H_{54}N_6O_4$) 777 [M-H]⁻; RT 2,20 (Método A)

Ejemplo 109: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(1-fenilciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Paso A: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(1-fenilciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

40 A una solución del producto de la Preparación 6ab (43 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió Base de Hunig (32 ml, 0,18 mmol) y HBTU (23 mg, 0,06 mmol), seguido de ácido 1-fenil-1-ciclopropanoico (9 mg, 0,06 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, seguido de HCl 1M acuoso y luego salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se cargó en una columna y se purificó en acetato de etilo para obtener el producto deseado.

45 LC/MS ($C_{53}H_{52}N_4O_4$) 809 [M + H]⁺, RT 2,92 (Método A)

Paso B: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(1-fenilciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

5 Una solución del producto del Paso A (47,6 mg, 0,06 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) se enfrió a 0°C y se le añadió tricloruro de boro (1M en DCM, 120 µl, 0,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se detuvo con metanol (5 ml) y la reacción se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en un gradiente de diclorometano a metanol al 5% en diclorometano, seguido de trituración con éter y se secó al vacío.

LC/MS (C₄₆H₄₆N₄O₄) 719 [M + H]⁺; RT 2,65 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₆H₄₆N₄O₄

10 [M + H]⁺ calculado: 719,3592

[M + H]⁺ medido: 719,3556

Ejemplo 110: N-etil-5-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₃₆H₃₉N₅O₄

15 [M + H]⁺ calculado: 606,3082

[M + H]⁺ medido: 606,3078

Ejemplo 111: N-bencil-5-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida

20 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₁H₄₁N₅O₄

[M + H]⁺ calculado: 668,3239

[M + H]⁺ medido: 668,3203

25 **Ejemplo 112:** 5-{2-acetil-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₃₅H₃₆N₄O₄

[M + H]⁺ calculado: 577,2817

[M + H]⁺ medido: 577,2782

30 **Ejemplo 113:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-(4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil)acetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamida

Paso A: ácido 2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}acético

35 A una suspensión de ácido 4 (bromometil)fenilacético (100 mg, 0,44 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió carbonato de potasio (126 mg, 0,88 mmol) y N-metilpiperazina (100 µl, 0,88 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se basificó con hidróxido de sodio metanólico y luego se concentró al vacío. El material bruto se disolvió en metanol y se cargó en una columna de PE-AX que se había humedecido previamente con diclorometano. La columna se lavó luego con diclorometano y metanol y el producto se eluyó con ácido fórmico al 10% / diclorometano.

LC/MS (C₁₄H₂₀N₂O₂) 249 [M + H]⁺; RT 0,42 (Método A)

40 *Paso B: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}acetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamida*

45 A una solución del producto de la Preparación 6ab (50 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió trietilamina (56 µl, 0,4 mmol) y HBTU (30 mg, 0,08 mmol), seguido del ácido obtenido en Paso A (30 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. La reacción se purificó por cromatografía en columna en 10 g de columna de sílice en un gradiente de diclorometano a 5% de metanol en diclorometano.

LC/MS (C₅₇H₆₂N₆O₄) 448 [M + 2H]²⁺; RT 2,51 (Método A)

Paso C: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}acetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

- 5 Se añade Pd/C 10% (catalítica) una solución del producto del Paso B (44 mg, 0,05 mmol) en etanol (10 ml) y la mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 16 h. La filtración a través de celite, evaporación y purificación en cromatografía en columna (4 g de sílice, diclorometano a 5% de metanol en diclorometano) proporcionó el producto deseado. La trituración con dietil éter proporcionó el producto deseado.

LC/MS (C₅₀H₅₆N₆O₄) 803 [M-H]⁻; RT 2,20 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 10 Fórmula empírica C₅₀H₅₆N₆O₄
 [M + 2H]²⁺ calculado: 403,2254
 [M + 2H]²⁺ medido: 403,2252

Ejemplo 114: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

- 15 Se disolvió una solución del producto obtenido de la Preparación 6cb (50 mg, 0,08 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (70 µl, 0,4 mmol) en diclorometano (5 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió cloroformiato de fenilo (11 µl, 0,09 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se diluyó con diclorometano y luego se lavó con hidróxido de sodio 1M acuoso y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (4 g de sílice, diclorometano a metanol al 4% en diclorometano) produjo el producto deseado.

- 20 LC/MS (C₄₁H₄₀N₄O₄) 653 [M + H]⁺; RT 1,48 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₁H₄₀N₄O₄
 [M + H]⁺ calculado: 653,3122
 [M + H]⁺ medido: 653,3159

- 25 **Ejemplo 115:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 114, reemplazando el producto de la Preparación 6cb por el producto de la Preparación 6ca.

LC/MS (C₄₅H₄₇N₅O₅) 738 [M + H]⁺; RT 1,28 (Método B)

- 30 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₅H₄₇N₅O₅
 [M + H]⁺ calculado: 738,3650
 [M + H]⁺ medido: 738,3655

- 35 **Ejemplo 116:** N-(4-hidroxifenil)-5-{2-[3-(4-metoxifenil)propil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₃H₄₆N₄O₄
 [M + H]⁺ calculado: 683,3599
 [M + H]⁺ medido: 683,3608

- 40 **Ejemplo 117:** N,1,2-trimetil-5-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 114, reemplazando el producto de la Preparación 6cb por el producto de la Preparación 6ca y reemplazando el cloroformiato de fenilo por cloruro de fenilacetilo.

LC/MS (C₄₆H₄₉N₅O₄) 736 [M + H]⁺; RT 1,23 (Método B)

- 45 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₆H₄₉N₅O₄
 [M + H]⁺ calculado: 736,3857
 [M + H]⁺ medido: 736,3828

Ejemplo 118: N,1,2-trimetil-5-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 114, reemplazando el cloroformiato de fenilo por cloruro de fenilacetilo.

LC/MS (C₄₂H₄₂N₄O₃) 651 [M + H]⁺; RT 1,40 (Método B)

5 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₂H₄₂N₄O₃

[M + H]⁺ calculado: 651,3330

[M + H]⁺ medido: 651,3344

10 **Ejemplo 119:** N,1,2-trimetil-5-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida, clorhidrato

El producto de la preparación 6cb (22 mg, 0,03 mmol) se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El sólido se disolvió luego en metanol (2 ml) y se le añadió HCl 1M en dietil éter (0,15 ml, 5 eq.), se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío. El sólido se trituró luego en una pequeña cantidad de dietil éter y los sólidos se aislaron por filtración. Se lavaron con éter frío antes de secar al vacío durante 1 h.

15

LC/MS (C₃₄H₃₆N₄O₂) 533 [M + H]⁺; RT 1,08 (Método B)

Ejemplo 120: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-fluorofenilo

20 El procedimiento es como se describe en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 6aa y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por cloroformiato de 4-fluorofenilo.

LC/MS (C₄₇H₄₈N₅O₆F) 798 [M + H]⁺, RT 1,22 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₄₈N₅O₆F

25 [M + H]⁺ calculado: 798,3661

[M + H]⁺ medido: 798,3663

Ejemplo 121: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-metoxifenilo

30 El procedimiento es como se describe en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 6aa y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo en el Paso A por cloroformiato de 4-metoxifenilo.

LC/MS (C₄₈H₅₁N₅O₇) 810 [M + H]⁺; RT 1,21 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₈H₅₁N₅O₇

35 [M + H]⁺ calculado: 810,3861

[M + H]⁺ medido: 810,3826

Ejemplo 122: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-clorofenilo

40 *Paso A:* 4-(1-[(4-(benciloxi)fenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-clorofenilo

El procedimiento es como en el Paso A del Ejemplo 11, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 6aa y reemplazando el cloruro de propionilo por cloroformiato de 4-clorofenilo.

LC/MS (C₅₄H₅₄ClN₅O₆) 904 [M + H]⁺; RT 1,51 (Método B)

45 *Paso B:* 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-clorofenilo

El procedimiento es como en el Paso B del Ejemplo 85, reemplazando el producto del Paso A en el Ejemplo 85 por el producto del Paso A del Ejemplo 122.

LC/MS (C₄₇H₄₈ClN₅O₆) 814 [M + H]⁺; RT 1,27 (Método B)

5 **Ejemplo 123:** 3-{2-[2-(3-{[2-(dimetilamino)etil]amino}fenil)acetil]-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 96, reemplazando la 2-{morfolin-4-il}etano-1-amina en el Paso A por (2-aminoetil)dimetilamina y reemplazando el 2-(4-bromofenil)acetato de etilo en el Paso A por 2-(3-bromofenil)acetato de metilo.

LC/MS (C₄₈H₅₄N₆O₄) 777 [M-H]⁻; RT 2,23 (Método A)

10 **Ejemplo 124:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-(trifluorometil)fenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 74, reemplazando el producto de la Preparación 6ab en el Paso A por el producto de la Preparación 6aa y reemplazando la N-metilaniлина en el Paso B por 4-(trifluorometil)fenol.

LC/MS (C₄₈H₄₈N₅O₆F₃) 848 [M + H]⁺; RT 1,31 (Método B)

15 Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula empírica C₄₈H₄₈N₅O₆F₃
[M + H]⁺ calculado: 848,3629
[M + H]⁺ medido: 848,3615

20 **Ejemplo 125:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)fenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 74, reemplazando el producto de la Preparación 6ab en el Paso A por el producto de la Preparación 6aa y reemplazando la N-metilaniлина en el Paso B por 4-(trifluorometoxi)fenol.

LC/MS (C₄₈H₄₈N₅O₇F₃) 864 [M + H]⁺; RT 1,31 (Método B)

25 Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula empírica C₄₈H₄₈N₅O₇F₃
[M + H]⁺ calculado: 864,3579
[M + H]⁺ medido: 864,3576

Ejemplo 126: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-etilfenilo

30 El procedimiento es como en el Ejemplo 74, reemplazando el producto de la Preparación 6ab en el Paso A por el producto de la Preparación 6aa y reemplazando la N-metilaniлина en el Paso B por 4-etilfenol.

LC/MS (C₄₀H₅₃N₅O₆) 808 [M + H]⁺; RT 1,32 (Método B)

35 Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula empírica C₄₀H₅₃N₅O₆
[M + H]⁺ calculado: 808,4069
[M + H]⁺ medido: 808,4026

Ejemplo 127: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-cianofenilo

40 El procedimiento es como en el Ejemplo 74, reemplazando el producto de la Preparación 6ab en el Paso A por el producto de la Preparación 6aa y reemplazando la N-metilaniлина en el Paso B por 4-hidroxibenzonitrilo.

LC/MS (C₄₈H₄₈N₆O₆) 805 [M + H]⁺; RT 1,18 (Método B)

Ejemplo 128: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 2-metoxifenilo

El procedimiento es como en el Paso A del Ejemplo 8, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 6aa y reemplazando el cloruro de 2-fenilacetilo por cloroformiato de 2-metoxifenilo.

LC/MS (C₄₈H₅₁N₅O₇) 810 [M + H]⁺; RT 1,20 (Método B)

5 **Ejemplo 129:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Paso A: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como en los Pasos A y B del Ejemplo 113, reemplazando la N-metilpiperazina en el Paso A por morfolina.

10 LC/MS (C₅₆H₅₉N₅O₅) 882 [M + H]⁺; RT 2,51 (Método A)

Paso B: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

15 Una solución del producto del Paso A (49 mg, 0,06 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) se enfrió a 0°C y se le añadió tricloruro de boro (1M en DCM, 170 µl, 0,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se detuvo con metanol (5 ml) y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en un gradiente de diclorometano a 7% de metanol en diclorometano, seguido de tritución con éter y se secó al vacío.

LC/MS (C₄₉H₅₃N₅O₅) 792 [M + H]⁺; RT 2,20 (Método A)

20 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₉H₅₃N₅O₅

[M + H]⁺ calculado: 396,7096

[M + H]⁺ medido: 396,7104

25 **Ejemplo 130:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(3-fenilpropanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento fue como en el Ejemplo 23, reemplazando el producto de la Preparación 7ab en el Paso A por el producto de la Preparación 6ba y reemplazando el ácido 2-metil-3-fenilpropanoico en el Paso A por ácido 3-fenilpropanoico.

LC/MS (C₄₇H₅₁N₅O₅) 766 [M + H]⁺; RT 1,14 (Método B)

30 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₅₁N₅O₅

[M + H]⁺ calculado: 766,3963

[M + H]⁺ medido: 766,3955

35 **Ejemplo 131:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento fue como en el Ejemplo 109, reemplazando el producto de la Preparación 6ab por el producto de la Preparación 6ba y reemplazando el ácido 2-metil-3-fenilpropanoico por ácido (2E)-3-fenilprop-2-enoico.

LC/MS (C₄₇H₄₉N₅O₅) 764 [M + H]⁺; RT 1,15 (Método B)

40 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₄₉N₅O₅

[M + H]⁺ calculado: 764,3806

[M + H]⁺ medido: 764,3779

Ejemplo 132: 5-[2-(3-ciclohexilpropanoil)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento fue como en el Ejemplo 23, reemplazando el producto de la Preparación 7ab en el Paso A por el producto de la Preparación 6ba y reemplazando el ácido 2-metil-3-fenilpropanoico en el Paso A por ácido 3-ciclohexilpropanoico.

LC/MS (C₄₇H₅₇N₅O₅) 772 [M + H]⁺; RT 1,25 (Método B)

- 5 **Ejemplo 133:** 5-{1-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de fenilo

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₄₃N₄O₅

[M + H]⁺ calculado: 743,3228

10 [M + H]⁺ medido: 743,3234

Ejemplo 134: N-(4-hidroxifenil)-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₉H₄₇N₄O₄

[M + H]⁺ calculado: 755,3592

15 [M + H]⁺ medido: 755,3595

Ejemplo 135: N-(4-hidroxifenil)-5-{2-[3-(3-metoxifenil)propanoil]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

- 20 El procedimiento fue como en el Ejemplo 23, reemplazando el producto de la Preparación 7ab en el Paso A por el producto de la Preparación 6ba y reemplazando el ácido 2-metil-3-fenilpropanoico en el Paso A por ácido 3-(2-metoxifenil)propanoico.

LC/MS (C₄₈H₅₃N₅O₆) 796 [M + H]⁺; RT 1,14 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₈H₅₃N₅O₆

[M + H]⁺ calculado: 796,4069

25 [M + H]⁺ medido: 796,4068

Ejemplo 136: N-(4-hidroxifenil)-5-{2-[(2E)-3-(3-metoxifenil)prop-2-enoil]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

- 30 El procedimiento fue como en el Ejemplo 109, reemplazando el producto de la Preparación 6ab por el producto de la Preparación 6ba y reemplazando el ácido 2-metil-3-fenilpropanoico por ácido (2E)-3-(2-metoxifenil)prop-2-enoico.

LC/MS (C₄₈H₅₁N₅O₆) 794 [M + H]⁺; RT 1,16 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₈H₅₁N₅O₆

[M + H]⁺ calculado: 794,3912

35 [M + H]⁺ medido: 794,3908

Ejemplo 137: 5-{2-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-enoil]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento fue como en el Ejemplo 109, reemplazando el producto de la Preparación 6ab por el producto de la Preparación 6ba y reemplazando el ácido 2-metil-3-fenilpropanoico por ácido (2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-enoico.

- 40 LC/MS (C₄₇H₄₇N₅O₅Cl₂) 832 [M+H]⁺; RT 1,27 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₄₇N₅O₅Cl₂

[M + H]⁺ calculado: 832,3027

[M + H]⁺ medido: 832,3000

- 45 **Ejemplo 138:** 3-{2-[3-(4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}fenil)propanoil]-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como se describe en el Ejemplo 96, reemplazando la 2- (morfolin-4-il)etano-1-amina en el Paso A por (2-aminoetil)dimetilamina y reemplazando el 2-(4-bromofenil)acetato de etilo en el Paso A por 3-(4-bromofenil)propanoato de metilo.

LC/MS (C₄₉H₅₆N₆O₄) 791 [M-H]⁻; RT 2,22 (Método A)

- 5 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₉H₅₆N₆O₄
 [M + H]⁺ calculado: 793,4436
 [M + H]⁺ medido: 793,4411

- 10 **Ejemplo 139:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-metilfenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 11, reemplazando el producto de la Preparación 7aa por el Producto de la Preparación 6ba y reemplazando el cloruro de propionilo por cloroformiato de 4-metilfenilo.

LC/MS (C₄₆H₄₉N₃O₆) 768 [M + H]⁺; RT 1,22 (Método B)

- 15 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₆H₄₉N₃O₆
 [M + H]⁺ calculado: 768,3756
 [M + H]⁺ medido: 768,3723

Ejemplo 140: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-clorofenilo

- 20 *Paso A:* 6-{4-[(4-(benciloxi)fenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-clorofenilo

El procedimiento es como en el Paso A del Ejemplo 11, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 6ba y reemplazando el cloruro de propionilo por cloroformiato de 4-clorofenilo.

LC/MS (C₅₂H₅₂N₅O₆Cl) 878 [M + H]⁺; RT 1,48 (Método B)

- 25 *Paso B:* 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-clorofenilo

El procedimiento es como en el Paso B del Ejemplo 85, reemplazando el producto en el Paso A del Ejemplo 85 por el producto del Paso A del Ejemplo 140.

LC/MS (C₄₅H₄₆N₅O₆Cl) 788 [M + H]⁺; RT 1,24 (Método B)

- 30 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₅H₄₆N₅O₆Cl
 [M + H]⁺ calculado: 788,3209
 [M + H]⁺ medido: 788,3191

- 35 **Ejemplo 141:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-carbamoilfenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 74, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 6aa y reemplazando la N-metilanelina por 4-hidroxibenzamida.

LC/MS (C₄₈H₅₀N₆O₇) 823 [M + H]⁺; RT 1,06 (Método B)

- 40 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₈H₅₀N₆O₇
 [M + H]⁺ calculado: 823,3814
 [M + H]⁺ medido: 823,3788

Ejemplo 142: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-(dimetilcarbamoil)fenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 74, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 6aa y reemplazando la N-metilnilina por 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida.

LC/MS (C₅₀H₅₄N₆O₇) 851 [M + H]⁺; RT 1,11 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 5 Fórmula empírica C₅₀H₅₄N₆O₇
 [M + H]⁺ calculado: 851,4127
 [M + H]⁺ medido: 851,4094

Ejemplo 143: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo

- 10 El procedimiento es como en el Ejemplo 74, reemplazando el producto de la Preparación 7aa en el Paso A por el producto de la Preparación 6aa y reemplazando la N-metilnilina por 4-(1H-imidazol-1-il)fenol.

LC/MS (C₅₀H₅₁N₇O₆) 846 [M + H]⁺; RT 1,03 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 15 Fórmula empírica C₅₀H₅₁N₇O₆
 [M + H]⁺ calculado: 423,7023
 [M + H]⁺ medido: 423,7023

Ejemplo 144: 3-[2-(2-(4-[(dimetilamino)metil]fenil)acetil)-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 113, reemplazando la N-metilpiperazina en el Paso A por dimetilamina.

- 20 LC/MS (C₄₇H₅₁N₅O₄) 748 [M-H]⁻; RT 2,18 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₅₁N₅O₄
 [M + H]⁺ calculado: 750,4014
 [M + H]⁺ medido: 750,3984

- 25 **Ejemplo 145:** 5-[2-[2-(4-cianofenil)acetil]-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 109, reemplazando el producto de la Preparación 6ab en el Paso A por el producto de la Preparación 6bb y reemplazando el ácido 1-fenil-1-ciclopropanoico en el Paso A por ácido 2-(4-cianofenil)acético.

- 30 LC/MS (C₄₃H₄₁N₅O₄) 692 [M + H]⁺; RT 1,24 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₃H₄₁N₅O₄
 [M + H]⁺ calculado: 692,3231
 [M + H]⁺ medido: 692,3199

- 35 **Ejemplo 146:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-cianofenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 573, reemplazando 3,4-diclorofenol en el Paso B por 4-hidroxibenzonitrilo.

LC/MS (C₄₆H₄₆N₆O₆) 779 [M + H]⁺; RT 1,14 (Método B)

- 40 **Ejemplo 147:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-cianofenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 573, reemplazando el producto de la Preparación 6ba por el producto de la Preparación 6bb y reemplazando el 3,4-diclorofenol en el Paso B por 4-hidroxibenzonitrilo.

LC/MS (C₄₂H₃₉N₅O₅) 694 [M + H]⁺; RT 1,29 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica $C_{42}H_{39}N_5O_5$
 $[M + H]^+$ calculado: 694,3024
 $[M + H]^+$ medido: 694,3044

- 5 **Ejemplo 148:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3S)-3-morfolin-4-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-ciano-2-metoxifenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 573, reemplazando el producto de la Preparación 6ba por el producto de la Preparación 7aa y reemplazando el 3,4-diclorofenol en el Paso B por 4-hidroxibenzonitrilo.

LC/MS ($C_{49}H_{50}N_6O_7$) 835 $[M + H]^+$; RT 1,19 (Método B)

- 10 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica $C_{49}H_{50}N_6O_7$
 $[M + H]^+$ calculado: 835,3814
 $[M + H]^+$ medido: 835,3833

Ejemplo 149: 5-{2-[2-(4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}fenil)acetil]-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

- 15 El procedimiento es como en el Ejemplo 96, reemplazando la 2-(morfolin-4-il)etano-1-amina en el Paso A por (2-aminoetil)dimetilamina y reemplazando el producto de la Preparación 6ba en el Paso C por el producto obtenido de la Preparación 6cb.

LC/MS ($C_{46}H_{52}N_6O_3$) 737 $[M + H]^+$; RT 1,13 (Método B)

- 20 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica $C_{46}H_{52}N_6O_3$
 $[M + H]^+$ calculado: 737,4147
 $[M + H]^+$ medido: 737,4173

Ejemplo 150: 5-{2-[2-(4-cianofenil)acetil]-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

- 25 El procedimiento es como en el Ejemplo 109, reemplazando el producto de la Preparación 6ab en el Paso A por el producto de la Preparación 6cb y reemplazando el ácido 1-fenil-1-ciclopropanoico en el Paso A por ácido 2-(4-cianofenil)acético.

LC/MS ($C_{43}H_{41}N_5O_3$) 676 $[M + H]^+$; RT 1,36 (Método B)

- 30 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica $C_{43}H_{41}N_5O_3$
 $[M + H]^+$ calculado: 676,3282
 $[M + H]^+$ medido: 676,3249

Ejemplo 151: 5-{2-[2-(4-cianofenil)acetil]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil}-1H-pirrol-3-carboxamida

- 35 El procedimiento es como en el Ejemplo 109, reemplazando el producto de la Preparación 6ab en el Paso A por el producto de la Preparación 6ca y reemplazando el ácido 1-fenil-1-ciclopropanoico en el Paso A por ácido 2-(4-cianofenil)acético.

LC/MS ($C_{47}H_{48}N_6O_4$) 761 $[M + H]^+$; RT 1,19 (Método B)

- 40 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica $C_{47}H_{48}N_6O_4$
 $[M + H]^+$ calculado: 761,3810
 $[M + H]^+$ medido: 761,3811

Ejemplo 152: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-cianofenilo

- 45 El procedimiento es como en los Pasos A y B, Ejemplo 573, reemplazando el 3,4-diclorofenol en el Paso B por 4-hidroxibenzonitrilo.

LC/MS (C₄₆H₄₆N₆O₅) 763 [M + H]⁺; RT 1,26 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₆H₄₆N₆O₅

[M + H]⁺ calculado: 763,3602

5 [M + H]⁺ medido: 763,3572

Ejemplo 153: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 489, reemplazando el producto de la Preparación 6cb por el producto de la Preparación 6ab.

10 LC/MS (C₄₇H₅₂N₆O₅) 779 [M-H]⁻; RT 2,27 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₅₂N₆O₅

[M + 2H]²⁺ calculado: 391,2072

[M + 2H]²⁺ medido: 391,2081

15 **Ejemplo 154:** 3-[2-(2-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}acetil)-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Paso A: 2-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}acetato de metilo

20 A una solución de 4-hidroxifenilacetato de metilo (50 mg, 0,3 mmol) en acetona (5 ml) se añadió carbonato de cesio (196 mg, 0,6 mmol), seguido de clorhidrato de cloruro de 2-dimetilaminoetil (45 mg, 0,31 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. Se le añadió yoduro de sodio (45 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante aproximadamente 48 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró a vacío, y se cargó en una columna de sílice precargada con 10 g y se purificó por cromatografía en columna en un gradiente de diclorometano hasta 10% metanol en diclorometano para proporcionar el producto deseado.

25 LC/MS (C₁₃H₁₉NO₃) 238 [M + H]⁺; RT 1,49 (Método A)

Paso B: 2-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}acetato de sodio

30 A una solución de 2-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil} acetato de metilo (19 mg, 0,08 mmol) en metanol (3 ml) se añadió hidróxido de sodio (2M, 80 µl, 0,16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 h. La reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado y se tomó asumiendo una transformación cuantitativa.

LC/MS (C₁₂H₁₇NO₃) 224 [M + H]⁺; RT 0,53 (Método A)

Paso C: N-[4-(benciloxi)fenil]-3-[2-(2-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}acetil)-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

35 A una suspensión del producto del Paso B (16 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió el producto de la Preparación 6ab (50 mg, 0,06 mmol), seguido de trietilamina (27 µl, 0,19 mmol) y HBTU (24 mg, 0,06 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío y se cargó en una columna de sílice precargada con 10 g en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna en un gradiente de diclorometano a metanol al 10% en diclorometano.

40 LC/MS (C₅₅H₅₉N₅O₅) 435,5 [M + 2H]²⁺; RT 2,54 (Método A)

Paso D: 3-[2-(2-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}acetil)-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

45 A una solución del producto obtenido de la Etapa C (51,8 mg, 0,04 mmol, 1 eq) en etanol (5 ml) se añadió Pd/C 10% (catalítica). La reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 48 h. La reacción se filtró a través de un cartucho de celite y se lavó con metanol y se concentró al vacío y purificó por HPLC preparativa de fase inversa (H₂O-TFA / acetonitrilo; elución en gradiente).

LC/MS (C₄₈H₅₃N₅O₅) 778 [M-H]⁻; RT 2,20 (Método A)

Ejemplo 155: 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-[2-(dimetilcarbamoil)etil]fenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 786, reemplazando el producto de la Preparación 6cb en el Paso A por el producto de la Preparación 6ab y el 4-hidroxibenzonitrilo en el Paso B por 3-(4-hidroxifenil)-N, N-dimetilpropanoamida.

5 LC/MS (C₄₈H₅₁N₅O₆) 794 [M + H]⁺; RT 2,57 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₈H₅₁N₅O₆

[M + H]⁺ calculado: 794,3912

[M + H]⁺ medido: 794,3950

10 **Ejemplo 156:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenoxiacetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₄₉N₅O₆

[M + H]⁺ calculado: 780,3763

[M + H]⁺ medido: 780,3759

15

Ejemplo 157: 5-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de 1,1-dioxo-1λ⁶-tiolan-3-ilo

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₃₈H₄₀N₄O₇S

[M + H]⁺ calculado: 697,2698

[M + H]⁺ medido: 697,2696

20

Ejemplo 158: N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenoxiacetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-{1-metil-1H-pirrol-2,3-b}piridin-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

25 **Ejemplo 159:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenoxiacetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₅H₄₇N₅O₆

[M + H]⁺ calculado: 754,3606

[M + H]⁺ medido: 754,3574

30

Ejemplo 160: 5-{2-[2-(benciloxi)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₂H₄₂N₄O₅

[M + H]⁺ calculado: 683,3235

[M + H]⁺ medido: 683,3238

35

Ejemplo 161: 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

40 El producto de la Preparación 6dc (81 mg, 0,15 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 ml) se enfrió a 0°C. Se le añadió N,N-diisopropiletilamina (52 µl, 0,3 mmol), seguido de cloroformiato de fenilo (21 µl, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó secuencialmente con NaOH acuoso 1M y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (CombiFlash Rf, 12 g de cartucho de sílice RediSep™; gradiente de diclorometano a metanol al 5% en diclorometano) produjo el producto deseado.

LC/MS (C₄₁H₄₈N₄O₄) 661 [M + H]⁺; RT 1,57 (Método B)

45 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₁H₄₈N₄O₄

[M + H]⁺ calculado: 661,3748

[M + H]⁺ medido: 661,3769

Ejemplo 162: N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-[2-(2-fenilacetil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 161, reemplazando el cloroformiato de fenilo por cloruro de fenilacetilo.

LC/MS (C₄₂H₅₀N₄O₃) 659 [M + H]⁺; RT 1,52 (Método B)

- 5 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₂H₅₀N₄O₃
 [M + H]⁺ calculado: 659,3956
 [M + H]⁺ medido: 659,3969

- 10 **Ejemplo 163:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 161, reemplazando el producto de la Preparación 6dc por el producto de la Preparación 6db.

LC/MS (C₄₂H₅₀N₄O₄) 675 [M + H]⁺; RT 1,52 (Método B)

- 15 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₂H₅₀N₄O₄
 [M + H]⁺ calculado: 675,3905
 [M + H]⁺ medido: 675,3900

Ejemplo 164: N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

- 20 El procedimiento es como en el Ejemplo 161, reemplazando el producto de la Preparación 6dc por el producto de la Preparación 6db y reemplazando el cloroformiato de fenilo por cloruro de fenilacetilo.

LC/MS (C₄₃H₅₂N₄O₃) 673 [M + H]⁺; RT 1,51 (Método B)

- 25 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₃H₅₂N₄O₃
 [M + H]⁺ calculado: 673,4112
 [M + H]⁺ medido: 673,4087

Ejemplo 165: N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

- 30 A una solución del producto de la Preparación 6da (112 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (112 µl, 0,64 mmol), seguido de cloruro de fenilacetilo (17 µl, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó secuencialmente con hidróxido de sodio acuoso 1M y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. La purificación por cromatografía flash en columna (CombiFlash Rf, 12 g de cartucho de sílice RediSep™) eluyendo con un gradiente de diclorometano a 5% de metanol en diclorometano produjo el producto deseado.

- 35 LC/MS (C₄₇H₅₉N₅O₄) 758 [M + H]⁺; RT 1,40 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₇H₅₉N₅O₄
 [M + H]⁺ calculado: 758,4640
 [M + H]⁺ medido: 758,4648

- 40 **Ejemplo 166:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenoxiacetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}indolizin-1-carboxamida

- 45 Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₇H₄₅N₅O₆
 [M + H]⁺ calculado: 776,3450
 [M + H]⁺ medido: 776,3430

Ejemplo 167: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenoxiacetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}indolizin-1-carboxamida

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₃H₃₈N₄O₅

[M + H]⁺ calculado: 691,2922

[M + H]⁺ medido: 691,2913

- 5 **Ejemplo 168:** 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de 4-metilfenilo

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₃H₄₂N₄O₅

[M + H]⁺ calculado: 695,3235

10 [M + H]⁺ medido: 695,3230

Ejemplo 169: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-1[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-{2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

Paso A: 2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetato de metilo

- 15 A un tubo en ebullición se añadió 2-(3-bromofenil)acetato de metilo (250 mg, 1,09 mmol), 1-metilpiperazina (0,18 ml, 1,64 mmol), di-*tert*-butil(2-fenilfenil)-fosfano (32,57 mg, 0,11 mmol) y fosfato de potasio tribásico (463,32 mg, 2,18 mmol), lo que luego se suspendió en tolueno (5 ml) y se desgasificó mediante purga con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (49,97 mg, 0,05 mmol) a la reacción y se agitó a 90°C bajo nitrógeno durante aproximadamente 16 h. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con diclorometano y se concentraron al vacío, y luego se cargaron en una columna de sílice precargada de 10 g en diclorometano y se purificaron por cromatografía en columna en un gradiente de diclorometano a 5% de metanol en diclorometano.
- 20

LC/MS (C₁₄H₂₀N₂O₂) 249 [M + H]⁺; RT 1,56 (Método B)

Paso B: 2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetato de sodio

- 25 A una solución del producto del Paso A (39,3 mg, 0,16 mmol) en metanol (5 ml) se añadió hidróxido de sodio (2M, 0,16 ml, 0,32 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se concentró al vacío y se trituró con dietil éter para proporcionar el producto deseado.

LC/MS (C₁₃H₁₈N₂O₂) 235 [M + H]⁺; RT 0,69 (Método B)

Paso C: N-[4-(benciloxi)fenil]-N-metil-3-{7-1[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-{2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 30 A una solución del producto de la Preparación 6ab (50 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió HBTU (24,35 mg, 0,06 mmol) y trietilamina (26,79 µl, 0,19 mmol), seguido del producto del Paso B (24,68 mg, 0,1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró a vacío, y se cargó en una columna de sílice de 5 g precargada en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna en un gradiente de diclorometano en metanol al 5% en diclorometano.

- 35 LC/MS (C₅₆H₆₀N₆O₄) 881 [M + H]⁺; RT 2,52 (Método B)

Paso D: N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-1[(3R)-3-metil-1,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-{2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida

- 40 Se añadió Pd/C al 10% (catalítico) a una solución del producto del Paso C (45 mg, 0,05 mmol) en etanol (10 ml) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se filtró a través de un cartucho de celite, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío y se cargó en una columna de sílice de 5 g precargada en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna en un gradiente de diclorometano a 5% de metanol en diclorometano.

LC/MS (C₄₉H₅₄N₆O₄) 791 [M + H]⁺; RT 2,21 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

45 Fórmula empírica C₄₉H₅₄N₆O₄

[M + H]⁺ calculado: 396,2176

[M + H]⁺ medido: 396,2176

- Ejemplo 170:** 5-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-N-metil-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida
- Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₃₅H₃₇N₅O₄
 5 [M + H]⁺ calculado: 592,2926
 [M + H]⁺ medido: 592,2925
- Ejemplo 171:** N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(fenilsulfanil)acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida
- Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₃H₄₂N₄O₄S
 10 [M + H]⁺ calculado: 711,3007
 [M + H]⁺ medido: 711,3001
- Ejemplo 172:** 5-{2-[2-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₂H₄₀N₄O₆
 15 [M + H]⁺ calculado: 697,3028
 [M + H]⁺ medido: 697,2994
- Ejemplo 173:** 5-(2-[(2S)-2-amino-2-fenilacetil]-6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₁H₄₁N₅O₄
 20 [M + H]⁺ calculado: 668,3239
 [M + H]⁺ medido: 668,3238
- Ejemplo 174:** 5-(2-[(2R)-2-amino-2-fenilacetil]-6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₁H₄₁N₅O₄
 25 [M + H]⁺ calculado: 668,3239
 [M + H]⁺ medido: 668,3247
- Ejemplo 175:** N-(4-hidroxifenil)-5-(2-[(2R)-2-hidroxi-2-fenilacetil]-6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₁H₄₀N₄O₅
 30 [M + H]⁺ calculado: 669,3079
 [M + H]⁺ medido: 669,3063
- Ejemplo 176:** 5-{2-[2-(1-piperidil)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Masa de alta resolución (ESI+):
 Fórmula empírica C₄₀H₄₅N₅O₄
 35 [M + H]⁺ calculado: 660,3552
 [M + H]⁺ medido: 660,3512
- Ejemplo 177:** 5-[2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)acetil]-6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]isoindolin-5-il]-N,1,2-trimetil-N-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)pirrol-3-carboxamida
- 45 **Ejemplo 178:** 5-[2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)acetil]-6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]isoindolin-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 179:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-[6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-2-[(2R)-2-fenilpropanoil]isoindolin-5-il]pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 180: N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-[6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(3-tienil)acetil]isoindolin-5-il]pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 181: N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-[6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-2-[(2S)-2-fenilpropanoil]isoindolin-5-il]pirrol-3-carboxamida

5 **Ejemplo 182:** 5-[2-[3-(4-clorofenoxi)propanoil]-6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]isoindolin-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 183: N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-[6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-2-(2-pirrol-1-ilacetil)isoindolin-5-il]pirrol-3-carboxamida

10 **Ejemplo 184:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo

Ejemplo 185: 6-{4-[etil(4-hidroxifenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el producto de la Preparación 6f y reemplazando el cloruro de fenilacetilo en el Paso A por cloroformiato de fenilo.

15 LC/MS (C₄₆H₄₉N₅O₆) 768 [M + H]⁺; RT 1,21 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₆H₄₉N₅O₆

[M + H]⁺ calculado: 768,3756

[M + H]⁺ medido: 768,3741

20 **Ejemplo 186:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(propil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el producto de la Preparación 6b en el Paso A por el producto de la Preparación 6g y reemplazando el cloruro de fenilacetilo en el Paso A por cloroformiato de fenilo.

LC/MS (C₄₇H₅₁N₅O₆) 782 [M + H]⁺; RT 1,24 (Método B)

25 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₅₁N₅O₆

[M + H]⁺ calculado: 782,3912

[M + H]⁺ medido: 782,3927

30 **Ejemplo 187:** 6-{4-[butil(4-hidroxifenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el producto de la Preparación 6be en el Paso A por el producto de la Preparación 6h y reemplazando el cloruro de fenilacetilo en el Paso A por cloroformiato de fenilo.

LC/MS (C₄₈H₅₃N₅O₆) 796 [M + H]⁺; RT 1,29 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

35 Fórmula empírica C₄₈H₅₃N₅O₆

[M + H]⁺ calculado: 398,7071

[M + H]⁺ medido: 398,7075

Ejemplo 188: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-morfolin-4-ilmetil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo

40 **Ejemplo 189:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo

Ejemplo 190: 6-{4-[etil(fenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo

45 **Ejemplo 191:** 6-{1,5-dimetil-4-[fenil(propil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo

- Ejemplo 192:** 6-{4-[butil(fenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 193:** 6-[4-(difencilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 5 **Ejemplo 194:** 6-{4-[butil(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 195:** 6-{4-[butil(etil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 10 **Ejemplo 196:** 6-{4-[butil(propil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 197:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo
- El procedimiento es como en el Ejemplo 165, reemplazando el cloruro de fenilacetilo por cloroformiato de fenilo.
- LC/MS (C₄₆H₅₇N₅O₅) 760 [M + H]⁺; RT 1,40 (Método B)
- 15 Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula empírica C₄₆H₅₇N₅O₅
[M + H]⁺ calculado: 760,4432
[M + H]⁺ medido: 760,4449
- 20 **Ejemplo 198:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 199:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 200:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 25 **Ejemplo 201:** 6-[4-(difencilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 202:** 6-{4-[butil(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 30 **Ejemplo 203:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 204:** 7-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)-carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 205:** 7-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 35 **Ejemplo 206:** 7-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-6-{4-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 207:** 7-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-6-[4-(difencilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 40 **Ejemplo 208:** 6-{4-[butil(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 209:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 210:** 7-[[{(3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo

Ejemplo 211: 7-[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

Paso A: 6-{4-[(4-(benciloxi)fenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

- 5 El procedimiento es como en el Paso A del Ejemplo 777, reemplazando el cloruro de fenilacetilo por cloroformiato de fenilo.

LC/MS (C₅₀H₅₁N₅O₅) 802 [M + H]⁺; RT 1,34 (Método B)

Paso B: 7-[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

- 10 El procedimiento es como en el Paso B del Ejemplo 777, pero la purificación se realizó mediante HPLC preparativa (H₂O-TFA / acetonitrilo; elución en gradiente).

LC/MS (C₄₃H₄₅N₅O₅) 712 [M + H]⁺; RT 1,13 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₃H₄₅N₅O₅

- 15 [M + H]⁺ calculado: 712,3493

[M + H]⁺ medido: 712,3496

Ejemplo 212: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo

- 20 **Ejemplo 213:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(piperidin-1-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo

Ejemplo 214: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

Paso A: 6-{4-[(4-(benciloxi)fenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

- 25 El procedimiento es como en el Paso A del Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be por el compuesto de la Preparación 6bf y reemplazando el cloruro de fenilacetilo por cloroformiato de fenilo.

LC/MS (C₅₃H₅₆N₆O₅) 857 [M + H]⁺; RT 1,34 (Método B)

Paso B: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

- 30 El procedimiento es como en el Paso B del Ejemplo 777, pero la purificación se realizó mediante HPLC preparativa (H₂O-TFA / acetonitrilo; elución en gradiente).

LC/MS (C₄₆H₅₀N₆O₅) 767 [M + H]⁺; RT 1,14 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₆H₅₀N₆O₅

- 35 [M + H]⁺ calculado: 384,1994

[M + H]⁺ medido: 384,1995

Ejemplo 215: 7-[(3S)-3-[2-(dimetilamino)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo

- 40 **Ejemplo 216:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el producto de la Preparación 6bc y reemplazando el cloruro de fenilacetilo en el Paso A por cloroformiato de fenilo.

LC/MS (C₄₆H₄₉N₅O₆) 768 [M + H]⁺; RT 1,14 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₆H₄₉N₅O₆

[M + H]⁺ calculado: 768,3756

[M + H]⁺ medido: 768,3756

- 5 **Ejemplo 217:** 7-[[[(3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 218:** 7-[[[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 10 **Ejemplo 219:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[[(3S)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 220:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[[(3S)-3-(piperidin-1-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 221:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 15 **Ejemplo 222:** 7-[[[(3S)-3-[2-(dimetilamino)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 223:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[[(3S)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 20 **Ejemplo 224:** 7-[[[(3S)-3-(aminometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 225:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 226:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[[(3S)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 25 **Ejemplo 227:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[[(3S)-3-(piperidin-1-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 228:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 30 **Ejemplo 229:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[[(3S)-3-[2-(dimetilamino)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 230:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[[(3S)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 231:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-[7-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- 35 **Ejemplo 232:** N-butil-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-[7-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el producto de la Preparación 6be en el Paso A por el producto de la Preparación 6h.

LC/MS (C₄₉H₅₅N₅O₅) 794 [M + H]⁺; RT 1,23 (Método B)

40 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₉H₅₅N₅O₅

[M + H]⁺ calculado: 397,7174

[M + H]⁺ medido: 397,7178

- 45 **Ejemplo 233:** N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-[7-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

- Ejemplo 234:** N,1,2-trimetil-5-[7-(((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 235:** N-butil-1,2-dimetil-5-[7-((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 5 **Ejemplo 236:** 1,2-dimetil-5-[7-(((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,N-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 237:** N-butil-N,1,2-trimetil-5-[7-(((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 **Ejemplo 238:** N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-[7-(((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 239:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-[7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 240:** N,1,2-trimetil-5-[7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 15 **Ejemplo 241:** N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-[7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 242:** 1,2-dimetil-5-[7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,N-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 20 **Ejemplo 243:** N-butil-N,1,2-trimetil-5-[7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 244:** N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-[7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 245:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida
- 25 El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el compuesto de la Preparación 6ba y reemplazando el cloruro de fenilacetilo por isocianato de bencilo.
- LC/MS (C₄₅H₄₈N₆O₅) 753 [M + H]⁺; RT 1,14 (Método B)
- Masa de alta resolución (ESI⁺):
 Fórmula empírica C₄₅H₄₈N₆O₅
 [M + H]⁺ calculado: 753,3740
 [M + H]⁺ medido: 753,3759
- 30
- Ejemplo 246:** 6-{4-[butil(4-hidroxifenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-(((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- 35 **Ejemplo 247:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-(((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- Ejemplo 248:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-(((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- Ejemplo 249:** 6-{4-[butil(fenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-(((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- 40 **Ejemplo 250:** 6-[4-(fifenilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-(((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- Ejemplo 251:** 6-{4-[butil(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-(((3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida

- Ejemplo 252:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- Ejemplo 253:** 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida
- 5 El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el compuesto de la Preparación 6bb y reemplazando el cloruro de fenilacetilo por isocianato de bencilo.
- LC/MS (C₄₁H₄₁N₅O₄) 668 [M + H]⁺; RT 1,31 (Método B)
- Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula empírica C₄₁H₄₁N₅O₄
- 10 [M + H]⁺ calculado: 668,3231
[M + H]⁺ medido: 668,3211
- Ejemplo 254:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamid
- Ejemplo 255:** 6-[4-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- 15 **Ejemplo 256:** 6-[4-(difenilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- Ejemplo 257:** 6-(4-[butil(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- 20 **Ejemplo 258:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- Ejemplo 259:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-[7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-2-(2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 260:** 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de bencilo
- 25 **Ejemplo 261:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-[7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-2-(fenoxiacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 262:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-2-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 30 **Ejemplo 263:** 5-(2-benzoil-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 264:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-2-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 265:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-[7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-2-(3-fenilpropanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- 35 **Ejemplo 266:** 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-N-metil-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- Ejemplo 267:** 6-[4-[butil(4-hidroxifenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-N-metil-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- 40 **Ejemplo 268:** 6-[4-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-N-metil-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- Ejemplo 269:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-N-metil-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida

- Ejemplo 270:** 6-[4-[butil(fenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-N-metil-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- Ejemplo 271:** 6-[4-(difenilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-N-metil-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- 5 **Ejemplo 272:** 6-[4-[butil(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-N-metil-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- Ejemplo 273:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-N-metil-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- 10 **Ejemplo 274:** 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-N-metil-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- Ejemplo 275:** 6-[1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il]-N-metil-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- Ejemplo 276:** 6-[4-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-N-metil-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- 15 **Ejemplo 277:** 6-[4-(difenilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-N-metil-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- Ejemplo 278:** 6-[4-[butil(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-N-metil-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- 20 **Ejemplo 279:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-N-metil-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-N-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
- Ejemplo 280:** 5-[2-(bencilsulfonil)-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 281:** 5-[2-(bencilsulfonil)-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 25 **Ejemplo 282:** 5-[2-(bencilsulfonil)-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 283:** 5-[2-(bencilsulfonil)-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,N-dibutil-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 30 **Ejemplo 284:** 5-[2-(bencilsulfonil)-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 285:** 5-[2-(bencilsulfonil)-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 286:** 5-[2-(bencilsulfonil)-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 35 **Ejemplo 287:** 5-[2-(bencilsulfonil)-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,N-dibutil-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 288:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilsulfamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- 40 **Ejemplo 289:** N,1,2-trimetil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilsulfamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 290:** N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilsulfamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 291:** N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilsulfamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

- Ejemplo 292:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(2-[metil(fenil)sulfamoil]-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 293:** N,1,2-trimetil-5-(2-[metil(fenil)sulfamoil]-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 5 **Ejemplo 294:** N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(2-[metil(fenil)sulfamoil]-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 295:** N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-(2-[metil(fenil)sulfamoil]-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 **Ejemplo 296:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-[metil(fenil)sulfamoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 297:** N,1,2-trimetil-5-(7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-[metil(fenil)sulfamoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 298:** N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-[metil(fenil)sulfamoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 15 **Ejemplo 299:** N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-(7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-[metil(fenil)sulfamoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 300:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-[7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- 20 **Ejemplo 301:** N,1,2-trimetil-5-[7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 302:** N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-[7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 303:** N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-[7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- 25 **Ejemplo 304:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-[7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 305:** N,1,2-trimetil-5-[7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 30 **Ejemplo 306:** N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-[7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 307:** N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-[7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 308:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 35 **Ejemplo 309:** 6-{1-[metil(fenil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 310:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 40 **Ejemplo 311:** 6-[1-(difenilcarbamoil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il]-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 312:** 6-{1-[butil(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 313:** 6-[1-(dibutilcarbamoil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il]-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo

- Ejemplo 314:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 315:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]indolizin-3-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 5 **Ejemplo 316:** 6-{1-[metil(fenil)carbamoil]indolizin-3-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 317:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]indolizin-3-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 10 **Ejemplo 318:** 6-[1-(difenilcarbamoil)indolizin-3-il]-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 319:** 6-{1-[butil(metil)carbamoil]indolizin-3-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 320:** 6-[1-(dibutilcarbamoil)indolizin-3-il]-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 15 **Ejemplo 321:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]indolizin-3-il}-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 322:** 6-{3-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1H-indol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 20 **Ejemplo 323:** 6-{3-[metil(fenil)carbamoil]-1H-indol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 324:** 6-{3-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]-1H-indol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 325:** 6-{3-(difenilcarbamoil)-1H-indol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 25 **Ejemplo 326:** 6-{3-[butil(metil)carbamoil]-1H-indol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 327:** 6-{3-(dibutilcarbamoil)-1H-indol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 30 **Ejemplo 328:** 6-{3-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1H-indol-1-il}-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 329:** 6-{3-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1H-indazol-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 330:** 6-{3-[metil(fenil)carbamoil]-1H-indazol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 35 **Ejemplo 331:** 6-{3-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]-1H-indazol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 332:** 6-{3-(difenilcarbamoil)-1H-indazol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 40 **Ejemplo 333:** 6-{3-[butil(metil)carbamoil]-1H-indazol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 334:** 6-{3-(dibutilcarbamoil)-1H-indazol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 335:** 6-{3-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1H-indazol-1-il}-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo

- Ejemplo 336:** 6-{4-cloro-3-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5-metil-1H-pirazol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 337:** 6-{4-cloro-5-metil-3-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirazol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 5 **Ejemplo 338:** 6-{4-cloro-3-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]-5-metil-1H-pirazol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 339:** 6-[4-cloro-3-(difenilcarbamoil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 10 **Ejemplo 340:** 6-{3-[butil(metil)carbamoil]-4-cloro-5-metil-1H-pirazol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 341:** 6-[4-cloro-3-(dibutilcarbamoil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 342:** 6-{4-cloro-3-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5-metil-1H-pirazol-1-il}-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 15 **Ejemplo 343:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-2,3-dimetil-1H-pirrol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 344:** 6-{2,3-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 20 **Ejemplo 345:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]-2,3-dimetil-1H-pirrol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 346:** 6-[4-(difenilcarbamoil)-2,3-dimetil-1H-pirrol-1-il]-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 347:** 6-{4-[butil(metil)carbamoil]-2,3-dimetil-1H-pirrol-1-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 25 **Ejemplo 348:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-2,3-dimetil-1H-pirrol-1-il]-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 349:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-2,3-dimetil-1H-pirrol-1-il}-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 30 **Ejemplo 350:** 6-{2-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5-metil-1,3-tiazol-4-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 351:** 6-{5-metil-2-[metil(fenil)carbamoil]-1,3-tiazol-4-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 352:** 6-{2-[(4-hidroxifenil)(fenil)carbamoil]-5-metil-1,3-tiazol-4-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 35 **Ejemplo 353:** 6-[2-(difenilcarbamoil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 354:** 6-[2-[butil(metil)carbamoil]-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 40 **Ejemplo 355:** 6-[2-(dibutilcarbamoil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 356:** 6-{2-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5-metil-1,3-tiazol-4-il}-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 357:** 5-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-6-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-dihidro-2H-isindol-2-carboxilato de fenilo

- Ejemplo 358:** 7-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-8-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzacepin-2-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 359:** 7-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-8-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxilato de fenilo
- 5 **Ejemplo 360:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-[7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1-oxo-2-(2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 361:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-[6-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1-oxo-2-(2-feniletil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 **Ejemplo 362:** 1,1-difluor-6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-5-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 363:** 1,1,3,3-tetrafluor-5-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-6-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 364:** 5-[3,3-difluor-6-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1-oxo-2-(2-feniletil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 15 **Ejemplo 365:** 6-(4-[[2-(dimetilamino)etil](4-hidroxifenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 366:** 6-(4-[(4-hidroxifenil)[2-(morfolin-4-il)etil]carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 20 **Ejemplo 367:** N-[2-(dimetilamino)etil-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 368:** N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 369:** 6-(4-[[2-(dimetilamino)etil](fenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 25 **Ejemplo 370:** 6-(1,5-dimetil-4-[[2-(morfolin-4-il)etil](fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 371:** N-[2-(dimetilamino)etil]-1,2-dimetil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 30 **Ejemplo 372:** 1,2-dimetil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 373:** 6-(4-{butil[2-(dimetilamino)etil]carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 374:** 6-(4-{butil[2-(morfolin-4-il)etil]carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 35 **Ejemplo 375:** N-butil-N-[2-(dimetilamino)etil]-1,2-dimetil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 376:** N-butil-1,2-dimetil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida
- 40 **Ejemplo 377:** 6-{1-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5-metil-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 378:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 379:** 1-[2-(dimetilamino)etil]-N-(4-hidroxifenil)-N,2-dimetil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

- Ejemplo 380:** N-(4-hidroxifenil-N,2-dimetil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 381:** 6-{1-[2-(dimetilamino)etil]-5-metil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il]-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 5 **Ejemplo 382:** 7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-6-{5-metil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-2-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 383:** 1-[2-(dimetilamino)etil]-N,2-dimetil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 **Ejemplo 384:** N,2-dimetil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 385:** 6-{4-(dibutilcarbamoil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-5-metil-1H-pirrol-2-il]-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 386:** 6-{4-(dibutilcarbamoil)-5-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-2-il]-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 15 **Ejemplo 387:** N,N-dibutil-1-[2-(dimetilamino)etil]-2-metil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 388:** N,N-dibutil-2-metil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida
- 20 **Ejemplo 389:** 6-{4-[[4-hidroxifenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo
- Ejemplo 390:** 6-{4-[[4-hidroxifenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenilo
- Ejemplo 391:** 6-{4-[[4-hidroxifenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenilo
- 25 **Ejemplo 392:** 6-{4-[[4-hidroxifenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[{(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 2-[2-(dimetilamino)etoxil]fenilo
- El procedimiento es como en el Ejemplo 709, reemplazando el producto de la Preparación 6ba en el Paso A por el producto de la Preparación 6bb y reemplazando el 3-hidroxibenzoato de bencilo del Paso B por 3-[2-(dimetilamino)etoxil]fenol.
- 30 LC/MS (C₄₅H₄₉N₅O₆) 754 [M-H]⁻; RT 2,27 (Método A)
- Masa de alta resolución (ESI⁺):
 Fórmula empírica C₄₅H₄₉N₅O₆
 [M + 2H]²⁺ calculado: 378,6914
 [M + 2H]²⁺ medido: 378,6926
- 35 **Ejemplo 393:** 6-{4-[[4-hidroxifenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-[2-(dimetilamino)etil]fenilo
- Ejemplo 394:** 6-{4-[[4-hidroxifenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-[(dimetilamino)metil]fenilo
- 40 **Ejemplo 395:** 6-{4-[[4-hidroxifenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenilo
- Ejemplo 396:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 397:** 5-(2-[[2-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenil]acetil]-7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

- Ejemplo 398:** 5-[2-((2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenil)acetil)-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 399:** 5-[2-((2-[[2-(dimetilamino)etoxi]fenil)acetil)-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 5 **Ejemplo 400:** 5-[2-((2-[[2-(dimetilamino)etil]fenil)acetil)-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 401:** 5-[2-((2-[[2-(dimetilamino)metil]fenil)acetil)-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 **Ejemplo 402:** 5-[2-((2-[[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenil)acetil)-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 403:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo
- Ejemplo 404:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenilo
- 15 **Ejemplo 405:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenilo
- Ejemplo 406:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-[2-(dimetilamino)etoxil]fenilo
- 20 **Ejemplo 407:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-[2-(dimetilamino)etil]fenilo
- Ejemplo 408:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-[[2-(dimetilamino)metil]fenilo
- Ejemplo 409:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenilo
- 25 **Ejemplo 410:** N,1,2-trimetil-5-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 411:** 5-[2-((2-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenil)acetil)-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 30 **Ejemplo 412:** 5-[2-((2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenil)acetil)-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 413:** 5-[2-((2-[[2-(dimetilamino)etoxi]fenil)acetil)-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 414:** 5-[2-((2-[[2-(dimetilamino)etil]fenil)acetil)-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 35 **Ejemplo 415:** 5-[2-((2-[[2-(dimetilamino)metil]fenil)acetil)-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 416:** 5-[2-((2-[[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenil)acetil)-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 40 **Ejemplo 417:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo
- Ejemplo 418:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenilo
- Ejemplo 419:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenilo

- Ejemplo 420:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilo
- Ejemplo 421:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-[2-(dimetilamino)etil]fenilo
- 5 **Ejemplo 422:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-[(dimetilamino)metil]fenilo
- Ejemplo 423:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenilo
- 10 **Ejemplo 424:** N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-(7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 425:** N,N-dibutil-5-(2-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenil)acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 426:** N,N-dibutil-5-(2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenil)acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 15 **Ejemplo 427:** N,N-dibutil-5-[2-[[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 428:** N,N-dibutil-5-[2-[[2-(dimetilamino)etil]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 20 **Ejemplo 429:** N,N-dibutil-5-[2-[[2-(dimetilamino)metil]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 430:** N,N-dibutil-5-[2-[[2-3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 431:** 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo
- 25 **Ejemplo 432:** 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenilo
- Ejemplo 433:** 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenilo
- 30 **Ejemplo 434:** 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3(R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilo
- El procedimiento es como en el Ejemplo 709, reemplazando el producto de la Preparación 6ba en el Paso A por el producto de la Preparación 6bb y reemplazando el 3-hidroxibenzoato de bencilo del Paso B por 3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenol.
- LC/MS (C₄₅H₄₉N₅O₆) 754 [M-H]⁻; RT 2,24 (Método A)
- 35 Masa de alta resolución (ESI⁺):
Fórmula empírica C₄₅H₄₉N₅O₆
[M + 2H]²⁺ calculado: 378,6914
[M + 2H]²⁺ medido: 378,6918
- 40 **Ejemplo 435:** 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-[2-(dimetilamino)etil]fenilo
- Ejemplo 436:** 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-[(dimetilamino)metil]fenilo
- Ejemplo 437:** 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenilo

- Ejemplo 438:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-((3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 439:** 5-(2-((3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)fenil)acetil)-7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 5 **Ejemplo 440:** 5-(2-((3-((2-(dimetilamino)etil)amino)fenil)acetil)-7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 441:** 5-(2-((3-((2-(dimetilamino)etoxi)fenil)acetil)-7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 **Ejemplo 442:** 5-(2-((3-((2-(dimetilamino)etil)fenil)acetil)-7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 443:** 5-(2-((3-((dimetilamino)metil)fenil)acetil)-7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 444:** 5-(2-((3-((3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenil)acetil)-7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 15 **Ejemplo 445:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo
- Ejemplo 446:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-(((3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)fenilo
- El procedimiento es como en el Ejemplo 786, reemplazando el 4-hidroxibenzonitrilo del Paso B por 3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)fenilo.
- 20 LC/MS (C₄₆H₅₂N₆O₄) sin ionización; RT 2,44 (Método A)
- Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula empírica C₄₆H₅₂N₆O₄
[M + 2H]²⁺ calculado: 377,2098
[M + 2H]²⁺ medido: 377,2100
- 25 **Ejemplo 447:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-((2-(dimetilamino)etil)amino)fenilo
- Ejemplo 448:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-(((3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 3-((2-(dimetilamino)etoxi)fenil)
- 30 El procedimiento es como en el Ejemplo 786, reemplazando el 4-hidroxibenzonitrilo del Paso B por 3-((2-(dimetilamino)etoxi)fenil).
- LC/MS (C₄₅H₄₉N₅O₅) 740 [M+H]⁺; RT 1,20 (Método B)
- Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula empírica C₄₅H₄₉N₅O₅
[M + 2H]²⁺ calculado: 370,6940
[M + 2H]²⁺ medido: 370,6954
- 35 **Ejemplo 449:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-((2-(dimetilamino)etil)fenil)
- Ejemplo 450:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-((dimetilamino)metil)fenilo
- 40 **Ejemplo 451:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-((3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenilo
- Ejemplo 452:** N,1,2-trimetil-5-(7-(((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-((3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

- Ejemplo 453:** 5-(2-[(3-[(2-(dimetilamino)etil](metil)amino)fenil]acetil]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 454:** 5-(2-[(3-[(2-(dimetilamino)etil]amino)fenil]acetil]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 5 **Ejemplo 455:** 5-[2-((3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 456:** 5-[2-((3-[2-(dimetilamino)etil]fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 **Ejemplo 457:** 5-[2-((3-[(dimetilamino)metil]fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 458:** 5-[2-((3-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 459:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo
- 15 **Ejemplo 460:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-[(2-(dimetilamino)etil](metil)amino)fenilo
- Ejemplo 461:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-[(2-(dimetilamino)etil]amino)fenilo
- Ejemplo 462:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilo
- 20 **Ejemplo 463:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-[2-(dimetilamino)etil]fenilo
- Ejemplo 464:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-[(dimetilamino)metil]fenilo
- 25 **Ejemplo 465:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenilo
- Ejemplo 466:** N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-(7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-[(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 30 **Ejemplo 467:** N,N-dibutil-5-(2-[(3-[(2-(dimetilamino)etil](metil)amino)fenil]acetil]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 468:** N,N-dibutil-5-(2-[(3-[(2-(dimetilamino)etil]amino)fenil]acetil]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 469:** N,N-dibutil-5-[2-((3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 35 **Ejemplo 470:** N,N-dibutil-5-[2-((3-[2-(dimetilamino)etil]fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 471:** N,N-dibutil-5-[2-((3-[(dimetilamino)metil]fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 40 **Ejemplo 472:** N,N-dibutil-5-[2-((3-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 473:** 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo
- Ejemplo 474:** 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-[(2-(dimetilamino)etil](metil)amino)fenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 709, reemplazando el producto de la Preparación 6ba del Paso A por el producto de la Preparación 6bb y reemplazando el 3-hidroxibenzoato de bencilo del Paso B por 4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)-amino]fenol.

LC/MS (C₄₆H₅₂N₆O₅) 767 [M-H]⁻; RT 2,26 (Método A)

5 **Ejemplo 475:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenilo

Ejemplo 476: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilo

10 El procedimiento es como en el Ejemplo 709, reemplazando el producto de la Preparación 6ba del Paso A por el producto de la Preparación 6bb y reemplazando el 3-hidroxibenzoato de bencilo del Paso B por 4-[[2-(dimetilamino)etoxi]fenol.

LC/MS (C₄₅H₄₉N₅O₆) 754 [M-H]⁻; RT 2,21 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI⁺):

Fórmula empírica C₄₅H₄₉N₅O₆

15 [M + 2H]²⁺ calculado: 378,6914
[M + 2H]²⁺ medido: 378,6926

Ejemplo 477: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-[2-(dimetilamino)etil]fenilo

20 **Ejemplo 478:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-[(dimetilamino)metil]fenilo

Ejemplo 479: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenilo

Ejemplo 480: N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

25 **Ejemplo 481:** 5-(2-[(4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenil)acetil]-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 482: 5-(2-[(4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenil)acetil]-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

30 **Ejemplo 483:** 5-[2-((4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil)acetil)-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 484: 5-[2-((4-[2-(dimetilamino)etil]fenil)acetil)-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 485: 5-[2-((4-[(dimetilamino)metil]fenil)acetil)-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

35 **Ejemplo 486:** 5-[2-((4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenil)acetil)-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 487: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo

40 **Ejemplo 488:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenilo

Paso A: Cloruro de 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonilo

El procedimiento es como en el Paso A del Ejemplo 573, reemplazando el producto de la Preparación 6ba por el producto de la Preparación 6cb.

LC/MS (C₃₅H₃₅ClN₄O₃) 595 [M+H]⁺; RT 2,73 (Método A)

Paso B: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenilo

- 5 A una solución del cloruro de carbamoilo obtenida en el Paso A (55 mg, 0,09 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió carbonato de potasio (128 mg, 0,92 mmol) y 4-(dimetilamino)etil(metil)amino)fenol (22 mg, 0,11 mmol) y la reacción se agitó a 60°C durante aproximadamente 16 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. La cromatografía flash en columna de purificación (sílice; diclorometano a metanol al 10% / diclorometano) produjo el producto deseado en forma de un sólido de color crema.

- 10 LC/MS (C₄₆H₅₂N₆O₄) 753 [M + H]⁺; RT 2,42 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₆H₅₂N₆O₄

[M + 2H]²⁺ calculado: 377,2098

[M + 2H]²⁺ medido: 377,2102

- 15 **Ejemplo 489:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenilo

Paso A: Cloruro de 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonilo

- 20 El procedimiento es como en el Paso A del Ejemplo 573, reemplazando el producto de la Preparación 6ba por el producto de la Preparación 6cb.

LC/MS (C₃₅H₃₅ClN₄O₃) 595 [M+H]⁺; RT 2,73 (Método A)

Paso B: 4-[(tert-butoxi)carbonil] [2-(dimetilamino)etil]amino)fenil 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato

- 25 El procedimiento es como el Paso B del Ejemplo 573, reemplazando el producto del Paso Step A del Ejemplo 573 por el producto del paso A del Ejemplo 489 y reemplazando el 3,4-diclorofenol por N-[2-(dimetilamino)etil]-N-(4-hidroxifenil)-carbamato de terc-butilo.

LC/MS (C₅₀H₅₈N₆O₆) no ionización; RT 2,54 (Método A)

Paso C: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenilo

- 30 A una solución del producto obtenido en el Paso B (31 mg, 0,04 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h. La reacción se diluyó con agua y se basificó con hidróxido sódico acuoso 2M. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron al vacío. La cromatografía flash en columna de purificación (10 g de sílice; diclorometano a metanol al 10% en diclorometano) produjo el producto deseado en forma de un polvo blanco.

LC/MS (C₄₅H₅₀N₆O₄) no ionización; RT 2,38 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₅H₅₀N₆O₄

[M + 2H]²⁺ calculado: 370,2020

[M + 2H]²⁺ medido: 370,2138

- 40 **Ejemplo 490:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilo

Ejemplo 491: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-[2-(dimetilamino)etil]fenilo

- 45 **Ejemplo 492:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-[(dimetilamino)metil]fenilo

- Ejemplo 493:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenilo
- Ejemplo 494:** N,1,2-trimetil-5-(7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 5 **Ejemplo 495:** 5-(2-[(4-[(2-(dimetilamino)etil](metil)amino)fenil]acetil]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 496:** 5-(2-[(4-[(2-(dimetilamino)etil]amino)fenil]acetil]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 **Ejemplo 497:** 5-[2-((4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 498:** 5-[2-((4-[2-(dimetilamino)etil]fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 499:** 5-[2-((4-[(dimetilamino)metil]fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 15 **Ejemplo 500:** 5-[2-((4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 501:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil]-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo
- 20 **Ejemplo 502:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-[(2-(dimetilamino)etil](metil)amino)fenilo
- Ejemplo 503:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-[(2-(fimetilamino)etil]amino)fenilo
- Ejemplo 504:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-[2-(fimetilamino)etoxi]fenilo
- 25 **Ejemplo 505:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-[2-(dimetilamino)etil]fenilo
- Ejemplo 506:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-[(dimetilamino)metil]fenilo
- 30 **Ejemplo 507:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenilo
- Ejemplo 508:** N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-(7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 509:** N,N-dibutil-5-(2-[(4-[(2-(dimetilamino)etil](metil)amino)fenil]acetil]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 35 **Ejemplo 510:** N,N-dibutil-5-(2-[(4-[(2-(dimetilamino)etil]amino)fenil]acetil]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 511:** N,N-dibutil-5-[2-((4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 40 **Ejemplo 512:** N,N-dibutil-5-[2-((4-[2-(dimetilamino)etil]fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 513:** N,N-dibutil-5-[2-((4-[(dimetilamino)metil]fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 514:** N,N-dibutil-5-[2-((4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

- Ejemplo 515:** 4-[[{1,2-dimetil-5-[7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil}(metil)amino]fenil-fosfato disódico
- Ejemplo 516:** 4-[[{1,2-dimetil-5-[7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil}(metil)amino]fenil-fosfato disódico
- 5 **Ejemplo 517:** 4-[metil({3-[7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil)aminofenil-fosfato disódico
- Ejemplo 518:** 4-[metil({3-[7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil)amino]fenil-fosfato disódico
- 10 **Ejemplo 519:** 4-[[{1,2-dimetil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil}(metil)amino]fenil-fosfato disódico
- Ejemplo 520:** 4-[[{1,2-dimetil-5-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-il]carbonil}(metil)amino]fenil-fosfato disódico
- Ejemplo 521:** 4-[metil({3-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil)amino]fenil-fosfato disódico
- 15 **Ejemplo 522:** 4-[metil({3-[7-[[{(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil)amino]fenil-fosfato disódico
- Ejemplo 523:** 6-{1-etil-4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5-metil-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 20 **Ejemplo 524:** 6-{1-(2-hidroxietil)-4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5-metil-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 525:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1-(2-metoxietil)-5-metil-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 526:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 25 **Ejemplo 527:** 6-{1-etil-5-metil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 528:** 6-{1-(2-hidroxietil)-5-metil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 30 **Ejemplo 529:** 6-{1-(2-metoxietil)-5-metil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 530:** 6-{5-metil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 531:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1-etil-5-metil-1H-pirrol-2-il]-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 35 **Ejemplo 532:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1-(2-hidroxietil)-5-metil-1H-pirrol-2-il]-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 533:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1-(2-metoxietil)-5-metil-1H-pirrol-2-il]-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 40 **Ejemplo 534:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-2-il]-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 535:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-metilfenilo
- Ejemplo 536:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-metilfenilo

- Ejemplo 559:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-cianofenilo
- Ejemplo 560:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 3-cianofenilo
- 5 El procedimiento es como en el Ejemplo 573, reemplazando el 3,4-diclorofenol del Paso B por 3-hidroxibenzonitrilo.
- LC/MS (C₄₆H₄₆N₆O₆) 779 [M+H]⁺; RT 1,14 (Método B)
- Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula empírica C₄₅H₅₀N₆O₄
[M + H]⁺ calculado: 779,3552
[M + H]⁺ medido: 779,3515
- 10 **Ejemplo 561:** 6-14-1(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-cianofenilo
- Ejemplo 562:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-etinilfenilo
- 15 **Ejemplo 563:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-etinilfenilo
- Ejemplo 564:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-etinilfenilo
- 20 A una solución del producto obtenido de Ejemplo 784 (53 mg, 0,06 mmol, 1 eq) y trietilamina (10 ml, 0,1 mmol) en THF (1 ml) se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (5 mg, 0,01 mmol, 0,12 eq), yoduro de cobre (I) (0,7 mg, 3,84 μmol) y trimetilsilil-acetileno (36 μl, 0,26 mmol, 4 eq) y la mezcla se calentó a 60°C durante aproximadamente 16 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se evaporó diez veces y se preparó una HPLC preparativa (H₂O-TFA / acetonitrilo; elución en gradiente) para proporcionar el producto deseado.
- LC/MS (C₄₇H₄₇N₅O₆) 778 [M+H]⁺; RT 1,24 (Método B)
- 25 Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula empírica C₄₇H₄₇N₅O₆
[M + H]⁺ calculado: 778,3599
[M + H]⁺ medido: 778,3635
- 30 **Ejemplo 565:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2,3-diclorofenilo
- Ejemplo 566:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de naftalen-1-ilo
- Ejemplo 567:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-indol-7-ilo
- 35 **Ejemplo 568:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-metil-1H-indol-7-ilo
- Ejemplo 569:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-indol-4-ilo
- 40 **Ejemplo 570:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-metil-1H-indol-4-ilo
- Ejemplo 571:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo
- Ejemplo 572:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo

Ejemplo 573: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 3,4-diclorofenilo

Paso A: cloruro de 6-(4-{[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil}-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin)-4-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonilo

- 5 A una solución del compuesto de la Preparación 6ba (450 mg, 0,47 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,36 mmol) en diclorometano (45 ml), enfriada a 0°C, se añadió trifosgeno. (139 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl acuoso 1M. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró a vacío para proporcionar un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional y suponiendo una transformación cuantitativa.

- 10 LC/MS (C₄₆H₄₈Cl₂N₅O₆) 786 [M + H]⁺; RT 1,33 (Método B)

Paso B: 6-(4-{[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil}-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin)-4-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 3,4-diclorofenilo

- 15 A una solución del compuesto del Paso A (41 mg, 0,05 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió carbonato de potasio (72 mg, 0,52 mmol), DMAP (0,052 mmol) y 3,4-diclorofenol (0,52 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante aproximadamente 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (CombiFlash Rf, 4 g de cartucho de sílice RediSep™; diclorometano a 5% de metanol en diclorometano) produjo el producto deseado.

LC/MS (C₅₂H₅₁Cl₂N₅O₆) 912 [M + H]⁺; RT 1,48 (Método B)

- 20 *Paso C: 6-(4-{[4-(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin)-4-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 3,4-diclorofenilo*

- 25 A una solución del compuesto del Paso A en diclorometano (5 ml), enfriada a 0°C, se añadió gota a gota tricloruro de boro (1M en diclorometano; 5 eq.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante aproximadamente 16 h. La reacción se detuvo por la adición de agua (10 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (CombiFlash Rf, 4 g de cartucho de sílice RediSep™; diclorometano a 5% de metanol en diclorometano) produjo el producto deseado.

LC/MS (C₄₅H₄₅Cl₂N₅O₆) 822 [M + H]⁺; RT 1,28 (Método B)

- 30 Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula empírica C₄₅H₄₅Cl₂N₅O₆
[M + H]⁺ calculado: 822,2820
[M + H]⁺ medido: 822,2832

Ejemplo 574: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin)-4-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de naftalen-2-ilo

- 35 El procedimiento es como en el Ejemplo 573, reemplazando el 3,4-diclorofenol del Paso B por naftalen-2-ol.

LC/MS (C₄₉H₄₉N₅O₆) 804 [M + H]⁺; RT 1,24 (Método B)

- 40 Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula empírica C₄₉H₄₉N₅O₆
[M + H]⁺ calculado: 804,3756
[M + H]⁺ medido: 804,3767

Ejemplo 575: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin)-4-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 1H-indol-6-ilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 573, reemplazando el 3,4-diclorofenol del Paso B por 3H-indol-6-ol.

LC/MS (C₄₇H₄₈N₆O₆) 793 [M + H]⁺; RT 1,15 (Método B)

- 45 Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula empírica C₄₇H₄₈N₆O₆
[M + H]⁺ calculado: 793,3708

[M + H]⁺ medido: 793,3690

Ejemplo 576: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-metil-1H-indol-6-ilo

5 **Ejemplo 577:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 1H-Indol-5-ilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 573, reemplazando el 3,4-diclorofenol del Paso B por 1H-indol-5-ol.

LC/MS (C₄₇H₄₈N₆O₆) 793 [M + H]⁺; RT 1,13 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₄₈N₆O₆

10 [M + 2H]²⁺ calculado: 397,1890
[M + 2H]²⁺ medido: 397,1879

Ejemplo 578: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-metil-1H-indol-5-ilo

15 **Ejemplo 579:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 1H-pirrol-2-il-3-b)piridin-5-ol

El procedimiento es como en el Ejemplo 573, reemplazando el 3,4-diclorofenol del Paso B por 1H-pirrol-2-il-3-b)piridin-5-ol.

LC/MS (C₄₆H₄₇N₇O₆) 794 [M + H]⁺; RT 1,07 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

20 Fórmula empírica C₄₆H₄₇N₇O₆

[M + 2H]²⁺ calculado: 397,6867
[M + 2H]²⁺ medido: 397,6880

Ejemplo 580: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-metil-1H-pirrol-2-il-3-b)piridin-5-ilo

25 **Ejemplo 581:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-pirrol-2-il-3-b)piridin-4-ilo

Ejemplo 582: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-pirrol-2-il-3-b)piridin-5-ilo

30 **Ejemplo 583:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-(metilsulfanil)fenilo

Ejemplo 584: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-(metilsulfanil)fenilo

Ejemplo 585: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-(metilsulfanil)fenilo

35 **Ejemplo 586:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-(dimetilcarbamoil)fenilo

Ejemplo 587: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-(dimetilcarbamoil)fenilo

40 **Ejemplo 588:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-(dimetilcarbamoil)fenilo

Ejemplo 589: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-metilfenilo

Ejemplo 590: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-metilfenilo

Ejemplo 591: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-metilfenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 785, reemplazando el producto de la Preparación 6cb por el producto de la Preparación 6ca.

5 LC/MS ($C_{46}H_{49}N_5O_5$) 752 [M + H]⁺; RT 1,34 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica $C_{46}H_{49}N_5O_5$

[M + H]⁺ calculado: 752,3806

[M + H]⁺ medido: 752,3836

10 **Ejemplo 592:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-clorofenilo

Ejemplo 593: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-clorofenilo

15 **Ejemplo 594:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-clorofenilo

Ejemplo 595: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-hidroxifenilo

Ejemplo 596: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-hidroxifenilo

20 **Ejemplo 597:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-hidroxifenilo

Ejemplo 598: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-metoxifenilo

25 **Ejemplo 599:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-metoxifenilo

Ejemplo 600: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-2(1H)-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-metoxifenilo

Ejemplo 601: 6-[1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-(metilamino)fenilo

30 **Ejemplo 602:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-(metilamino)fenilo

Ejemplo 603: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-(metilamino)fenilo

35 **Ejemplo 604:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-(dimetilamino)fenilo

Ejemplo 605: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-(dimetilamino)fenilo

Ejemplo 606: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-(dimetilamino)fenilo

40 **Ejemplo 607:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-(acetilamino)fenilo

Ejemplo 608: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-(acetilamino)fenilo

- Ejemplo 609:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-(acetilamino)fenilo
- Ejemplo 610:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-(trifluorometil)fenilo
- 5 **Ejemplo 611:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-(trifluorometil)fenilo
- Ejemplo 612:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluorometil)fenilo
- 10 **Ejemplo 613:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-cianofenilo
- Ejemplo 614:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-cianofenilo
- Ejemplo 615:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-cianofenilo
- 15 **Ejemplo 616:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-etinilfenilo
- Ejemplo 617:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-etinilfenilo
- Ejemplo 618:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-etinilfenilo
- 20 **Ejemplo 619:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2,3-diclorofenilo
- Ejemplo 620:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de naftalen-1-ilo
- 25 **Ejemplo 621:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-Indol-7-ilo
- Ejemplo 622:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-metil-1H-indol-7-ilo
- Ejemplo 623:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-Indol-4-ilo
- 30 **Ejemplo 624:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-metil-1H-indol-4-ilo
- Ejemplo 625:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo
- 35 **Ejemplo 626:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo
- Ejemplo 627:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3,4-diclorofenilo
- Ejemplo 628:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de naftalen-2-ilo
- 40 **Ejemplo 629:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 1H-indol-6-ilo

Paso A: cloruro de 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonilo y 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-

1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de triclorometilo

- 5 A una solución del producto de la Preparación 6ca (200 mg, 0,32 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,97 mmol) en diclorometano (10 ml), enfriada a 0°C, se añadió trifosgeno (96 mg, 0,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 1 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl acuoso 1M. El extracto orgánico se secó con sulfato de magnesio, se filtró y concentró a vacío para proporcionar los productos deseados como una mezcla.

LC/MS (C₃₉H₄₂ClN₅O₄) 680 [M + H]⁺; RT 1,27 y (C₄₀H₄₂Cl₃N₅O₅) 778 [M + H]⁺; RT 1,36 (Método B)

Paso B: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 1H-indol-6-ilo

- 10 A una solución del material del Paso A (50 mg, 0,06 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió carbonato de potasio (44 mg, 0,32 mmol), seguido de 1H-indol-6-ol (1,5 eq) y la mezcla se calentó a 60°C durante aprox. 16 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó sucesivamente con hidróxido sódico acuoso 1M y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. La cromatografía flash en columna de purificación (CombiFlash Rf, 4 g de cartucho de sílice RediSep™; diclorometano a metanol al 10% en diclorometano) produjo el producto deseado.

LC/MS (C₄₇H₄₈N₆O₅) 777 [M + H]⁺; RT 1,26 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₄₈N₆O₅

[M + H]⁺ calculado: 777,3759

- 20 [M + H]⁺ medido: 777,3795

Ejemplo 630: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-metil-1H-indol-6-ilo

Ejemplo 631: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 1H-indol-5-ilo

- 25 El procedimiento es como en el Ejemplo 629, reemplazando el 1H-indol-6-ol del Paso B por 1H-indol-5-ol y purificando por HPLC preparativa (H₂O-TFA/acetronitrilo; elución en gradiente).

LC/MS (C₄₇H₄₈N₆O₅) 777 [M+H]⁺; RT 1,28 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₄₈N₆O₅

[M + H]⁺ calculado: 777,3759

- 30 [M + H]⁺ medido: 777,3742

Ejemplo 632: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-metil-1H-indol-5-ilo

Ejemplo 633: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilo

- 35 El procedimiento es como en el Ejemplo 629, reemplazando el 1H-indol-6-ol en el Paso B por 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ol.

LC/MS (C₄₆H₄₇N₇O₅) 778 [M + H]⁺; RT 1,18 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₆H₄₇N₇O₅

[M + 2H]²⁺ calculado: 389,6892

- 40 [M + 2H]²⁺ medido: 389,6874

Ejemplo 634: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilo

- 45 El procedimiento es como en el Ejemplo 629, reemplazando el 1H-indol-6-ol en el Paso B por 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ol y purificando por HPLC preparativa (H₂O-TFA / acetronitrilo; elución en gradiente).

LC/MS (C₄₇H₄₉N₇O₅) 792 [M + H]⁺; RT 1,25 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₄₉N₇O₅

[M + 2H]²⁺ calculado: 396,6970

[M + 2H]²⁺ medido: 396,6978

5

Ejemplo 635: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo

Ejemplo 636: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilo

10 El procedimiento es como en el Ejemplo 786, reemplazando el 4-hidroxibenzonitrilo del Paso B por 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ol.

LC/MS (C₄₂H₄₀N₆O₄) 693 [M + H]⁺; RT 1,34 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₂H₄₀N₆O₄

[M + 2H]²⁺ calculado: 347,1628

[M + 2H]²⁺ medido: 347,1639

15

Ejemplo 637: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-(metilsulfanil)fenilo

20 **Ejemplo 638:** 6-[1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-(metilsulfanil)fenilo

Ejemplo 639: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-(metilsulfanil)fenilo

Ejemplo 640: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-(dimetilcarbamoil)fenilo

25 **Ejemplo 641:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-(dimetilcarbamoil)fenilo

Ejemplo 642: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-(dimetilcarbamoil)fenilo

30 **Ejemplo 643:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-metilfenilo

Ejemplo 644: 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-metilfenilo

Ejemplo 645: 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-metilfenilo

35 **Ejemplo 646:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-clorofenilo

Ejemplo 647: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-clorofenilo

40 **Ejemplo 648:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-clorofenilo

Ejemplo 649: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-hidroxifenilo

Ejemplo 650: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-7-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-hidroxifenilo

- Ejemplo 673:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2,3-diclorofenilo
- Ejemplo 674:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1(H)-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de naftalen-1-ilo
- 5 **Ejemplo 675:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-Indol-7-ilo
- Ejemplo 676:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-metil-1H-indol-7-ilo
- 10 **Ejemplo 677:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-indol-4-ilo
- Ejemplo 678:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-metil-1H-indol-4-ilo
- Ejemplo 679:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo
- 15 **Ejemplo 680:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo
- Ejemplo 681:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3,4-diclorofenilo
- 20 **Ejemplo 682:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de naftalen-2-ilo
- Ejemplo 683:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-indol-6-ilo
- Ejemplo 684:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-metil-1H-indol-6-ilo
- 25 **Ejemplo 685:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-indol-5-ilo
- Ejemplo 686:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-indol-5-ilo
- 30 **Ejemplo 687:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo
- Ejemplo 688:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo
- Ejemplo 689:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo
- 35 **Ejemplo 690:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo
- Ejemplo 691:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-(metilsulfanil)fenilo
- 40 **Ejemplo 692:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-(metilsulfanil)fenilo
- Ejemplo 693:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-(metilsulfanil)fenilo
- Ejemplo 694:** 6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-(dimetilcarbamoil)fenilo

- Ejemplo 695:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-(dimetilcarbamoil)fenilo
- Ejemplo 696:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-(dimetilcarbamoil)fenilo
- 5 **Ejemplo 697:** 7-[(3S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 698:** 5-[7-[(3S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenitacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 **Ejemplo 699:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 700:** 5-[7-[(3S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 701:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 15 **Ejemplo 702:** N,N-dibutil-5-[7-[(3S)-3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 703:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- 20 **Ejemplo 704:** N-(4-hidroxifenil)-5-[7-[(3S)-3-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenitacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 705:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 706:** 5-[7-[(3S)-3-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 25 **Ejemplo 707:** 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de fenilo
- Ejemplo 708:** N,N-dibutil-5-[7-[(3S)-3-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-(fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 30 **Ejemplo 709:** Ácido 3-(6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonilo)benzoico

Paso A: Cloruro de 6-(4-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonilo

- 35 A una solución del producto de la Preparación 6ba (450 mg, 0,47 mmol, 1 eq) en diclorometano (45 ml), enfriada a 0°C, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,36 mmol, 5 eq) y trifosgeno (139 mg, 0,47 mmol, 0,99 eq) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl acuoso 1M. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para proporcionar un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional y suponiendo una transformación cuantitativa.

LC/MS (C₄₆H₄₈ClN₅O₅) 786 [M + H]⁺; RT 1,33 (Método B)

- 40 *Paso B: 6-(4-[[4-(benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 3-[(benciloxi)carbonil]fenilo*

A una solución de producto obtenido del Paso A (41 mg, 0,05 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió carbonato potásico (71,87 mg, 0,52 mmol), DMAP (0,052 mmol) y 3-hidroxibenzoato de bencilo (0,52 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 16 h.

La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (4 g de sílice; diclorometano a MeOH al 5% / diclorometano) produjo el producto deseado.

LC/MS ($\text{C}_{60}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_8$) sin ionización; RT 1,46 (Método B)

- 5 **Paso C:** Ácido 3-(6-{4-[4-hidroxifenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)oxi)benzoico

A una solución del producto obtenido en el Paso B (42 mg, 0,04 mmol, 1 eq) en etanol (8 ml) se le añadió Pd/C 10% (50 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante aprox. 4 h. La reacción se filtró a través de celite, eluyendo posteriormente con metanol y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (4 g de sílice; diclorometano a metanol al 5% / diclorometano) produjo el producto deseado en forma de un sólido.

10

LC/MS ($\text{C}_{46}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_8$) 798 [M + H]⁺; RT 1,07 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica $\text{C}_{46}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_8$

[M + H]⁺ calculado: 798,3497

15

[M + H]⁺ medido: 798,3438

Ejemplo 710: Ácido 3-(2-[6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico

Ejemplo 711: Ácido 3-([6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)oxi)benzoico

20

Ejemplo 712: Ácido 3-(2-[6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico

Ejemplo 713: Ácido 3-([6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)oxi)benzoico

25

Ejemplo 714: Ácido 3-(2-[6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico

Ejemplo 715: Ácido 3-(6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)oxi)benzoico

El procedimiento es como en el Ejemplo 709, reemplazando el producto de la Preparación 6bb por el producto de la Preparación 6bf en el Paso A.

30

LC/MS ($\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7$) 711 [M-H]⁻; RT 1,27 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7$

[M + 2H]²⁺ calculado: 713,2970

[M + 2H]²⁺ medido: 713,2962

35

Ejemplo 716: Ácido 3-(2-[6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico

Ejemplo 717: Ácido 3-([6-[1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)oxi)benzoico

40

Ejemplo 718: Ácido 3-(2-[6-(1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico

Ejemplo 719: Ácido 3-([6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)oxi)benzoico

Ejemplo 720: Ácido 3-(2-[6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico

Ejemplo 721: Ácido 4-(6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboniloxi)benzoico

El procedimiento es como en el Ejemplo 709, reemplazando el 3-hidroxibenzoato de bencilo del Paso B por 4-hidroxibenzoato de bencilo.

5 LC/MS (C₄₆H₄₇N₅O₈) 798 [M + H]⁺; RT 1,07 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₆H₄₇N₅O₈

[M + H]⁺ calculado: 798,3497

[M + H]⁺ medido: 798,3475

10 **Ejemplo 722:** Ácido 4-(2-[6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico

Ejemplo 723: Ácido 4-({6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)oxi)benzoico

15 **Ejemplo 724:** Ácido 4-(2-[6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico

Ejemplo 725: Ácido 4-({6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)oxi)benzoico

Ejemplo 726: Ácido 4-(2-[6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico

20 **Ejemplo 727:** Ácido 4-({6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)oxi)benzoico

Ejemplo 728: Ácido 4-(2-[6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico

25 **Ejemplo 729:** Ácido 4-({6-[1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)oxi)benzoico

Ejemplo 730: Ácido 4-(2-[6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico

Ejemplo 731: Ácido 4-({6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)oxi)benzoico

30 **Ejemplo 732:** Ácido 4-(2-[6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico

Ejemplo 733: Ácido 3-(6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboniloxi)benzoico

35 El procedimiento es como en el Ejemplo 709, reemplazando el producto de la Preparación 6ba por el producto de la Preparación 6bf en el Paso A.

LC/MS (C₄₇H₅₀N₆O₇) 811 [M + H]⁺; RT 2,16 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₅₀N₆O₇

[M + 2H]²⁺ calculado: 406,1943

40 [M + 2H]²⁺ medido: 406,1944

Ejemplo 734: Ácido 3-(2-[6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico

Ejemplo 735: Ácido 3-(6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboniloxi)benzoico

El procedimiento es como en el Ejemplo 709, reemplazando el producto de la Preparación 6ba por el producto de la Preparación 6ce en el Paso A.

LC/MS (C₄₇H₅₀N₆O₆) 795 [M + H]⁺; RT 1,4 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI⁺):

- 5 Fórmula empírica C₄₇H₅₀N₆O₆
 [M + 2H]²⁺ calculado: 398,1969
 [M + 2H]²⁺ medido: 398,1985

Ejemplo 736: Ácido 3-{2-[6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoico

- 10 **Ejemplo 737:** Ácido 3-[(6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}oxi]benzoico

Ejemplo 738: Ácido 3-(2-[6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico

- 15 **Ejemplo 739:** Ácido 4-[(6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}oxi]benzoico

Ejemplo 740: Ácido 4-{2-[6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoico

Ejemplo 741: Ácido 4-[(6-[1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}oxi]benzoico

- 20 **Ejemplo 742:** Ácido 4-{2-[6-[1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoico

Ejemplo 743: Ácido 4-[(6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}oxi]benzoico

- 25 **Ejemplo 744:** Ácido 4-(2-[6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico

Ejemplo 745: 5-(2-acetil-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 746: 5-(2-acetil-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

- 30 **Ejemplo 747:** N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(2-metil-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 748: 5-(2-acetil-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

- 35 **Ejemplo 749:** 5-(2-acetil-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 750: N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(2-metil-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 751: 5-(2-acetil-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

- 40 **Ejemplo 752:** 5-(2-acetil-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 753: N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(2-metil-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

- Ejemplo 754:** 5-(2-acetil-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-N,N-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 755:** 5-(2-acetil-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-N,N-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 5 **Ejemplo 756:** 1,2-dimetil-5-(2-metil-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N,N-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 757:** 5-(2-acetil-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- 10 **Ejemplo 758:** 5-(2-acetil-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 759:** 1,2-dimetil-5-(2-metil-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 760:** 5-(2-acetil-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-N-fenil-N-(piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 15 **Ejemplo 761:** 5-(2-acetil-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-N-fenil-N-(piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- Ejemplo 762:** 1,2-dimetil-5-(2-metil-7-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-fenil-N-(piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida
- 20 **Ejemplo 763:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-metilfenilo
- Ejemplo 764:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-metilfenilo
- Ejemplo 765:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(piridin-4-il)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-metilfenilo
- 25 **Ejemplo 766:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(piridin-4-il)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-metilfenilo
- Ejemplo 767:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il]carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-metilfenilo
- 30 **Ejemplo 768:** 6-{1-[(4-hidroxifenil)(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il]carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-metilfenilo
- Ejemplo 769:** 6-(1,5-dimetil-4-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)[4-(fosfonooxi)fenil]carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-metilfenilo
- Ejemplo 770:** 6-(1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)[4-(fosfonooxi)fenil]carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-metilfenilo
- 35 **Ejemplo 771:** 6-(1,5-dimetil-4-[[4-(fosfonooxi)fenil](piridin-4-il)carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-metilfenilo
- Ejemplo 772:** 7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-6-(1-[[4-(fosfonooxi)fenil](piridin-4-il)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-metilfenilo
- 40 **Ejemplo 773:** 6-(1,5-dimetil-4-[(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il][4-(fosfonooxi)fenil]carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-metilfenilo
- Ejemplo 774:** 6-(1-[(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il][4-(fosfonooxi)fenil]carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)-7-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-metilfenilo

Ejemplo 775: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 2-[2-(dimetilcarbamoil)etil]fenilo

5 El procedimiento es como en el Ejemplo 709, reemplazando el producto de la Preparación 6ba en el Paso A por el producto de la Preparación 6bb y reemplazando el 3-hidroxibenzoato de bencilo del Paso B por 3-(2-hidroxifenil)-N,N-dimetilpropanoamida.

LC/MS (C₄₆H₄₉N₅O₆) 768 [M + H]⁺; RT 2,51 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₆H₄₉N₅O₆

10 [M + 2H]²⁺ calculado: 384,6914

[M + 2H]²⁺ medido: 384,6929

Ejemplo 776: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 3-[2-(dimetilcarbamoil)etil]fenilo

15 El procedimiento es como en el Ejemplo 709, reemplazando el producto de la Preparación 6ba en el Paso A por el producto de la Preparación 6bb y reemplazando el 3-hidroxibenzoato de bencilo del Paso B por 3-(3-hidroxifenil)-N,N-dimetilpropanoamida.

LC/MS (C₄₆H₄₉N₅O₆) 768 [M + H]⁺; RT 2,50 (Método A)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₆H₄₉N₅O₆

20 [M + 2H]²⁺ calculado: 384,6914

[M + 2H]²⁺ medido: 384,6913

Ejemplo 777: 5-{7-[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Paso A: N-[4-(benciloxi)fenil]-5-{7-[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

25 Una solución del compuesto de la Preparación 6be (50 mg, 0,05 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (48 µl, 0,27 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió a 0°C. Se le añadió cloruro de fenilacetilo (8 µl, 0,06 mmol) y luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con hidróxido de sodio acuoso 1M y luego con salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (CombiFlash Rf, 4 g de cartucho de sílice RediSep™; diclorometano a metanol al 10% en diclorometano) produjo el producto deseado.

30

LC/MS (C₅₁H₅₃N₅O₄) 800 [M + H]⁺; RT 1,26 (Método B)

Paso B: 5-{7-[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

35 A una solución del material del Paso A (30 mg, 0,04 mmol) en etanol (5 ml) se añadió Pd/C 10% (cantidad catalítica) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 16 h. La mezcla se filtró a través de celite, eluyendo posteriormente con metanol y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash en columna (CombiFlash Rf, 4 g de cartucho de sílice RediSep™; diclorometano al 7% de metanol en diclorometano) produjo el producto deseado.

LC/MS (C₄₄H₄₇N₅O₄) 710 [M + H]⁺; RT 1,07 (Método B)

40 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₆H₄₉N₅O₆

[M + H]⁺ calculado: 710,3701

[M + H]⁺ medido: 710,3702

45 **Ejemplo 778:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-{7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el compuesto de la Preparación 6bf.

LC/MS (C₄₇H₅₂N₆O₄) 765 [M + H]⁺; RT 1,08 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₅₂N₆O₄

[M + H]⁺ calculado: 765,4123

5 [M + H]⁺ medido: 765,4141

Ejemplo 779: N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-{7-[(3S)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el producto de la Preparación 6bc.

10 LC/MS (C₄₇H₅₁N₅O₅) 766 [M + H]⁺; RT 1,08 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₅₁N₅O₅

[M + H]⁺ calculado: 766,3963

[M + H]⁺ medido: 766,3982

15 **Ejemplo 780:** N-etil-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el producto de la Preparación 6f.

LC/MS (C₄₇H₅₁N₅O₅) 766 [M + H]⁺; RT 1,15 (Método B)

20 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₇H₅₁N₅O₅

[M + H]⁺ calculado: 766,3963

[M + H]⁺ medido: 766,3967

25 **Ejemplo 781:** N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-{7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-propil-1H-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el producto de la Preparación 6be en el Paso A por el producto de la Preparación 6g.

LC/MS (C₄₈H₅₃N₅O₅) 780 [M + H]⁺; RT 1,19 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

30 Fórmula empírica C₄₈H₅₃N₅O₅

[M + H]⁺ calculado: 780,4119

[M + H]⁺ medido: 780,4101

Ejemplo 782: 5-{7-[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

35 LC/MS (C₃₈H₄₀F₃N₅O₄) 688 [M + H]⁺; RT 1,07 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₃₈H₄₀F₃N₅O₄

[M + H]⁺ calculado: 688,3105

[M + H]⁺ medido: 688,3094

40 **Ejemplo 783:** N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-{7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

LC/MS (C₄₁H₄₅N₅O₄F₃) 743 [M + H]⁺; RT 1,09 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

45 Fórmula empírica C₄₁H₄₅N₅O₄F₃

[M + 2H]²⁺ calculado: 372,1800

[M + 2H]²⁺ medido: 372,1801

Ejemplo 784: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-morfolin-4-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-bromofenilo

Paso A: 6-{4-[(4-benciloxi)fenil](metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-bromofenilo

5 A una solución del compuesto de la Preparación 6ba (108 mg, 0,11 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,57 mmol) en diclorometano (15 ml), enfriada a 0°C, se añadió trifosgeno (34 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl acuoso 1M. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró a vacío para proporcionar un sólido amarillo. A una solución de este sólido en acetonitrilo (10 ml) se añadió carbonato de potasio (152 mg, 1,1 mmol), DMAP (13 mg, 0,11 mmol) y 4-bromofenol (98 mg, 0,57 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante aprox. 16 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (CombiFlash Rf, 4 g de cartucho de sílice RediSep™; diclorometano a 5% de metanol en diclorometano) produjo el producto deseado (79 mg, 0,09 mmol).

15 LC/MS (C₅₂H₅₂BrN₅O₆) 922 [M + H]⁺; RT 1,50 (Método B)

Paso B: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-bromofenilo

20 El producto del Paso A se disolvió en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se le añadió tricloruro de boro (5 eq.) gota a gota. Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se adsorbió en Isolute y se purificó por cromatografía (CombiFlash Rf, 12 g de cartucho de sílice RediSep™) eluyendo en un gradiente de diclorometano a 5% de metanol en diclorometano para proporcionar el producto deseado.

LC/MS (C₄₅H₄₆BrN₅O₆) 832 [M + H]⁺; RT 1,24 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

25 Fórmula empírica C₄₅H₄₆BrN₅O₆
[M + 2H]²⁺ calculado: 416,6388
[M + 2H]²⁺ medido: 416,6374

Ejemplo 785: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-metilfenilo

30 A una solución del producto de la Preparación 6cb (50 mg, 0,09 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (38 µl, 0,19 mmol) en diclorometano (5 ml), enfriada a 0°C, se añadió cloroforniato de 4-metilfenilo (15 µl, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó sucesivamente con hidróxido de sodio acuoso 1M y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (CombiFlash Rf, 12 g de cartucho de sílice RediSep™; diclorometano al 5% de metanol en diclorometano) produjo el producto deseado.

35 LC/MS (C₄₂H₄₂N₄O₄) 667 [M + H]⁺; RT 1,50 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₂H₄₂N₄O₄
[M + H]⁺ calculado: 667,3279
[M + H]⁺ medido: 667,3287

40 **Ejemplo 786:** 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-cianofenilo

Paso A: cloruro de 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonilo

45 A una solución del producto de la Preparación 6cb (300 mg, 0,56 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,29 ml, 1,69 mmol) en diclorometano (10 ml), enfriada a 0°C, se añadió trifosgeno (167 mg, 0,56 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con HCl acuoso 1M y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío proporcionó un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional y suponiendo una transformación cuantitativa.

LC/MS (C₃₅H₃₅CIN₄O₃) 595 [M + H]⁺; RT 1,41 (Método B)

Paso B: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-cianofenilo

- 5 A una solución del cloruro de carbamoilo del Paso A (50 mg, 0,072 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió carbonato de potasio (50 mg, 0,36 mmol) y 4-hidroxibenzonitrilo (10 mg, 0,086 mmol). Después de calentar a 60°C durante aprox. 16 h, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con hidróxido de sodio acuoso 1M y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado.

LC/MS (C₄₂H₃₉N₅O₄) 678 [M + H]⁺; RT 1,41 (Método B)

- 10 Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula empírica C₄₂H₃₉N₅O₄
[M + H]⁺ calculado: 678,3075
[M + H]⁺ medido: 678,3086

Ejemplo 787: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 3-[2-(dimetilcarbamoil)etil]fenilo

- 15 El procedimiento es como en el Ejemplo 786, reemplazando el 4-hidroxibenzonitrilo en el Paso B por 3-(3-hidroxifenil)-N,N-dimetilpropanoamida.

LC/MS (C₄₆H₄₉N₅O₅) 752 [M + H]⁺; RT 1,39 (Método B)

- 20 Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula empírica C₄₆H₄₉N₅O₅
[M + 2H]²⁺ calculado: 376,6940
[M + 2H]²⁺ medido: 376,6930

Ejemplo 788: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 4-[2-(dimetilcarbamoil)etil]fenilo

- 25 El procedimiento es como en el Ejemplo 786, reemplazando el 4-hidroxibenzonitrilo en el Paso B por 3-(4-hidroxifenil)-N,N-dimetilpropanoamida.

LC/MS (C₄₆H₄₉N₅O₅) 752 [M + H]⁺; RT 1,38 (Método B)

- 30 Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula empírica C₄₆H₄₉N₅O₅
[M + 2H]²⁺ calculado: 376,6940
[M + 2H]²⁺ medido: 376,6926

Ejemplo 789: 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de 1H-Indol-5-ilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 786, reemplazando el 4-hidroxibenzonitrilo en el Paso B por 1H-indol-5-ol.

LC/MS (C₄₃H₄₁N₅O₄) 692 [M + H]⁺; RT 1,41 (Método B)

- 35 Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula empírica C₄₃H₄₁N₅O₄
[M + H]⁺ calculado: 692,3231
[M + H]⁺ medido: 692,3210

- 40 **Ejemplo 790:** 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de ciclohexilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en la paso A por el compuesto de la Preparación 6bb y reemplazando el cloruro de fenilacetilo por cloroforniato de ciclohexilo.

LC/MS (C₄₁H₄₆N₄O₅) 675 [M + H]⁺; RT 1,45 (Método B)

- 45 Masa de alta resolución (ESI+):
Fórmula empírica C₄₁H₄₆N₄O₅
[M + H]⁺ calculado: 675,3541

[M + H]⁺ medido: 675,3548

Ejemplo 791: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de ciclohexilo

5 El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el compuesto de la Preparación 6ba y reemplazando el cloruro de fenilacetilo por cloroforniato de ciclohexilo.

LC/MS (C₄₅H₅₃N₅O₆) sin ionización; RT 1,28 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₅H₅₃N₅O₆

[M + H]⁺ calculado: 760,4069

10 [M + H]⁺ medido: 760,4078

Ejemplo 792: N-ciclohexil-6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el compuesto de la Preparación 6bb y reemplazando el cloruro de fenilacetilo por isocianato de ciclohexilo.

15 LC/MS (C₄₁H₄₇N₅O₄) 674 [M + H]⁺; RT 1,34 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₁H₄₇N₅O₄

[M + H]⁺ calculado: 674,3701

[M + H]⁺ medido: 674,3696

20 **Ejemplo 793:** N-ciclohexil-6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin)-4-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el compuesto de la Preparación 6ba y reemplazando el cloruro de fenilacetilo por isocianato de ciclohexilo.

LC/MS (C₄₅H₅₄N₆O₅) sin ionización; RT 1,18 (Método B)

25 Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₅H₅₄N₆O₅

[M + H]⁺ calculado: 759,4228

[M + H]⁺ medido: 759,4192

30 **Ejemplo 794:** 5-[2-(2-ciclohexilacetil)-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el compuesto de la Preparación 6ba y reemplazando el cloruro de fenilacetilo por cloruro de 2-ciclohexilacetilo.

LC/MS (C₄₆H₅₅N₅O₅) sin ionización; RT 1,24 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

35 Fórmula empírica C₄₆H₅₅N₅O₅

[M + H]⁺ calculado: 758,4276

[M + H]⁺ medido: 758,4247

Ejemplo 795: 5-[2-(2-ciclohexilacetil)-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

40 El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el compuesto de la Preparación 6bb y reemplazando el cloruro de fenilacetilo por cloruro de 2-ciclohexilacetilo.

LC/MS (C₄₂H₄₈N₄O₄) 673 [M + H]⁺; RT 1,24 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₂H₄₈N₄O₄

45 [M + H]⁺ calculado: 673,3748

[M + H]⁺ medido: 673,3741

Ejemplo 796: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de ciclopentilo

5 El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el compuesto de la Preparación 6ba y reemplazando el cloruro de fenilacetilo por cloroformiato de ciclopentilo.

LC/MS (C₄₄H₅₁N₅O₆) 746 [M + H]⁺; RT 1,24 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₄H₅₁N₅O₆

[M + H]⁺ calculado: 746,3912

10 [M + H]⁺ medido: 746,3891

Ejemplo 797: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexilo

15 El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el compuesto de la Preparación 6ba y reemplazando el cloruro de fenilacetilo por cloroformiato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexilo.

LC/MS (C₄₉H₆₁N₅O₆) 816 [M + H]⁺; RT 1,47 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₉H₆₁N₅O₆

[M + H]⁺ calculado: 816,4695

20 [M + H]⁺ medido: 816,4717

Ejemplo 798: 5-{2-[2-(adamantan-1-il)acetil]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoli-6-il}-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

25 El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el compuesto de la Preparación 6ba y reemplazando el cloruro de fenilacetilo por cloruro de 2-(adamantan-1-il)acetilo.

LC/MS (C₅₀H₅₉N₅O₅) 810 [M + H]⁺; RT 1,32 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₅₀H₅₉N₅O₅

[M + H]⁺ calculado: 810,4589

30 [M + H]⁺ medido: 810,4586

Ejemplo 799: N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(piperidin-1-il)acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

Paso A: N-[4-(benciloxi)fenil]-N,1,2-trimetil-5-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(piperidin-1-il)acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

35 A una solución del compuesto de la Preparación 6bb (50 mg, 0,08 mmol) en DMF (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (30 mg, 0,08 mmol), N,N-diisopropiletilamina (41 µl, 0,23 mmol, 3 eq) y ácido 2-(piperidin-1-il)acético (13 mg, 0,09 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aprox. 16 h. La reacción se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (CombiFlash Rf, 4 g de cartucho de sílice RediSep™; diclorometano a metanol al 10% en diclorometano) produjo el producto deseado.

LC/MS (C₄₈H₅₃N₅O₄) sin ionización; RT 1,29 (Método B)

Paso B: N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(piperidin-1-il)acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

45 A una solución del producto del Paso A (30 mg, 0,04 mmol) en etanol (5 ml) se añadió Pd/C 10% (cantidad catalítica) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 16 h. La mezcla se filtró a través de celite, se

eluyó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (H₂O-TFA / acetonitrilo; elución en gradiente) proporcionó el producto deseado.

LC/MS (C₄₁H₄₇N₅O₄) 674 [M + H]⁺; RT 1,09 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 5 Fórmula empírica C₄₁H₄₇N₅O₄
 [M + 2H]²⁺ calculado: 337,6887
 [M + 2H]²⁺ medido: 337,6887

Ejemplo 800: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de (1R,4R)-4-[(terc-butoxi)carbonil]amino}ciclohexilo

- 10 *Paso A: cloroformiato de (1R,4R)-4-[(terc-butoxi)carbonil]amino}ciclohexilo*

Se disolvió trifosgeno (69 mg, 0,23 mmol) en diclorometano (3 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de N-(4-hidroxiciclohexil)carbamoato de terc-butilo (100 mg, 0,46 mmol) y trietilamina (0,06 ml, 0,46 mmol, 2 eq) en diclorometano (1 ml) gota a gota. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío, se volvió a disolver/suspender en diclorometano y se filtró. El filtrado (2 ml) se usó directamente en la siguiente etapa, asumiendo una transformación cuantitativa.

15

Etapa B: 6-{4-[(4-benciloxi)(fenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de (1R,4R)-4-[(terc-butoxi)carbonil]amino}ciclohexilo

Una solución del producto de la Preparación 6bb (50 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (3 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió trietilamina (54 µl, 0,39 mmol) y la solución del producto del Paso A (0,49 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano y luego se lavó secuencialmente con hidróxido de sodio acuoso 1M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (CombiFlash Rf, 4 g de cartucho de sílice RediSep™; diclorometano a metanol al 3% en diclorometano) produjo el producto deseado.

20

LC/MS (C₅₃H₆₁N₅O₇) 780 [M-Boc + H]⁺; RT 1,60 (Método B)

- 25 *Paso C: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de (1R,4R)-4-[(terc-butoxi)carbonil]amino}ciclohexilo*

A una solución del producto del Paso B (96 mg, 0,11 mmol) en etanol (5 ml) se añadió Pd/C 10% (cantidad catalítica) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante aprox. 16 h. La mezcla se filtró a través de celite, se eluyó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash en columna (CombiFlash Rf, 4 g de cartucho de sílice RediSep™; diclorometano a 5% de metanol en diclorometano) produjo el producto deseado.

30

LC/MS (C₄₆H₅₅N₅O₇) 790 [M + H]⁺; RT 1,43 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 35 Fórmula empírica C₄₆H₅₅N₅O₇
 [M + H]⁺ calculado: 790,4174
 [M + H]⁺ medido: 790,4166

Ejemplo 801: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de (1R,4R)-4-aminociclohexilo, clorhidrato

El producto del Ejemplo 800 (48 mg, 0,06 mmol) se disolvió en HCl 4M en 1,4-dioxano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. La reacción se concentró al vacío para obtener un sólido, que se suspendió en éter y se agitó durante 1 hora a 0°C. El sólido se filtró, se lavó con éter y se secó a vacío para proporcionar el producto deseado.

40

LC/MS (C₄₁H₄₇N₅O₅) 690 [M + H]⁺; RT 1,10 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

- 45 Fórmula empírica C₄₁H₄₇N₅O₅
 [M + 2H]²⁺ calculado: 345,6861
 [M + 2H]²⁺ medido: 345,6864

Ejemplo 802: 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de (1R,4R)-4-(dimetilamino)ciclohexilo

A una solución del producto del Ejemplo 801 (20 mg, 0.03 mmol, 1 eq) en metanol (2 ml) se añadió para-formaldehído (4 mg, 0,14 mmol), ácido acético (8 µl, 0,14 mmol, 5 eq.) y cianoborohidruro de sodio (9 mg, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (1 ml) y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se lavó secuencialmente con agua y salmuera, y luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (H₂O/TFA / acetonitrilo; elución en gradiente) dio el producto deseado

LC/MS (C₄₃H₅₁N₅O₅) 718 [M + H]⁺; RT 1,10 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₃H₅₁N₅O₅

10 [M + 2H]²⁺ calculado: 359,7018
[M + 2H]²⁺ medido: 359,7017

Ejemplo 803: 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxilato de 4-(N-metilacetamido)fenilo

15 El procedimiento es como en el Ejemplo 709, reemplazando el 3-hidroxibenzoato de bencilo del Paso B por N-(4-hidroxifenil)-N-metilacetamida.

LC/MS (C₄₈H₅₂N₆O₇) 825 [M + H]⁺; RT 1,07 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₈H₅₂N₆O₇

20 [M + 2H]²⁺ calculado: 413,2022
[M + 2H]²⁺ medido: 413,2031

Ejemplo 804: 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxilato de 4-[2-(dimetilcarbamoil)etil]fenilo

25 El procedimiento es como en el Ejemplo 709, reemplazando el producto de la Preparación 6ba en el Paso A por el producto de la Preparación 6bb y reemplazando el 3-hidroxibenzoato de bencilo del Paso B por 3-(4-hidroxifenil)-N,N-dimetilpropanoamida.

LC/MS (C₄₆H₄₉N₅O₆) 384 [M + 2H]²⁺; RT 2,49 (Método B)

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula empírica C₄₆H₄₉N₅O₆

30 [M + 2H]²⁺ calculado: 384,6914
[M + 2H]²⁺ medido: 384,6933

Ejemplo 805: 6-[4-[(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-(4-hidroxifenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolinmetil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de toliolo, clorhidrato

Paso A: 7-formil-6-(4-etoxicarbonil-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de bencilo

35 A una solución de 1,3 g de 1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (7,97 mmol) en 15 ml de N,N-dimetilacetamida se agregan sucesivamente 2,5 g de 6-bromo-7 -formil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de bencilo (6,64 mmol), 1,3 g de acetato de potasio (13,3 mmol) y luego el conjunto se agita bajo argón durante 20 minutos. Se agregan 0,2 g de catalizador de paladio PdCl₂(PPh₃)₂ (0,33 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 85°C durante 4,5 horas. Se deja que la mezcla vuelva a la temperatura ambiente y luego se diluye con acetato de etilo. Después de filtración, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y concentra a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de éter de petróleo / acetato de etilo). El producto del título se obtiene en forma de una espuma amarilla.

40 1H RMN (400 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 9,78 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,45-7,3 (m, 5 H), 7,32 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,72 (m, 2 H), 4,18 (q, 2 H), 3,68 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,93 (t, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H)

Paso B: Ácido 2-benciloxicarbonil-6-(4-etoxicarbonil-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-7-carboxílico

45 Se prepara una solución que contiene 1.3 g del compuesto obtenido en el Paso A (2,82 mmol) y 2,4 mL (22,6 mmol) de 2-metil-2-buteno en una mezcla compuesta por 2,5 ml de acetona y 2,5 ml de tetrahydrofurano. Se añaden, gota a gota, a 0°C, 20 ml de una disolución acuosa que contiene una mezcla de 0,64 g de NaClO₂ (7,05 mmol) y 1,4 g de NaHPO₄ (9,88 mmol). Se agita vigorosamente el conjunto a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra luego para eliminar la acetona y el tetrahydrofurano. Se agrega acetato de etilo y la fase orgánica se lava con

agua y luego con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y concentra a sequedad. La espuma amarilla así obtenida se utiliza posteriormente sin ninguna purificación adicional.

¹H NMR (400 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 12,75 (m, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,44-7,3 (m, 5 H), 7,14 (s, 1 H), 6,2 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,67 (m, 2 H), 4,15 (q, 2 H), 3,67 (m, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 2,86 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 1,24 (t, 3 H)

- 5 Paso C: 6-(4-etoxicarbonil-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-7-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1-isoquinolin-2-carbonil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de bencilo

A una solución de 1,5 g del compuesto obtenido en el Paso B (2,49 mmol) en 13 ml de diclorometano, se añaden 0,636 g de 4-[[[(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metil]morfolina (2,74 mmol), 1,1 ml de N,N,N-trietilamina (7,47 mmol), 0,51 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (2,99 mmol) y 0,4 g de hidroxibenzotriazol (HOBT) (2,99 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se diluye con una mezcla de diclorometano y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Después de separación de las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica luego por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano / acetato de etilo). El producto se obtiene en forma de una espuma blanca.

- 15 ¹H NMR (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 7,4-7,3 (m, 5 H), 7,25-7,15 (4*s, 2 H), 7,2-6,9 (m, 4 H), 6,32/6,28/6,1 (3*bs, 1 H), 5,15 (3*s, 2 H), 5,15/4,85/3,7 (3*m, 1 H), 5-4 (m, 2 H), 4,7 (m, 2 H), 4,1 (m, 2 H), 3,78/3,6 (2*m, 2 H), 3,6-3,4 (m, 4 H), 3,45/3,39/3,2 (3*s, 3 H), 3-2,45 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,5-1,9 (4*m, 4 H), 2,5/2,41/2,05 (4*bs, 3 H), 2,35-1,7 (m, 2 H), 1,2/1,1 (3*t, 3 H)

- 20 ¹³C NMR (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 130/125, 129-126, 128, 110, 66,5, 66,5, 59, 57,5, 53,5, 49,5/44,5/43, 45,5, 44,5/41, 41,5, 31,5, 30/29, 28, 15, 11,5

Paso D: Ácido 1,2-dimetil-5-[7-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxílico

- 25 A una solución de 1,1 g del compuesto obtenido en el Paso C (1,59 mmol) en 8 ml de etanol, se agregan 0,9 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5N (4,77 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas a 80°C y se realiza una segunda adición de 0,9 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio 5N. Después de estar en contacto durante un período de 24 horas a la misma temperatura, esta operación se realiza una segunda vez. Luego, el etanol se concentra y la mezcla de reacción se diluye con agua antes de agregar una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N hasta pH 7. Tras extraer la fase acuosa con diclorometano, las fases orgánicas se combinan y se concentran a sequedad para obtener el producto del título en forma de una espuma amarilla.

- 30 ¹H NMR (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 7,2-6,9 (m, 4 H), 7,05/7 (2*s, 2 H), 6,31/6,25/6,1 (3*s, 1 H), 5,1/4,85/3,7 (3*m, 1 H), 4,15/4,1 (m, 2 H), 3,91/3,81 (bs+dd, 2 H), 3,6-3,4 (m, 4 H), 3,4/3,35/3,15 (3*s, 3 H), 3-2,9 (m, 2 H), 2,9-1,9 (m, 2 H), 2,75 (m, 2 H), 2,5/2,4/1,98 (3*s, 3 H), 2,5-1,9 (m, 6 H)

¹³C NMR (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 130/125, 129-126, 110,5, 66,5, 57/54, 49,5/44,5/43, 47,5, 44, 43,5, 32, 30, 29, 11,5

- 35 Paso E: Ácido 1,2-dimetil-5-[2-(4-metilfenoxi)carbonil-7-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxílico

- 40 A una solución de 0,35 g del compuesto obtenido en el Paso D (0,66 mmol) en 1 ml de dioxano se añade, a 0°C, 0,33 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2N (0,66 mmol) y, en varias porciones cada vez, 0,106 ml de cloroformiato de p-tolilo (0,73 mmol) y 0,36 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (0,73 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se diluye con agua y se extrae con diclorometano. La fase acuosa se acidifica y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y concentran. El residuo obtenido se recoge en 12 ml de metanol y 3,2 ml de una disolución acuosa de hidróxido de potasio 1N (3,26 mmol) y luego la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de agregar una disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,1N hasta pH 4, la mezcla se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y concentran. El residuo se recoge en una mezcla de diclorometano y éter isopropílico. El sólido obtenido se filtra y se lava con éter. El producto del título se obtiene en forma de un sólido, que se utiliza posteriormente sin purificar de otro modo.

- 50 ¹H NMR (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm: 11,5 (bs, 1 H), 7,28 (bs, 1 H), 7,2-6,9 (m, 4 H), 7,2 (bd, 2 H), 7,02 (bd, 2 H), 6,88 (bs, 1 H), 6,35/6,28/6,12 (3*s, 1 H), 5,11/4,85/3,7 (3*m, 1 H), 4,85-4,65 (m, 2 H), 4,8-4,1 (m, 2 H), 4,2-3,6 (m, 2 H), 3,6-3,4 (m, 4 H), 3,45/3,4/3,18 (3*s, 3 H), 3-1,8 (m, 2 H), 2,97 (m, 2 H), 2,5/2,41/1,99 (4*s, 3 H), 2,5-1,9 (4*m, 4 H), 2,35/2,18 (2*m, 2 H), 2,25 (bs, 3 H)

13C NMR (500 MHz, dmsó-d6) δ ppm: 130, 129, 129-126, 125, 122, 110,5, 66,5, 58, 54, 49,5/44/43, 45,5, 44,5/41,5, 41,5, 32, 30-29, 28, 20,5, 11

Paso F: 6-[4-[(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il)-(4-hidroxifenil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-3,4-dihido-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tollilo, clorhidrato

- 5 A una solución de 0,232 g del compuesto obtenido en el Paso E (0,35 mmol) en 9 ml de dicloroetano, se agregan 0,05 ml de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amamina (0,385 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se agregan 0,131 g de 4-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxianilino]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0,385 mmol, producto de la Preparación 3f). El conjunto se agita a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con una mezcla de diclorometano y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de separación de las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y concentra a sequedad. El producto bruto así obtenido se usa posteriormente sin purificarse de otro modo.

- 15 A una solución del compuesto así obtenido en 1,8 ml de tetrahidrofurano se añaden 0,53 ml de una solución 1N de fluoruro de tetra-butilamonio en tetrahidrofurano (13,5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se diluye con una mezcla de diclorometano y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con diclorometano y luego las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano / metanol). El sólido así obtenido se convierte en la forma de clorhidrato, se disuelve en una mezcla de acetonitrilo y agua, se filtra y luego se liofiliza para aislar el producto del título.

20 Masa de alta resolución (ESI/FIA/HR y MS/MS)

Fórmula empírica C₅₂H₅₃N₇O₆
 [M + H]⁺ calculado: 872,4130
 [M + H]⁺ medido: 872,4130

Microanálisis elemental: (% , teórico:medido) %C=68,75:68,07; %H=5,99:5,90; %N=10,79:10,68; %Cl=-3,90:3,84

- 25 **Ejemplo 806:** N-(4-hidroxifenil)-5-(2-[(2S)-2-hidroxi-2-fenilacetil]-6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 807: 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de ciclohexilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el compuesto de la Preparación 6bc y reemplazando el cloruro de fenilacetilo por cloroformiato de ciclohexilo.

- 30 LC/MS (C₄₆H₅₅N₅O₆) 774 [M+H]⁺; RT 1,22 (Método B)

Ejemplo 808: 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el producto de la Preparación 6bd y reemplazando el cloruro de fenilacetilo en el Paso A por cloroformiato de fenilo.

- 35 LC/MS (C₄₇H₅₁N₅O₆) 782 [M+H]⁺; RT 1,15 (Método B)

Ejemplo 809: 6-[4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de ciclohexilo

El procedimiento es como en el Ejemplo 777, reemplazando el compuesto de la Preparación 6be en el Paso A por el compuesto de la Preparación 6bd y reemplazando el cloruro de fenilacetilo en el Paso A por cloroformiato de ciclohexilo.

- 40 LC/MS (C₄₇H₅₇N₅O₆) 788 [M+H]⁺; RT 1,21 (Método B)

Ejemplo 810: 6-[1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de fenilo

Ejemplo 811: 6-[1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de ciclohexilo

- 45 El procedimiento es como en el Ejemplo 114, reemplazando el producto de la Preparación 6cb por el producto de la Preparación 6cd y reemplazando el cloroformiato de fenilo por cloroformiato de ciclohexilo.

LC/MS (C₄₇H₅₇N₅O₅) 772 [M+H]⁺; RT 1,33 (Método B)

ESTUDIO FARMACOLOGICO

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

- 5 Los ensayos de polarización de fluorescencia se llevaron a cabo en microplacas (384 pocillos). La proteína Bcl-2, marcada (histag-Bcl-2 de manera que Bcl-2 corresponde al número de acceso primario de UniProtKB®: P10415), a una concentración final de $2,50 \cdot 10^{-8}$ M, se mezcla con un péptido fluorescente (Fluoresceína-REIGAQLRRMADDLNAQY), a una concentración final de $1,00 \cdot 10^{-8}$ M en una solución tampón (Hepes 10 mM, NaCl 150 mM, Tween20 0,05%, pH 7,4), en presencia o ausencia de concentraciones crecientes de los compuestos de ensayo. Después de incubación durante 2 horas, se mide la polarización de la fluorescencia.
- 10 Los resultados se expresan en IC₅₀ (concentración de compuesto que inhibe la polarización de la fluorescencia en un 50%) y se muestran en la Tabla 1 siguiente. Los resultados demuestran que los compuestos de la invención inhiben la interacción entre la proteína Bcl-2 y el péptido fluorescente aquí descrito anteriormente.

Ejemplo B: Citotoxicidad *in vitro*

- 15 Los estudios de citotoxicidad se llevaron a cabo en la línea celular de leucemia RS4;11 y en la línea celular de carcinoma de pulmón de células pequeñas H146. Las células se distribuyen en microplacas y se exponen a los compuestos de ensayo durante 48 horas. La viabilidad celular se cuantifica luego mediante un ensayo colorimétrico, el ensayo de microcultivo de tetrazolio (Cancer Res., 1987, 47, 939-942). Los resultados se expresan en IC₅₀ (concentración de compuesto que inhibe la viabilidad celular en un 50%) y se muestran en la Tabla 1 siguiente.

Los resultados demuestran que los compuestos de la invención son citotóxicos.

- 20 Tabla 1: IC₅₀ de inhibición de Bcl-2 (ensayo de polarización de fluorescencia) y de citotoxicidad para las células RS4;11

	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11
Ejemplo 1	13	140
Ejemplo 2	397	> 1880
Ejemplo 3	18	236
Ejemplo 4	9,2	71
Ejemplo 5	43	70
Ejemplo 6	95	> 1880
Ejemplo 7	72% @3,3μM	1080
Ejemplo 8	7,3	98
Ejemplo 9	9,0	125
Ejemplo 10	127	ND
Ejemplo 11	22	763
Ejemplo 12	43	759
Ejemplo 13	108	729
Ejemplo 14	7,9	27
Ejemplo 15	19	93
Ejemplo 16	6,0	27
Ejemplo 17	91	1760
Ejemplo 18	38	1290
Ejemplo 19	47	774
Ejemplo 20	20	> 150
Ejemplo 21	14	112
Ejemplo 22	70	> 150
Ejemplo 23	13	61
Ejemplo 24	19	>150
Ejemplo 25	29	144
Ejemplo 26	30	86
Ejemplo 27	83	ND
Ejemplo 28	23	> 150
Ejemplo 29	28	> 150
Ejemplo 30	16	119
Ejemplo 31	7,4	113
Ejemplo 32	47	141
Ejemplo 33	33	460
Ejemplo 34	4,9	19

ES 2 711 371 T3

Ejemplo 35	4,7	8,5
Ejemplo 36	4,8	6,2
Ejemplo 37	4,9	18
Ejemplo 38	23	532
Ejemplo 39	14	106
Ejemplo 40	3,6	34
Ejemplo 41	26	78
Ejemplo 42	38	> 150
Ejemplo 43	77	502
Ejemplo 44	13	443
Ejemplo 45	15	20
Ejemplo 46	3,7	2,8
Ejemplo 47	12	45
Ejemplo 48	8,7	40
Ejemplo 49	23	58
Ejemplo 50	18	26
Ejemplo 51	5,5	23
Ejemplo 52	3,8	56
Ejemplo 53	2,4	5,0
Ejemplo 54	4,0	2,4
Ejemplo 55	16	372
Ejemplo 56	3,8	59
Ejemplo 57	65	1250
Ejemplo 58	4,2	3,3
Ejemplo 59	3,2	6,8
Ejemplo 60	5,9	46
Ejemplo 61	4,4	85
Ejemplo 62	20	113
Ejemplo 63	4,4	12
Ejemplo 64	27	204
Ejemplo 65	6,5	51
Ejemplo 66	16	80
Ejemplo 67	9,4	51
Ejemplo 68	2,9	1,8
Ejemplo 69	3,1	3,46
Ejemplo 70	5,1	9,8
Ejemplo 71	3,7	9,9
Ejemplo 72	21	229
Ejemplo 73	4,3	36
Ejemplo 74	6,1	94
Ejemplo 75	4,0	6,2
Ejemplo 76	24	> 150
Ejemplo 77	4,0	84
Ejemplo 78	4,4	142
Ejemplo 79	5,6	> 150
Ejemplo 80	5,5	71
Ejemplo 81	21	> 150
Ejemplo 82	17	< 150
Ejemplo 83	15	122
Ejemplo 84	4,9	33
Ejemplo 85	6,1	58
Ejemplo 86	5,5	60
Ejemplo 87	5,1	43
Ejemplo 88	3,5	3,9
Ejemplo 89	3,5	24
Ejemplo 90	6,2	39
Ejemplo 91	7,0	73
Ejemplo 92	20	105
Ejemplo 93	5,1	11
Ejemplo 94	5,6	19
Ejemplo 95	14	115

ES 2 711 371 T3

Ejemplo 96	3,9	9,1
Ejemplo 97	4,9	15
Ejemplo 98	3,8	1,8
Ejemplo 99	5,5	13
Ejemplo 100	3,9	9,1
Ejemplo 101	2,6	31
Ejemplo 102	5,0	75
Ejemplo 103	3,6	46
Ejemplo 104	6,7	65
Ejemplo 105	7,3	361
Ejemplo 106	5,3	38
Ejemplo 107	3,5	6,9
Ejemplo 108	2,7	15
Ejemplo 109	8,6	89
Ejemplo 110	19	329
Ejemplo 111	8,4	64
Ejemplo 112	42	394
Ejemplo 113	3,6	25
Ejemplo 114	3,8	28
Ejemplo 115	3,4	24
Ejemplo 116	21	181
Ejemplo 117	2,5	39
Ejemplo 118	3,4	43
Ejemplo 119	622	> 150
Ejemplo 120	2,5	8,2
Ejemplo 121	2,9	2,8
Ejemplo 122	2,6	5,4
Ejemplo 123	5,3	8,3
Ejemplo 124	12	50
Ejemplo 125	8,7	49
Ejemplo 126	5,9	5,2
Ejemplo 127	3,3	6,4
Ejemplo 128	3,5	8,2
Ejemplo 129	3,3	39
Ejemplo 130	3,1	36
Ejemplo 131	4,0	11
Ejemplo 132	4,6	32
Ejemplo 133	7,0	8,2
Ejemplo 134	4,3	2,0
Ejemplo 135	8,4	99
Ejemplo 136	6,7	24
Ejemplo 137	9,4	47
Ejemplo 138	12	114
Ejemplo 139	5,1	0,84
Ejemplo 140	6,6	4,0
Ejemplo 141	5,9	82
Ejemplo 142	5,5	53
Ejemplo 143	5,5	9,3
Ejemplo 144	4,8	82
Ejemplo 145	4,2	5,5
Ejemplo 146	2,8	6,0
Ejemplo 147	3,2	2,3
Ejemplo 148	3,0	10
Ejemplo 149	11	124
Ejemplo 150	4,3	16
Ejemplo 151	5,3	19
Ejemplo 152	6,5	29
Ejemplo 153	4,2	3,6
Ejemplo 154	3,9	5,9
Ejemplo 155	3,2	2,9
Ejemplo 156	6,8	121

ES 2 711 371 T3

Ejemplo 157	21	> 600
Ejemplo 158	4,6	3,5
Ejemplo 159	8,5	163
Ejemplo 160	6,9	86
Ejemplo 161	68	>150
Ejemplo 162	33	>150
Ejemplo 163	27	>150
Ejemplo 164	14	>150
Ejemplo 165	18	>150
Ejemplo 166	6,4	58
Ejemplo 167	6,5	20
Ejemplo 168	5,7	6,6
Ejemplo 169	3,3	3,0
Ejemplo 170	12	491
Ejemplo 171	5,1	63
Ejemplo 172	3,4	28
Ejemplo 173	55	>600
Ejemplo 174	5,9	407
Ejemplo 175	4,2	90
Ejemplo 176	78	ND
Ejemplo 185	3,7	4,5
Ejemplo 186	2,5	4,5
Ejemplo 187	3,0	4,6
Ejemplo 197	26	> 150
Ejemplo 211	3,4	6,9
Ejemplo 214	2,7	4,1
Ejemplo 216	2,4	2,9
Ejemplo 232	2,9	11
Ejemplo 245	4,2	92
Ejemplo 253	5,2	22
Ejemplo 392	2,0	14
Ejemplo 434	2,9	1,6
Ejemplo 446	4,3	14
Ejemplo 448	4,0	8,2
Ejemplo 474	4,5	2,6
Ejemplo 476	1,8	ND
Ejemplo 488	5,3	13
Ejemplo 489	3,2	68
Ejemplo 560	8,8	70
Ejemplo 564	4,5	3,3
Ejemplo 573	18	43
Ejemplo 574	8,8	11
Ejemplo 575	6,3	12
Ejemplo 577	5,9	4,7
Ejemplo 579	4,4	17
Ejemplo 591	2,5	7,0
Ejemplo 629	7,2	9,0
Ejemplo 631	5,2	8,2
Ejemplo 633	6,1	22
Ejemplo 634	6,9	21
Ejemplo 636	11	34
Ejemplo 709	4,8	> 150
Ejemplo 715	2,2	> 150
Ejemplo 721	4,9	> 150
Ejemplo 733	1,5	> 150
Ejemplo 735	12	> 150
Ejemplo 775	2,4	6,3
Ejemplo 776	2,2	1,1
Ejemplo 777	4,1	30
Ejemplo 778	3,1	52
Ejemplo 779	2,9	24

Ejemplo 780	3,5	17
Ejemplo 781	2,6	9,7
Ejemplo 782	51	112
Ejemplo 783	23	> 150
Ejemplo 784	5,1	2,9
Ejemplo 785	3,3	7,8
Ejemplo 786	8,4	24
Ejemplo 787	5,0	6,2
Ejemplo 788	4,4	14
Ejemplo 789	8,9	14
Ejemplo 790	3,4	20
Ejemplo 790	2,8	54
Ejemplo 792	4,6	21
Ejemplo 793	4,4	92
Ejemplo 794	4,6	70
Ejemplo 795	5,3	32
Ejemplo 796	6,2	48
Ejemplo 797	21	125
Ejemplo 798	9,1	76
Ejemplo 799	15	> 150
Ejemplo 800	2,0	3,2
Ejemplo 280139	2,7	> 150
Ejemplo 802	4,0	99
Ejemplo 803	4,6	37
Ejemplo 804	3,6	2,2
Ejemplo 805	3,1	0,12
Ejemplo 806	33	> 150
Ejemplo 807	3,9	26
Ejemplo 808	2,7	1,6
Ejemplo 809	3,1	9,8
Ejemplo 811	3,8	94
ND: no determinado		

Para los inhibidores parciales, se indica el porcentaje de inhibición de la polarización de la fluorescencia para una concentración dada del compuesto de ensayo. Por consiguiente, 72% a 3,3 μM significa que se observa una inhibición de la polarización de fluorescencia del 72% para una concentración de compuesto de ensayo igual a 3,3 μM .

5 Ejemplo C: Inducción de la actividad de caspasa *in vivo*

La capacidad de los compuestos de la invención para activar la caspasa 3 se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células de leucemia RS4; 1. $1 \cdot 10^7$ células RS4;11 se injertan subcutáneamente en ratones inmunosuprimidos (cepa SCID). 25 a 30 días después del injerto, los animales se tratan vía oral con los diversos compuestos. Dieciséis horas después del tratamiento, las masas tumorales se recuperan y se lisan y se mide la actividad de la caspasa 3 en los lisados tumorales. Esta medición enzimática se lleva a cabo mediante el ensayo de la aparición de un producto de escisión fluorogénica (actividad DEVDase, Promega). Se expresa en forma de un factor de activación correspondiente a la relación entre las dos actividades caspasa: la actividad para los ratones tratados dividida entre la actividad para los ratones control.

Los resultados demuestran que los compuestos de la invención son capaces de inducir apoptosis en células tumorales RS4;11 *in vivo*.

Ejemplo D: Cuantificación de la forma escindida de caspasa 3 *in vivo*

La capacidad de los compuestos de la invención para activar la caspasa 3 se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células de leucemia RS4;11.

$1 \cdot 10^7$ células RS4;11 se injertan subcutáneamente en ratones inmunosuprimidos (cepa SCID). 25 a 30 días después del injerto, los animales se tratan vía oral con los diversos compuestos. Después del tratamiento, las masas tumorales se recuperan y se lisan, y se cuantifica la forma escindida (activada) de la caspasa 3 en los lisados tumorales. La cuantificación se lleva a cabo utilizando la prueba de la plataforma ELISA "Discovery Meso Scale (MSD)", que analiza específicamente la forma dividida de la caspasa 3. Se expresa en forma de un factor de activación correspondiente a la

relación entre la cantidad de caspasa 3 escindida en los ratones tratados dividida entre la cantidad de caspasa 3 escindida en los ratones control.

Los resultados demuestran que los compuestos de la invención son capaces de inducir apoptosis en células tumorales RS4;11 *in vivo*.

5 Ejemplo E: Actividad antitumoral *in vivo*

La actividad antitumoral de los compuestos de la invención se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células de leucemia RS4;11. $1 \cdot 10^7$ células RS4;11 se injertan subcutáneamente en ratones inmunosuprimidos (cepa SCID). 25 a 30 días después del injerto, cuando la masa tumoral ha alcanzado aproximadamente 150 mm^3 , los ratones se tratan vía oral con los diversos compuestos en dos regímenes diferentes (tratamiento diario durante cinco días a la semana, durante dos semanas o dos tratamientos semanales durante dos semanas). La masa tumoral se mide dos veces por semana desde el inicio del tratamiento.

Así, los resultados obtenidos demuestran que los compuestos de la invención son capaces de inducir una regresión tumoral significativa durante el periodo de tratamiento.

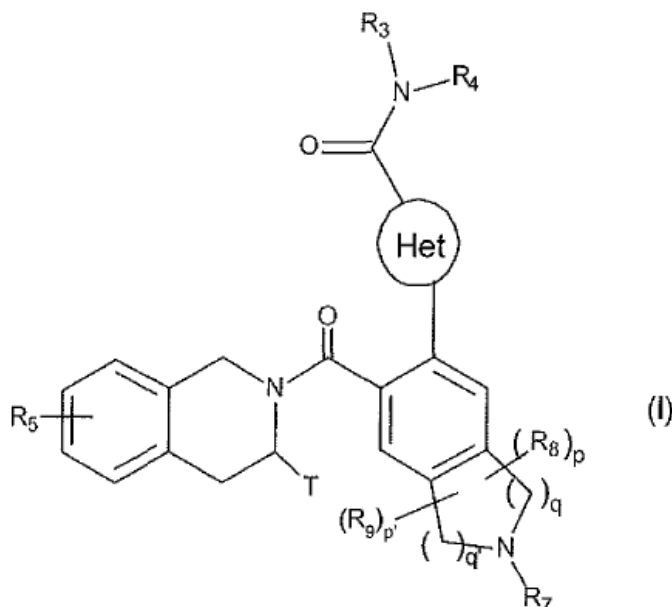
Ejemplo F: Composición farmacéutica: Pastillas

1.000 pastillas que contienen una dosis de 5 mg de un compuesto seleccionado de los ejemplos 1 a 811	5 g
Almidón de trigo	20 g
Almidón de maíz	20 g
Lactosa	30 g
Estearato de magnesio	2 g
Sílice	1 g
Hidroxipropilcelulosa	2 g

15

Reivindicaciones

1. Compuesto de fórmula (I):



donde

- 5
- Het representa un grupo heteroarilo,
 - T representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C₁-C₄)-NR₁R₂ o un grupo alquil(C₁-C₄)-OR₆,
 - R₁ y R₂, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R₁ y R₂ forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un grupo heterocicloalquilo,

10

 - R₃ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)alquilo(C₁-C₆) donde el grupo alquilo puede ser lineal o ramificado, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, entendiéndose que uno o más átomos de carbono de los grupos definidos aquí anteriormente, o átomos de carbono de sus posibles sustituyentes, pueden estar deuterados,

15

 - R₄ representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o más átomos de carbono de los grupos definidos aquí anteriormente, o átomos de carbono de sus posibles sustituyentes, pueden estar deuterados,
 - R₅ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado,

20

 - R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
 - R₇ representa un grupo seleccionado de R'₇, R'₇-CO-, R'₇-O-CO-, NR'₇R''₇-CO-, R'₇-SO₂-, R'₇-NR''₇-SO₂-, donde R'₇ y R''₇, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo,

25

 - R₈ y R₉ representan, independientemente uno de otro, un grupo oxo o un átomo de halógeno,
 - p y p' son, independientemente uno de otro, números enteros iguales a 0, 1, 2, 3 o 4,
 - q y q' son, independientemente entre sí, enteros iguales a 1, 2 o 3,

30 entendiéndose que, cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo hidroxilo, éste último puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: -PO(OM)(OM'), -PO(OM)(O-M₁⁺), -PO(O-M₁⁺)(O-M₂⁺), -PO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺, -PO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), o -PO(O-M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), donde M y M' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, o heterocicloalquilo, ambos compuestos por 5 a 6 miembros de anillo, mientras que M₁⁺ y M₂⁺ representan, independientemente entre sí, un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M₃²⁺ representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre 1 a 5,

35 también entendiéndose que:

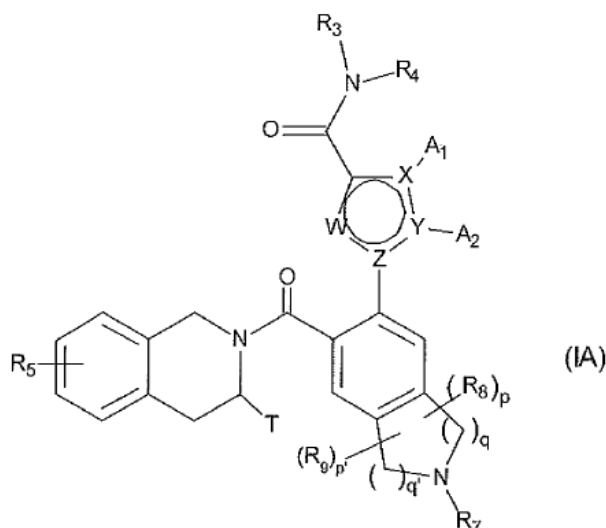
- "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,

- "heteroarilo" significa cualquier grupo mono o bicíclico compuesto de 5 a 10 miembros de anillo que tiene al menos un resto aromático y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno (incluyendo nitrógenos cuaternarios),
- "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros de anillo, pudiendo incluir sistemas de anillo fusionados, con puentes o espiro,
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático mono- o bicíclico de 3 a 10 miembros de anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, SO, SO₂ y nitrógeno, entendiéndose que tal grupo bicíclico puede estar fusionado o ser de tipo espiro,

siendo posible que los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y que los grupos alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi estén sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de: alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, alquenoilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, espiro(C₃-C₆), alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, alquil(C₁-C₆)-S-, hidroxilo, oxo (u N-óxido cuando sea adecuado), nitro, ciano, -COOR', -OCOR', -NR'R'', R'CONR''-, NR'R''CO-, polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquilsulfonilo(C₁-C₆), halógeno, arilo, heteroarilo, ariloxi, ariltio, cicloalquilo o heterocicloalquilo, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo arilo,

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

20 2. Compuesto de fórmula (IA) según la reivindicación 1:



donde

- W representa un grupo C-A₃ o un átomo de nitrógeno,
- X, Y y Z representan un átomo de carbono o de nitrógeno, entendiéndose que solo uno de ellos representa un átomo de nitrógeno, mientras que los otros representan átomos de carbono,
- A₁, A₂ y A₃ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo; o A₃ representa un átomo de hidrógeno (cuando W representa un grupo C-A₃), mientras que A₁ y A₂ forman, junto con los átomos que los portan, un anillo Cy aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, de 5, 6 o 7 miembros de anillo, que pueden contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede sustituirse por un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk, donde Alk es un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, mientras que A₁ y A₂ forman, junto con los átomos que los portan, un anillo Cy aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, de 5, 6 o 7 miembros de anillo, que pueden contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede sustituirse por un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk, donde Alk es un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- T representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C₁-C₄)-NR₁R₂ o un grupo alquil(C₁-C₄)-OR₆,
- R₁ y R₂, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R₁ y R₂ forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un grupo heterocicloalquilo,

- R₃ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)alquilo(C₁-C₆) donde el grupo alquilo puede ser lineal o ramificado, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, entendiéndose que uno o más átomos de carbono de los grupos definidos aquí anteriormente, o átomos de carbono de sus posibles sustituyentes, pueden estar deuterados,
- R₄ representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o más átomos de carbono de los grupos definidos aquí anteriormente, o átomos de carbono de sus posibles sustituyentes, pueden estar deuterados,
- R₅ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- R₇ representa un grupo seleccionado de R'₇, R'₇-CO-, R'₇-O-CO-, NR'₇R''₇-CO-, R'₇-SO₂-, R'₇-NR''₇-SO₂-, donde R'₇ y R''₇, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo,
- R₈ y R₉ representan, independientemente uno de otro, un grupo oxo o un átomo de halógeno,
- p y p' son, independientemente uno de otro, números enteros iguales a 0, 1, 2, 3 o 4,
- q y q' son, independientemente entre sí, enteros iguales a 1, 2 o 3,

entendiéndose que, cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo hidroxilo, éste último puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: -PO(OM)(OM'), -PO(OM)(O-M₁⁺), -PO(O-M₁⁺)(O-M₂⁺), -PO(O')(O')M₃²⁺, -PO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), o -PO(O-M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), donde M y M' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, o heterocicloalquilo, ambos compuestos por 5 a 6 miembros de anillo, mientras que M₁⁺ y M₂⁺ representan, independientemente entre sí, un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M₃²⁺ representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre 1 a 5, también entendiéndose que:

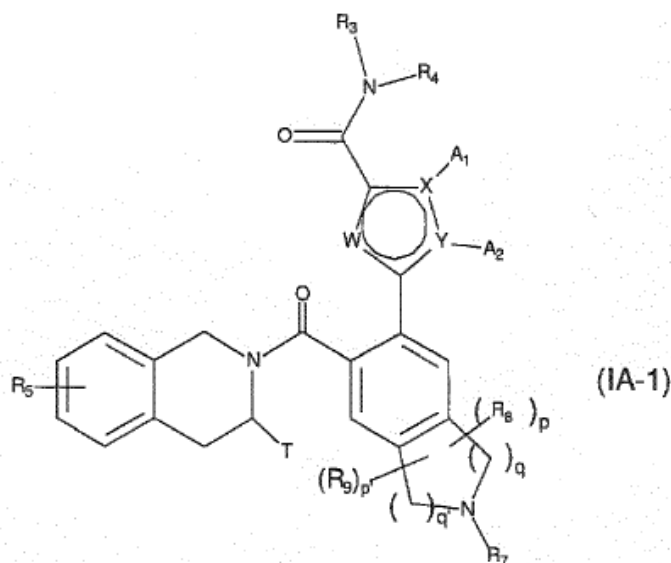
- "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- "heteroarilo" significa cualquier grupo mono o bicíclico compuesto de 5 a 10 miembros de anillo que tiene al menos un resto aromático y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno (incluyendo nitrógenos cuaternarios),
- "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros de anillo, pudiendo incluir sistemas de anillo fusionados, con puentes o espiro,
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático mono- o bicíclico de 3 a 10 miembros de anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, SO, SO₂ y nitrógeno, entendiéndose que tal grupo bicíclico puede estar fusionado o ser de tipo espiro,

siendo posible que los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y que los grupos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi estén sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de: alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, espiro(C₃-C₆), alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, alquil(C₁-C₆)-S-, hidroxilo, oxo (u N-óxido cuando sea adecuado), nitro, ciano, -COOR', -OCOR', -NR'R'', R'CONR'', NR'R''CO-, polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquilsulfonilo(C₁-C₆), halógeno, arilo, heteroarilo, ariloxi, ariltio, cicloalquilo o heterocicloalquilo, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo arilo,

siendo posible que el resto Cy definido en la fórmula (IA) esté sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, COOH, NR₁'R₁'' y halógeno, entendiéndose que R₁' y R₁'' tienen las mismas definiciones que los grupos R' y R'' citado aquí anteriormente,

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

3. Compuesto de fórmula (IA-1) según la reivindicación 1 o 2:

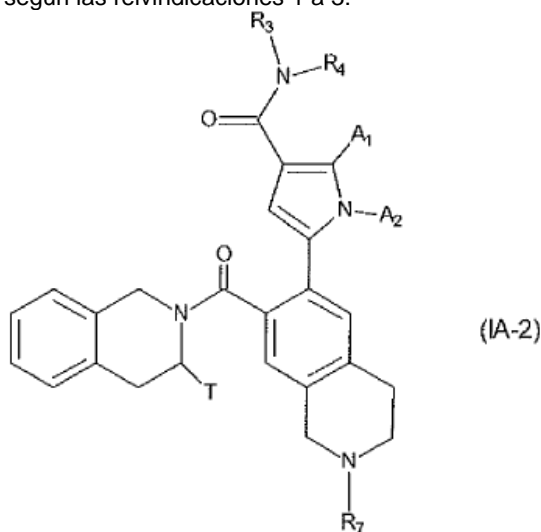


donde X, Y, W, A₁, A₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, T, p, p', q y q' son como se han definido en la reivindicación 2,

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

5

4. Compuesto de fórmula (IA-2) según las reivindicaciones 1 a 3:



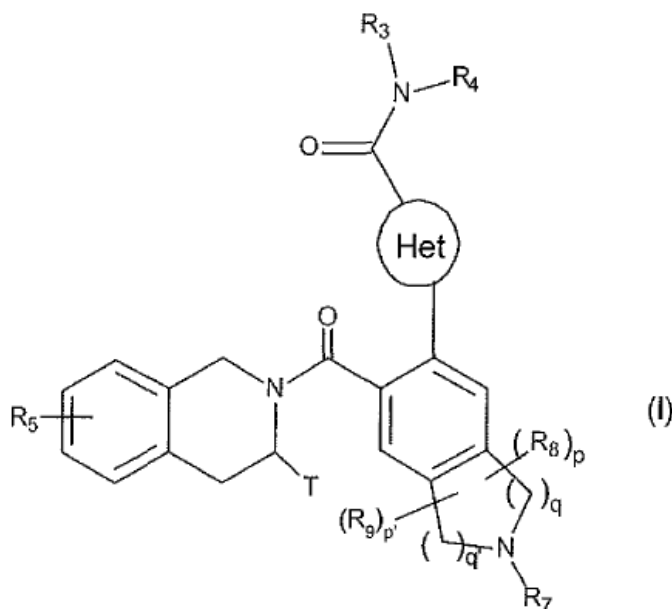
donde A₁, A₂, R₃, R₄, R₅, R₇ y T son como se han definido en la reivindicación 2,

10

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

5. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R₄ representa un fenilo sustituido en la posición *para* con un grupo de fórmula -OPO(OM)(OM'), -OPO(OM)(O-M₁⁺), -OPO(O-M₁⁺)(O-M₂⁺), -OPO(O⁻)(O⁻) M₃²⁺, -OPO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃) u -OPO(O-M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), donde M y M', independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, cicloalquilo o heterocicloalquilo, ambos de 5 a 6 miembros de anillo, mientras que M₁⁺ y M₂⁺ representan, independientemente entre sí, un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M₃²⁺ 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 con uno o más átomos de halógeno.
6. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde Het representa uno de los siguientes grupos: 5,6,7,8-tetrahidroindolizina, indolizina o 1,2-dimetil-1H-pirrol.
7. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde q=1 y q'=1

8. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde $q=2$ y $q'=1$
9. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde T representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo a (morfolin-4-il)metilo, un grupo 3-(morfolin-4-il)propilo, un grupo dimetilaminometilo o un grupo (4-metilpiperazin-1-il)metilo.
10. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R_3 representa un grupo alquilo(C_{1-6}) lineal o ramificado, un grupo arilo o un grupo heteroarilo.
11. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R_3 representa un grupo seleccionado entre fenilo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina o 5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirrol.
12. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R_4 representa un grupo alquilo(C_{1-6}) lineal o ramificado o un grupo arilo.
13. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde R_4 representa un grupo fenilo o 4-hidroxifenilo.
14. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde R_7 representa un grupo R'_7 -CO- o R'_7 -O-CO-.
15. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde R'_7 representa un arilo, un cicloalquilo o un alquilo.
16. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 15, donde R'_7 representa un grupo naftaleno, fenilo o indol.
17. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 16, donde el grupo fenilo está sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo, ciano, alquililo, halógeno, alcoxi o $-NR''$.
18. Compuesto de fórmula (I):



donde Het, T, R_3 - R_5 , R_7 - R_9 , p, p', q, q' son como se definen en las reivindicaciones 1-14 y R'_7 representa un grupo fenilo que está sustituido con un grupo seleccionado de metilo, etilo, metoxi, cloro, bromo, ciano, 2-dimetilaminoetilamino, etinilo, 2-dimetilaminoetoxi, 2-(dimetilamino)etil(metil)amino o dimetilcarbamoiletilo.

19. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde $p=p'=0$.
20. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y 18, que es

21. Compuesto que se selecciona de la siguiente lista:

- N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- 5 • N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]acetil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]acetil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- 10 • 3-[2-(2-{4-[(dimetilamino)metil]fenil]acetil}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- 3-[2-(2-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]acetil}-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamide,
- N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-{2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamide,
- 15 • 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de (1R,4R)-4-[(tert-butoxi)carbonil]amino)ciclohexilo.

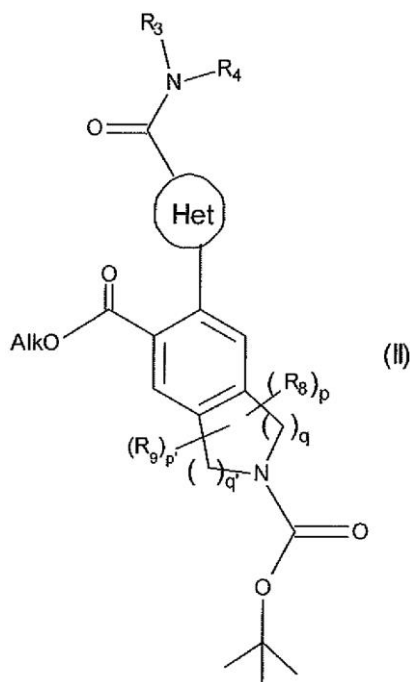
22. Compuesto que se selecciona de la siguiente lista:

- 3-(2-{2-[(4-clorofenil)metil]propanoil}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- 20 • N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-{2-[(4-metilfenil)metil]propanoil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-{2-[4-(trifluorometoxi)fenil]acetil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-{2-[2-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-4-il]acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- 25 • 3-{2-[2-(4-clorofenoxi)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,
- 3-{2-[2-(3-clorofenoxi)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- 30 • N-(4-hidroxifenil)-3-{2-[2-(4-metoxifenil)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- 3-{2-[2-(4-cianofenil)acetil]-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(4-metilfenil)acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida,
- 35 • 5-{1-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il}-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida,
- 3-{2-[2-(2-clorofenoxi)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- 40 • N-(4-hidroxifenil)-N-metil-3-{7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2-[2-(4-[(2-(morfolin-4-il)etil]amino)fenil]acetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- N-(4-hidroxifenil)-5-{2-[2-(4-metoxifenil)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5-{2-[2-(4-fluorofenil)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 45 • 3-{2-[2-(4-[(2-(dimetilamino)etil]amino)fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida, clorhidrato,
- N-(4-hidroxifenil)-5-{2-[3-(4-metoxifenil)propil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 50 • 3-{2-[2-(3-[(2-(dimetilamino)etil]amino)fenil]acetil)-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,
- N-(4-hidroxifenil)-5-{2-[3-(3-metoxifenil)propanoil]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- N-(4-hidroxifenil)-5-{2-[(2E)-3-(3-metoxifenil)prop-2-enoil]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 55 • 5-{2-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-enoil]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 3-{2-[3-(4-[(2-(dimetilamino)etil]amino)fenil]propanoil)-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-carboxamida,

- 5-{2-[2-(4-cianofenil)acetil]-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5-{2-[2-(4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenil)acetil]-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5 • 5-{2-[2-(4-cianofenil)acetil]-7-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5-{2-[2-(4-cianofenil)acetil]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 10 • 5-{2-[2-(benziloxi)acetil]-6-[(3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5-[2-[3-(4-clorofenoxi)propanoil]-6-[(3R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]isoindolin-5-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetilpirrol-3-carboxamida,
- 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo,
- 15 • N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-5-(7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5-(2-[[2-[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 20 • 5-(2-[[2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5-[2-[[2-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5-[2-[[2-[2-(dimetilamino)etil]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 25 • 5-[2-[[2-[[dimetilamino]metil]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5-[2-[[2-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N-(4-hidroxifenil)-N,1,2-trimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 30 • 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo,
- N,1,2-trimetil-5-(7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5-(2-[[2-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 35 • 5-(2-[[2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5-[2-[[2-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 40 • 5-[2-[[2-[2-(dimetilamino)etil]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5-[2-[[2-[[dimetilamino]metil]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5-[2-[[2-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 45 • 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo,
- N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-(7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-2-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 50 • N,N-dibutil-5-(2-[[2-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- N,N-dibutil-5-(2-[[2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- N,N-dibutil-5-[2-[[2-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 55 • N,N-dibutil-5-[2-[[2-[2-(dimetilamino)etil]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- N,N-dibutil-5-[2-[[2-[[dimetilamino]metil]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 60 • N,N-dibutil-5-[2-[[2-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenil]acetil]-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[[3(R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo,

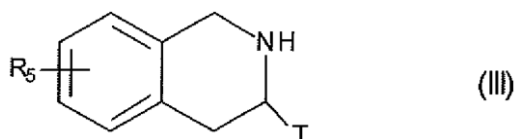
- 6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo,
- N_{1,2}-Trimetil-5-(7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5 • 5-(2-[[4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenil]acetil]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5-(2-[[4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenil]acetil]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 10 • 5-[2-((4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil)acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5-[2-((4-[2-(dimetilamino)etil]fenil)acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 15 • 5-[2-((4-[(Dimetilamino)metil]fenil)acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5-[2-((4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenil)acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-N,1,2-trimetil-N-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-1((3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo,
- 20 • N,N-dibutil-1,2-dimetil-5-(7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]acetil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida,
- N,N-Dibutil-5-(2-[[4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenil]acetil]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- N,N-dibutil-5-(2-[[4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenil]acetil]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 25 • N,N-dibutil-5-[2-((4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil)acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- N,N-dibutil-5-[2-((4-[2-(dimetilamino)etil]fenil)acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 30 • N,N-dibutil-5-[2-((4-[(dimetilamino)metil]fenil)acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- N,N-dibutil-5-[2-((4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenil)acetil)-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
- Ácido 3-{2-[6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoico,
- 35 • Ácido 3-{2-[6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoico,
- Ácido 3-(2-[6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico,
- Ácido 3-{2-[6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoico,
- 40 • Ácido 3-{2-[6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoico,
- Ácido 3-(2-[6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico,
- 45 • Ácido 4-{2-[6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoico,
- Ácido 4-{2-[6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoico,
- Ácido 4-(2-[6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico,
- 50 • Ácido 4-{2-[6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoico,
- Ácido 4-{2-[6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoico,
- 55 • Ácido 4-(2-[6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico,
- Ácido 3-{2-[6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoico,
- 60 • Ácido 3-{2-[6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il}-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoico,
- Ácido 3-(2-[6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[(3S)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)benzoico,

- Ácido 4-{2-[6-{4-[(4-hidroxifenil)(metil)carbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoico
 - Ácido 4-{2-[6-{1,5-dimetil-4-[metil(fenil)carbamoil]-1H-pirrol-2-il]-7-[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoico,
- 5
- Ácido 4-{2-[6-[4-(dibutilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]-7-[[3S]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoico.
23. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como material de partida el compuesto de fórmula (II):



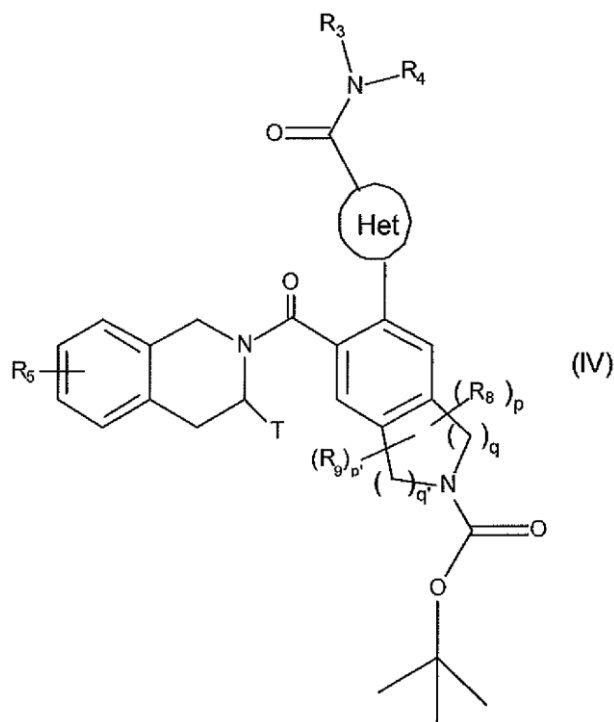
- 10 donde Het, R₃, R₄, R₈, R₉, p, p', q y q' son como se definen para la fórmula (I) y Alk representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

donde la función éster del compuesto de fórmula (II) se hidroliza para producir el correspondiente ácido carboxílico, que luego se somete a un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (III):



- 15 donde R₅ y T son como se definen para la fórmula (I),

para dar el compuesto de fórmula (IV):



donde Het, R₃, R₄, R₅, R₈, R₉, T, p, p', q y q' son como se definen para la fórmula (I),

5

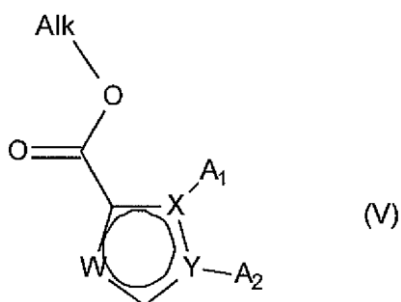
compuesto de fórmula (IV) que se desprotege y se somete a una reacción de acilación o sulfonilación, y que opcionalmente puede someterse a la acción de un pirofosfato o un derivado de fosfonato en condiciones básicas para obtener el compuesto de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) que se puede purificar de acuerdo con técnicas de separación convencionales, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptables y que opcionalmente se separa en sus isómeros de acuerdo con técnicas de separación convencionales,

10

entendiéndose que, en cualquier momento apropiado durante el proceso descrito anteriormente, algunos grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos de partida o de los intermedios de síntesis pueden protegerse y posteriormente desprotegerse, según lo requiera la síntesis.

24. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IA-1) según la reivindicación 3, caracterizado porque se utiliza como material de partida el compuesto de fórmula (V):

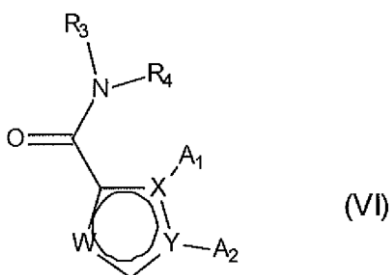


15

donde X, Y, W, A₁ y A₂ son como se definen para la fórmula (IA) y Alk representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

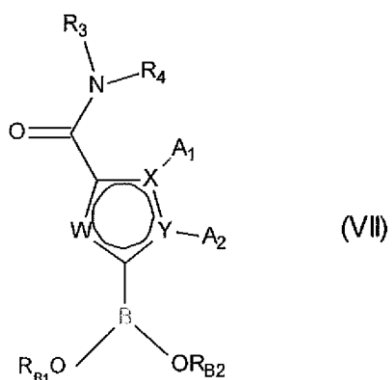
donde la función éster del compuesto de fórmula (V) se hidroliza para obtener el ácido carboxílico o el carboxilato correspondiente, que se puede convertir en un derivado de ácido tal como cloruro de acilo o anhídrido correspondiente antes de acoplarse con una amina NHR₃R₄, donde R₃ y R₄ tienen los mismos significados que para la fórmula (IA), para producir el compuesto de fórmula (VI):

20



donde X, Y, W, A₁, A₂, R₃ y R₄ son como se definen para la fórmula (IA),

compuesto de fórmula (VI) que entonces es halogenado y luego convertido en el correspondiente derivado borohidruro de fórmula (VII):

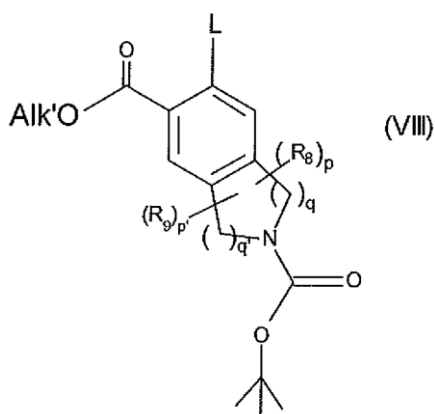


5

donde X, Y, W, A₁, A₂, R₃ y R₄ son como se definen para la fórmula (IA), y

R_{B1} y R_{B2} representan hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R_{B1} y R_{B2} forman, junto con los átomos de oxígeno que los portan, un anillo opcionalmente metilado,

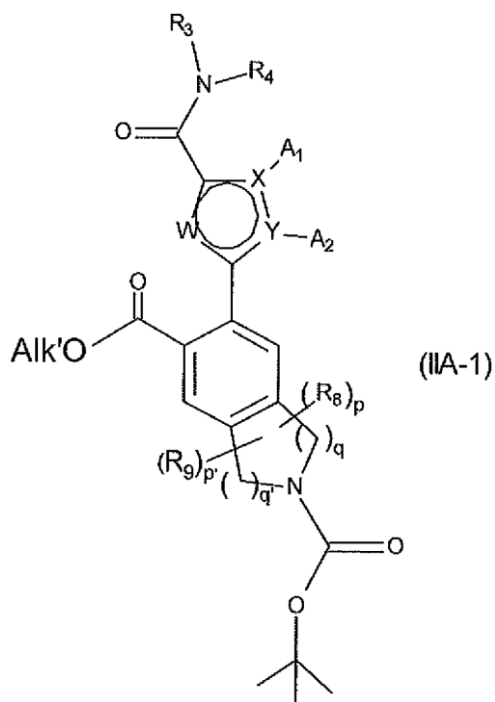
compuesto de fórmula (VII) que se somete además a acoplamiento con un compuesto de fórmula (VIII):



10

donde R₈, R₉, p, p', q y q' son como se definen para la fórmula (IA) y Alk representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado y L representa un grupo saliente seleccionado de halógeno o sulfonato,

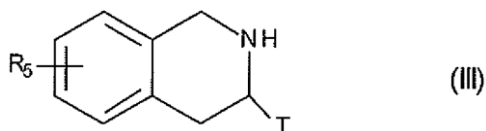
para obtener el compuesto de fórmula (IIA-1):



donde X, Y, W, A₁, A₂, R₃, R₄, R₈, R₉, p, p', q y q' son como se definen para la fórmula (IA) y Alk es como se ha definido anteriormente,

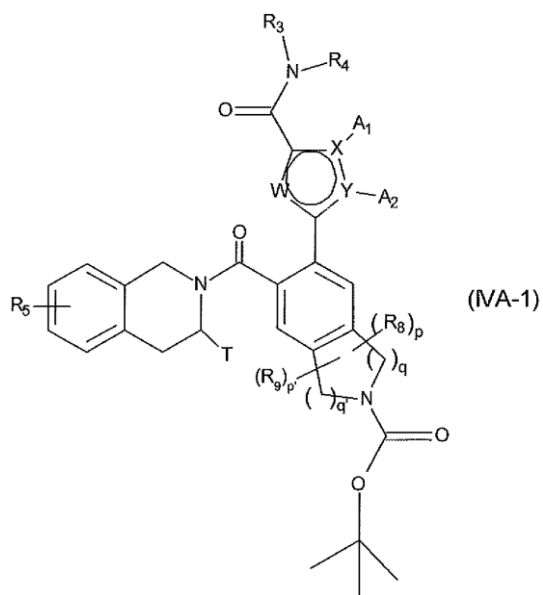
5

donde la función éster del compuesto de fórmula (IIA-1) se hidroliza para obtener el ácido carboxílico, el cual se somete entonces a un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (III):



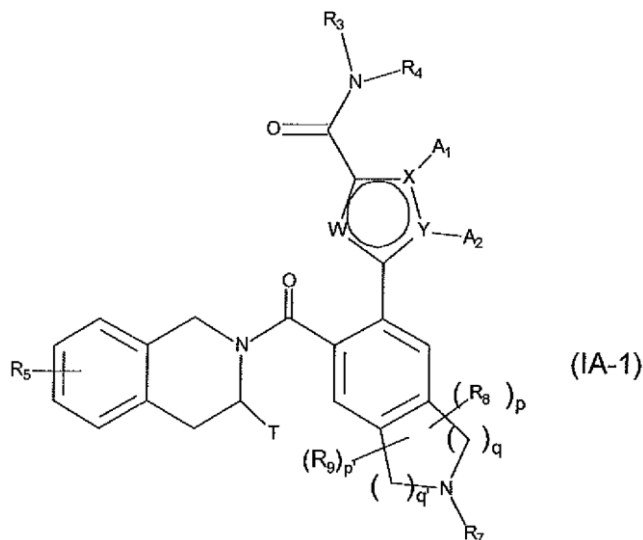
donde R₅ y T son como se definen para la fórmula (IA),

para obtener el compuesto de fórmula (IVA-1):



donde X, Y, W, A₁, A₂, R₃, R₄, R₅, R₈, R₉, T, p, p', q y q' son como se definen para la fórmula (IA),

compuesto de fórmula (IA-1) que se desprotege y se somete a una reacción de acilación o sulfonilación, y que puede someterse opcionalmente a la acción de un pirofosfato o un derivado fosfonato en condiciones básicas, para obtener el compuesto de fórmula (IA-1):



5

donde X, Y, W, A₁, A₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, T, p, p', q y q' son como se definen para la fórmula (IA),

compuesto de fórmula (IA-1) se puede purificar de acuerdo con técnicas de separación convencionales, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptables y que opcionalmente se separa en sus isómeros de acuerdo con técnicas de separación convencionales,

10

entendiéndose que, en cualquier momento que se considere apropiado durante el proceso descrito anteriormente, algunos grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos de partida o de los intermedios de síntesis pueden protegerse y posteriormente desprotegerse, según lo requiera la síntesis.

25. Procedimiento según la reivindicación 23 o 24 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) donde uno de los grupos R₃ y R₄ está sustituido con una función hidroxilo, caracterizado porque la amina NHR₃R₄ se somete previamente a una reacción de protección de la función hidroxilo antes de acoplarse con el ácido carboxílico formado a partir del compuesto de fórmula (V), o con su correspondiente derivado ácido, sufriendo entonces la función protegida resultante una reacción de desprotección en la última etapa del proceso.
26. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal de adición del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
27. Composición farmacéutica según la reivindicación 26 para su uso como agente pro-apoptótico.
28. Composición farmacéutica según la reivindicación 26 para su uso en el tratamiento de cánceres y de enfermedades del sistema inmune y autoinmune.
29. Composición farmacéutica según la reivindicación 26 para su uso en el tratamiento de cánceres de vejiga, cerebro, mama y útero, leucemias linfoides crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, linfomas no Hodgkin, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células pequeñas.
30. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal de adición del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de cánceres de vejiga, cerebro, mama y útero, leucemias linfoides crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, linfomas no Hodgkin, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células pequeñas.

- 5
31. Asociación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 con un agente anticanceroso seleccionado de agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores de proteasoma, inhibidores de quinasa y anticuerpos.
 32. Composición farmacéutica que comprende una asociación según la reivindicación 31 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
 33. Asociación según la reivindicación 31 para su uso en el tratamiento de cánceres.
 34. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para su uso en asociación con radioterapia en el tratamiento de cánceres.