(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 349 428**

(51) Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 207/14 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06717735 .2**
(96) Fecha de presentación : **09.01.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1856096**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2007**

(54) Título: **Derivados de fenilglicinamida útiles como anticoagulantes.**

(30) Prioridad: **10.01.2005 US 642751 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.01.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.01.2011

(73) Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

(72) Inventor/es: **Zou, Yan;**
Zhang, Xiaojun;
Nirschl, Alexandra A. y
Priestley, Eldon Scott

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

Descripción

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona nuevos derivados de fenilglicinamida y análogos de la misma que son inhibidores selectivos de enzimas serina proteasas de la cascada de coagulación y/o del sistema de activación por contacto; por ejemplo, la trombina, el factor VIIa , el factor Xa, el factor XIa, el factor IXa y/o la calicreína plasmática. En particular, se refiere a compuestos que son inhibidores del factor VIIa. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y procedimientos de uso de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El factor VIIa es una serina proteasa plasmática implicada en el inicio de la cascada de coagulación. Se une con alta afinidad al factor tisular en presencia de iones calcio para formar un complejo con una actividad proteolítica aumentada (Carson, S. D. y Brozna, J. P. Blood Coag. Fibrinol. 1993, 4, 281-292). El complejo de factor tisular/factor VIIa inicia la coagulación sanguínea por escisión proteolítica del factor X al factor Xa, del factor IX al factor IXa y del factor adicional VII al VIIa. En última instancia, la actividad del factor VIIa induce la conversión de la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, que forma un coágulo por polimerización.

Aunque la coagulación sanguínea es esencial para la regulación de la hemostasia de un organismo, también está implicada en muchas afecciones patológicas. Por ejemplo, la trombosis, o formación de un coágulo que obstruye la circulación, desempeña un papel clave en la angina inestable, el infarto de miocardio, el ictus isquémico, la trombosis venosa profunda, la arteriopatía oclusiva periférica, la embolia pulmonar y otras enfermedades.

Debido a su papel clave en la cascada de la coagulación, los investigadores han postulado que la inhibición del factor VIIa podría usarse para tratar o prevenir enfermedades trombóticas. (Girard, T. J.; Nicholson, N. S. Curr. Opin. Pharmacol. 2001, 1, 159-163). Por consiguiente, se han realizado trabajos para identificar y optimizar inhibidores del factor VIIa. Por ejemplo, el documento US 5.866.542 describe proteínas anticoagulantes recombinantes de nematodos que inhiben el factor VIIa. El documento US 5.843.442 desvela anticuerpos monoclonales o fragmentos de anticuerpos que poseen actividad inhibidora del factor VIIa, y el documento US 5.023.236 presenta tripéptidos y derivados tripeptídicos que inhiben el factor VIIa.

Una forma alternativa de inicio de la coagulación funciona cuando la sangre se expone a superficies artificiales (por ejemplo, durante la hemodiálisis, la cirugía cardiovascular “con bomba extracorpórea”, injertos de vasos, septicemia bacteriana). Este procedimiento también

se denomina activación por contacto. La absorción a la superficie del factor XII conduce a un cambio conformacional en la molécula del factor XII, facilitando de este modo su activación a factor XII proteolíticamente activo (factor XIIa y factor XIIf). El factor XIIa (o XIIf) tiene varias proteínas diana, incluyendo la precalicreína plasmática y el factor XI. La calicreína plasmática activa, además, activa el factor XII, conduciendo a una amplificación de la activación por contacto. El FXI activado actúa sobre FIX, que actúa a través de la cascada de coagulación para producir trombina. Por lo tanto, se esperaría que los inhibidores de la calicreína plasmática ejercieran un efecto antitrombótico en condiciones de activación por contacto. La activación por contacto es un proceso mediado por superficie responsable en parte de la regulación de la trombosis y de la inflamación y está mediado, al menos en parte, por las rutas fibrinolítica, del complemento, del cininógeno/cinina y otras rutas humorales y celulares (para una recapitulación, Coleman, R. Contact Activation Pathway, páginas 103-122 en Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins 2001; Schmaier A. H. Contact Activation, páginas 105-128 en Thrombosis and Hemorrhage, 1998).

La calicreína plasmática es un zimógeno de una serina proteasa tipo tripsina y está presente en plasma a de 35 a 50 µg/ml. La estructura génica es similar a la del factor XI; en su conjunto, la secuencia de aminoácidos de la calicreína plasmática tiene una homología del 58% con el factor XI. La activación proteolítica por factor XIIa en un enlace interno I389-R390 produce una cadena pesada (371 aminoácidos) y una cadena ligera (248 aminoácidos). El sitio activo de la calicreína está contenido en la cadena ligera. La cadena ligera de la calicreína plasmática reacciona con inhibidores de proteasas, incluyendo alfa-2-macroglobulina e inhibidor C1. Curiosamente, la heparina acelera significativamente la inhibición de la calicreína plasmática por la antitrombina III en presencia de quininógeno de alto peso molecular (HMWK). En sangre, la mayoría de la calicreína plasmática circula en complejo con HMWK. La calicreína escinde el HMWK para liberar bradicinina. La liberación de bradicinina da como resultado un aumento de la permeabilidad vascular y de la vasodilatación (para una recapitulación, Coleman R. Contact Activation Pathway, páginas 103-122 en Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins 2001; Schmaier A.H. Contact Activation, páginas 105-128 en Thrombosis and Hemorrhage, 1998). Se esperaría que los inhibidores de la calicreína plasmática redujeran el potencial para la liberación de bradicinina y, por lo tanto, ejercieran un efecto antiinflamatorio.

Aunque se han analizado en la técnica varios inhibidores del factor VIIa, siempre son deseables inhibidores mejorados, especialmente inhibidores no peptídicos de serina proteasas para el tratamiento de trastornos tromboembólicos. La presente invención desvela derivados de fenilglicinamida y análogos de la misma como inhibidores del Factor de coagulación VIIa y,

como tales, su utilidad en el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

Además, también es deseable encontrar nuevos compuestos con características farmacológicas mejoradas en comparación con inhibidores de serina proteasas conocidos. Por ejemplo, se prefiere encontrar nuevos compuestos con actividad inhibidora de factor VIIa mejorada y selectividad por factor VIIa frente a otras serina proteasas. Además, se prefiere encontrar nuevos compuestos con actividad inhibidora de calicreína plasmática mejorada y selectividad por calicreína plasmática frente a otras serina proteasas. Además, se prefiere encontrar nuevos compuestos con actividad mejorada en ensayos de coagulación *in vitro*, tales como el ensayo del tiempo de protrombina (PT) o el ensayo del tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) (para una descripción de los ensayos de PT y APTT véase Goodnight, S. H.; Hathaway, W. E. Screening Tests of Hemostasis. Disorders of Thrombosis and Hemostasis: a clinical guide, 2ª edición, McGraw-Hill: Nueva York, 2001 págs. 41-51). También es deseable y preferible encontrar compuestos con características mejoradas y ventajosas en una o más de las categorías siguientes, que se proporcionan como ejemplos y no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacéuticas, incluyendo biodisponibilidad oral; (b) requisitos de dosificación; (c) factores que disminuyen las características de máximo a mínimo de concentración en sangre; (d) factores que aumentan la concentración de fármaco activo en el receptor; (e) factores que disminuyen la propensión a interacciones clínicas fármaco-fármaco; (f) factores que disminuyen el potencial para efectos secundarios adversos; y, (g) factores que mejoran los costes de fabricación o viabilidad. El documento US-A-6.140.353 desvela compuestos derivados de N-(4-carbamididofenilamino)fenilglicinamida e hidratos o solvatos y sales fisiológicamente aceptables de los mismos como inhibidores de la formación de los factores de coagulación Xa, IXa y trombina inducidos por el factor VIIa y por el factor tisular.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona nuevos derivados de fenilglicinamida, y análogos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de enzimas serina proteasa, especialmente el factor VIIa.

La presente invención también proporciona procedimientos e intermedios para preparar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

La presente invención también proporciona compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en trastornos tromboembólicos.

La presente invención también proporciona compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios.

La presente invención también proporciona nuevos derivados de fenilglicinamida, y análogos de los mismos, para su uso en terapia.

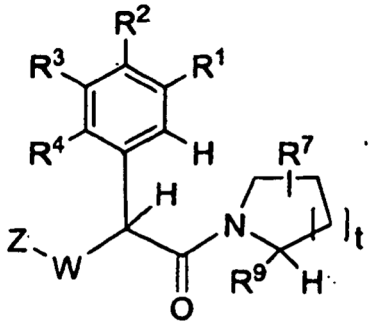
La presente invención también proporciona el uso de nuevos derivados de fenilglicinamida, y análogos de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

La presente invención también proporciona el uso de derivados de fenilglicinamida, y análogos de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio.

Éstos y otros rasgos de la invención se expondrán de forma ampliada según prosiga la divulgación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En una primera realización, la presente invención proporciona, entre otros, un compuesto de Fórmula (Ia):



(Ia)

o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

R^1 es H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-3} sustituido con 0-1 OH, haloalquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, -O-alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6};

R^2 y R^3 son, independientemente cada vez que están presentes, H, F, Cl, Br, I, OR^a, SR^a, OCF_3, CN, NO_2, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-NR^dC(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^a$, $-NRCC(O)NR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^i$, $-NR^cSO_2CF_3$, -

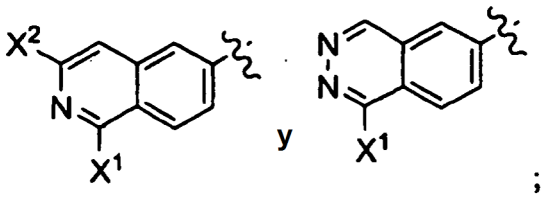
SO_2CF_3, $-S(O)_pR^i$, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^f o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

R^4 es, independientemente cada vez que está presente, H, F, Cl, Br, I, OR^a, SR^a, OCF_3, CN, NO_2, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-NR^dC(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^a$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^i$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_pR^i$, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^f o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

como alternativa, R^2 y R^3 pueden combinarse para formar un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y $S(O)_p$, estando dichos carbociclo y heterociclo sustituidos con 0-3 R^f;

como alternativa, R^3 y R^4 pueden combinarse para formar un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y $S(O)_p$, estando dichos carbociclo y heterociclo sustituidos con 0-3 R^f;

Z está sustituido con 0-2 R^6 y se selecciona entre:



;

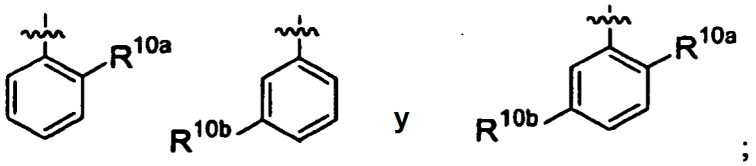
W es NH u O;

R^6 es, independientemente cada vez que está presente, F, Cl, CH_3, OH o CF_3;

X^1 y X^2 son, independientemente cada vez que están presentes, H o NH_2;

R^7 es, independientemente cada vez que está presente, OR^a, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, $-OCF_3$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-NR^dC(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^i$, $-SO_2NHC(O)R^a$, $-C(O)NHSO_2R^a$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_pR^i$, $-(CF_2)_rCF_3$, tetrazol, $-(CH_2)_r$fenilo sustituido con 0-3 R^f o un $-(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

R^9 se selecciona entre:



R^{10a} y R^{10b} son, independientemente cada vez que están presentes, H, F, Cl, Br, I, -$(CH_2)_r$-OR^a, SR^a, OCF_3, SCF_3, CN, NO_2, -B $(OH)_2$, -$(CH_2)_r$-NR^bR^c, -$C(O)R^a$, -$(CH_2)_r$-CO_2R^a, -$(CH_2)_r$-$NR^cCO_2R^a$, -$NR^dC(O)R^a$, -$(CH_2)_r$-$C(O)NR^cR^d$, -$NR^cC(O)NR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, -$OSO_2NR^cR^d$, -$NR^cSO_2NR^cR^d$, -$NR^cSO_2R^i$, -$NR^cSO_2CF_3$, -SO_2CF_3, -$S(O)_pR^i$, -$(CF_2)_r$-CF_3, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, -$(CH_2)_r$-carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^f o -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

R^a es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-4 R^h, -$(CH_2)_r$-carbociclo C_{3-7} sustituido con 0-4 R^f o -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando dicho heteroarilo sustituido con 0-4 R^f;

R^b es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo, (alquil C_{1-6})C(O)-, (cicloalquil C_{3-6})-alquil C_{0-4}-C(O)-, (aril C_{6-10})-(alquil C_{0-4})-C(O)-, (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C_{0-4}-C(O)-, (alquil C_{1-6})-NHC(O)-, (alquil C_{1-6})$_2$-NHC(O)-, (aril C_{6-10})-alquil C_{0-4}-NHC(O)-, (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C_{0-4}-NHC(O)-, (alquil C_{1-6})-SO_2-, (aril C_{6-10})-alquil C_{0-4}-SO_2- o (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C_{0-4}-SO_2-, estando dichos fenilo, arilo y heteroarilo sustituidos con 0-2 R^f;

R^c es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^h, -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-7} sustituido con 0-3 R^h o -$(CH_2)_n$-fenilo sustituido con 0-3 R^h;

como alternativa, R^b y R^c, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando el heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

R^d es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_r$-carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^f o un -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y S $(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

como alternativa, R^c y R^d, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden

tomarse junto con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando el heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

R^e es, independientemente cada vez que está presente, =O, OR^a, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, $-SR^a$, $-OCF_3$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-NR^dC(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-OC(O)R^a$, $-NR^dC(O)OR^a$, $-NR^dC(O)NR^cR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NC(O)OR^a$, $-NR^cSO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^i$, $NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_pR^i$, $-(CF_2)_rCF_3$, carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^f o un heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

R^f es, independientemente cada vez que está presente, =O, OR^g, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, $-SR^g$, $-OCF_3$, $-NR^cR^c$, $-C(O)R^g$, $-CO_2R^g$, $-NR^cC(O)R^g$, $-C(O)NR^cR^c$, $-OC(O)R^g$, $-NR^cC(O)OR^g$, $-NR^cC(O)NR^cR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-SO_2NR^cR^c$, $-NR^cS0_2NR^cR^c$, $-NR^cSO_2R^i$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_pR^i$, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^h o un heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, y sustituido con 0-3 R^h;

R^g es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_n$-fenilo;

R^h es, independientemente cada vez que está presente, =O, $-(CH_2)_rOR^g$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, $-OCF_3$, $-NR^gR^g$, $-C(O)R^g$, $-CO_2R^g$, $-NR^gC(O)R^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-SO_2NR^gR^g$, $-NR^gSO_2NR^gR^g$, $-NR^gSO_2$-alquilo C_{1-4}, $-NR^gSO_2CF_3$, $-NR^gSO_2$-fenilo, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_p$-alquilo C_{1-4}, $-S(O)_p$-fenilo, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, (alquil C_{1-6})C(O)-, (cicloalquil C_{3-6})-alquil C_{0-4}-C(O)-, (aril C_{6-10})-(alquil C_{0-4})-C(O)-, (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C_{0-4}-C(O)-, (alquil C_{1-6})-NHC(O)-, (alquil C_{1-6})$_2$-NHC(O)-, (aril C_{6-10})-alquil C_{0-4}-NHC(O)-, (heteroaril de 5-10 miembros)-alquil C_{0-4}-NHC(O)-, (alquil C_{1-6})-SO_2-, (aril C_{6-10})-alquil C_{0-4}-SO_2-, (heteroaril de 5-10 miembros)-alquil C_{0-4}-SO_2-, $-(CH_2)_r$-carbociclo C_{3-10} o un $-(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$;

R^i es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^h, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^h, $-(CH_2)_n$-fenilo sustituido con 0-3 R^h, $-(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^h;

n, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 y 2;

r, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

t se selecciona entre 0, 1, 2 y 3,

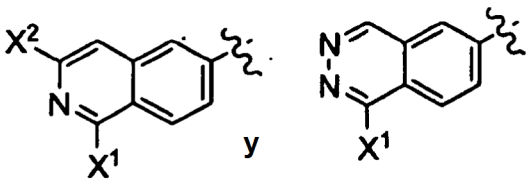
En una segunda realización, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (Ia) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

R^1 es H, F, Cl, Br, Me, Et, vinilo, 2-propenilo, etinilo, -CH(OH)Me, OMe, OEt, ciclopropilo, $-OCHF_2$ o $-OCF_2CHF_2$;

R^2 y R^3 son, independientemente cada vez que están presentes, H, F, Cl, Br, I, OR^a, SR^a, OCF_3, CN, NO_2, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-NR^dC(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^i$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_pR^i$, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e o alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^f, fenilo sustituido con 0-3 R^f o un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

R^4 es, independientemente cada vez que está presente, H, F, Cl, Br, I, OR^a, SR^a, OCF_3, CN, NO_2, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-NR^dC(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^i$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_pR^i$, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_f, fenilo sustituido con 0-3 R_f o un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

Z está sustituido con 0-1 R^6 y se selecciona entre:



;

R^a es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^h, $-(CH_2)_r$cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^f, $-(CH_2)_r$-fenilo sustituido con 0-3 R^f o $-(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando dicho heteroarilo sustituido con 0-3 R^f;

R^b es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo, (alquil C_{1-6})C(O)-, (cicloalquil C_{3-6})-alquil C_{0-4}-C(O)-, fenil-(alquil C_{0-4})-C(O)-, (heteroaril de 5 a 6 miembros)-alquil C_{0-4}-C(O)-, (alquil C_{1-6})-NHC(O)-, (alquil C_{1-6})$_2$-NHC(O)-, fenil-

alquil C_{0-4}-NHC(O)-, (heteroaril de 5 a 6 miembros)-alquil C_{0-4}-NHC(O)-, (alquil C_{1-6})-SO_2-, fenil-alquil C_{0-4}-SO_2- o (heteroaril de 5 a 6 miembros)-alquil C_{0-4}-SO_2-, estando dichos fenilo y heteroarilo sustituidos con 0-2 R^f;

R^c es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^h, -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^h o -$(CH_2)_n$-fenilo sustituido con 0-3 R^h;

R^d es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^f, -$(CH_2)_r$-fenilo sustituido con 0-3 R^f o un -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

R^e es, independientemente cada vez que está presente, =O, OR^a, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, -SR^a, -OCF_3, -NR^bR^c, -$C(O)R^a$, -CO_2R^a, -$NR^dC(O)R^a$, -$C(O)NR^cR^d$, -$OC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, -$NR^dC(O)NR^cR^d$, -$OC(O)NR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, -$NC(O)OR^a$, -$NR^cSO_2NR^cR^d$, -$NR^cSO_2R^i$, -$NR^cSO_2CF_3$, -SO_2CF_3, -$S(O)_pR^i$, -$(CF_2)_rCF_3$, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^f, fenilo sustituido con 0-3 R^f o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

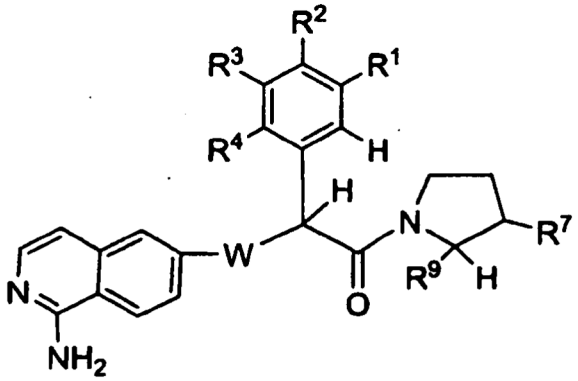
R^f es, independientemente cada vez que está presente, =O, OR^g, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, -SR^g, -OCF_3, -NR^cR^c, -$C(O)R^g$, -CO_2R^g, -$NR^cC(O)R^g$, -$C(O)NR^cR^c$, -$OC(O)R^g$, -$NR^cC(O)OR^g$, -$NR^cC(O)NR^cR^c$, -$OC(O)NR^cR^c$, -$SO_2NR^cR^c$, -$NR^cSO_2NR^cR^c$, -$NR^cSO_2R^i$, -$NR^cSO_2CF_3$, -SO_2CF_3, -$S(O)_pR^i$, -$(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^f, fenilo sustituido con 0-3 R^f o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, y sustituido con 0-3 R^h;

R^h es, independientemente cada vez que está presente, =O, -$(CH_2)_rOR^g$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, -OCF_3, -NR^gR^g, -$C(O)R^g$, -CO_2R^g, -$NR^gC(O)R^g$, -$C(O)NR^gR^g$, -$SO_2NR^gR^g$, -$NR^gSO_2NR^gR^g$, -NR^gSO_2-alquilo C_{1-4}, -$NR^gSO_2CF_3$, -NR^gSO_2-fenilo, -SO_2CF_3, -$S(O)_p$-alquilo C_{1-4}, -$S(O)_p$-fenilo, -$(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, (alquil C_{1-6})C(O)-, (cicloalquil C_{3-6})-alquil C_{0-4}-C(O)-, (aril C_{6-10})-(alquil C_{0-4})-C(O)-, (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C_{0-4}-C(O)-, (alquil C_{1-6})-NHC(O)-, (alquil C_{1-6})$_2$-NHC(O)-, (aril C_{6-10})-alquil C_{0-4}-NHC(O)-, (heteroaril de 5-10 miembros)-alquil C_{0-4}-NHC(O)-, (alquil C_{1-6})-SO_2-, (aril C_{6-10})-alquil C_{0-4}-SO_2-, (heteroaril de 5-10 miembros)-alquil C_{0-4}-SO_2-, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo o un -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$; y

R^i es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-

3 R^h, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^h, -$(CH_2)_n$-fenilo sustituido con 0-3 R^h, -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^h.

En una tercera realización, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (Ib):



(Ib)

o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

W es NH u O;

R^1 es H, F, Cl, Br, Me, Et, vinilo, 2-propenilo, etinilo, -CH(OH)Me, OMe, OEt, ciclopropilo, $-OCHF_2$ o $-OCF_2CHF_2$;

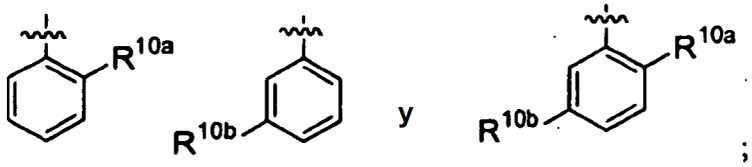
R^2 es H, F, Cl, Me, Et, OMe, I(*i*-Pr) o $-OCHF_2$;

R^3 es H, OMe o OEt;

R^4 es H o F;

R^7 es H, CO_2H, CO_2Me, CO_2Et o $CONMe_2$;

R^9 se selecciona entre:



;

R^{10a} y R^{10b} son, independientemente cada vez que están presentes, H, alquilo C_{1-4}, F, Cl, OH, -O-alquilo C_{1-4}, -S-alquilo C_{1-4}, CF_3, OCF_3, SCF_3, CO_2Me, $CONH_2$, NH_2, NHMe, NHEt, NMe_2, -NHCOH, -NHCOMe, -NHCOEt, -NHCOPr, -NHCO(*i*-Pr), -NHCO(*i*-Bu), -NHCO-ciclopropilo, -N(Me)COMe, $-NHCO_2Me$, $-NHCO_2Et$, $-NHCONH_2$, -NHCONHMe, $-NHCONMe_2$, -NH-CON(Me)Et, -NHCO-(1-azetidinilo), -NHCO-(1-pirrolidinilo), $-SO_2Me$, $-SO_2Et$, $-SO_2Pr$, $-SO_2$(*i*-Pr), $-SO_2$(*i*-Bu), $-SO_2$-ciclopropilo, $-SO_2$-ciclobutilo, $-SO_2$-

ciclopentilo, -SO_2Ph, -SO_2-(1-pirrolidinilo), -SO_2-(1-piperidilo), -SO_2-(1-azepanilo), -SO_2-(4-morfolinilo), -SO_2-(4-tiamorfolinilo), -SO_2-(4-Me-1-piperazinilo), -SO_2NH_2, -SO_2NHMe, -SO_2NHEt, -SO_2NH(*i*-Pr), -SO_2NH-ciclopropilo, -SO_2NH-ciclohexilo, -SO_2NH(*t*-Bu), -SO_2N(Me)Bn, -SO_2NMe_2, -OSO_2NH_2, -$NHSO_2NH_2$, -$NHSO_2$Me, Ph, 4-F-Ph, 1-piperidilo, 4-morfolinilo, NO_2 o -$B(OH)_2$.

En una cuarta realización, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (Ib) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

W es NH;

R^1 es H, F, Cl, Et, OMe o OEt;

R^{10a} es, independientemente cada vez que está presente, H, -SO_2-alquilo C_{1-4}, -SO_2-ciclopropilo, -SO_2-ciclobutilo, -SO_2-ciclopentilo, -SO_2Ph, -SO_2-(1-pirrolidinilo), -SO_2-(1-piperidilo), -SO_2-(1-azepanilo), -SO_2NH-alquilo C_{1-4}, -SO_2NH-ciclopropilo, -SO_2NMe_2, $CONMe_2$, CO(1-pirrolidinilo), CO(1-piperidinilo), 1-piperidilo o 4-morfolinilo; y

R^{10b} es, independientemente cada vez que está presente, H, OH, NH_2, -NHCOH, -NHCOMe, -NHCOEt, -$NHCO_2$Me, -$NHCO_2$Et, -NHCONHMe, -$NHCONH_2$, -$NHCONMe_2$, -NHCON(Me)Et, -NHCO-(1-azetidinilo), -NHCO-(1-pirrolidinilo), -OSO_2NH_2, -$NHSO_2NH_2$, -$NHSO_2$Me, -SO_2NH_2 o NO_2.

En una quinta realización, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (Ib) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

R^7 es H;

R^{10a} es, independientemente cada vez que está presente, -SO_2-alquilo C_{1-4}, -SO_2-ciclopropilo; -SO_2-ciclobutilo, -SO_2-ciclopentilo, -SO_2Ph, -SO_2-(1-pirrolidinilo), -SO_2-(1-piperidilo), -SO_2-(1-azepanilo), -SO_2NH-alquilo C_{1-4}, -SO_2NH-ciclopropilo, -SO_2NMe_2, $CONMe_2$, CO(1-pirrolidinilo), CO(1-piperidinilo), 1-piperidilo o 4-morfolinilo; y

R^{10b} es, independientemente cada vez que está presente, OH, NH_2, -NHCOH, -NHCOMe, -NHCOEt, -$NHCO_2$Me, -$NHCO_2$Et, -NHCONHMe, -$NHCONMe_2$, -NHCON(Me)Et, -NHCO-(1-pirrolidinilo), -$NHCONH_2$, -OSO_2NH_2, -$NHSO_2NH_2$, -$NHSO_2$Me o -SO_2NH_2.

En una sexta realización, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (Ib) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

R^7 es CO_2H, CO_2Me, CO_2Et o $CONMe_2$;

R^{10a} es, independientemente cada vez que está presente, -SO_2-alquilo C_{1-4}, -SO_2-

ciclopropilo, -SO_2-ciclobutilo, -SO_2-ciclopentilo, -SO_2Ph, -SO_2-(1-pirrolidinilo), -SO_2-(1-piperidilo), -SO_2-(1-azepanilo), -SO_2NH-alquilo C_{1-4}, -SO_2NH-ciclopropilo, -SO_2NMe_2, $CONMe_2$, CO(1-pirrolidinilo), CO(1-piperidinilo), 1-piperidilo o 4-morfolinilo; y

R^{10b} es H.

En una séptima realización, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (Ib) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

R^7 es CO_2H, CO_2Me, CO_2Et o $CONMe_2$;

R^{10a} es, independientemente cada vez que está presente, -SO_2-alquilo C_{1-4}, -SO_2-ciclopropilo, -SO_2-ciclobutilo, -SO_2-ciclopentilo, -SO_2Ph, -SO_2-(1-pirrolidinilo), -SO_2-(1-piperidilo), -SO_2-(1-azepanilo), -SO_2NH-alquilo C_{1-4}, -SO_2NH-ciclopropilo, -SO_2NMe_2, $CONMe_2$, CO(1-pirrolidinilo), CO(1-piperidinilo), 1-piperidilo o 4-morfolinilo; y

R^{10b} es, independientemente cada vez que está presente, OH, NH_2, -NHCOH, -NHCOMe, -NHCOEt, -$NHCO_2Me$, -$NHCO_2Et$, -NHCONHMe, -$NHCONMe_2$, -NHCON(Me)Et, -NHCO-(1-pirrolidinilo), -$NHCONH_2$, -OSO_2NH_2, -$NHSO_2NH_2$, -$NHSO_2Me$ o -SO_2NH_2.

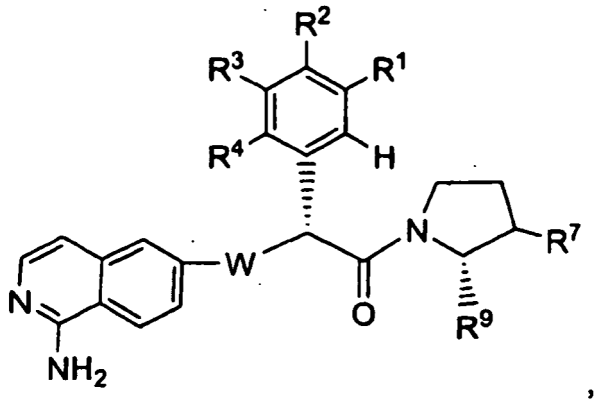
En una octava realización, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (Ib) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

R^7 es CO_2H, CO_2Me o CO_2Et;

R^{10a} es H;

R^{10b} es, independientemente cada vez que está presente, OH, NH_2, -NHCOH, -NHCOMe, -NHCOEt, -$NHCO_2Me$, -$NHCO_2Et$, -NHCONHMe, -$NHCONMe_2$, -NHCON(Me)Et, -NHCO-(1-pirrolidinilo), -$NHCONH_2$, -OS0ONH_2, -$NHSO_2NH_2$, -$NHSO_2Me$ o -SO_2NH_2.

En una novena realización, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (1c):



(Ic)

en la que: W, R^1, R^2, R^3, R^4, R^7 y R^9 son los mismos que los definidos en la tercera realización.

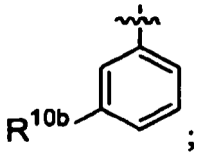
En una décima realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos ejemplificados o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (Ib) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

R^1 es OEt;

R^2 es O(*i*-Pr);

R^9 es



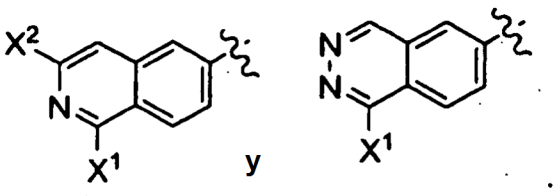
;

y

R^{10b} es H, -NHCOMe o $-NHSO_2NH_2$.

En otra realización, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (Ia) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que: R^1 es, independientemente cada vez que está presente, H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-3} sustituido con 0-1 OH, haloalquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, -O-alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6}.

En otra realización, la presente invención incluye los compuestos de Fórmula (Ia) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que: Z está sustituido con 0-2 R^6 y se selecciona entre:



En otra realización, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que: W es NH.

En otra realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para fabricar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo intermedio para fabricar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en un procedimiento para la modulación de la cascada de coagulación y/o del sistema de activación por contacto.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

En otra realización, el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo constituido por trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales y trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos.

En otra realización, el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, arteriopatía oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes médicos,

dispositivos o procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para su uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios.

En otra realización, el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo constituido por septicemia, síndrome disneico agudo, y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente que necesite tratamiento para un trastorno tromboembólico.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente que necesite tratamiento para un trastorno inflamatorio.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de uno o más de agentes de apertura de canales de potasio, bloqueantes de canales de potasio, bloqueantes de canales de calcio, inhibidores del intercambiador de sodio-hidrógeno, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombolíticos, antagonistas del fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensores, inhibidores de la ATPasa, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de la fosfodiesterarasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporóticos, terapias de reemplazo de hormonas, moduladores de receptores de hormonas, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y para la enfermedad del reflujo gastroesofágico, agentes de hormona de crecimiento y/o secretagogos de la hormona de crecimiento, miméticos de la tiroides, agentes antiinfecciosos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes hipocolesterolémicos/lipidemiantes y terapias de perfil de lípidos, y agentes que mimetizan el reacondicionamiento isquémico y/o el aturdimiento miocárdico.

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que al menos un agente terapéutico adicional es un agente antihipertensor seleccionado de inhibidores de la ACE, antagonistas del receptor de AT-1, antagonistas del receptor de ET, antagonistas dobles de receptores de ET/AII e inhibidores de la vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado de inhibidores de IKur, un agente anticoagulante seleccionado de inhibidores de la trombina, otros inhibidores del factor VIIa, otros inhibidores de la calicreína plasmática, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa e inhibidores del factor XIa, o un agente antiplaquetario seleccionado de bloqueantes de GPIIb/IIIa, antagonistas de $P2Y_1$ y $P2Y_{12}$, antagonistas del receptor de tromboxano y aspirina.

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente o agentes terapéuticos adicionales son un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos.

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente terapéutico adicional es el agente antiplaquetario seleccionado de clopidogrel y aspirina, o una combinación de los mismos.

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional es el agente antiplaquetario clopidogrel.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento, que comprende: administrar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo en una cantidad eficaz para tratar un trastorno tromboembólico.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia.

En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo artículo de fabricación, que comprende:

(a) un primer recipiente;

(b) una composición farmacéutica situada en el interior del primer recipiente, comprendiendo la composición: un primer agente terapéutico que comprende: un compuesto de la presente invención; y

(c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo artículo de

fabricación, que comprende además:

(d) un segundo recipiente; en el que los componentes (a) y (b) se encuentran en el interior del segundo recipiente y el componente (c) se encuentra en el interior o exterior del segundo recipiente.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo artículo de fabricación, que comprende:

(a) un primer recipiente;

(b) una composición farmacéutica situada en el interior del primer recipiente, comprendiendo la composición: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención; y

(c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo artículo de fabricación, que comprende además:

(d) un segundo recipiente; en el que los componentes (a) y (b) se encuentran en el interior del segundo recipiente y el componente (c) se encuentra en el interior o exterior del segundo recipiente.

DEFINICIONES

Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se sabe bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o por síntesis usando materiales de partida ópticamente activos o catalizadores ópticamente activos. Los isómeros geométricos de dobles enlaces, tales como olefinas y dobles enlaces C=N, también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se incluyen en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se incluyen las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica específica. Todos los procedimientos usados para preparar compuestos de la presente invención e intermedios hechos en ella se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, éstos pueden separarse por procedimientos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los compuestos de la presente invención, y sales de los mismos, pueden existir en múltiples

formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno están transpuestos a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas, por consiguiente, se redisponen. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en tanto en cuanto puedan existir, se incluyen dentro de la invención. Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma libre o de hidrato.

Preferentemente, el peso molecular de los compuestos de la presente invención es menor de aproximadamente 500, 550, 600, 650, 700, 750 ó 800 gramos por mol. Preferentemente, el peso molecular es menor de aproximadamente 800 gramos por mol. Más preferentemente, el peso molecular es menor de aproximadamente 750 gramos por mol. Aún más preferentemente, el peso molecular es menor de aproximadamente 700 gramos por mol.

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado están reemplazados por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces están reemplazados 2 hidrógenos en el átomo. Cuando se dice que un sistema de anillos (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se entiende que el átomo de carbono del grupo carbonilo o un átomo de carbono del doble enlace es parte de (es decir, está dentro de) el anillo. Los dobles enlaces del anillo, como se usan en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

En los casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, éstos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de la presente invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados abarcan el nitrógeno mostrado y su derivado de N-óxido (N→O). En los casos en los que hay átomos de carbono cuaternarios en compuestos de la presente invención, éstos pueden reemplazarse por átomos de silicio, siempre que no formen un enlace Si-N o Si-O.

Cuando cualquier variable está presente más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición cada vez que está presente es independiente de su definición cualquier otra vez que esté presente. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R^f, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido hasta con tres grupos R^f y R^f, cada vez que está presente, se selecciona independientemente entre la definición de R^f. Además, sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando se muestra un sustituyente sin indicar el átomo a través del cuál está unido dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" o "alquileno" pretenden incluir grupos hidrocarburo alifáticos, saturados, de cadena lineal y ramificada, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_{1-10}", (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9 y C_{10}. Además, por ejemplo, "alquilo C_{1-6}" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metil-pentilo.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretenden incluir cadenas hidrocarburo de configuración lineal o ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más enlaces carbono-carbono insaturados que pueden estar presentes en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C_{2-6}" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3, pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo y similares.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretenden incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden estar presentes en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C_{2-6}" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillos mono-, bi- o poli-cíclicos. Cicloalquilo C_{3-7} pretende incluir grupos cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares. En la definición de "cicloalquilo" se incluyen grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.

"Alcoxi" o "alquiloxi" representan un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente oxígeno. Por ejemplo, "alcoxi C_{1-6}" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-

butoxi, t-butoxi, n-pentoxi y s-pentoxi. De forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representan un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente azufre; por ejemplo, metil-S-, etil-S- y similares.

"Halo" o "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo; y "contraión" se usa para representar una pequeña especie cargada negativamente, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, sulfato y similares.

"Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos, saturados, de cadena ramificada y lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos, saturados, de cadena ramificada o lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representan un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C_{1-6}", pretende incluir grupos haloalcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluorotoxi y similares. De forma análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representan un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente azufre; por ejemplo trifluorometil-S-, pentafluoroetil-S- y similares.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo" pretende indicar cualquier grupo monocíclico o bicíclico, estable, de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico o tricíclico, de 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclodecano (decalina), [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo o tetrahidronaftilo (tetralina). Son carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluirse "arilo".

Como se usa en el presente documento, el término "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos carbocíclico, estable, de 9 ó 10 miembros, que contiene dos anillos condensados y constituido por átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzocondensado con un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 ó 6 miembros que está saturado, parcialmente

insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Son ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico, monocíclico o policíclico, estable, de 5, 6 ó 7 miembros, o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, y constituido por átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por N, O y S; e incluyendo cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados para dar -NO-, -SO- o -SO_2-. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se indica específicamente, un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo sea mayor que 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor que 1. Cuando se usa el término "heterociclo", pretende incluirse heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazalonilo, carbazolilo, 4a*H*-carbazolilo, b-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazolopiridinilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo,

pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tiazolopiridinilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Los heterociclos de 5 a 10 miembros preferidos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranoílo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoílo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los heterociclos de 5 a 6 miembros preferidos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranoílo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen compuestos de anillo condensado y espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos heterocíclico, estable, de 9 ó 10 miembros, que contiene dos anillos condensados y constituido por átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático, monocíclico, de 5 ó 6 miembros, que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado con un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado, y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo

heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido sobre carbono o sobre un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo sea mayor que 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor que 1.

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo,1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina.

En la definición de carbociclo o heterociclo también se incluyen anillos puenteados. Un anillo puenteado surge cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, y un grupo carbono-nitrógeno. Debe apreciarse que un puente siempre convierte al anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo", "arilo C_{6-10}" o "resto aromático" pretende indicar un resto aromático que contiene, si se especifica, el número especificado de átomos de carbono; por ejemplo fenilo o naftilo. A menos que se especifique otra cosa, "arilo", "arilo C_{6-10}" o "resto aromático" puede estar sin sustituir o sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados entre H, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H y CO_2CH_3.

Como se usa en el presente documento, el término "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo", pretende indicar hidrocarburos aromáticos, monocíclicos y policíclicos, que incluyen al menos un heteroátomo miembro del anillo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Son grupos heteroarilo preferidos anillos aromáticos, heterocíclicos, monocíclicos de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclicos de 7, 8, 9 ó 10 miembros, estables, que constan de átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por N, NH, O y S. Debe apreciarse que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor que 1. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benztiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, S-óxido

de 2,3-dihidrobenzotienilo, S,S-dióxido de 2,3-dihidrobenzotienilo, benzoxazolin-2-onilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano y similares. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir.

El término "contraión" se usa para representar una pequeña especie cargada negativamente, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica fabricando sales de ácidos o de bases del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia.

En el presente documento también se proporcionan compuestos marcados con isótopos de la presente invención, es decir, en los que uno o más de los átomos descritos

están reemplazados por un isótopo de ese átomo (por ejemplo, C reemplazado por ^{13}C o por ^{14}C; y los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio). Dichos compuestos tienen una diversidad de usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos en la determinación de la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial de unirse a proteínas diana o receptores, o para compuestos de formación de imágenes de la presente invención unidos a receptores biológicos, *in vivo* o *in vitro*.

Los compuestos de la presente invención, después de su preparación, preferentemente se aíslan y se purifican para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual a, o mayor que, el 98%, preferentemente el 99%, del compuesto de la presente invención ("sustancialmente puro"), que después se usa o se formula como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" también se incluyen en el presente documento como parte de la presente invención.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, $S(O)_2H$ o S(O)H.

Además, los compuestos de fórmula (Ia) pueden tener formas de profármacos. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* proporcionando el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula Ia) es un profármaco. En la técnica se conocen diversas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase:

a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), y Methods in Enzymology, Vol. 42, en las págs. 309-396, editado por K. Widder, y col. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard, en las págs. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, p. 1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, y col., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 77, p. 285 (1988); y

e) N. Kakeya, y col., Chem Phar Bull., Vol. 32, p. 692 (1984).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I e incluyen alquilbencilo C_{1-6}, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, por ejemplo acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcoxicarboniloxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, por ejemplo metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien

conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y las cefalosporinas. Dichos ésteres pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Debe entenderse, además, que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de la presente invención también están dentro del alcance de la presente invención. Los procedimientos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" incluye el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra sola o en combinación para inhibir el factor VIIa y/o la calicreína en plasma. "Cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es eficaz para inhibir el factor VIIa y/o la calicreína en plasma. La combinación de compuestos es preferentemente una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55, se produce cuando el efecto (en este caso, la inhibición del factor VIIa y/o la calicreína en plasma) de los compuestos, cuando se administran en combinación, es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un agente individual. En general, un efecto sinérgico se demuestra con toda claridad a concentraciones sub-óptimas de los compuestos. La sinergia puede estar en términos de menor citotoxicidad, mayor efecto antitrombótico y/o antiinflamatorio, o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

La presente invención incluye adicionalmente composiciones que comprenden uno o más compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la dosificación de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con numerosos factores que están bien dentro de la previsión de los expertos en la materia. Éstos incluyen, sin limitación: el tipo y naturaleza del agente activo que se formule; el sujeto al que se le va a administrar la composición que contiene el agente; la vía de administración deseada de la composición; y la indicación terapéutica que se persiga. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como una diversidad de formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir numerosos ingredientes y

aditivos diferentes además del agente activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por una diversidad de razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, y factores implicados en su selección, se encuentran en una diversidad de fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., 1985**,** que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las proporciones de soluciones expresan una relación en volumen, a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos de RMN (δ) se indican en partes por millón. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice de acuerdo con el procedimiento de Still (Still, W. C. y col. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923). Como alternativa, la cromatografía ultrarrápida se realizó en un ISCO CombiFlash™ System Sq16x usando cartuchos de SiO_2 precargados eluyendo con gradientes de los disolventes especificados.

Las abreviaturas usadas en los Ejemplos se definen como se indica a continuación: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "ºC" para grados centígrados, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "ml" para mililitro o mililitros, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "EM" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "AR" para alta resolución, "CL-EM" para espectrometría de masas con cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida a alta presión, "RMN" para espectroscopía por resonancia magnética nuclear, "^{1}H" para protones, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzios, "tlc" para cromatografía de capa fina, y "α', "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Como se usan a lo largo de la memoria descriptiva, se aplican las siguientes abreviaturas para reactivos químicos:

AIBN es 2,2'-azobisisobutirlnitrilo

BINAP es 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

Bn es bencilo

Boc es *terc*-butiloxicarbonilo

BOP es hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio

Bu es butilo

iBu o *i*-Bu es isobutilo

t-Bu es *terc*-butilo

Cbz es carbonilbenciloxi

CbzSerOtBu es éster terc-butílico del ácido (*S*)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico

CDI es 1,1'-carbonildiimidazol

oxaziridina de Davis es 2-bencenosulfonil-3-fenil-oxaziridina

DCE es 1,2-dicloroetano

DIBAH es hidruro de diisobutilaluminio

DIBAL es diisobutilaluminio

DIC es 1,3-diisopropilcarbodiimida

DIEA es N,N-diisopropiletil amina

DMAP es dimetilaminopiridina

DME es éter dimetílico

DMF es dimetilformamida

DMSO es dimetilsulfóxido

DMPU es 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidona

DPPA es difenilfosforil azida

EDCl es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

Et es etilo

EtOAc es acetato de etilo

HATU es O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio

HBTU es hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio

HOAc o AcOH es ácido acético

HOAT es 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

LAH es hidruro de litio y aluminio

LDA es diisopropilamida de litio

LiHMDS es bis(trimetilsilil)amida de litio

Me es metilo

MeOH es metanol

mCPBA es ácido meta-cloroperbenzoico

MoOPH es oxodiperoximolibdeno (piridina) (triamida hexametilfosfórica)

MsCl es cloruro de metanosulfonilo

NaOAc es acetato sódico

NBS es N-bromosuccinimida

NCS es N-clorosuccinimida

OAc es acetato

$Pd(PPh_3)_4$ es tetraquis(trifenilfosfina)paladio

Ph es fenilo

Pr es propilo

iPr o *i*-Pr es isopropilo

PyBroP es hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio

Selectfluor™ es [1(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octanobis(tetrafluoroborato)]

TBAF es fluoruro de tetrabutilamonio

TBAI es yoduro de tetrabutilamonio

TEA es trietilamina

TFA es ácido trifluoroacético

TFAA es anhídrido trifluoroacético

THF es tetrahidrofurano.

SÍNTESIS

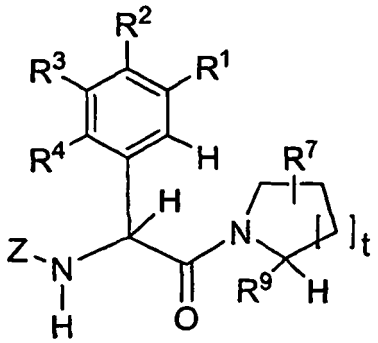
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de numerosas maneras conocidas por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos que se describen a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o por variaciones de los mismos, como se aprecia por los expertos en la materia. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuado para las transformaciones que se realicen. Se entenderá por los expertos en la materia de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debería ser coherente con las transformaciones propuestas. En algunas ocasiones, esto requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de procedimiento particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

Un compendio particularmente útil de procedimientos sintéticos que pueden ser aplicables a la preparación de compuestos de la presente invención puede encontrarse en Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, VCH: Nueva York, 1989. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación. Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan en su totalidad en este documento por referencia.

También se apreciará que otra consideración fundamental en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección sensata del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la

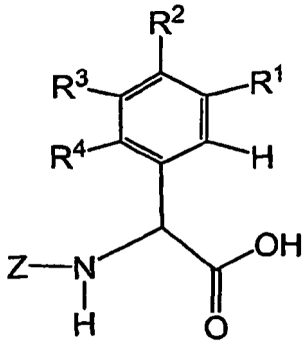
presente invención. Un informe acreditado que describe las numerosas alternativas para el practicante adiestrado es Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3ª edición, 1999). Todas las referencias citadas en ese documento se incorporan en el presente documento por referencia.

Los compuestos que tienen la Fórmula general (Ia):



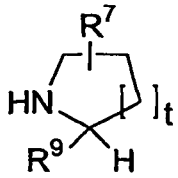
(Ia)

en la que cada uno de R^1 - R^4, R^7, R^9, t y Z es como se ha definido anteriormente, pueden prepararse por acoplamiento de un ácido de Fórmula (Iaa):



(Iaa)

con una amina de Fórmula (Iab):



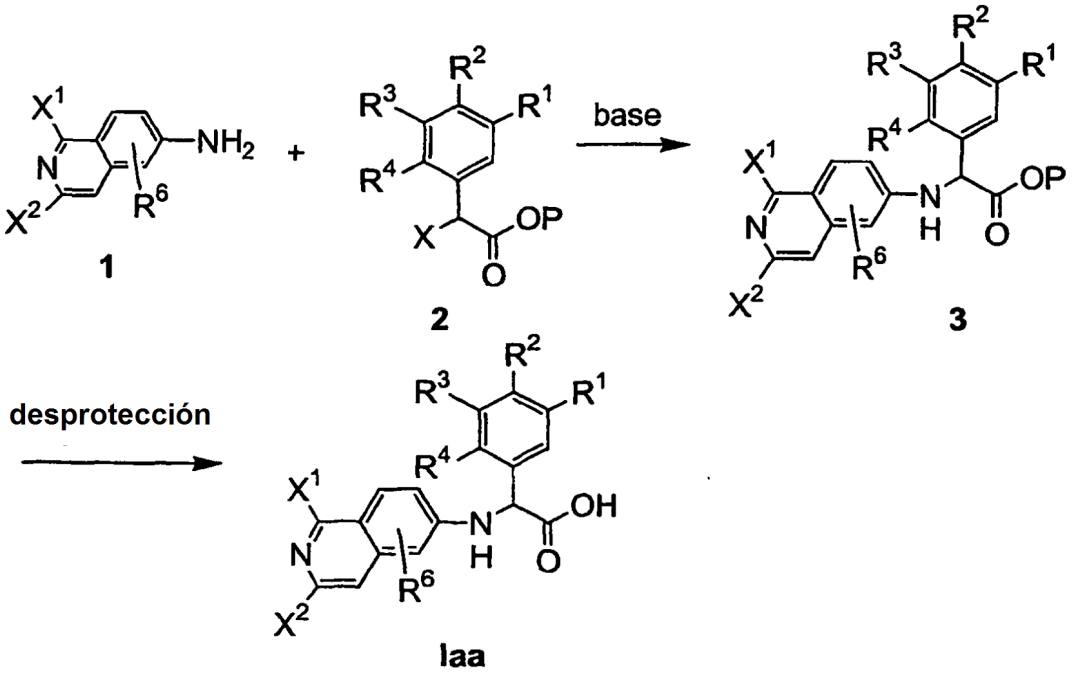
(Iab)

en condiciones adecuadas para formar un enlace amida entre el ácido y la amina. Las condiciones de acoplamiento pueden encontrarse en Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis, Second Edition" Springer Verlag Ed, Berlín (1993). Los reactivos de acoplamiento

incluyen CDI, DIC y EDCI. Opcionalmente, puede prepararse un éster activado intermedio mediante la adición de un equivalente de 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol. Otros reactivos de acoplamiento incluyen HATU, HBTU y Py-Brop que habitualmente se hacen reaccionar en presencia de un equivalente de una base terciaria, tal como DIEA o TEA. La protección y desprotección de grupos funcionales puede requerirse antes o después de la etapa de formación de amida para proporcionar un compuesto de Fórmula (Ia).

El ácido intermedio de Fórmula (Iaa) puede prepararse de varias maneras diferentes. Por ejemplo, puede prepararse de acuerdo con las etapas descritas en el Esquema 1 cuando Z en la Fórmula (Iaa) es una isoquinolina sustituida. Por lo tanto, las aminas **1** (preparadas siguiendo los procedimientos que se muestran más adelante en los Esquemas y en los Ejemplos) reaccionan con derivados de acetato de fenilo **2** en condiciones básicas para dar **3.** X es un grupo saliente tal como Cl, Br u OSO_2Me y P es un grupo protector tal como metilo o bencilo. La desprotección de P en **3** por hidrólisis o hidrogenación da los intermedios de ácido **Iaa**.

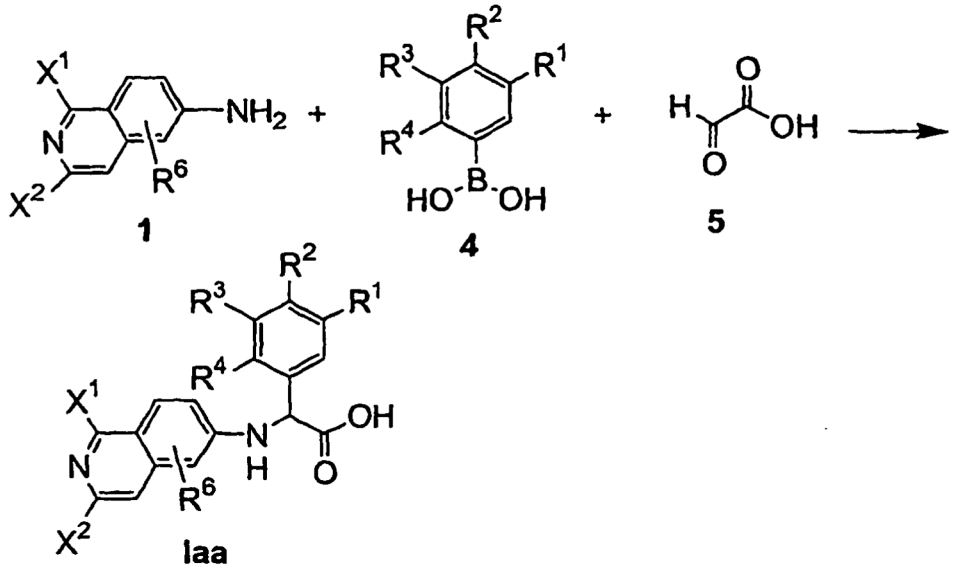
Esquema 1



1 **2** **3** **Iaa**

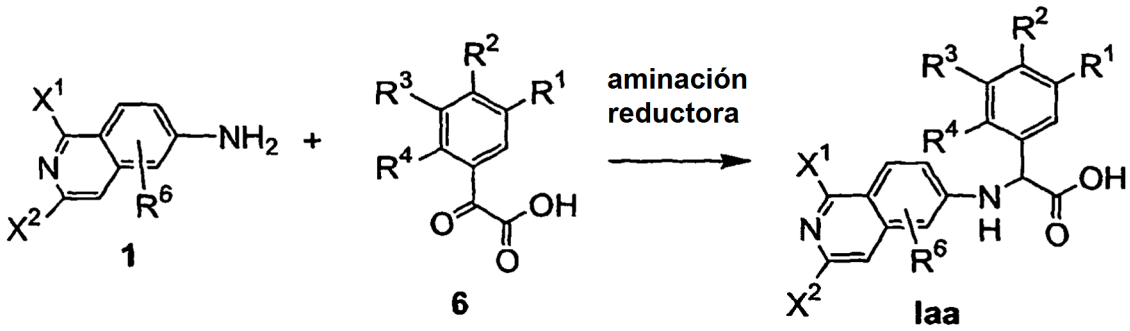
Los ácidos **Iaa** también pueden prepararse por una reacción Petasis de Mannich con ácido borónico (J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 445-446) que se muestra en el Esquema 2. Las aminas **1** reaccionan con derivados del ácido fenilborónico **4** y glioxaldehído **5** en un disolvente adecuado tal como 1,2-dicloroetano y tolueno para dar los ácidos **Iaa** directamente. Muchos derivados del ácido fenilborónico están disponibles en el mercado. También pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica.

Esquema 2



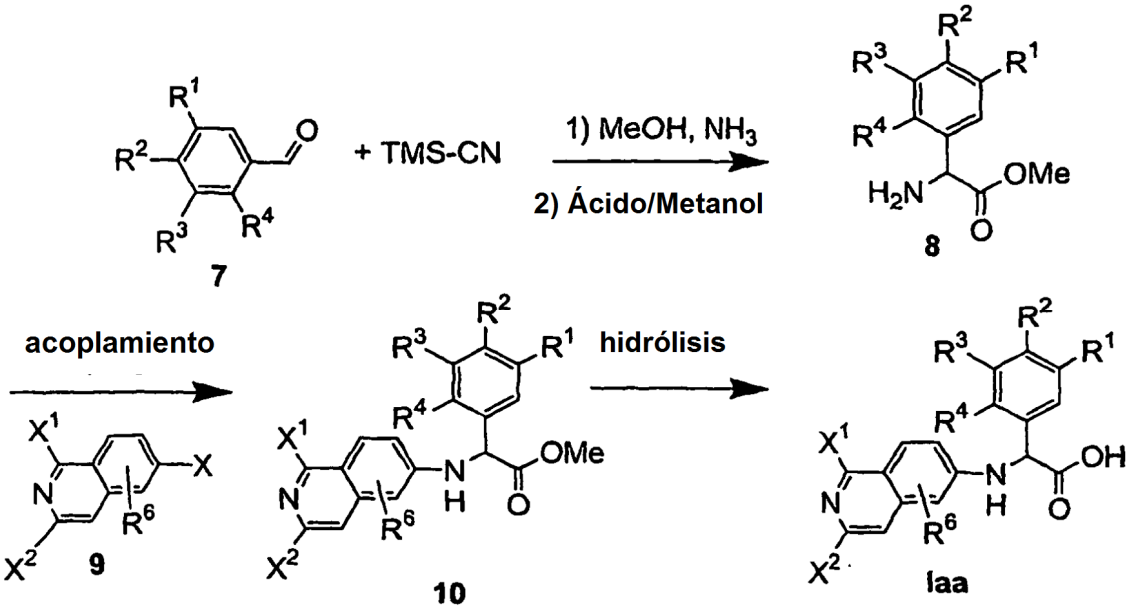
Los ácidos **Iaa** también pueden prepararse por aminación reductora (Tetrahedron, 1996, 52, 9777-9784) de α-ceto ácidos **6** con aminas **1** como se muestra en el Esquema **3.**

Esquema 3



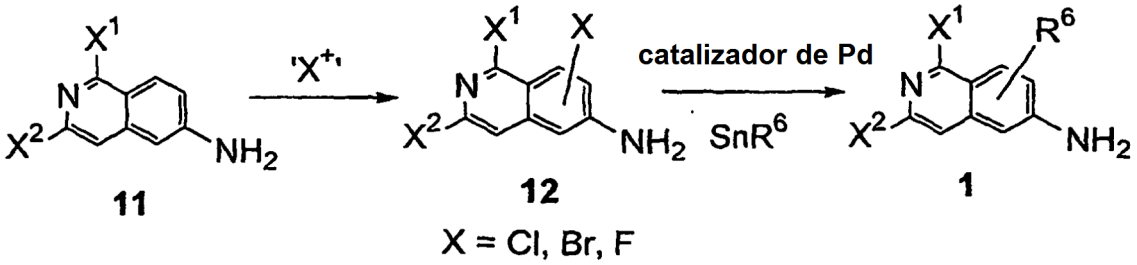
Como alternativa a los Esquemas 1, 2 y 3, como se ejemplifica en el Esquema 4, los ácidos **Iaa** pueden prepararse a partir de los amino-ésteres **8.** Los amino-ésteres **8** pueden conseguirse a través de una síntesis de tipo Strecker, por condensación de los aldehídos **7** con cianuro de trimetil-sililo en presencia de amoniaco, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico en MeOH. Los compuestos **8** pueden convertirse en **10** por acoplamiento con haluros o sulfonatos de arilo **9** por procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los amino-ésteres **8** pueden acoplarse a haluros de arilo **9** en presencia de un catalizador de paladio, un ligando apropiado, por ejemplo, BINAP, y una base tal como carbonato de cesio para proporcionar los ésteres **10.** La hidrólisis de **10** da **Iaa.**

Esquema 4



Las isoquinolinaminas sustituidas **1** pueden obtenerse a partir de **11** como se muestra en el Esquema 5. Las anilinas **11** pueden tratarse con una fuente electrófila de halógenos tal como, por ejemplo, NCS, NBS o Selectfluor™. Los bromuros **12** pueden manipularse adicionalmente para proporcionar las anilinas **1**, por ejemplo, por reacción con tetra-alquilestaños en presencia de un catalizador de paladio tal como $PdCl_2(PPh_3)_3$.

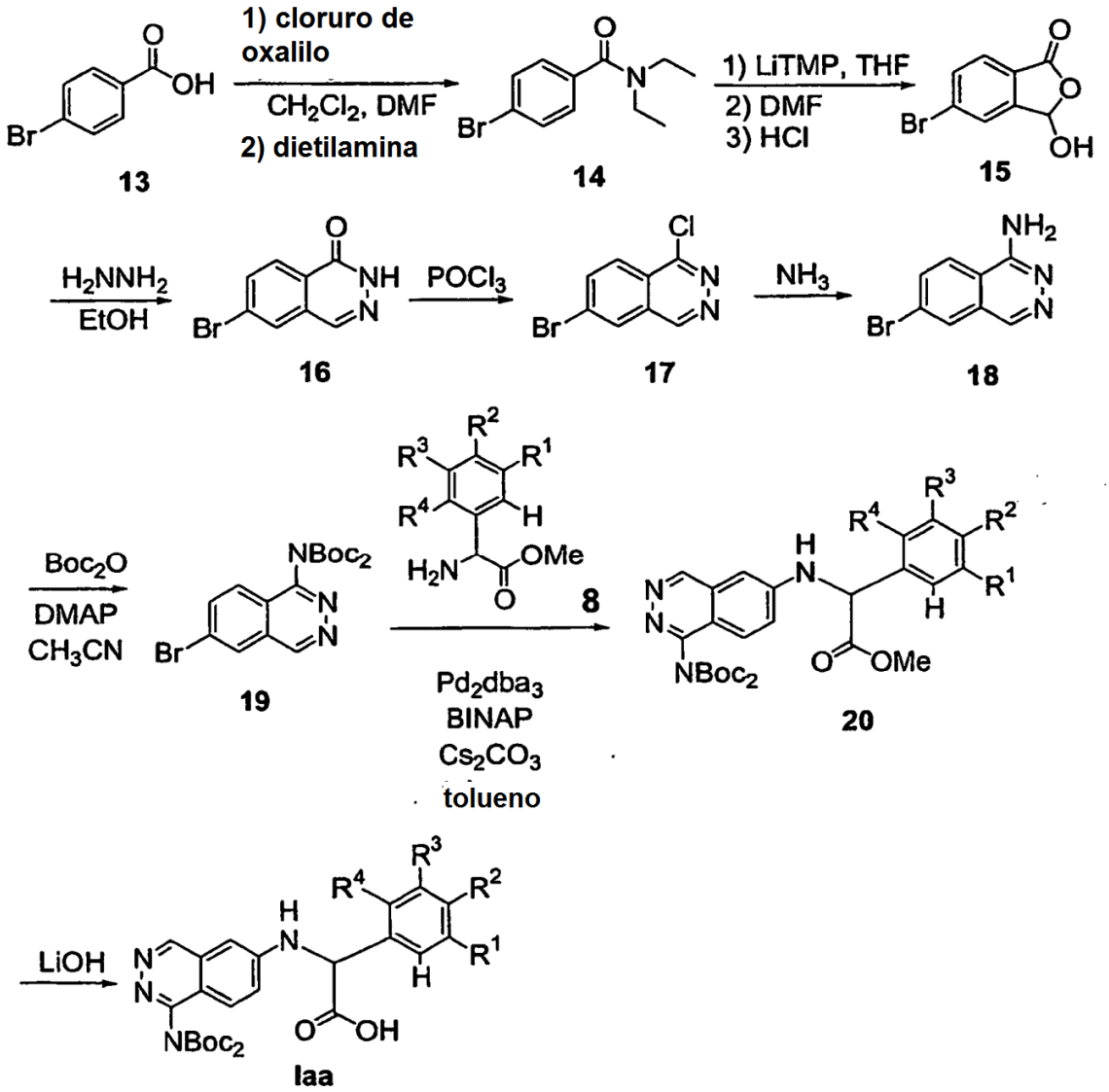
Esquema 5



El ácido **Iaa** en el que Z en la Fórmula (Ia) es 1-aminoftalazina puede prepararse de acuerdo con el Esquema 6. El ácido 4-bromobenzoico **13** se convierte en el cloruro de ácido y se hace reaccionar con dietilamina. La dietilbenzamida resultante **14** se formila por tratamiento con tetrametilpiperiduro de litio a -78ºC, seguido de inactivación con DMF. La ciclación posterior en ácido clorhídrico a la temperatura de reflujo proporciona el hidroxiftaluro **15.** El hidroxiftaluro **15** se calienta a reflujo con hidrazina en etanol para proporcionar la 6-bromoftalazin-1 (2H)-ona **16.** El tratamiento con oxicloruro de fósforo da la 6-bromo-1-cloroftalazina **17,** que se convierte en la 1-amino-6-bromoftalazina **18** por reacción con etilenglicol saturado con amoniaco a 130ºC. La amina se protege por reacción con dicarbonato de *di-terc*-butilo y 4-dimetilaminopiridina en acetonitrilo. El bromuro resultante **19** puede

acoplarse después con un éster de fenilglicina **8** con complejo de paladio-BINAP. La hidrólisis posterior del éster **20** da **Iaa.**

Esquema 6

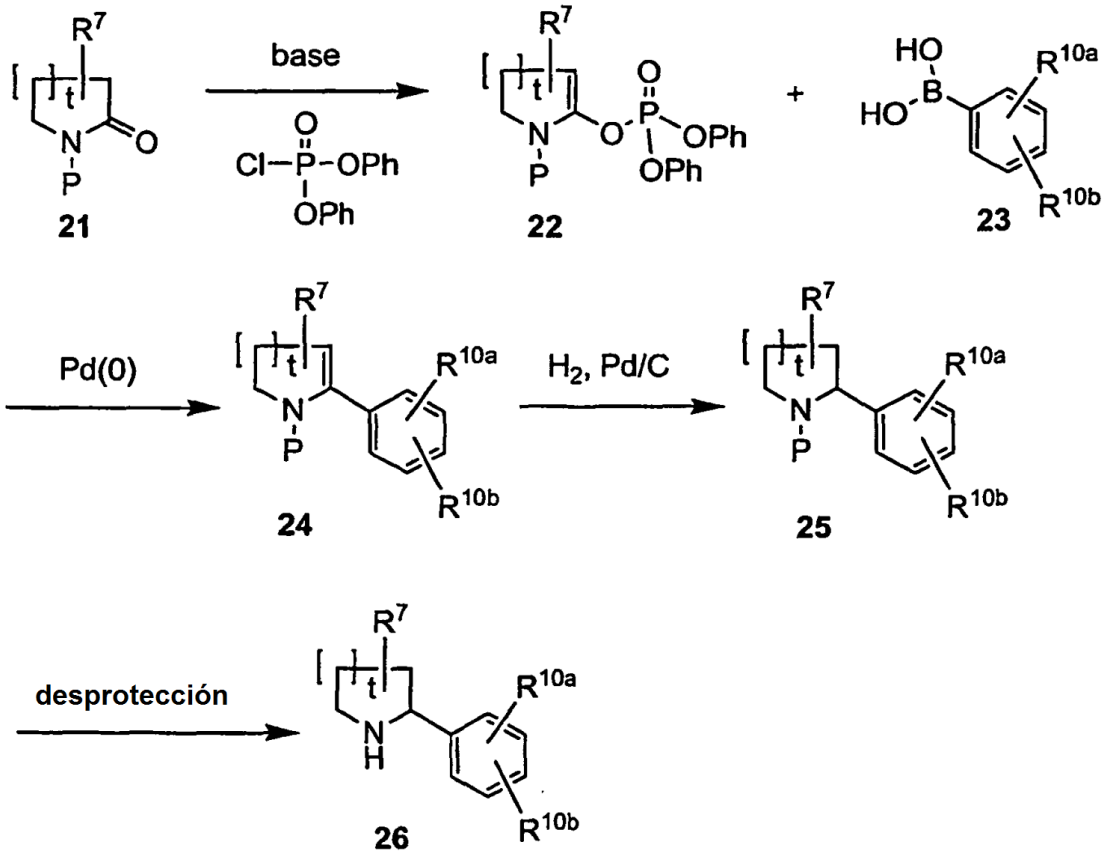


Las aminas de Fórmula (Iab) pueden prepararse de diferentes maneras dependiendo del tamaño del anillo y de los sustituyentes.

Un procedimiento general para preparar *N*-heterociclos de fórmula Iab puede ser por acoplamiento catalizado con paladio de ceteno aminal derivado de lactama con ésteres arilborónicos, como se muestra en el Esquema 7. Por lo tanto, el tratamiento de la lactama protegida adecuadamente **21** con una base tal como LDA a baja temperatura y la captura del enolato con cloruro de difenilfosforilo da el difenilfosfato de ceteno aminal **22.** El difenilfosfato **22** experimenta acoplamiento catalizado con paladio con el ácido arilborónico **23** para dar el

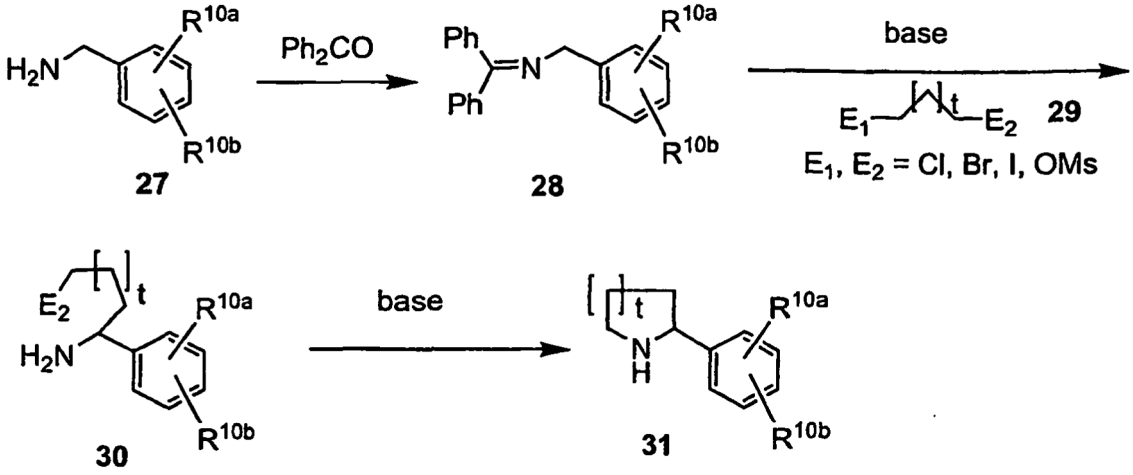
intermedio acoplado **24.** La hidrogenación del doble enlace en **24** y la retirada del grupo protector en **25** deberían dar lugar al N-heterociclo sustituido con α-arilo **26.** Las secuencias descritas en el Esquema 7 son particularmente útiles para la preparación de N-heterociclos de 5, 6, 7 y 8 miembros.

Esquema 7



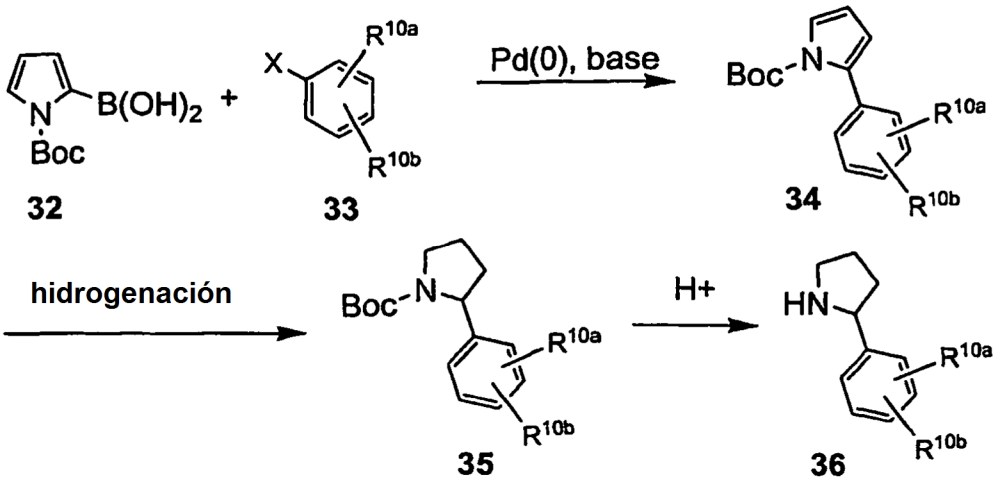
El Esquema 8 ilustra otro procedimiento general para preparar *N*-heterociclos de Fórmula (Iab), particularmente para la preparación de pirrolidina y piperidina sustituidas con α-arilo. La condensación de la bencilamina **27** con difenilcetona da la base de Shiff **28.** El tratamiento de la base de Schiff **28** con 1,0 equivalente de base tal como LDA y la monoalquilación con un dielectrófilo **29** da la amina intermedia **30** después de la hidrólisis ácida. La ciclación intramolecular de **30** en presencia de una base tal como K_2CO_3 debería dar lugar al *N*-heterociclo sustituido con α-arilo **31.**

Esquema 8



Las fenilpirrolidinas funcionalizadas se preparan por los procedimientos descritos en los Esquemas 9, 10 y 11. En el Esquema 9, el acoplamiento catalizado con paladio del ácido 2-pirrol borónico protegido con Boc **32** con el haluro de fenilo sustituido **33** (X = Br o I) da el aril pirrol **34.** El aril pirrol puede hidrogenarse con un catalizador tal como Pt/C, PtO_2/C y $Pd(OH)_2$/C en un disolvente tal como MeOH para dar la aril pirrolidina protegida con Boc **35.** En esta etapa, los grupos R^{10a} y R^{10b} pueden manipularse para dar los grupos funcionales deseados. El tratamiento de la 2-aril pirrolidina protegida con Boc **35** con un ácido tal como HCl en dioxano o TFA da la pirrolidina **36.**

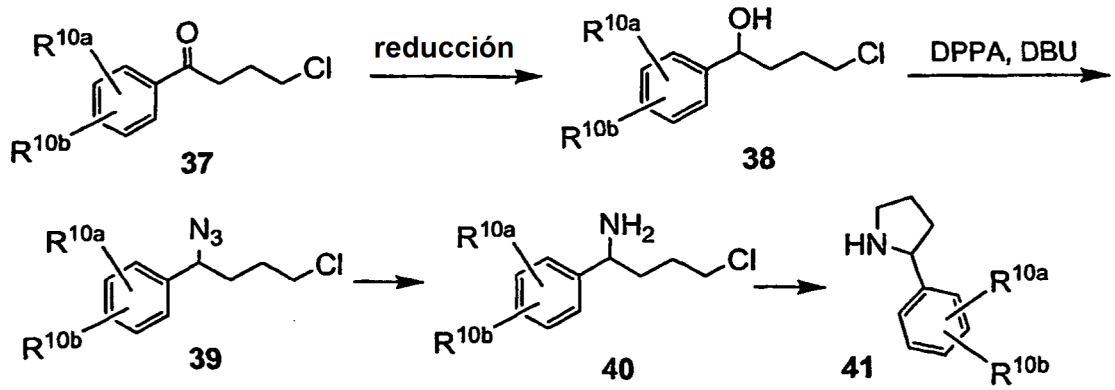
Esquema 9



En el Esquema 10, la reducción de la cloro cetona **37** da los hidroxi cloruros **38**. El hidroxi cloruro **38** puede convertirse en las azidas **39,** por ejemplo por la acción de DPPA/DBU. La reducción de las azidas con PPh_3 para dar las aminas **40,** seguida de ciclación intramolecular promovida por una base da las fenilpirrolidinas funcionalizadas **41.** Se sabe que

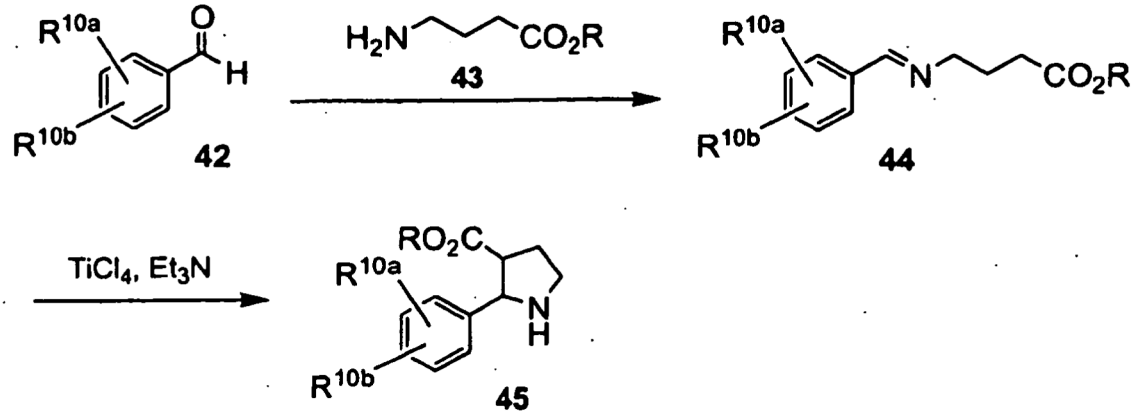
la reducción de las aril cetonas de tipo **37** puede conseguirse enantioselectivamente con boranos quirales, por ejemplo B-clorodiisopinocamfenil borano (Dip-Cl, Brown, H. C. y col., Tetrahedron Lett. 1994, 35, 2141-2144). Es posible que los dos enantiómeros de **41** puedan prepararse con la elección adecuada de reactivo de borano quiral.

Esquema 10

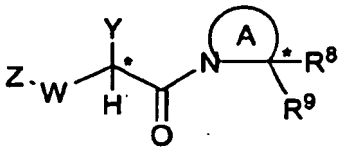


El Esquema 11 ilustra la preparación de carboxilato de arilpirrolidina. La condensación del aril aldehído **42** con **el** éster γ-aminobutírico **43** da la imina **44.** La ciclación intramolecular de **44** en presencia de un catalizador tal como $TiCl_4$ y una base Et_3N da lugar al carboxilato de arilpirrolidina **45.**

Esquema 11

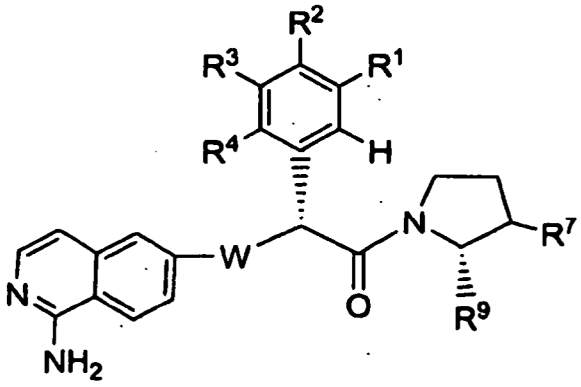


El compuesto de la presente invención descrita en el presente documento puede tener centros asimétricos. Por ejemplo, los átomos de carbono quirales en la Fórmula (I) que se indica a continuación, existen en la configuración S o R.

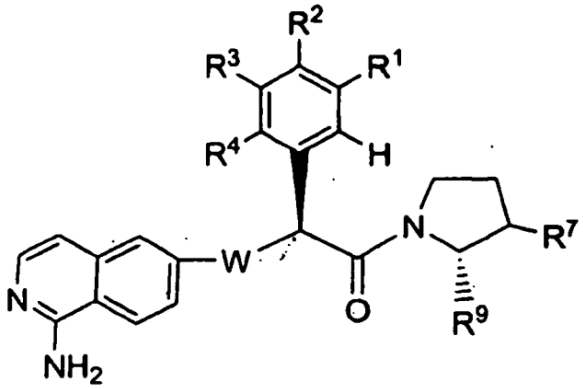


(I)

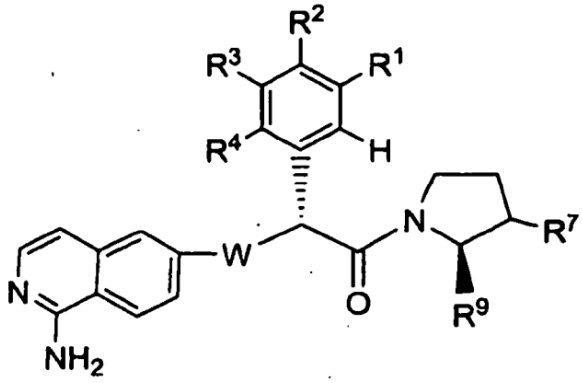
Por lo tanto, las configuraciones estereoisoméricas de cada compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) se consideran parte de la invención. Por ejemplo, pero sin limitación a ellas, en los compuestos de Fórmula (Ib), son posibles las cuatro siguientes configuraciones esteroisoméricas:



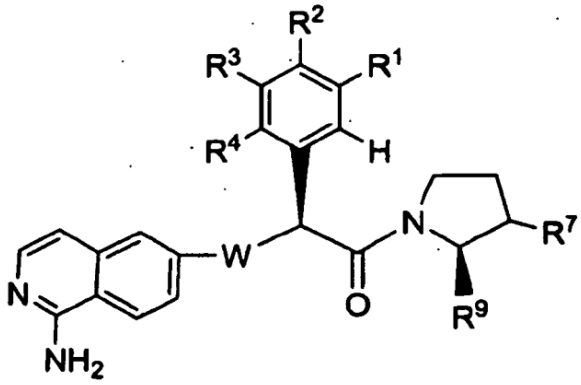
isómero 1



isómero 2



isómero 3



isómero 4

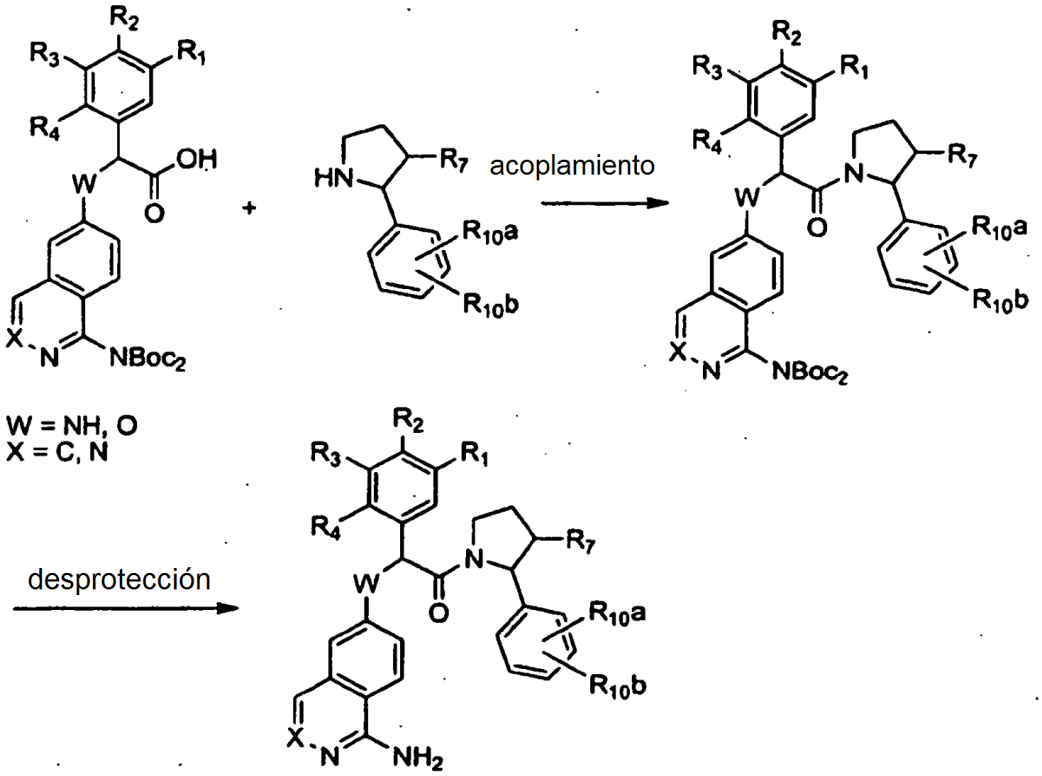
Colectivamente, así como individualmente, se consideran parte de la invención. En una realización estereoisomérica preferida, la presente invención proporciona una configuración estereoisomérica del isómero 1 para todas las realizaciones de Fórmula (Ia) o (Ib), o forma de tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo.

EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los procedimientos desvelados en el presente documento. Los siguientes Ejemplos demuestran un

alcance parcial de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención.

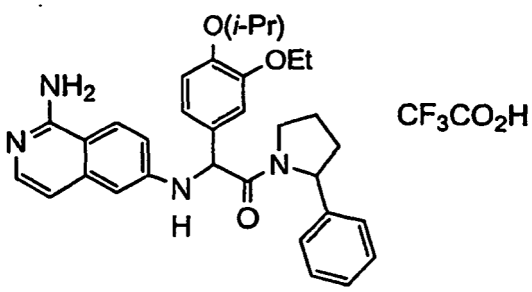
Procedimiento General de Acoplamiento-Desprotección: La mayoría de los compuestos finales descritos en los siguientes ejemplos se fabricaron de acuerdo con el siguiente esquema general de acoplamiento-desprotección:



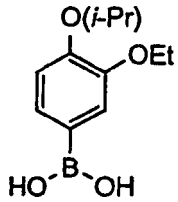
Una mezcla del ácido intermedio (1 equiv., preparación dada en los ejemplos), amina (1,5-2 equiv., disponible en el mercado u indicada de otra manera con la preparación en los ejemplos), EDCI (1,5-2,5 equiv.), HOAT (0,4-1,0 equiv.) y DIEA (0-5 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,01 M) o CH_2Cl_2/DMF (0,03 M, 10:1) se agitó a ta durante 4 h a una noche. El producto de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/H_2O/TFA o CH_3CN/H_2O/TFA), proporcionando la amida di-Boc-protegida deseada. A una solución de la amida (1 equiv.) en EtOAc (~0,04 M) se le añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (~100 equiv.) y la reacción se agitó a ta durante 4 h - una noche. Después, el producto de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/H_2O/TFA o CH_3CN/H_2O/TFA) y después se liofilizó (CH_3CN, H_2O), proporcionando el compuesto final deseado en forma de una sal TFA sólida.

Ejemplo 1

Sal del ácido trifluoroacético de 2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)-1-(2-fenilpirrolidin-1-il)etanona



1A: Ácido 3-etoxi-4-isopropoxifenilborónico



A una solución de 2-isopropoxifenol (1,53 g, 10 mmol) en CH_2Cl_2 a 0ºC se le añadió piridina (1,76 ml, 22 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,79 ml, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a 0ºC durante 1,0 h, se diluyó con éter dietílico y se lavó con ácido cítrico al 5% y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó, dando acetato de 2-isopropoxifenilo en forma de un aceite.

A una solución de acetato de 2-isopropoxifenilo (10 mmol) en CH_2Cl_2 a 0ºC se le añadió gota a gota monocloruro de yodo (1,0 M en CH_2Cl_2, 11,0 ml) en 20 min. La mezcla se agitó a 0ºC durante 2,0 h, se diluyó con éter y se lavó con $Na_2S_2O_3$ saturado y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó, dando acetato de 5-yodo-2-isopropoxifenilo en forma de un aceite.

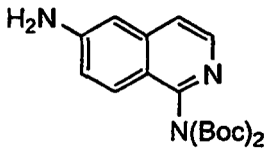
A una solución de acetato de 5-yodo-2-isopropoxifenilo (10 mmol) en MeOH (5 ml) y THF (15 ml) se le añadió LiOH (1,0 M, 15 ml) a 0ºC. Después de agitar la mezcla a ta durante 3,0 h, se añadieron ácido cítrico al 5% (30 ml) y éter dietílico (150 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó, dando 5-yodo-2-isopropoxifenol (2,3 g) en forma de un aceite.

A una solución de 5-yodo-2-isopropoxifenol (2,3 g, 8,3 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron K_2CO_3 (2,3 g, 16,5 mmol) y yoduro de etilo (0,86 ml, 10,8 mmol). La mezcla se agitó a 40ºC durante 2,0 h. Se diluyó con éter dietílico, se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. El material en bruto se purificó por cromatografía (5:1 de EtOAc/hexanos), dando 2-etoxi-4-yodo-1-isopropoxibenceno (2,5 g, rendimiento del 96%) en forma de un aceite.

A una solución de 2-etoxi-4-yodo-1-isopropoxibenceno (2,39 g, 7,8 mmol) en THF (25 ml) a -78ºC se le añadió lentamente n-BuLi (1,6 M en hexanos, 6,83 ml, 1,4 equiv.). La mezcla

de reacción se agitó a -78ºC durante 20 min, seguido de la adición de borato de triisopropilo (4,95 ml, 21,5 mmol). La mezcla se agitó a -78ºC durante 3,0 h y después se calentó a ta durante 1,0 h. Se inactivó mediante la adición de ácido cítrico al 5% (20 ml), seguido de una solución de $Na_2S_2O_3$. Después de la extracción con EtOAc y el secado sobre Na_2SO_4, el producto en bruto se purificó por cromatografía, dando **1A** (1,2 g, rendimiento del 67%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,41 (d, *J* = 6,15 Hz, 6 H) 1,49 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 4,21 (c, *J* = 7,03 Hz, 2 H) 4,64 (m, 1 H) 7,02 (d, *J* = 8,35 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,79 (m, 1 H).

1B: 6-Amino-1-bis(terc-butilcarbonil)aminoisoquinolina



Una mezcla de 2-metil-4-nitrobenzonitrilo (Aldrich, 5,0 g, 31 mmol) y 1-(1,1-dimetiletoxi)-*N,N,N',N'*-tetrametil-metanodiamina (Aldrich, 12,2 ml, 59 mmol) en DMF seca (8 ml) se agitó a 70ºC durante 2 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar a ta, la DMF se retiró al vacío y el producto en bruto se trituró con hexanos/acetato de etilo (5:1). El sólido se recogió por filtración y se lavó con hexano, dando (E)-2-(2-(dimetilamino)vinil)-4-nitrobenzonitrilo (6,5 g, rendimiento del 97%) en forma de un sólido de color negro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,97 (s, 6 H) 5,36 (d, *J* = 13,18 Hz, 1 H) 7,16 (d, *J* = 13,62 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 7,60 (m, 1 H) 8,11 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H).

Se calentaron (E)-2-(2-(dimetilamino)vinil)-4-nitrobenzonitrilo (4,6 g, 21,2 mmol) y 2,4-dimetoxilbencilamina (4,0 ml, 1,25 equiv.) en DMPU (10 ml) a 140ºC durante 3 h. El disolvente se retiró por destilación al vacío y el residuo se trató con hexanos/acetato de etilo (1:1). El sólido se recogió por filtración y se lavó con hexano, dando 2-(2,4-dimetoxibencil)-6-nitroisoquinolin-1(2*H*)-imina (4,6 g). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,72 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 4,96 (s, 1 H) 6,28 (d, *J* = 6,59,Hz, 1 H) 6,46 (d, *J* = 7,47 Hz, 1 H) 6,58 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,03 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J* = 6,15 Hz, 1 H) 8,02 (dd, *J* = 9,01,2,42 Hz, 1 H) 8,31 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,43 (d, *J* = 8,35 Hz, 1 H).

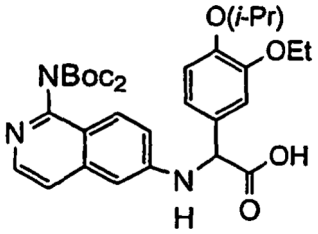
A una solución de 2-(2,4-dimetoxibencil)-6-nitroisoquinolin-1(2*H*)-imina (11,9 g, 35 mmol) en anisol (24 ml) se le añadió TFA (24 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90ºC durante 6 h y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en MeOH (30 ml) y después se trató con NaOH (1,0 N, 38 ml). La mezcla se agitó a ta durante 10 min y se comprobó que el pH era de 9 - 10. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua, proporcionando 6-nitroisoquinolin-1-amina (6,0 g). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,20

(d, *J* = 5,72 1 H) 7,36 (s, 2 H) 7,95 (d, *J* = 5,72 Hz, 1 H) 8,15 (dd, *J* = 9,24, 2,64 Hz, 1 H) 8,43 (d, *J* = 9,24 Hz, 1 H) 8,67 (d, *J* = 2,64 Hz, 1 H).

Una solución de 6-nitroisoquinolin-1-amina (25,00 g, 0,132 mol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (63,45 g, 0,29 mol) y DMAP (750 mg, catalizador) en DMPU (125 ml) se agitó a 70ºC durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua (300 ml). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recristalizó en metanol, dando 54,05 g (95,02%) de 6-nitro-1-bis(*terc*-butilcarbonil)amino-isoquinolina en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,33 (s, 18 H) 7,86 (d, *J* = 5,27 Hz, 1 H) 8,15 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 8,39 (dd, *J* = 9,23,2,20 Hz, 1 H) 8,62 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H). CL-EM: 801 $(2M + Na)^+$.

Se hidrogenó 6-nitro-1-bis(*terc*-butilcarbonil)aminoisoquinolina (75,00 g, 0,193 mol) en metanol/THF (500 ml/500 ml) con un globo de hidrógeno en presencia de Pd/C (5%, 5 g) durante 2,0 h. La filtración del Pd/C y la concentración dieron un sólido, que se recristalizó en metanol, dando 65,72 g (94,97%) de **1B** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,33 (m, 18 H) 4,18 (s, 2 H) 6,89 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,99 (dd, *J* = 9,01, 2,42 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 6,59 Hz, 1 H) 7,75 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J* = 5,71 Hz, 1H). CL-EM: 741 $(2M + Na)^+$.

1C: Ácido 2-(1-bis(1,1-dimetiletoxi)carbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acético



Una mezcla de **1A** (308 mg, 1,38 mmol), **1B** (494 mg, 1,38 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (127,1 mg, 1,38 mmol) en tolueno (12 ml) y metanol (2,5 ml) se calentó a 60ºC durante 6,0 h y después se agitó a ta durante una noche. Después de la retirada del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2/MeOH, dando **1C** (0,65 g, rendimiento del 78%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,29 (m, 24 H) 1,35 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 4,05 (dd, *J* = 7,03, 5,27 Hz, 2 H) 4,49 (m, 1 H) 5,11 (s, 1 H) 6,68 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 6,93 (d, *J* = 8,35 Hz, 1 H) 7,10 (dd, *J* = 8,35, 2,20 Hz, 1 H) 7,17 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,27 (dd, *J* = 9,23, 2,20 Hz, 1 H) 7,42 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J* = 6,15 Hz, 1 H).

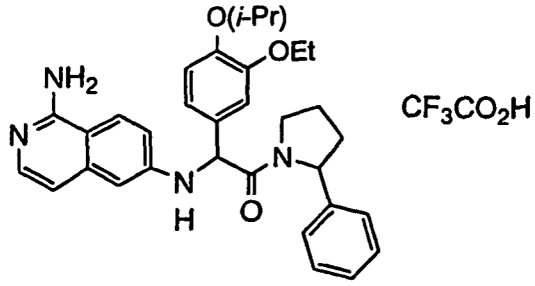
1D: Ejemplo 1

El **Ejemplo 1** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general

usando **1C** y 2-fenilpirrolidina (Aldrich) y se separó por HPLC prep. (YMC ODSS5 30 x 100 mm, 40 ml/min de CH_3CN al 10% a CH_3CN al 90%). RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,30 (m, 9 H) 2,09 (m, 4 H) 3,86 (m, 4 H) 4,43 (m, 1 H) 5,32 (m, 2 H) 6,68 (m, 2 H) 7,01 (m, 2 H) 7,11 (m, 4 H) 7,29 (m, 4 H) 8,00 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 525 $(M + H)^+$.

Ejemplo 2: Diastereoisómero del Ejemplo 1

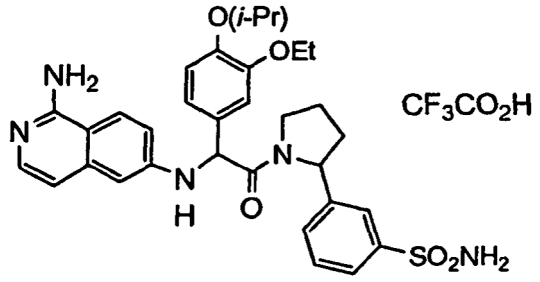
Sal del ácido trifluoroacético de 2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)-1-(2-fenilpirrolidin-1-il)etanona



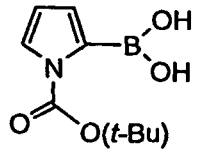
El **Ejemplo 2** se separó en forma de un diastereómero del Ejemplo **1** por HPLC prep. (YMC ODSS5 30 x 100 mm, 40 ml/min de CH_3CN al 10% a CH_3CN al 90%) a partir de **1D.** RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,35 (m, 9 H) 2,05 (m, 4 H) 3,84 (m, 4 H)4,57 (m, 1H) 5,17 (m, 2H) 6,78 (m, 3 H) 7,05 (m, 5 H) 7,30 (t, *J* = 6,97 Hz,1 H) 7,39 (m, 2 H) 7,52 (m, 1 H) 7,98 (m, *J* = 46,95,9,05 Hz, 1H). CL-EM: 525 $(M + H)^+$.

Ejemplo 3

Sal del ácido trifluoroacético de 3-(1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-pirrolidin-2-il)bencenosulfonamida



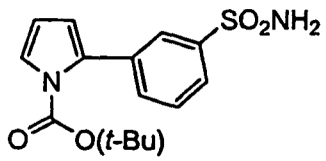
3A: Ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-1*H*-pirrol-2-ilborónico



Se preparó **3A** con un rendimiento del 72% de acuerdo con el procedimiento de

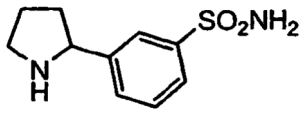
Synthesis, **1991**, 613-615. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,60 (s, 9 H) 6,24 (t, *J* = 3,30 Hz, 1 H) 7,08 (m, 1 H) 7,18 (s, 2 H) 7,43 (m, 1 H).

3B: Éster terc-butílico del ácido 2-(3-sulfamoil-fenil)-pirrol-1-carboxílico



Una mezcla de **3A,** 3-bromobenceno sulfonamida (0,1 g, 0,4 mmol) en DME (6 ml) y Na_2CO_3 2,0 M (0,8 ml) se desgasificó burbujeando argón durante 5 min. A esta solución se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (28 mg, 0,025 mmol). La mezcla se calentó a 92ºC durante 3 h. Después de enfriar a ta, se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na_2SO_4. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc = 3/1), dando **3B** (293 mg, rendimiento del 90%) en forma de un semisólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 4,88 (s, 2 H) 6,23 (m, 1 H) 7,36 (m, 1 H) 7,47 (t, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,55 (m, 1 H) 7,83 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H) 7,90 (s, 1H).

3C: 3-Pirrolidin-2-il-bencenosulfonamida



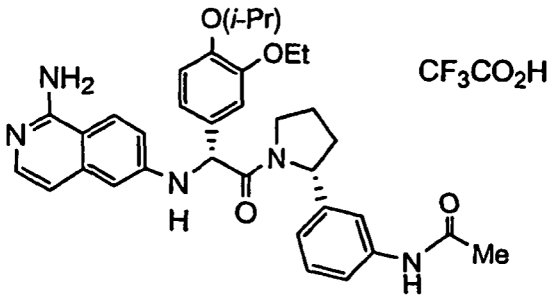
Se hidrogenó **3B** (290 mg, 0,9 mmol) en EtOH (9,0 ml) y HOAc (0,15 ml) con Pt/C (al 5% en peso, 100 mg) usando un globo de H_2 durante 2 días. Después de la filtración y la evaporación del disolvente, el producto en bruto se agitó en EtOAc (1,0 ml) y HCl 4,0 N/dioxano (4,3 ml, 18 equiv.) a ta durante 1,0 h. Después de la retirada del disolvente, se obtuvo 3C en forma de la sal HCl. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 2,26 (m, 3 H) 2,55 (m, 1 H) 3,49 (m, 2 H) 4,74 (dd, *J* = 10,11, 6,59 Hz, 1 H) 7,66 (t, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,74 (m, 1 H) 7,97 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H) 8,04 (s, 1 H).

3D: Ejemplo 3

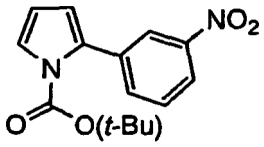
El **Ejemplo 3** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **3C.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,35 (m, 9 H) 2,05 (m, 4 H) 3,82 (m, 4 H) 4,58 (m, 1 H) 6,76 (m, 2 H) 7,05 (m, 6 H) 7,29 (m, 2 H) 7,60 (m, 3 H) 7,91 (m, 1H) 8,03 (dd, *J* = 9,17, 6,48 Hz, 1H). CL-EM 604 (M + H).

Ejemplo 4

Sal del ácido trifluoroacético de N-(3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)fenil)acetamida

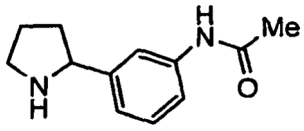


4A: 2-(3-Nitrofenil)-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de **3A** (1,46 g, 6,9 mmol) y 3-nitrobromobenceno (0,81 g, 4,0 mmol) en DME (40 ml) y Na_2CO_3 2,0 M (8,0 ml) se desgasificó burbujeando argón durante 5 min. A esta solución se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (280 mg, 0,25 mmol). La mezcla se calentó a 90ºC durante 5 h. Después de enfriar a ta, se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na_2SO_4. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/hexanos =1/5), dando **4A** (880 mg, rendimiento del 75%) en forma de un aceite viscoso. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 6,28 (t, *J* = 3,52 Hz, 1H) 6,33 (dd, *J* = 3,52, 1,76 Hz, 1H) 7,41 (dd, *J* = 3,52, 1,76 Hz, 1H) 7,59 (m, 1H) 7,73 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H) 8,16 (m, 2 H).

4B: N-(3-(Pirrolidin-2-il)fenil)acetamida



Se hidrogenó 4A (870 mg, 3,0 mmol) en EtOH (12 ml) y HOAc (0,7 ml) con Pt/C (al 5% en peso, 250 mg) usando un globo de H_2 durante 2 días. Después de la filtración y la evaporación del disolvente, el producto en bruto se agitó en anhídrido acético (8,0 ml) durante 20 min. Después de la retirada del anhídrido acético a alto vacío, se obtuvo el intermedio 2-(3-acetamido-fenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (316 mg, rendimiento del 35% en 2 etapas) por cromatografía (EtOAc/hexanos = 1/1). Este intermedio (310 mg, 1,0 mmol) se agitó en EtOAc (1,0 ml) y HCl 4,0 N/dioxano (4,4 ml, 18 equiv.) a ta durante 1,0 h. Después de la retirada del disolvente, se obtuvo **4B** en forma de la sal HCl. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 2,14 (s, 3 H) 2,24 (m, 3 H) 2,48 (m, 1 H) 3,45 (m, 2 H) 4,61 (m, 1 H) 7,22 (d, *J* = 7,47 Hz,

1 H) 7,40 (t, *J* = 7,69 Hz, 1H) 7,49 (m, 1H) 7,84 (s, 1 H).

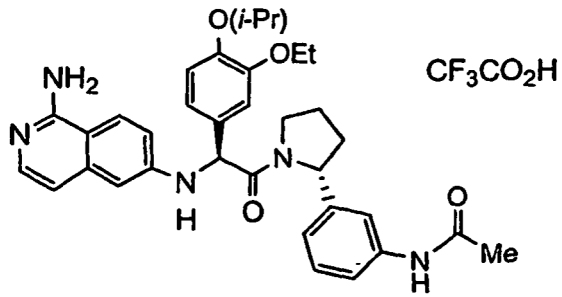
Los enantiómeros de **4B** se separaron usando una HPLC preparativa equipada con una columna Chiralpak®AD (5 cm x 50 cm, 20 μ). La separación se realizó usando un procedimiento isocrático de etanol al 15%/heptano con dietilamina al 0,1% durante 120 min con un caudal de 50 ml/min. (R)-**4B** se eluyó primero, seguido de (S)-**4B.**

4C: Ejemplo 4

El **Ejemplo 4** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y (R)-**4B**. Se purificó por HPLC preparativa (YMC ODSS5 30 x 100 mm, 40 ml/min de CH_3CN al 10% a CH_3CN al 90%). RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,35 (m, 9 H) 2,03 (m, 7 H) 3,85 (m, 4 H) 4,56 (d, *J* = 5,87 Hz, 1 H) 5,38 (m, 2 H) 6,55 (m, 1 H) 6,99 (m, 6 H) 7,45 (m, 4 H) 7,97 (m, 1 H). CL-EM: 582 $(M + H)^+$.

Ejemplo 5: Diastereoisómero del Ejemplo 4

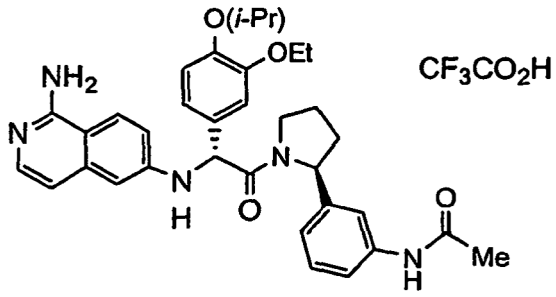
Sal del ácido trifluoroacético de N-(3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)fenil)acetamida



El **Ejemplo 5** se aisló en forma de un diastereómero del Ejemplo **4** por HPLC preparativa (YMC ODSS5 30 x 100 mm, 40 ml/min de CH_3CN al 10% a CH_3CN al 90%) a partir de la etapa **4C.** RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,35 (m, 9 H) 2,04 (m, 7 H) 3,83 (m, 4 H) 4,57 (m, *J* = 5,87 Hz, 1 H) 5,38 (m, 2 H) 6,56 (m, 1H) 7,01 (m, 7 H) 7,45 (m, 3 H) 7,97 (m, 1 H). CL-EM: 582 $(M + H)^+$.

Ejemplo 6

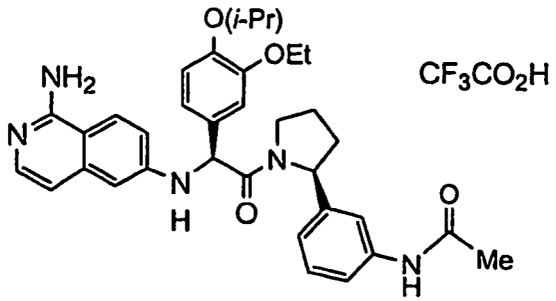
Sal del ácido trifluoroacético de *N*-(3-((*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)fenil)acetamida



El **Ejemplo 6** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y (S)-**4B**. Se purificó por HPLC preparativa (YMC ODSS5 30 x 100 mm, 40 ml/min de CH_3CN al 10% a CH_3CN al 90%). RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,32 (m, 9 H) 2,11 (m, 7 H) 4,05 (m, 4 H) 4,54 (m, *J* = 5,62 Hz, 1H) 5,36 (m, 2 H) 6,64 (m, 2 H) 7,00 (m, 5 H) 7,33 (m, 4 H) 8,01 (m, 1 H). CL-EM: 582 $(M + H)^+$.

Ejemplo 7: Diastereoisómero del Ejemplo 6

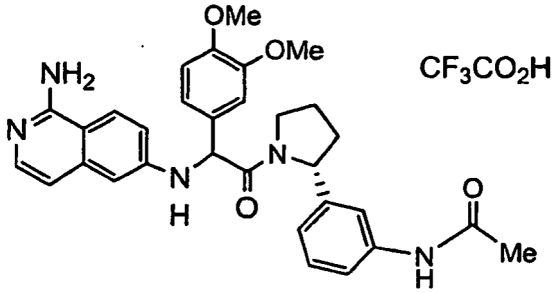
Sal del ácido trifluoroacético de N-(3-((*S*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)fenil)acetamida



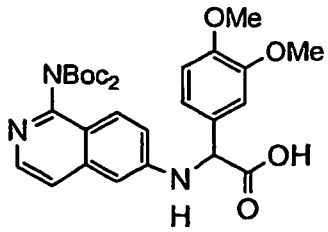
El **Ejemplo 7** se aisló en forma de un diastereómero del Ejemplo **6** por HPLC preparativa (YMC ODSS5 30 x 100 mm, 40 ml/min de CH_3CN al 10% a CH_3CN al 90%). RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,32 (m, 9 H) 2,16 (m, 7 H) 3,82 (m, 4 H) 4,43 (m, 1 H) 5,30 (m, 2 H) 6,64 (m, 2 H) 7,01 (m, 5 H) 7,29 (m, 4 H) 8,01 (m, 1 H). CL-EM: 582 $(M + H)^+$.

Ejemplo 8

Sal del ácido trifluoroacético de N-(3-((*R*)-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)fenil)acetamida



8A: Ácido 2-(1-bis(1,1-dimetiletoxi)carbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3,4-dimetoxifenil)acético



Una mezcla de ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (Aldrich, 457 mg, 2,5 mmol), **1B** (900 mg, 2,5 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (231 mg, 2,5 mmol) en tolueno (20 ml) y metanol (2,5 ml) se calentó a 50ºC durante 3,0 h y después se agitó a ta durante una noche. Después de retirar el disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía eluyendo con CH_2Cl_2/MeOH. Se obtuvo **8A** (1,18 g, 85%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) 8 ppm 1,27 (s, 18 H) 3,79 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 5,07 (s, 1 H) 6,67 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,92 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H) 7,13 (m, 1H) 7,18 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,26 (dd, *J* = 9,23, 2,20 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J* = 6,15 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H).

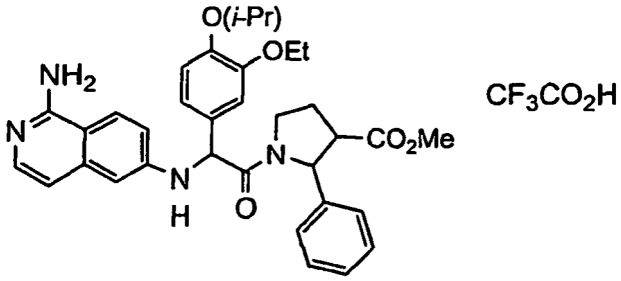
8B: Ejemplo 8

El **Ejemplo 8** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **8A** y (R)-**4B**. RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 2,18 (m, 7 H) 3,74 (m, 7 H) 4,11 (m, I H) 5,28 (m, 2 H) 6,69 (m, 3 H) 7,17 (m, 7 H) 7,54 (m, 1 H). CL-EM: 540 $(M + H)^+$.

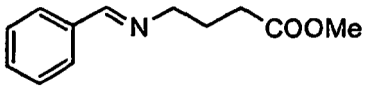
Ejemplo 9

Sal del ácido trifluoroacético de 1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-fenilpirrolidin-3-carboxilato de metilo

50

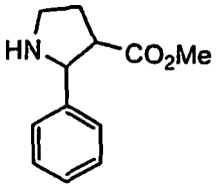


9A: 4-(Bencilidenamino)butanoato de (*E*)-metilo



A la sal HCl del éster metil aminobutírico (1,0 g, 6,5 mmol) en diclorometano se le añadieron trietilamina (1,36 ml, 9,75 mmol) y después benzaldehído (0,69 g, 6,5 mmol) y tamices moleculares (0,5 g). La reacción se agitó durante 26 h a ta. La mezcla de reacción se filtró para retirar los tamices moleculares y el disolvente se evaporó, dando 2,21 g de **9A** en forma de un sólido de color blanco.

9B: 2-Fenilpirrolidin-3-carboxilato de (*cis*)-metilo



A la imina **9A** (0,31 g, 1,51 mmol) y trietilamina (0,42 ml, 3,02 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0ºC se les añadió gota a gota cloruro de titanio (1,51 ml, 1,0 M en diclorometano) en una atmósfera de argón. La reacción se agitó a ta durante 3 h y después se interrumpió con carbonato potásico saturado. La mezcla se filtró a través de celite y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa equipada con una columna YMC ODS S5 (30 x 100 mm). La separación se realizó usando un gradiente lineal (disolvente A: acetonitrilo al 10% - agua al 90%-TFA al 0,1%; disolvente B: acetonitrilo al 90% - agua al 90%-TFA al 0,1%; del 0 al 100% de B en 12 min con un caudal de 40 ml/min, dando 0,095 g de **9B** en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 2,50 (m, 2 H) 3,42 (s, 3 H) 3,55 (m, 1H) 3,72 (m, 2 H) 4,98 (d, J = 7,09 Hz, 1 H) 7,36 (m, 2 H) 7,44 (m, 3 H).

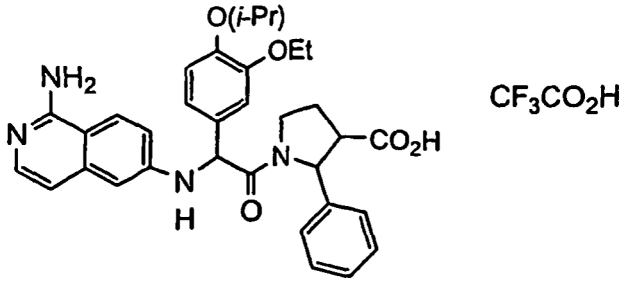
9C: Ejemplo 9

El **Ejemplo 9** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general

usando **1C** y **9B.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,35 (m, 6 H) 1,44 (c, *J* = 6,93 Hz, 3 H) 2,35 (m, 2 H) 3,35 (m, 3 H) 3,74 (m, 3 H) 4,12 (m, 2 H) 4,62 (m, 1 H) 5,42 (m, 2 H) 6,75 (m, 2 H) 7,10 (m, 6 H) 7,37 (m, 3 H) 7,57 (t, *J* = 7,70 Hz, 1 H) 8,00 (dd, *J* = 53,31, 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 583 $(M + H)^+$.

Ejemplo 10

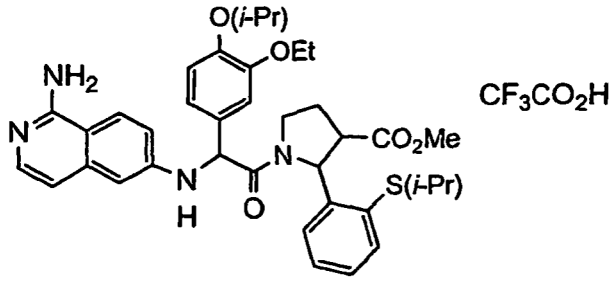
Sal del ácido trifluoroacético del ácido 1-(2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-fenilpirrolidin-3-carboxílico



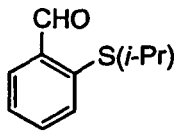
El **Ejemplo 9** se hidrolizó con 3,0 equivalentes de NaOH 1,0 M en MeOH/THF (1: 1), dando **Ejemplo 10** después de la purificación por HPLC prep. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,24 (m, 9 H) 2,11 (m, 2 H) 2,89 (m, 1 H) 3,80 (m, 3 H) 4,19 (m, *J* = 39,62 Hz, 1 H) 4,49 (m, 1 H) 5,39 (m, 2 H) 6,54 (m, 1 H) 6,94 (m, 8 H) 7,22 (m, 2 H) 7,38 (m, 1 H) 7,90 (m, 1 H). CL-EM: 569 $(M + H)^+$.

Ejemplo 11

Sal del ácido trifluoroacético de 1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropiltio)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



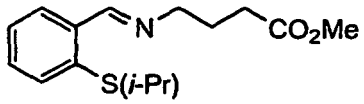
11A: 2-(Isopropiltio)benzaldehído



A 2-fluorobenzaldehído (2,0 g, 16,1 mmol) y 2-tiopropano (1,35 g, 17,7 mmol) en dimetilformamida (6 ml) se le añadió carbonato potásico (2,45 g, 17,7 mmol). La mezcla de

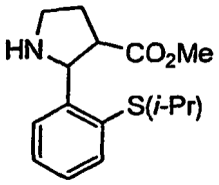
reacción se agitó a 70ºC durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo, se lavó con agua (3 x) y después se secó sobre sulfato sódico. La purificación se realizó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando 1,7 g de **11A**. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,32 (d, *J* = 6,85 Hz, 6 H) 3,41 (m, 1 H) 7,35 (d, *J* = 4,40 Hz, 1 H) 7,51 (m, 2 H) 7,87 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H) 10,53 (s, 1 H).

11B: 4-(2-(Isopropiltio)bencilidenamino)butanoato de (*E*)-metilo



A sal HCl del éster metil aminobutírico (0,26 g, 1,66 mmol) en diclorometano (9 ml) se le añadieron trietilamina (0,35 ml, 2,49 mmol) y después **11A** (0,3 g, 1,66 mmol) y tamices moleculares (0,17 g). La reacción se agitó durante una noche a ta y después se filtró para retirar los tamices moleculares. El disolvente se evaporó, dando 0,86 g de **11B** en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,24 (m, 6 H) 1,99 (c, *J* = 7,09 Hz, 2 H) 2,38 (t, *J* = 7,34 Hz, 2 H) 3,63 (m, 6 H) 7,38 (m, 2 H) 7,52 (dd, *J* = 7,83, 0,98 Hz, 1 H) 7,82 (dd, *J* = 7,83, 1,71 Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H).

11C: (*cis*)-2-(2-(Isopropiltio)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



A la imina **11B** (0,5 g, 1,31 mmol) y trietilamina (0,36 ml, 2,62 mmol) en diclorometano (30 ml) a -10ºC se les añadió gota a gota cloruro de titanio (5,26 ml, 1,0 M en diclorometano) en una atmósfera de argón. La reacción se agitó a ta durante 4 h y después se interrumpió con carbonato potásico saturado. La mezcla se filtró a través de celite y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó, dando 0,32 g del producto en bruto **11C.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,18 (d, *J* = 6,60 Hz, 6 H) 2,11 (m, 2 H) 2,87 (m, *J* = 13,94 Hz, 1 H) 3,00 (m, *J* = 18,95, 8,93 Hz, 1 H) 3,16 (m, 1 H) 3,56 (m, 3 H) 3,69 (s, 1 H) 4,88 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 5,19 (m, 1 H) 7,20 (m, 2 H) 7,42 (m, 2 H).

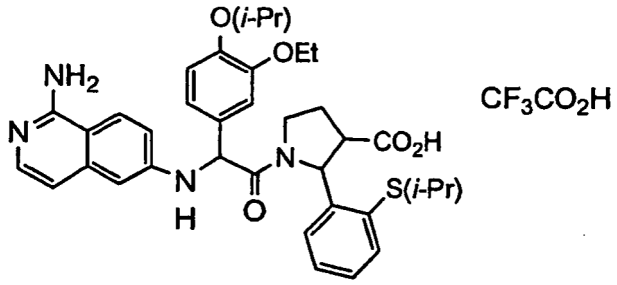
11D: Ejemplo 11

El **Ejemplo 11** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **11C.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,33 (m, 15 H) 2,20 (m, 2 H) 2,91 (m,

1 H) 3,67 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 4,00 (m, 2 H) 4,17 (m, 1 H) 4,61 (m, 1H) 5,78 (m, 2 H) 6,48 (m, 1 H) 7,07 (m, 7 H) 7,42 (m, 2 H) 8,00 (dd, *J* = 49,15, 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 657 $(M + H)^+$.

Ejemplo 12

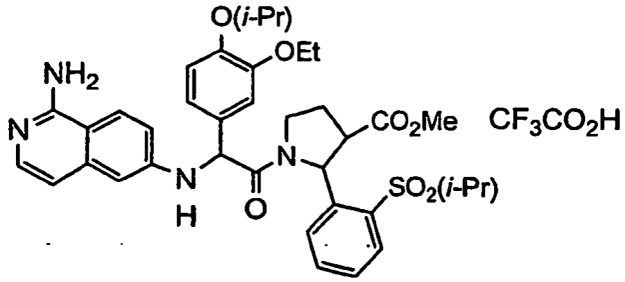
Sal del ácido trifluoroacético del ácido 1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropiltio)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



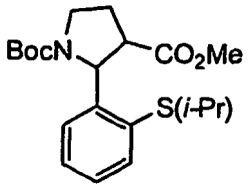
El **Ejemplo 11** se hidrolizó con 3,0 equivalentes de NaOH 1,0 M en MeOH/THF (1:1), dando el **Ejemplo 12** después de la purificación por HPLC prep. RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,33 (m, 15 H) 2,18 (m, 2 H) 2,86 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 3,64 (m, 2 H) 4,05 (m, 3 H) 4,56 (m, 1 H) 5,74 (m, 2 H) 6,51 (dd, *J* = 82,53, 7,70 Hz, 1 H) 6,76 (m, 1 H) 6,96 (m, 2 H) 7,14 (m, 4 H) 7,39 (m, 3 H) 7,98 (m, 1 H). CL-EM: 643 $(M + H)^+$.

Ejemplo 13

Sal del ácido trifluoroacético de 1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



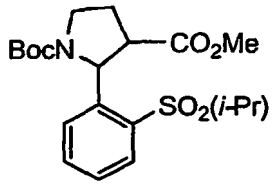
13A: 2-(2-(Isopropiltio)fenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de (*cis*)-1-*terc*-butilo 3-metilo



A **11C** (0,25 g, 0,89 mmol) en metanol se le añadió trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol) y después dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,29 g, 1,3 mmol). La reacción se agitó a ta durante 3 h.

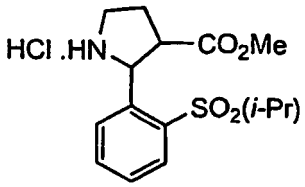
El disolvente se retiró y el residuo en bruto se disolvió de nuevo en acetato de etilo. La solución se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando 0,24 g de **13A** en forma de un sólido.

13B: (*cis*)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 3-metilo



A **13A** (0,24 g, 0,63 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió Oxone® (1,16 g, 1,90 mmol) en agua (3 ml) a 0ºC. La reacción se agitó durante 3 h a ta. La reacción se interrumpió con bisulfito sódico al 5% y después se neutralizó con hidróxido sódico 1 M. El disolvente se evaporó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con cloruro sódico saturado y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando 0,17 g de **13B.**

13C: Clorhidrato de (*cis*)-2-(2-(isopropilsnlfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



A **13B** (0,27 g) se le añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 2 ml). La reacción se agitó durante 2 h a ta. El disolvente se retiró, dando 0,18 g de **13C.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,14 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,40 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 2,35 (m, 1 H) 2,63 (m, 1 H) 3,47 (m, 2 H) 3,59 (m, 2 H) 3,65 (m, 3 H) 3,95 (m, 1 H) 5,69 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H) 7,71 (m, 1 H) 7,83 (m, 1 H) 7,89 (m, 1 H) 8,05 (dd, *J* = 7,95, 1,34 Hz, 1 H).

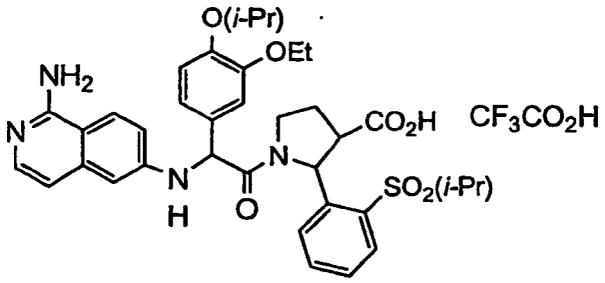
13D: Ejemplo 13

El **Ejemplo 13** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **13C.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,12 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,34 (m, 12 H) 2,29 (m, 2 H) 2,95 (dd, *J* = 5,26, 2,08 Hz, 1 H) 3,88 (m, 7 H) 4,14 (m, 1 H) 4,61 (m, 1 H) 5,43 (s, 1 H) 6,04 (s, 1 H) 6,74 (s, 2 H) 7,09 (m, 5 H) 7,45 (m, 3 H) 7,93 (dd, *J* = 7,83, 1,22 Hz, 1H) 8,07 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 689 $(M + H)^+$.

Ejemplo 14

Sal del ácido trifluoroacético del ácido 1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-

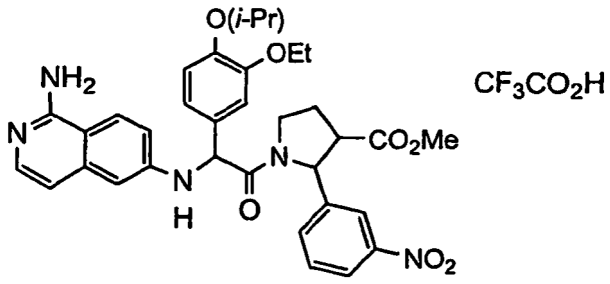
isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



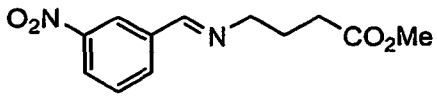
El **Ejemplo 13** se hidrolizó con 3,0 equivalentes de NaOH 1,0 M en MeOH/THF (1:1), dando el **Ejemplo 14** después de la purificación por HPLC prep. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,11 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,35 (m, 12 H) 2,31 (m, 2 H) 2,92 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H) 3,74 (m, 1 H) 3,93 (m, 3 H) 4,14 (d, *J* = 3,42 Hz, 1 H) 4,60 (m, 1 H) 5,40 (s, 1 H) 6,08 (s, 1 H) 6,72 (m, 2 H) 7,09 (m, 5 H) 7,32 (d, *J* = 6,85 Hz, 1 H) 7,47 (m, 2 H) 7,93 (dd, *J* = 7,95,1,34 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 675 $(M + H)^+$.

Ejemplo 15

Sal del ácido trifluoroacético de 1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(3-nitrofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

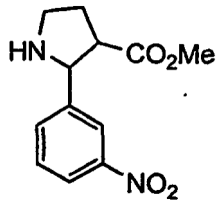


15A: (*E*)-4-(3-Nitrobencilidenamino)butanoato de metilo



A la sal HCl del éster metil aminobutírico (2,0 g, 13,0 mmol) en diclorometano se le añadieron trietilamina (2,7 ml, 19,5 mmol) y después 3-nitrobenzaldehído (1,96 g, 13,0 mmol) y tamices moleculares (1,0 g). La reacción se agitó durante una noche a ta y después se filtró para retirar los tamices moleculares. El disolvente se evaporó, dando 2,21 g de **15A** en forma de un sólido de color amarillo.

15B: (*cis*)-2-(3-Nitrofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



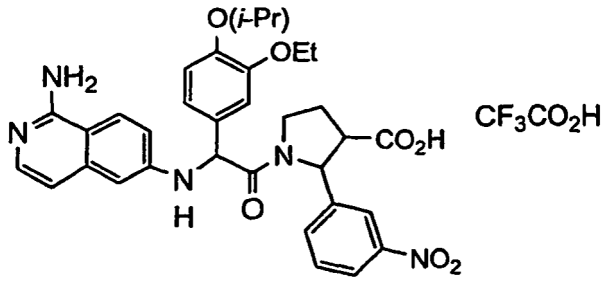
A la imina **15A** (1,0 g, 2,84 mmol) y trietilamina (0,39 ml, 2,84 mmol) en diclorometano (50 ml) a -10ºC se les añadió gota a gota cloruro de titanio (11,3 ml, 1,0 M en diclorometano) en una atmósfera de argón. La reacción se agitó a ta durante 4 h y después se interrumpió con carbonato potásico saturado. La mezcla se filtró a través de celite y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa equipada con una columna YMC CDS S5 (30 x 100 mm). La separación se realizó usando un gradiente lineal (disolvente A: acetontrilo al 10% - agua al 90%-TFA al 0,1%; disolvente B: acetonitrilo al 90% - agua al 90%-TFA al 0,1%; del 0 al 100% de B en 12 min con un caudal de 40 ml/min, dando 0,32 g de **15B** en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 2,53 (m, 2 H) 3,47 (s, 3 H) 3,62 (m, 1 H) 3,79 (m, 2 H) 5,14 (d, *J* = 6,85 Hz, 1 H) 7,76 (m, 2 H) 8,33 (m, 2 H).

15C: Ejemplo 15

El **Ejemplo 15** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **15B.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,31 (m, 9 H) 2,24 (m, 2 H) 3,33 (m, 3 H) 3,90 (m, 5 H) 4,55 (d, *J* = 3,42 Hz, 1 H) 5,53 (m, 2 H) 6,69 (m, 2 H) 7,17 (m, 8 H) 8,05 (m, *J* = 15,89 Hz, 2 H). CL-EM: 628 $(M + H)^+$.

Ejemplo 16

Sal del ácido trifluoroacético del ácido 1-(2-(1-aminoisoquinolin-b-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(3-nitrofenil)pirrolidin-3-carboxílico

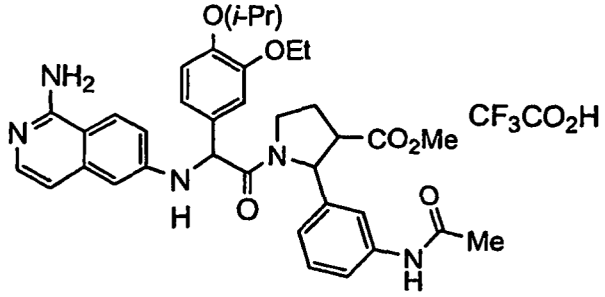


El **Ejemplo 15** se hidrolizó con 3,0 equivalentes de NaOH 1,0 M en MeOH/THF (1:1), dando el **Ejemplo 16** después de la purificación por HPLC prep. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,33 (m, 9 H) 2,23 (m, 2 H) 3,07 (d, *J* = 44,02 Hz, 1 H) 3,93 (m, 3 H) 4,26 (m, 1 H)

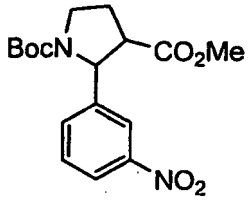
4,57 (m, 1 H) 5,54 (m, 2 H) 6,62 (m, 2 H) 7,38 (m, 10 H). CL-EM: 614 $(M + H)^+$.

Ejemplo 17

Sal del ácido trifluoroacético de 2-(3-acetamidofenil)-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

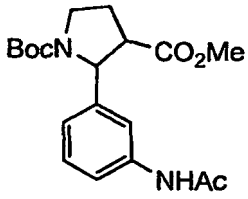


17A: (*cis*)-2-(3-Nitrofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 3-metilo



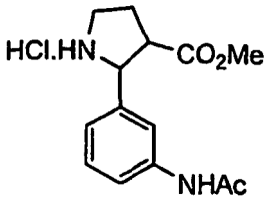
A **15B** (0,15 g, 0,6 mmol) en metanol se le añadió trietilamina (0,17 ml, 1,2 mmol) seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,19 g, 0,9 mmol). La reacción se agitó a ta durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo en bruto se disolvió de nuevo en diclorometano. La solución se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó, dando 0,17 g de **17A** en forma de un sólido.

17B: (*cis*)-2-(3-Acetamidofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 3-metilo



A **17A** (0,17 g, 0,48 mmol) en metanol (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd al 10%/C (0,07 g) y después se introdujo un globo cargado con gas hidrógeno. La reacción se agitó durante 3 h a ta. El catalizador se filtró y el disolvente se evaporó, dando la amina deseada. A la amina se le añadió anhídrido acético (1,0 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se retiró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando 0,12 g de **17B.**

17C: Clorhidrato de (*cis*)-2-(3-acetamidofenil)pirrolidin-3-dicarboxilato de metilo



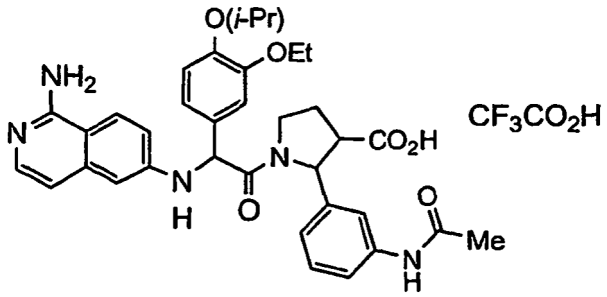
A **17B** (0,12 g) en acetato de etilo (1,5 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 2 ml). La reacción se agitó durante 2 h a ta. El disolvente se retiró, dando 0,090 g de **17C** en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 2,01 (m, 1 H) 2,13 (s, 3 H) 2,49 (m, 1 H) 3,56 (m, 1 H) 3,66 (m, 3 H) 3,71 (m, 2 H) 4,95 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,08 (m, 1 H) 7,38 (m, 2 H) 7,82 (s, 1 H).

17D: Ejemplo 17

El **Ejemplo 17** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **17C.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,33 (m, 9 H) 2,11 (m, 3 H) 2,28 (m, 2 H) 3,40 (d, *J* = 1,47 Hz, 3 H) 3,75 (m, 3 H) 4,07 (m, 2 H) 4,58 (m, 1 H) 5,38 (m, 2 H) 6,56 (m, 2 H) 7,16 (m, 10 H) 7,97 (dd, *J* = 53,92, 9,17 Hz, 1 H). CL-EM: 640 $(M + H)^+$.

Ejemplo 18

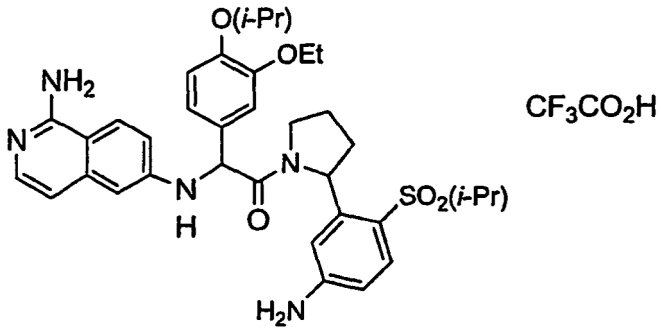
Sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-(3-acetamidofenil)-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-3-carboxílico



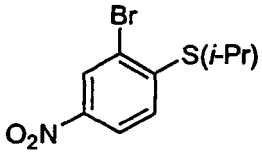
El **Ejemplo 17** se hidrolizó con 3,0 equivalentes de NaOH 1,0 M en MeOH/THF (1:1), dando el **Ejemplo 18** después de la purificación por HPLC prep. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,29 (m, 9 H) 2,20 (m, 5 H) 2,96 (m, 1 H) 3,93 (m, 4 H) 4,56 (m, 1 H) 5,55 (m, 2 H) 6,61 (m, 2 H) 7,07 (m, 9 H) 7,72 (m, 3 H). CL-EM 626 $(M + H)^+$.

Ejemplo 19

Sal del ácido trifluoroacético de 1-(2-(5-amino-2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-il)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)etanona

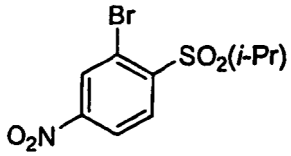


19A: (2-Bromo-4-nitrofenil)(isopropil)sulfano



A 3-bromo-4-fluoronitrobenceno (5,0 g, 22,7 mmol) y 2-tiopropano (2,3 ml, 24,9 mmol) en DMF (15 ml) se les añadió carbonato potásico (3,44 g, 24,9 mmol). La reacción se calentó a 50ºC durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción en bruto se filtró sobre celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó con agua (3 x) y después se secó sobre sulfato sódico. Precipitó una pequeña cantidad de producto sólido de color amarillo (2,53 g). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando 3,65 g de producto **19A** (rendimiento total del 98%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,41 (d, *J* = 6,60 Hz, 6 H) 3,69 (m, 1 H) 7,50 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,15 (dd, *J* = 8,80, 2,45 Hz, 1 H) 8,35 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H).

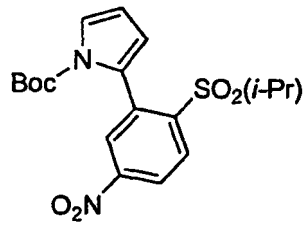
19B: 2-Bromo-1-(isopropilsulfonil)-4-nitrobenceno



A **19A** (1,6 g, 5,8 mmol) en metanol (7 ml) se le añadió oxone® (10,7 g, 17,4 mmol) en agua (10 ml). La reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se interrumpió con $NaHSO_3$ al 5% y después se neutralizó con NaOH 1 M. El disolvente orgánico se evaporó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando 1,35 g de producto **19B** (rendimiento del 76%). RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,25 (d, *J* = 6,85 Hz, 6 H) 3,92 (m, 1 H) 8,30

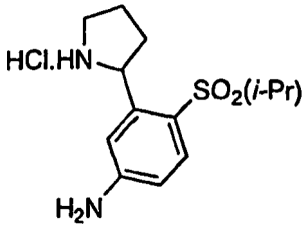
(d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 8,39 (m, 1 H) 8,64 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H).

19C: 2-(2-(Isopropilsulfonil)-5-nitrofenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de **19B** (3,0 g, 9,7 mmol), **3A** (2,5 g, 11,7 mmol) y carbonato sódico (19,5 ml, 2 M, 38,9 mmol) en 1,2-dimetoxietano (100 ml, lavado abundantemente y desgasificado (3 x) con nitrógeno) se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (2,2 g, 1,9 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 95ºC durante 3 h. El catalizador se filtró sobre celite y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando 3,68 g de producto 19C (rendimiento del 96%). RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,01 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,15 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,20 (d, *J* = 7,83 Hz, 9 H) 3,00 (m, 1 H) 6,29 (m, 2 H) 7,41 (dd, *J* = 3,18, 1,71 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,25 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H), 8,41 (dd, *J* = 8,68 Hz, 2,32 Hz, 1 H).

19D: Clorhidrato de 4-(isopropilsulfonil)-3-(pirrolidin-2-il)bencenamina



A óxido de platino (0,16 g) se le añadieron **19C** (0,4 g, 1,0 mmol) en etanol (20 ml) y cloruro de hidrógeno (0,15 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (206,84 kPa (30 psi)) y se agitó a ta durante 1,5 h. El catalizador se filtró sobre celite y se lavó con etanol y metanol. El filtrado y los lavados se combinaron y el disolvente se evaporó, dando 0,35 g de sólido de color amarillo **19D.**

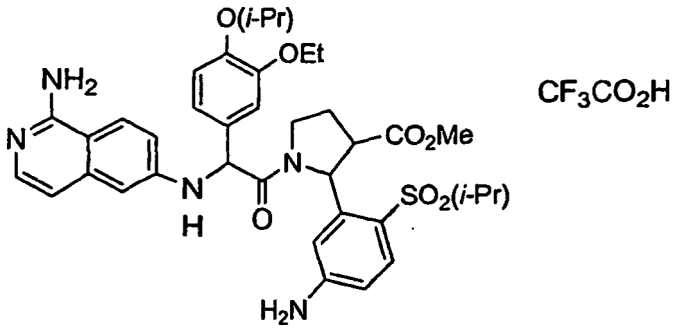
19E: Ejemplo 19

El **Ejemplo 19** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **19D.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,02 - 1,16 (m, 3 H) 1,16 - 1,43 (m, 12 H) 1,65 (d, *J* = 6,85 Hz, 1H) 1,83 - 2,07 (m, 3 H) 2,43 (dd, *J* = 12,96, 7,83 Hz, 1 H) 3,42 - 3,79 (m, 2 H) 3,84 - 3,99 (m, 2 H) 3,97 - 4,16 (m, 1H) 4,40 - 4,61 (m, 1 H) 5,44 (s, 1 H) 5,53 (dd, *J* = 8,07, 5,14 Hz, 1 H) 5,69 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,40 - 6,58 (m, 1 H) 6,66 - 6,77 (m, 1 H) 6,80 -

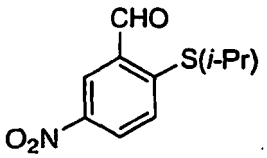
7,16 (m, 6 H) 7,22 - 7,31 (m, 1 H) 7,47 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H). CL-EM: 646 $(M + H)^+$.

Ejemplo 20

Sal del ácido trifluoroacético de 2-(5-amino-2-(isopropilsulfonil)fenil)-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

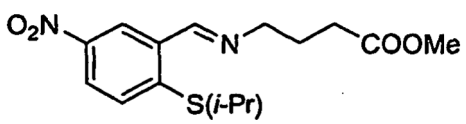


20A: 2-(Isopropiltio)-5-nitrobenzaldehído



A 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (5,8 g, 34,2 mmol) y 2-tiopropano (3,5 ml, 37,7 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió carbonato potásico (5,2 g, 37,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70ºC durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo, se lavó con agua (3 x) y después se secó sobre sulfato sódico. La purificación se realizó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando 6,7 g de producto de aceite de color amarillo **20A.** RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (d, *J* = 6,60 Hz, 6 H) 3,73 - 3,93 (m, 1 H) 7,77 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H) 8,36 (dd, *J* = 9,05, 2,69 Hz, 1 H) 8,71 (d, *J* = 2,69 Hz, 1 H) 10,20 (s, 1 H).

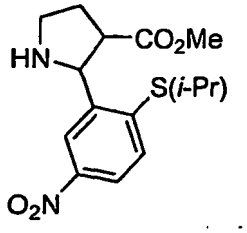
20B: (E)-4-(2-(Isopropiltio)-5-nitrobencilidenoanuno)butanoato de metilo



Al éster metil aminobutírico (3,95 g, 25,7 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadieron trietilamina (5,4 ml, 38,5 mmol) y después **20A** (5,8 g, 25,7 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (5,0 g). La reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla de

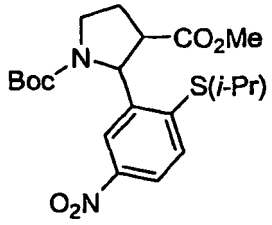
reacción se filtró para retirar los tamices moleculares y el disolvente se evaporó, dando 12,0 g de un producto sólido **20B** junto con sal HCl de trietilamina. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,37 (t, *J* = 6,24 Hz, 6 H) 1,93 - 2,11 (m, 2 H) 2,45 (t, *J* = 7,21 Hz, 2 H) 7,68 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,21 (dd, *J* = 8,80, 2,69 Hz, 1 H) 8,61 (d, *J* = 2,69 Hz, 1 H) 8,79 (d, *J* = 1,47 Hz, 1 H).

20C: 2-(2-(Isopropiltio)-5-nitrofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



A **20B** (12,0 g, 28,2 mmol) y trietilamina (7,86 ml, 56,4 mmol) en diclorometano a -10ºC se les añadió gota a gota cloruro de titanio (113 ml, 1 M en diclorometano) en una atmósfera de argón. La reacción se agitó a ta durante 4 h y después se interrumpió con carbonato potásico saturado. La mezcla se filtró a través de celite y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó, dando 7,3 g de la pirrolidina en bruto **20C.**

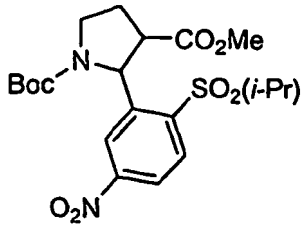
20D: 2-(2-(Isopropiltio)-5-nitrofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-3-metilo



A **20C** en bruto (7,3 g, 22,5 mmol) en metanol (100 ml) se le añadieron trietilamina (6,3 ml, 45 mmol) y después dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,9 g, 27 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo en bruto se disolvió de nuevo en acetato de etilo. La solución se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando 4,3 g de producto semisólido de color amarillo **20D.** El análisis por RMN ^{1}H revela aproximadamente una proporción 2:1 de *cis:trans*. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 - 1,13 (m, *J* = 24,74 Hz, 6 H) 1,24 - 1,47 (m, 9 H) 1,99 - 2,25 (m, 2 H) 3,19 (s, 3 H) 3,51 - 3,64 (m, 2 H) 3,63 -3,71 (m, 1 H) 3,73 - 3,89 (m, 2 H) 5,17 - 5,48 (m, 1 H) 7,50 - 7,71 (m, 1 H) 7,72 - 7,92 (m, 1 H) 8,07 (d, *J* = 7,70 Hz, 1 H).

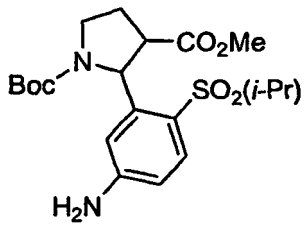
20E: 2-(2-(Isopropilsulfonil)-5-nitrofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 3-

metilo.



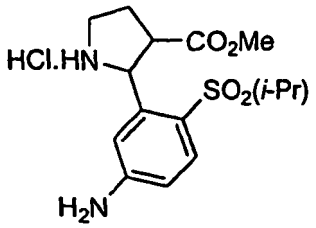
A **20D** (4,0 g, 9,4 mmol) en metanol (80 ml) se le añadió oxone® (17,3 g, 28,2 mmol) en agua (70 ml) a 0ºC. Después de agitar a ta durante 4 h, la reacción se interrumpió con bisulfito sódico al 5% y después se neutralizó con hidróxido sódico 1 M. El disolvente se evaporó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con cloruro sódico saturado y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando 2,48 g de producto **20E.** El análisis por RMN revela aproximadamente una proporción 2:1 de *cis:trans*. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 - 1,23 (m, 6 H) 1,21 - 1,48 (m, 9 H) 2,91 - 3,15 (m, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 3,32 - 3,91 (m, 5 H) 3,97 - 4,16 (m, *J* = 6,60, 6,60, 6,60 Hz, 1 H) 5,66 - 5,87 (m, 1 H) 7,98 - 8,22 (m, 2 H) 8,23 - 8,39 (m, 1 H).

20F: 2-(5-Amino-2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 3-metilo.



A paladio sobre carbono (0,5 g) se le añadió cuidadosamente **20E** en metanol (50 ml) en una corriente de nitrógeno. El recipiente se lavó abundantemente y se desgasificó con gas nitrógeno (3 x) y se introdujo un globo que contenía gas hidrógeno. La reacción se agitó a ta durante una noche. El catalizador se filtró a través de celite y se lavó varias veces con metanol. El filtrado y los lavados combinados se evaporaron y se secaron, dando 2,0 g de **20F** en bruto**.**

20G: Clorhidrato de 2-(5-amino-2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



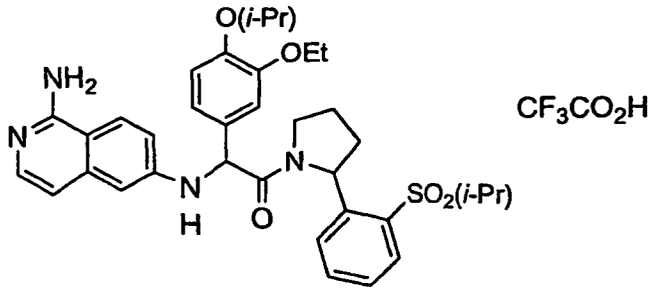
Se trató **20F** con HCl 4,0 N en dioxano durante 4,0 h. Después de la retirada del disolvente, se obtuvo **20G** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,62 (d, *J* = 8,00 Hz, 1 H) 6,6 - 6,9 (m, 2 H) 5,1 y 5,0 (d, 1 H) 3,2 - 3,5 (m, 3 H) 3,0 (m, 1 H) 2,1- 2,4 (m, 2 H) 1,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 3 H) 1,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 3 H).

20H: Ejemplo 20

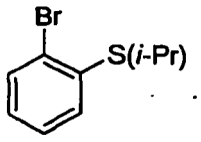
El **Ejemplo 20** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **20G.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 0,99 - 1,15 (m, 3H) 1,17 - 1,45 (m, 12H) 2,02 - 2,41 (m, 2H) 3,03 - 3,16 (m, 3H) 3,45 - 3,61 (m, 1 H) 3,62 - 3,84 (m, 2 H) 3,84 - 4,04 (m, 2 H) 4,11 - 4,30 (m, I H) 4,40 - 4,63 (m, 1 H) 5,48 (s, 1 H) 5,54 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 5,87 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 6,43 - 6,58 (m, 1 H) 6,68 - 6,78 (m, 1 H) 6,81 - 7,18 (m, 5 H) 7,21 - 7,31 (m, I H) 7,46 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 704 $(M + H)^+$.

Ejemplo 21

Sal del ácido trifluoroacético de 2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)-1-(2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-il)etanona



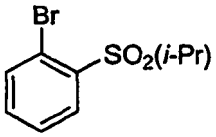
21A: (2-Bromofenil)(isopropil)sulfano



A 1-bromo-2-fluorobenceno (2,0 g, 11,4 mmol) y 2-tiopropano (1,1 ml, 12,5 mmol) en DMF (6 ml) se les añadió carbonato potásico (1,7 g, 12,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70ºC durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción en bruto se filtró sobre celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los lavados

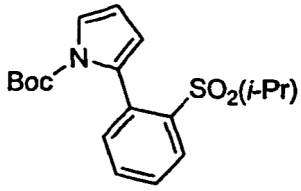
combinados se concentraron. El residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó con agua (3 x) y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando 0,71 g de producto **21A** y material de partida recuperado 1-bromo-2-fluorobenceno. Nota: La TLC en acetato de etilo al 25% en hexanos muestra que el producto y el material de partida se asientan bien uno sobre el otro. La reacción puede mejorarse añadiendo más cantidad de 2-tiopropano. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,26 -1,36 (m, 6 H) 3,42 - 3,66 (m, 1 H) 7,04 - 7,15 (m, 1 H) 7,25 - 7,35 (m, 1 H) 7,43 (dd, *J* = 7,95, 1,59 Hz, 1 H) 7,53 - 7,62 (m, 1 H).

21B: (1-Bromo-2-(isopropilsulfonil)benceno



A **21A** (0,7 g, 3,0 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió oxone® (5,6 g, 9,0 mmol) en agua (5 ml). La reacción se agitó a ta durante 4 h. La reacción se interrumpió con $NaHSO_3$ al 5% y después se neutralizó con NaOH 1 M. El disolvente orgánico se evaporó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró, dando 0,53 g de producto **21B** (rendimiento del 67%). RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,26 (d, *J* = 6,85 Hz, 6 H) 3,80 - 4,00 (m, 1 H) 7,45 - 7,68 (m, 2 H) 7,87 (dd, *J* = 7,46, 1,59 Hz, 1 H) 8,10 (dd, *J* = 7,34, 2,20 Hz, 1 H).

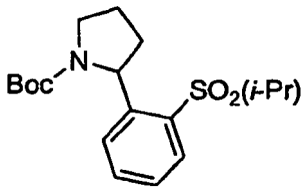
21C: 2-(2-(Isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo



A **21B** (0,53 g, 2,0 mmol), **3A** (0,51 g, 2,4 mmol) y carbonato sódico (4,0 ml, 2 M, 8,0 mmol) en 1,2-dimetoxietano (25 ml, lavado abundantemente y desgasificado (3 x) con nitrógeno) se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,23 g, 0,2 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 95ºC durante 3 h. El catalizador se filtró sobre celite y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando 0,58 g de producto **21C** (rendimiento del 69%). RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,00 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,17 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,19 (s, 9 H) 2,93 - 3,07

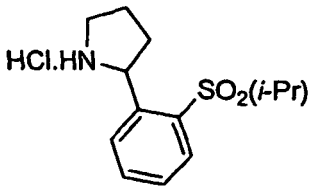
(m, 1 H) 6,19 (dd, *J* = 3,30, 1,83 Hz, 1 H) 6,26 (t, *J* = 3,30 Hz, 1 H) 7,36 - 7,44 (m, 1 H) 7,45 (dd, *J* = 7,46, 1,34 Hz, 1 H) 7,60 - 7,67 (m, 1 H) 7,68 - 7,75 (m, 1 H) 8,03 (dd, *J* = 7,70, 1,35 Hz, 1 H).

21D: 2-(2-(Isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A óxido de platino (0,08 g) se le añadieron **21C** en etanol (8 ml) y cloruro de hidrógeno (66 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (40 psi). Después de 2 h el catalizador se filtró sobre celite y se lavó con etanol. El filtrado se neutralizó con dietilamina. El disolvente se evaporó y el residuo en bruto se disolvió de nuevo en diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró, dando 73 mg del producto en bruto **21D.**

21E: Clorhidrato de 2-(2-(Isopropilsulfonil)fenil)pirrolidina



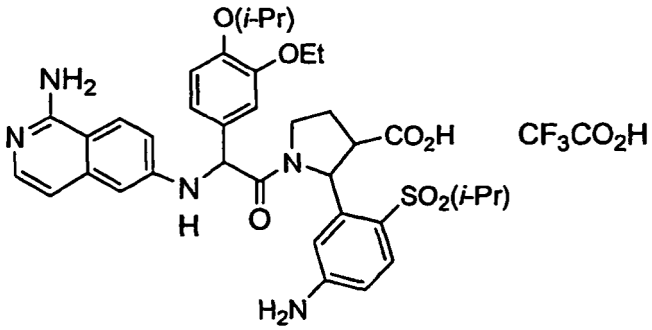
A **21D** (75 mg) en acetato de etilo (1 ml) se le añadió HCl 4,0 N en dioxano (1,5, ml). La reacción se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo se secó a alto vacío, dando **21E** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,25 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,29 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,81 - 2,18 (m, 3 H) 2,32 - 2,46 (m, 1H) 3,10 - 3,20 (m, 1H) 3,23 - 3,35 (m, 1 H) 3,40 - 3,53 (m, 1 H) 5,07 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,52 - 7,60 (m, 1 H) 7,71 - 7,79 (ran, 1 H) 7,81 - 7,87 (m, 1 H) 7,97 (dd, *J* = 7,95, 1,35 Hz, 1H).

21F: Ejemplo 21

El **Ejemplo 21** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **21E.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,08 - 1,22 (m, 3 H) 1,23 - 1,38 (m, 9 H) 1,37 - 1,51 (m, 3 H) 1,65 (dd, *J* = 13,33, 6,72 Hz, 1H) 1,92 - 2,18 (m, 2 H) 2,55 (dd, *J* = 13,69, 6,85 Hz, 1 H) 3,55 - 3,73 (m, 1 H) 3,79 - 4,07 (m, 3 H) 4,12 - 4,33 (m, 1 H) 4,49 - 4,68 (m, 1 H) 5,51 (s, 1 H) 5,69 (t, *J* = 6,85 Hz, 1 H) 6,56 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,87 - 7,24 (m, 5 H) 7,25 - 7,37 (m, 2 H) 7,38 - 7,51 (m, 1 H) 7,88 (dd, *J* = 7,83, 1,22 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 631 $(M + H)^+$.

Ejemplo 22

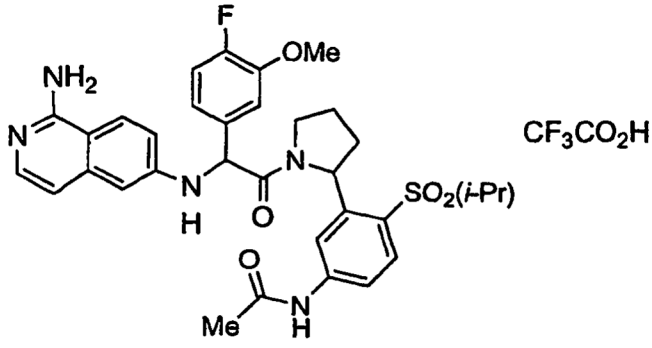
Sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-(5-amino-2-(isopropilsulfonil)fenil)-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-3-carboxílico



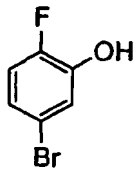
El **Ejemplo 22** se preparó por hidrólisis del éster metílico del éster metílico del **Ejemplo 20** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,01 - 1,23 (m, 3 H) 1,20 - 1,50 (m, 12 H) 2,10 - 2,45 (m, 2 H) 3,48 - 3,66 (m, 1 H) 3,72 - 3,92 (m, 2 H) 3,90 - 4,05 (m, 2 H) 4,02 - 4,35 (m, 1 H) 4,47 - 4,67 (m, 1 H) 5,47 - 5,72 (m, 1 H) 5,84 - 6,03 (m, 1 H) 6,41 - 6,64 (m, 1 H) 6,62 - 7,20 (m, 7 H) 7,30 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,43 -7,61 (m, 1 H) 8,03 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 690 $(M + H)^+$.

Ejemplo 23

Sal del ácido trifluoroacético de *N*-(3-(1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropil-sulfonil)fenil)acetamida



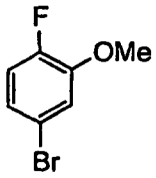
23A: 5-Bromo-2-fluorofenol



A una solución de 2,2,6,6-tetrametil piperidina (5,6 ml, 33,2 mmol) en THF a -20ºC se le añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 18,8 ml, 30 mmol). La mezcla se agitó a -20ºC durante 10

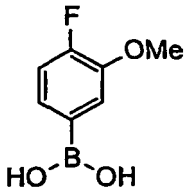
min antes de enfriarse a -78ºC. Se añadió 1-bromo-4-flurobenceno (2,95 ml, 27 mmol) durante 10 min y la mezcla se agitó a -78ºC durante 2,0 h antes de que se añadiera borato de trimetilo (6,0 ml, 54 mmol). La mezcla se agitó a -78ºC durante 30 min y después a ta durante 2,0 h. Después de enfriar de nuevo a 0ºC, se añadió ácido acético glacial (4,86 ml, 81 mmol) y se agitó durante 30 min, seguido de la adición de H_2O_2 al 30% (4,86 ml, 81 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 24 h y se inactivó mediante la adición de MnO_2 (40 mg). Después de agitar a ta durante 30 min, la solución turbia se filtró a través de una capa de Celite® húmedo y se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se lavó con $NaHSO_3$ acuoso y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:hexanos = 1:5), dando 4,4 g (85%) de 23A en forma de un líquido RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,39 (s, 1 H) 6,90 - 6,98 (m, 2 H) 7,14 (dd, *J* = 8,13, 1,98 Hz, 1 H).

23B: 4-Bromo-2-metoxi-1-fluorobenceno



A una solución de **23A** (3,3 g, 17,3 mmol) y K_2CO_3 (4,78 g, 34,6 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió yoduro de metilo (1,46 ml, 23,4 mmol) a ta. La mezcla se calentó a 40ºC durante 2,0 h. Después de enfriar a ta, se diluyó con éter dietílico, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:hexanos = 1:6), dando 2,74 g (77%) de **23B** en forma de un aceite viscoso. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,89 (s, 3 H), 6,95 - 7,00 (m, 3 H).

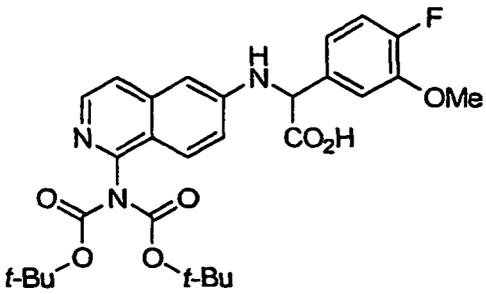
23C: Ácido 3-metoxi-4-fluorofenilborónico



A una solución de **23B** (2,7 g, 13,1 mmol) en THF (25 ml) a -78ºC se le añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 11,0 ml, 17,7 mmol). La mezcla se agitó a -78ºC durante 40 min antes de que se añadiera borato de trimetilo (2,7 ml, 24,3 mmol). La reacción se dejó en agitación de -78ºC a ta durante 18 h. Se inactivó con HCl 1,0 N (40 ml), se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la evaporación del disolvente, el producto sólido en bruto se trituró con EtOAc/hexanos (1:4). Después de la filtración, se recogió **23C** (0,75 g, rendimiento del 35%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz,

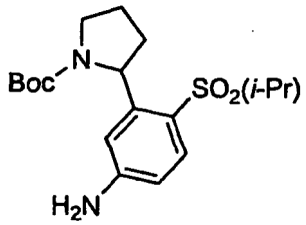
Metanol-d_4) δ ppm 3,86 (s, 3 H) 7,03 - 7,45 (m, 3 H).

23D: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acético



Una mezcla de 23C (39 mg, 0,23 mmol), **1B** (72 mg, 0,2 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (21 mg, 0,23 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,8 ml) se calentó a 85ºC durante 8 min en un reactor de microondas. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH_2Cl_2:MeOH = 100:15), dando 54 mg (50%) de **23D** en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,27 (s, 18 H) 3,83 (s, 3 H) 4,97 (s, 1 H) 6,61 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,00 (dd, *J* = 10,99, 8,35 Hz, 1 H) 7,12 (ddd, *J* = 8,24, 4,28, 1,98 Hz, 1 H) 7,23 (dd, *J* = 9,23, 2,20 Hz, 1 H) 7,32 (dd, *J* = 8,35, 2,20 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J* = 6,15 Hz, 1 H); CL-EM: 542 $(M + H)^+$.

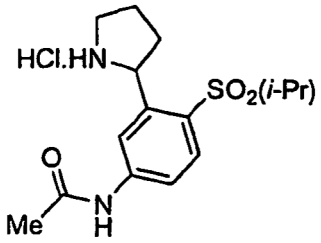
23E: 2-(5-Amino-2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A óxido de platino (0,5 g) se le añadió **19C** en etanol y cloruro de hidrógeno (0,45 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (275,79 kPa (40 psi)). Después de 1,5 h, la reacción se había completado a la mitad, se añadió óxido de platino (200 mg) y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (275,79 kPa (40 psi)) durante 2 h. El catalizador se filtró sobre celite y se lavó con etanol. El filtrado se neutralizó con dietilamina. El disolvente se evaporó y el residuo en bruto se disolvió de nuevo en diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando un producto sólido de color blanco **23E** (1,6 g, 88%). RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,24 (m, 15 H) 1,84 (m, 3 H) 2,37 (m, 1 H) 3,15 (m, 1 H) 3,62 (m, 2 H) 5,28

(s, 1 H) 6,53 (d, *J* = 19,56 Hz, 2 H) 7,50 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H).

23F: Clorhidrato de N-(4-(isopropilsulfonil)-3-(pirrolidin-2-il)fenil)acetamida



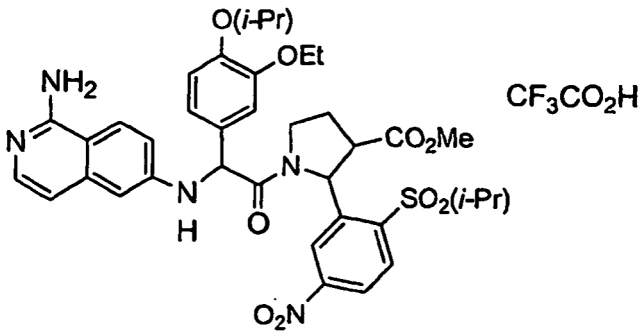
A **23E** (0,15 g, 0,4 mmol) se le añadió anhídrido acético (1,5 ml). La reacción se agitó durante 1,0 h a ta. El disolvente se retiró y el residuo en bruto se trató con HCl (4,0 ml, 4 M en dioxano) en acetato de etilo (3,0 ml). La reacción se agitó durante 2,0 h a ta. El disolvente se retiró y el producto se puso a alto vacío durante una noche, dando 0,148 g (rendimiento del 96%) del producto sólido de color amarillo **23F.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,15 (d, *J* = 8 Hz, 3 H) 1,23 (d, *J* = 8 Hz, 3 H) 2,10 - 2,35 (m,6 H) 2,40 - 2,51 (m, 1H) 3,36 - 3,46 (m, 3 H) 5,3-5,4 (m, 1 H) 7,80-7,81(m, 1 H) 8,87 (d, *J* = 12 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H).

23G: Ejemplo 23

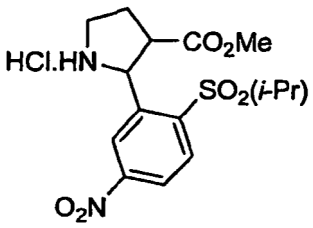
El **Ejemplo 23** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando 23D y 23F. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,17 (t, *J* = 6,48 Hz, 3 H) 1,41 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,56 - 1,85 (m, 1 H) 1,97 - 2,24 (m, 5 H) 2,39 - 2,66 (m, 1 H) 3,58 - 3,68 (m, 3 H) 3,66 - 3,80 (m, 1 H) 3,83 - 4,03 (m, 1 H) 4,10 - 4,30 (m, 1 H) 5,53 (s, 1 H) 5,68 (dd, *J* = 7,95, 5,26 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,91 (d, *J* = 7,09 Hz, 2 H) 6,99 7,09 (m, 1 H) 7,07 - 7,24 (m, 3 H) 7,23 -7,43 (m, 2 H) 7,72 - 7,84 (m, 1 H) 8,04 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 634 (M + H)$^+$.

Ejemplo 24

Sal del ácido trifluoroacético de 1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-nitrofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



24A: Clorhidrato de 2-(2-(isopropilsulfonil)-5-nitrofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



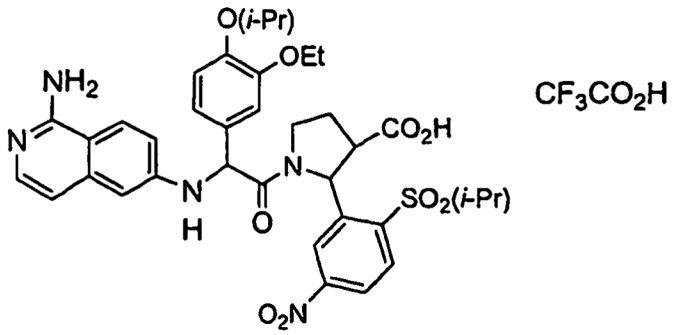
A **20E** (100 mg, 0,20 mmol) se le añadió cloruro de hidrógeno (1 ml, solución 4 M en dioxano). Después de agitar durante 2 h a ta, la reacción se trituró con éter y se filtró, dando **24A** (90 mg) en forma de un sólido de color blanco.

24B: Ejemplo 24

El **Ejemplo 24** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **24A.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,06 - 1,26 (m, 3 H) 1,26 - 1,42 (m, 9 H) 1,38 - 1,54 (m, 3 H) 2,23 - 2,46 (m, 2 H) 3,18 (s, 3 H) 3,61 - 3,91 (m, 2 H) 3,87 - 4,15 (m, 3 H) 4,23 - 4,40 (m, 1 H) 4,49 - 4,70 (m, 1 H) 5,48 - 5,72 (m, 1 H) 5,98 - 6,19 (m, 1 H) 6,74 - 6,83 (m, 1 H) 6,90 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H) 6,94 - 7,23 (m, 4 H) 7,29 - 7,35 (m, 1 H) 7,37 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,03 (t, *J* = 8,44 Hz, 1 H) 8,06 - 8,43 (m, 2 H). CL-EM: 734 $(M + H)^+$.

Ejemplo 25

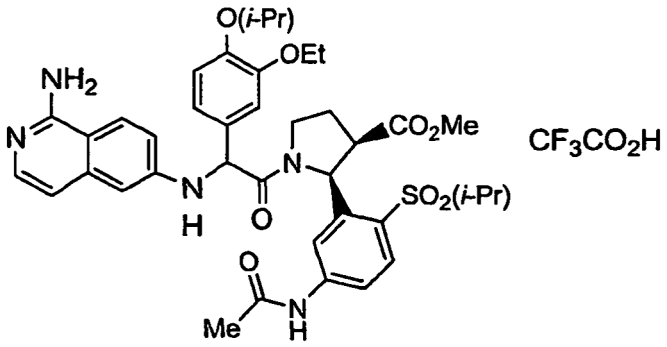
Sal del ácido trifluoroacético del ácido 1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-nitro-fenil)pirrolidin-3-carboxílico



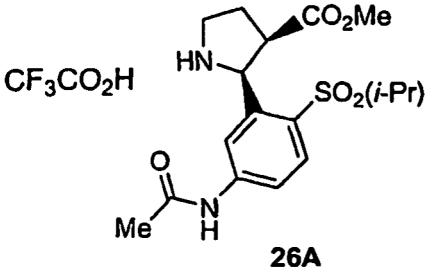
El **Ejemplo 25** se preparó por hidrólisis del éster metílico del **Ejemplo 24** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,06 - 1,22 (m, 3 H) 1,23 - 1,56 (m, 12 H) 2,21 - 2,48 (m, 2 H) 3,01 (s, 1 H) 3,70 - 3,91 (m, 2 H) 3,91 - 4,07 (m, 2 H) 4,06 - 4,26 (m, 1 H) 4,50 - 4,69 (m, 1 H) 5,38 - 5,58 (m, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 6,61 - 6,80 (m, 1 H) 6,94 - 7,20 (m, 5 H) 7,23 - 7,38 (m, 1 H) 7,43 - 7,62 (m, 1 H) 7,96 - 8,12 (m, 1 H) 8,14 - 8,26 (m, 1 H) 8,27 - 8,38 (m, 1 H). CL-EM: 720 $(M + H)^+$.

Ejemplo 26

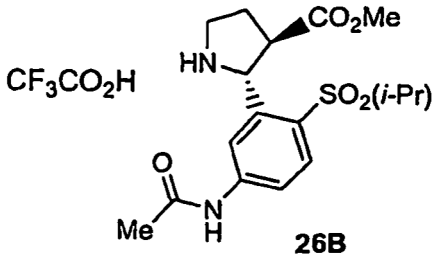
Sal del ácido trifluoroacético de 2-(5-acetamido-2-(isopropilsulfonil)fenil)-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-3-carboxilato de (*cis*)-metilo



26A: Sal del ácido trifluoroacético de *cis*-2-(5-acetamido-2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo y
26B: Sal del ácido trifluoroacético de *trans*-2-(5-acetamido-2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



26A



26B

A **20F** (0,3 g, 0,72 mmol) se le añadió anhídrido acético (2,0 ml). La reacción se agitó durante 1,0 h a ta. El disolvente se retiró y al residuo en bruto se le añadió cloruro de hidrógeno (3 ml, 4 M en dioxano). Después de agitar durante 1,0 h a ta, el disolvente se retiró y los diastereómeros *cis y trans* se separaron por una HPLC preparativa equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. **26A:** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,28 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,35 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,47 - 2,61 (m, 1 H) 2,63 - 2,80 (m, 1 H) 3,39 - 3,50 (m, 4 H) 3,49 - 3,63 (m, 1 H) 3,63 - 3,77 (m, 1 H) 3,82 - 3,99 (m, 1 H) 5,88 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 7,57 (dd, *J* = 8,80, 1,96 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H). 26B: RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 1,20 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,44 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 2,14 - 2,24 (m, 3 H) 2,31 - 2,55 (m,

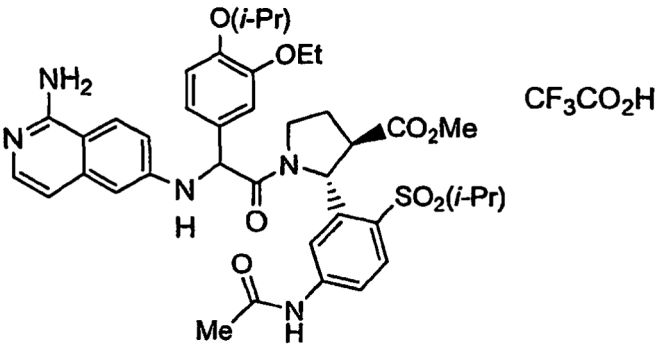
1 H) 2,59 - 2,82 (m, 1 H) 3,38 - 3,67 (m, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 3,86 (c, *J* = 8,64 Hz, 1 H) 5,73 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J* = 8,68, 2,08 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 8,34 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H).

26C: **Ejemplo 26**

El **Ejemplo 26** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **26A.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,13 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,23 - 1,34 (m, 9 H) 1,39 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 2,05 - 2,18 (m, 3 H) 2,22 - 2,49 (m, 2 H) 3,15 - 3,28 (m, 3 H) 3,50 - 3,73 (m, 2 H) 3,76 - 4,05 (m, 3 H) 4,22 (dd, *J* = 7,09, 2,93 Hz, 1 H) 4,46 - 4,66 (m, 1 H) 5,47 (s, 1 H) 6,07 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 6,75 (dd, *J* = 16,02, 2,08 Hz, 2 H) 6,86 - 7,04 (m, 3 H) 7,05 - 7,18 (m, 2 H) 7,32 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,53 (dd, *J* = 8,68, 2,08 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H). CL-EM: 746 (M + H)$^+$.

Ejemplo 27

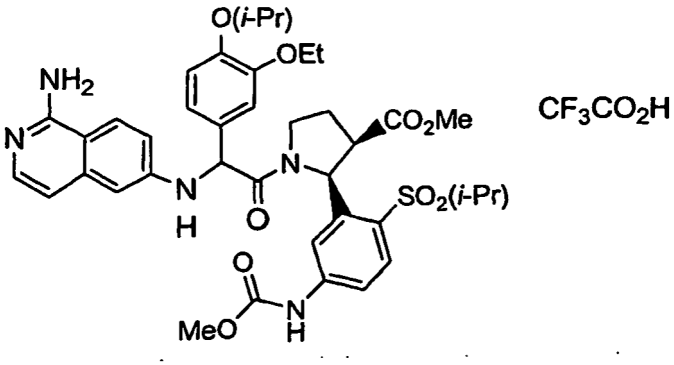
Sal del ácido trifluoroacético de trans-2-(5-acetamido-2-(isopropilsulfonil)fenil)-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



El **Ejemplo 27** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **26B**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,13 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,20 - 1,45 (m, 12 H) 2,04 - 2,15 (m, 3 H) 2,20 - 2,35 (m, 1 H) 2,35 - 2,50 (m, 1 H) 2,95 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 3,68 - 3,79 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,83 - 3,98 (m, 2 H) 4,09 - 4,27 (m, 1 H) 4,48 - 4,70 (m, 1 H) 5,40 (s, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 6,71 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,85 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H) 7,00 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H) 7,04 - 7,19 (m, 3 H) 7,24 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,42 (dd, *J* = 8,56, 2,20 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 746 (M + H)$^+$.

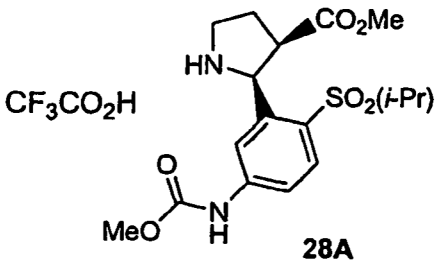
Ejemplo 28

Sal del ácido trifluoroacético de *cis*-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)-pirrolidin-3-carboxilato de metilo

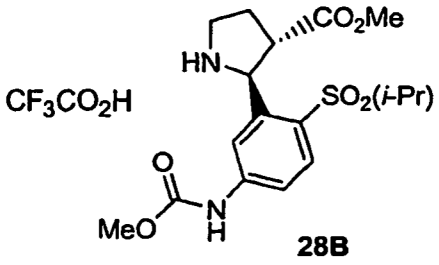


28A: Sal del ácido trifluoroacético de *cis*-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo y

28B: Sal del ácido trifluoroacético de *trans*-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



28A



28B

A **20F** (0,17 g, 0,39 mmol) en piridina (2 ml) a 0ºC se le añadió cloroformiato de metilo (61 µl, 0,78 mmol). Después de 2,0 h de agitación a ta, la reacción se acidificó con HCl 1 M a pH 3-4. El producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se trató con HCl (1,5 ml, 4 M en dioxano) durante 1,0 h a ta. El disolvente se retiró y los diastereómeros *cis y trans* se separaron por una HPLC preparativa equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 10 al 60% de B en 10 min, después 60% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. **28A.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,28 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,34 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 2,46 - 2,60 (m, 1 H) 2,63 - 2,79 (m, 1 H) 3,39 -3,48 (m, 4 H) 3,50 - 3,63 (m, 1 H) 3,66 - 3,76 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,83 - 3,94 (m, 1 H) 5,87 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H) 7,56 (dd, *J* = 8,80, 1,96 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J* = 8,56 Hz, 1H). 28B: RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 1,28 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,34 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 2,46 - 2,60 (m, 1 H) 2,63 - 2,79 (m, 1 H) 3,39 - 3,48 (m, 4 H) 3,50 - 3,63 (m, 1 H) 3,66 - 3,76 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,83 - 3,94 (m, 1 H) 5,87 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H) 7,56 (dd, *J* = 8,80, 1,96 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*

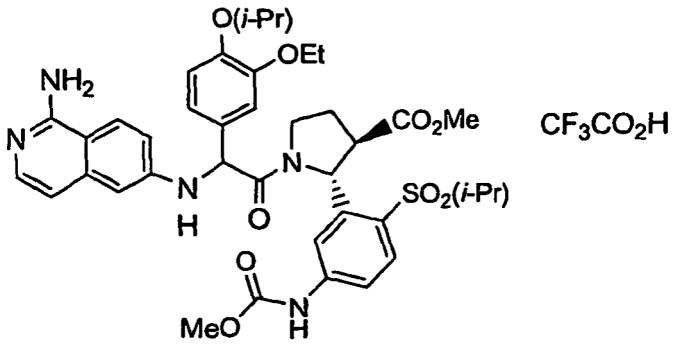
= 8,56 Hz, 1 H).

28C: **Ejemplo 28**

El **Ejemplo 28** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **28A**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,13 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,25 - 1,49 (m, 12 H) 2,12 - 2,55 (m, 2 H) 3,19 - 3,30 (m, 3 H) 3,51 - 3,65 (m, 1 H) 3,65 - 3,79 (m, 3 H) 3,76 - 3,99 (m, 4 H) 4,20 (d, *J* = 2,93 Hz, 1 H) 4,46 - 4,66 (m, 1 H) 5,47 (s, 1 H) 6,07 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H) 6,68 - 6,91 (m, 2 H) 6,88 - 7,04 (m, 3 H) 7,03 - 7,20 (m, 2 H) 7,31 (t, *J* = 7,95 Hz, 2 H) 7,73 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,31 (s, 1 H). CL-EM: 762 $(M + H)^+$.

Ejemplo 29

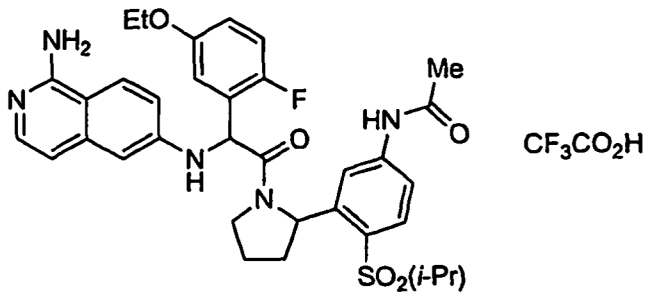
Sal del ácido trifluoroacético de *trans*-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



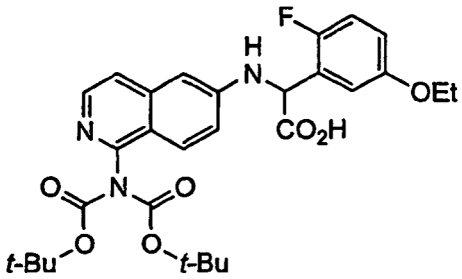
El **Ejemplo 29** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **28B**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,12 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,24 - 1,48 (m, 12 H) 2,12 - 2,55 (m, 2 H) 2,94 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H) 3,66 - 3,77 (m, 4 H) 3,77 - 3,85 (m, 3 H) 3,80 - 4,00 (m, 3 H) 4,15 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H) 4,49 - 4,65 (m, 1 H) 5,39 (s, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 6,71 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,86 - 7,20 (m, 5 H) 7,21 - 7,44 (m, 3 H) 7,77 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,51 (s, 1 H). CL-EM: 762 $(M + H)^+$.

Ejemplo 30

Sal del ácido trifluoroacético de *N*-(3-(1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida



30A: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acético



Una mezcla de ácido 5-etoxi-2-fluorofenilborónico (43 mg, 0,23 mmol), **1B** (72 mg, 0,2 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (21 mg, 0,23 mmol) en acetonitrilo (0,7 ml) y DMF (0,07 ml) se calentó a 85ºC durante 30 min en un reactor de microondas. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH_2Cl_2:MeOH = 100:15), dando 28 mg (25%) de **30A** en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,14 (s, 18 H) 1,19 (t, *J* = 6,81 Hz, 3 H) 3,83 (c, *J* = 7,03 Hz, 2 H) 5,39 (s, 1 H) 6,59 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,70 - 6,77 (m, 1 H) 6,89 - 7,00 (m, 2 H) 7,16 (dd, *J* = 9,23, 2,20 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,91 (d, *J* = 6,15 Hz, 1 H); CL-EM: 556 $(M + H)^+$.

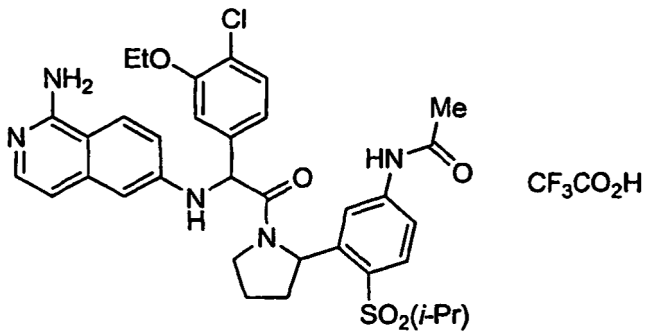
30B: Ejemplo 30

El **Ejemplo 30** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **30A** y **23F.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,17 (t, *J* = 6,36 Hz, 3 H) 1,32 (t, *J* = 6,97 Hz, 3 H) 1,41 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,71 (dd, *J* = 12,23, 5,87 Hz, 1 H) 1,97 - 2,28 (m, 5 H) 2,51 (dd, *J* = 13,08, 7,70 Hz, 1 H) 3,60 - 3,81 (m, 2 H) 3,83 - 4,07 (m, 2 H) 4,07 - 4,35 (m, 1 H) 5,54 (s, 1 H) 5,69 (dd, *J* = 7,95, 5,01 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,85 - 6,97 (m, 2 H) 7,06 - 7,22 (m, 3 H) 7,26 - 7,47 (m, 3 H) 7,69 - 7,84 (m, 1 H) 8,04 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H). CL-EM: 648 $(M + H)^+$.

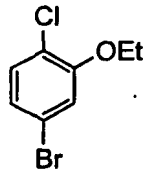
Ejemplo 31

Sal del ácido trifluoroacético de *N*-(3-(1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-

etoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida

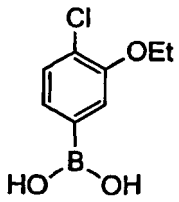


31A: 4-Bromo-1-cloro-2-etoxibenceno



A una solución de 2-cloro-5-bromofenol (documento WO98/003464 que se incorpora en el presente documento por referencia, 3,43 g, 16,5 mmol) y K_2CO_3 (4,57 g, 33,0 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió yoduro de etilo (1,78 ml, 22,3 mmol) a ta. La mezcla se calentó a 55ºC durante 3,0 h. Después de enfriar a ta, la reacción se diluyó con éter, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando 3,85 g (99%) de **31A** en forma de un aceite viscoso. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,48 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 4,08 (d, *J* = 7,03 Hz, 2 H) 7,03 (m, 2 H) 7,22 (d, *J* = 6,15 Hz, 2 H).

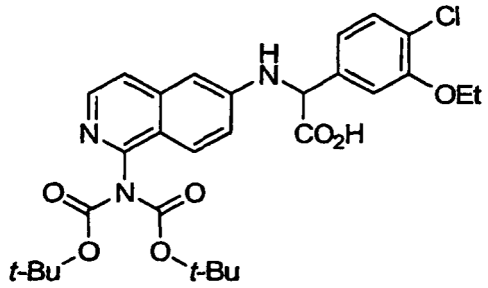
31B: Ácido 4-cloro-3-etoxifenilborónico



A una solución de **31A** (3,8 g, 16 mmol) en THF (20 ml) a -78ºC se le añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 13,6 ml, 21,8 mmol). La mezcla se agitó a -78ºC durante 40 min antes de que se añadiera borato de triisopropilo (7,43 ml, 32 mmol). La reacción se dejó en agitación de -78ºC a ta durante 18 h. Se inactivó con HCl 1,0 N (50 ml), se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH_2Cl_2:EtOAc:MeOH = 50:50:1), dando 1,85 g (57%) de **31B** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,53 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 4,23

(d, *J* = 7,03 Hz, 2 H) 7,48 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J* = 6,15 Hz, 2 H).

31C: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-etoxifenil)acético



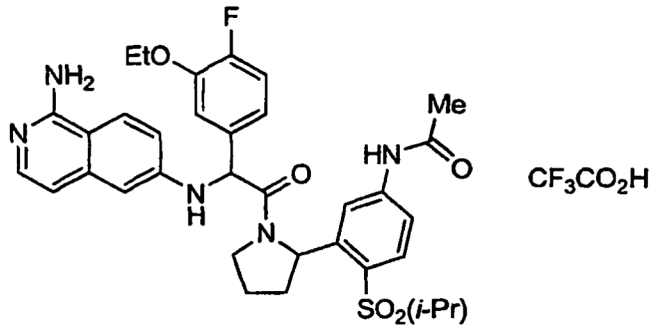
Una mezcla de **31B** (46 mg, 0,23 mmol), **1B** (72 mg, 0,2 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (21 mg, 0,23 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,8 ml) se calentó a 100ºC durante 5 min en un reactor de microondas. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH_2Cl_2:MeOH = 100:15), dando 57 mg (50%) de **31C** en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,29 (s, 18 H) 1,32 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 4,10 (m, 2 H) 5,52 (s, 1 H) 6,81 (s, 1 H), 7,21 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H), 7,37 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H) 7,50 (m, 1 H), 7,69 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H) CL-EM: 572 $(M + H)^+$.

31D: Ejemplo 31

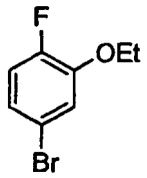
El **Ejemplo 31** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **31C** y **23F**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,02 - 1,21 (m, 3 H) 1,21 - 1,30 (m, 3 H) 1,36 - 1,51 (m, 3 H) 1,62 - 1,83 (m, 1 H) 1,99 - 2,22 (m, 5 H) 2,52 (dd, *J* = 13,33, 7,95 Hz, 1 H) 3,48 - 3,73 (m, 2 H) 3,69 - 3,86 (m, 1 H) 3,88 - 4,05 (m, 1 H) 4,09 - 4,26 (m, 1 H) 5,70 (dd, *J* = 8,07, 5,14 Hz, 1 H) 5,83 (s, 1 H) 6,58 (dd, *J* = 5,62, 3,18 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,85 - 7,00 (m, 2 H) 7,10 - 7,23 (m, 3 H) 7,32 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,42 (dd, *J* = 8,56, 2,20 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 664 $(M + H)^+$.

Ejemplo 32

Sal del ácido trifluoroacético de *N*-(3-(1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida

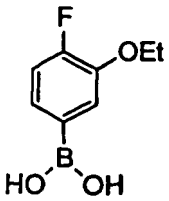


32A: 4-Bromo-2-etoxi-1-fluorobenceno



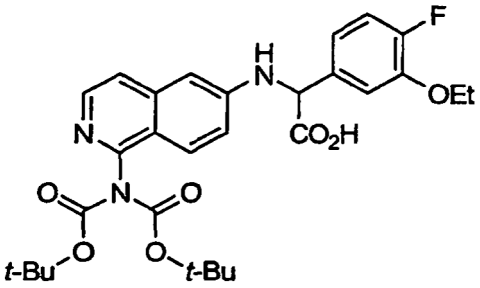
A una solución de **23A** (4,4 g, 23 mmol) y K_2CO_3 (6,4 g, 46 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió yoduro de etilo (2,49 ml, 31 mmol) a ta. La mezcla se calentó a 50ºC durante 2,0 h. Después de enfriar a ta, se diluyó con éter, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:hexanos = 1:5), dando 3,86 g (77%) de 32A en forma de un aceite viscoso. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,47 (m, 3 H) 4,00 (m, 2 H) 6,96 - 7,08 (m, 3 H).

32B: Ácido 3-etoxi-4-fluorofenilborónico



A una solución de **32A** (3,86 g, 17,6 mmol) en THF (60 ml) a -78ºC se le añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 14,3 ml, 22,8 mmol). La mezcla se agitó a -78ºC durante 40 min antes de que se añadiera borato de trimetilo (3,63 ml, 33 mmol). La reacción se dejó en agitación de -78ºC a ta durante 4 h. Se inactivó con HCl 1,0 N (40 ml), se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la evaporación del disolvente, el producto sólido en bruto se trituró con EtOAc/hexanos (1:4). Después de la filtración, se recogió **32B** (2,2 g, rendimiento del 69%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,42 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 4,11 (c, *J* = 7,03 Hz, 2 H) 7,03 (dd, *J* = 11,42, 8,35 Hz, 1 H) 7,18 - 7,29 (m, 2 H) 7,35 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H).

32C: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-fluorofenil)acético



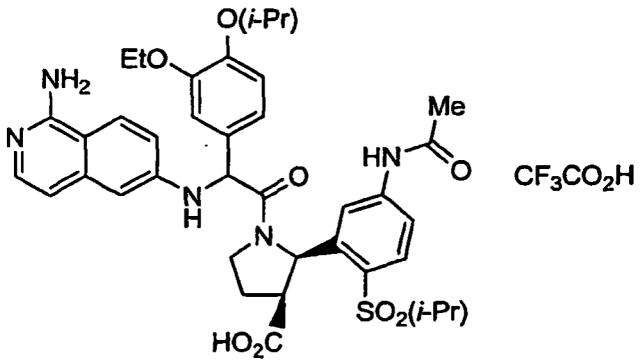
Una mezcla de **32B** (43 mg, 0,23 mmol), **1B** (72 mg, 0,2 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (21 mg, 0,23 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,8 ml) se calentó a 100ºC durante 5 min en un reactor de microondas. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH_2Cl_2:MeOH = 100:15), dando 36 mg (32%) de 32C en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,26 (s, 18 H) 4,08 (dd, *J* = 12,30, 7,03 Hz, 2 H) 4,98 (s, 1 H) 6,61 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,25 (s, 2 H) 7,38 (d, *J* = 6,15 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J* = 6,15 Hz, 1 H); CL-EM: 556 $(M + H)^+$.

32D: Ejemplo 32

El **Ejemplo 32** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **32C** y **23F.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,17 (t, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,25 - 1,37 (m, 3 H) 1,35 - 1,50 (m, 3 H) 1,63 - 1,83 (m, 1 H) 1,99 -2,23 (m, 5 H) 2,40 - 2,63 (m, 1 H) 3,65 - 3,81 (m, 3 H) 3,82 - 4,32 (m, 3 H) 5,52 (s, 1 H) 5,68 (dd, *J* = 8,07, 5,14 Hz, 1 H) 6,73 - 6,83 (m, 1 H) 6,84 - 6,99 (m, 2 H) 7,03 - 7,11 (m, 1 H) 7,07 - 7,23 (m, 3 H) 7,25 - 7,42 (m, 2 H) 7,70 - 7,84 (m, 1 H) 8,04 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H). CL-EM: 648 $(M + H)^+$.

Ejemplo 33

Sal del ácido trifluoroacético del ácido *cis*-2-(5-acetamido-2-(isopropilsulfonil)fenil)-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-3-carboxílico

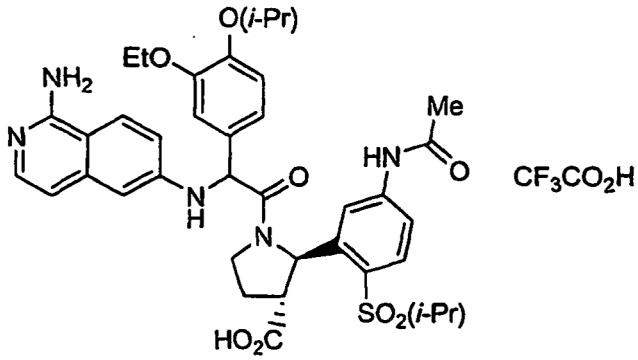


El **Ejemplo 33** se preparó por hidrólisis del éster metílico del **Ejemplo 26** usando un

procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,03 - 1,19 (m, 3 H) 1,18 -1,44 (m, 12 H) 2,03 - 2,16 (m, 3 H) 2,21 - 2,55 (m, 2 H) 2,91 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 3,64 - 3,81 (m, 2 H) 3,82 - 4,02 (m, 2 H) 4,02 - 4,25 (m, 1 H) 4,45 - 4,66 (m, 1 H) 5,36 (s, 1 H) 6,04 (s, 1 H) 6,60 - 6,76 (m, 1 H) 6,85 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H) 6,93 - 7,03 (m, 1 H) 7,00 - 7,18 (m, 3 H) 7,23 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,41 (dd, *J* = 8,56, 2,20 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 7,95 - 8,13 (m, 1 H). CL-EM: 732 $(M + H)^+$.

Ejemplo 34

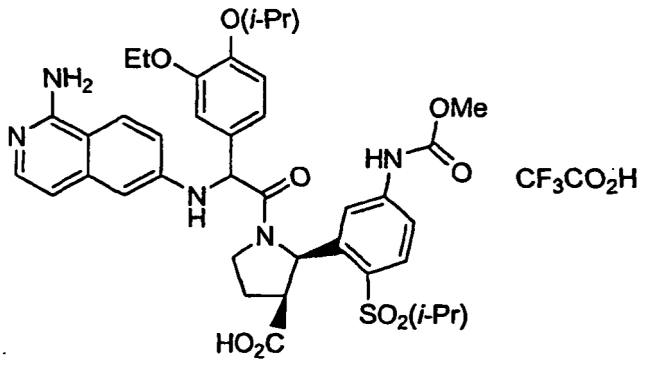
Sal del ácido trifluoroacético del ácido *trans*-2-(5-acetamido-2-(isopropilsulfonil)fenil)-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-3-carboxílico



El **Ejemplo 34** se preparó por hidrólisis del éster metílico del **Ejemplo 27** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,13 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,24 - 1,47 (m, 12 H) 2,10 (s, 3 H) 2,23 - 2,37 (m, 1 H) 2,39 - 2,52 (m, 1 H) 2,91 (d, *J* = 0,98 Hz, 1 H) 3,65 - 3,82 (m, 2 H) 3,82 - 3,99 (m, 2 H) 4,13 (d, 1 H) 4,59 (d, *J* = 6,11 Hz, 1 H) 5,37 (s, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 6,69 (d, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 6,86 (d, *J* = 1,47 Hz, 1 H) 6,96 - 7,04 (m, 1 H) 7,05 - 7,18 (m, 3 H) 7,24 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,42 (dd, *J* = 8,44, 2,08 Hz, 1H) 7,82 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 732 $(M + H)^+$.

Ejemplo 35

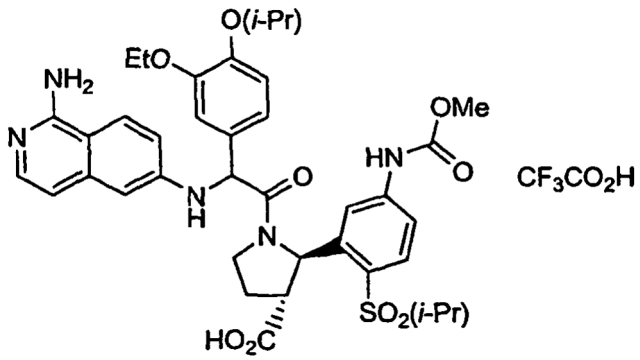
Sal del ácido trifluoroacético del ácido *cis*-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



El **Ejemplo 35** se preparó por hidrólisis del éster metílico del **Ejemplo 28** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,08 - 1,20 (m, 3 H) 1,24 - 1,45 (m, 12 H) 2,18 - 2,57 (m, 2 H) 2,76 - 3,10 (m, 2 H) 3,65 - 3,78 (m, 3 H) 3,80 - 4,01 (m, 3 H) 4,07 - 4,24 (m, 1 H) 4,44 - 4,65 (m, 1 H) 5,37 (s, 1 H) 6,04 (s, 1 H) 6,61 - 7,18 (m, 3 H) 7,21 - 7,39 (m, 2 H) 7,68 - 7,84 (m, 1 H) 7,90 - 8,62 (m, 3 H) 8,75 -9,60 (m, 2 H). CL-EM: 748 $(M + H)^+$.

Ejemplo 36

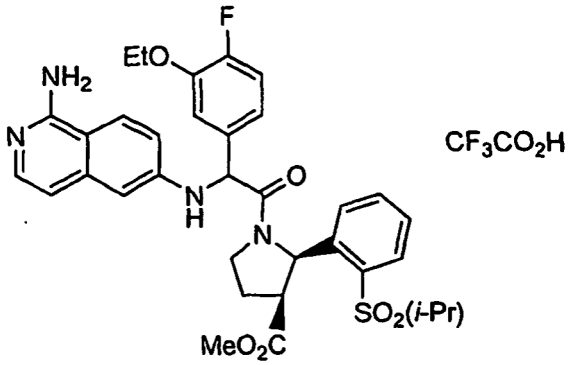
Sal del ácido trifluoroacético del ácido *trans*-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



El **Ejemplo 36** se preparó por hidrólisis del éster metílico del **Ejemplo 29** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,03 - 1,19 (m, 3 H) 1,20 - 1,45 (m, 12 H) 2,19 - 2,52 (m, 2 H) 2,76 - 3,09 (m, 2 H) 3,64 - 3,78 (m, 3 H) 3,75 - 4,02 (m, 3 H) 4,03 - 4,28 (m, 1 H) 4,44 - 4,66 (m, 1 H) 5,41 (d, *J* = 41,57 Hz, 1 H) 5,97 - 6,16 (m, 1 H) 6,55 - 7,18 (m, 5 H) 7,18 - 7,43 (m, 1 H) 7,64 - 8,17 (m, 3 H) 8,44 -8,92 (m, 2 H). CL-EM: 748 $(M + H)^+$.

Ejemplo 37

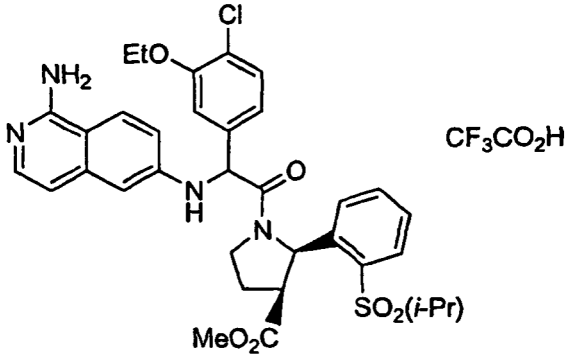
Sal del ácido trifluoroacético de *cis*-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-fluorofenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



El **Ejemplo 37** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **32C** y **13C**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,11 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,24 - 1,41 (m, 6 H) 2,13 - 2,42 (m, 2 H) 2,85 - 3,03 (m, 1 H) 3,69 -3,89 (m, 5 H) 3,86 - 4,27 (m, 3 H) 5,49 (s, 1 H) 6,03 (s, 1 H) 6,65 - 6,81 (m, 2 H) 6,96 - 7,27 (m, 5 H) 7,35 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,39 - 7,58 (m, 2 H) 7,91 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H). CL-EM: 649 $(M + H)^+$.

Ejemplo 38

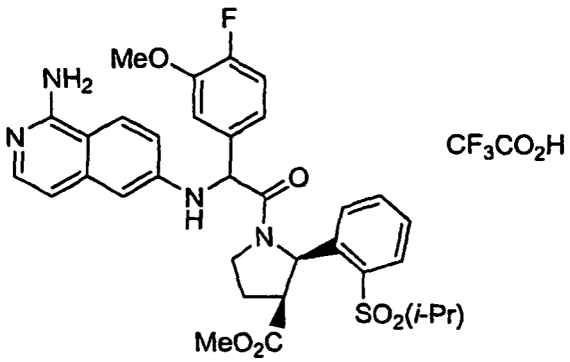
Sal del ácido trifluoroacético de *cis*-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-etoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



El **Ejemplo 38** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **31C** y **13C**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,11 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,26 - 1,48 (m, 6 H) 2,13 - 2,52 (m, 2 H) 2,83 - 3,07 (m, I H) 3,66 -4,01 (m, 6 H) 3,99 - 4,33 (m, 2 H) 5,52 (s, 1 H) 6,03 (d, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 6,65 - 6,82 (m, 2 H) 7,02 - 7,24 (m, 4 H) 7,31 -7,41 (m, 1 H) 7,40 - 7,62 (m, 3 H) 7,92 (dd, *J* = 7,83, 1,22 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 665 $(M + H)^+$.

Ejemplo 39

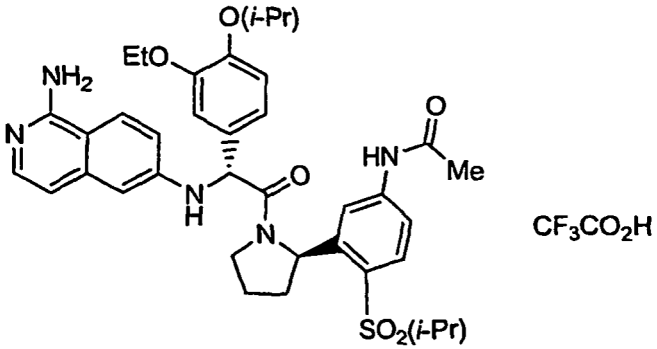
Sal del ácido trifluoroacético de *cis*-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



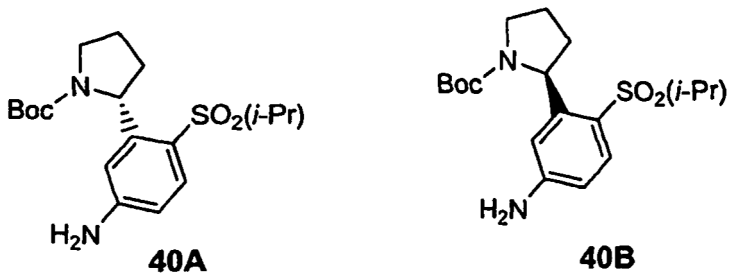
El **Ejemplo 39** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **23D** y **13C.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,12 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,25 - 1,46 (m, 3 H) 2,14 - 2,48 (m, 2 H) 2,86 - 3,02 (m, 1 H) 3,70 -3,92 (m, 8 H) 4,06 - 4,30 (m, 1 H) 5,51 (s, 1 H) 6,03 (s, 1 H) 6,67 - 6,82 (m, 2 H) 7,00 - 7,28 (m, 5 H) 7,36 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,42 - 7,60 (m, 2 H) 7,92 (dd, *J* = 7,58, 1,47 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H). CL-EM: 635 $(M + H)^+$.

Ejemplo 40

Sal del ácido trifluoroacético de N-(3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida



40A: (*R*)-2-(5-amino-2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y
40B: (*S*)-2-(5-amino-2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

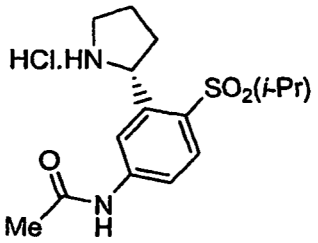


40A **40B**

El racemato **23E** se separó usando una HPLC preparativa equipada con una columna Chiralpak®AD (5 cm x 50 cm, 20 μ). La separación se realizó usando un procedimiento

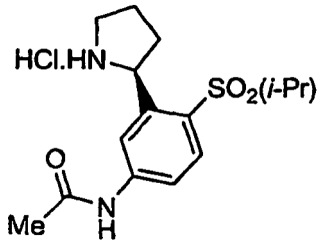
isocrático de isopropanol al 15%/heptano con dietilamina al 0,1% durante 100 min con un caudal de 50 ml/min. El primer pico es **40A:** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,20 (m, 15 H) 1,83 (s, 3 H) 2,44 (s, 1 H) 3,26 (m, 1 H) 3,64 (m, 2 H) 5,29 (s, 1 H) 6,57 (m, 2 H) 7,52 (s, 1 H). El segundo pico corresponde al isómero **40B:** RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 1,25 (m, 15 H) 1,77 (m, *J* = 40,59 Hz, 3 H) 2,40 (m, *J* = 32,03 Hz, 1 H) 3,22 (m, 1 H) 3,63 (m, *J* = 11,49, 7,09 Hz, 2 H) 5,29 (s, 1 H) 6,56 (s, 2 H) 7,52 (s, 1 H).

40C: Clorhidrato de (*R*)-*N*-(4-(isopropilsulfonil)-3-(pirrolidin-2-il)fenil)acetamida



A **40A** (0,03 g, 0,08 mmol) se le añadió anhídrido acético (0,5 ml). La reacción se agitó durante 1,0 h a ta. El disolvente se retiró y el residuo en bruto se trató con cloruro de hidrógeno (1 ml, 4 M en dioxano) durante 2,0 h a ta. El disolvente se retiró y el producto se puso a alto vacío durante una noche, dando 0,025 g (rendimiento del 90%) del producto sólido de color amarillo **40C.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,23 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,36 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 2,14 - 2,28 (m, 4 H) 2,32 - 2,44 (m, 2 H) 2,45 - 2,59 (m, 1 H) 3,36 - 3,55 (m, 3 H) 5,43 (t, *J* = 7,70 Hz, 1 H) 7,61 - 7,78 (m, 1 H) 7,99 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H).

40D: Clorhidrato de (*S*)-N-(4-(isopropilsulfonil)-3-(pirrolidin-2-il)fenil)acetamida



Se preparó **40D** usando un procedimiento similar al usado en la preparación de **40C.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,18 - 1,28 (m, 3 H) 1,36 (d, *J* = 6,59 Hz, 3 H) 2,15 - 2,29 (m, 4 H) 2,30 - 2,46 (m, 2 H) 2,46 - 2,62 (m, 1 H) 3,35 - 3,52 (m, 3 H) 5,43 (t, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,73 (dd, *J* = 8,57, 1,98 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 8,30 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H).

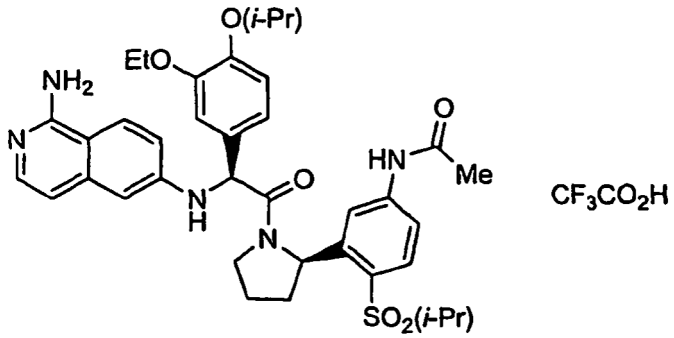
40E: Ejemplo 40

El **Ejemplo 40** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **40C**. Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 μ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua

al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,72 (s, 1 H) 1,97 - 2,27 (m, 5 H) 2,50 (d, *J* = 5,14 Hz, 1 H) 3,56 - 4,27 (m, 5 H) 4,45 - 4,65 (m, 1 H) 5,46 (s, 1 H) 5,61 - 5,77 (m, 1 H) 6,76 (s, 2 H) 6,85 - 7,03 (m, 2 H) 7,02 - 7,25 (m, 4 H) 7,23 - 7,36 (m, 1 H) 7,41 (dd, *J* = 8,56, 1,47 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 689 $(M + H)^+$.

Ejemplo 41: Diastereómero del Ejemplo 40

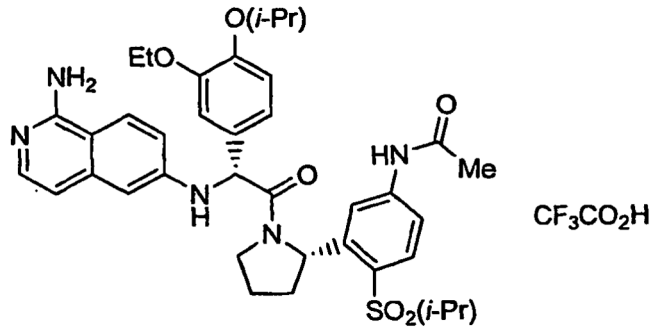
N-(3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida



El **Ejemplo 41** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 40** durante su purificación por HPLC (véase **40E**). RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,01 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,12 - 1,55 (m, 12 H) 1,67 - 1,96 (m, 2 H) 1,98 - 2,42 (m, 5 H) 3,54-3,67 (m, 1 H) 3,69 - 3,80 (m, 1 H) 3,80 - 3,96 (m, 1 H) 4,07 (c, *J* = 7,01 Hz, 2 H) 4,15 - 4,28 (m, 1 H) 4,50 - 4,63 (m, 1 H) 5,52 - 5,59 (m, 1 H) 5,64 (dd, *J* = 8,44, 3,55 Hz, 1 H) 6,42 - 6,56 (m, 1 H) 6,58 - 6,68 (m, 1 H) 6,71 - 6,98 (m, 2 H) 6,99 - 7,13 (m, 2 H) 7,16 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J* = 6,85 Hz, 1 H) 7,43 (dd, *J* = 8,68, 2,08 Hz, 1 H) 7,74 - 7,86 (m, 2 H) 8,10 (s, 1 H). CL-EM: 689 $(M + H)^+$.

Ejemplo 42

Sal del ácido trifluoroacético de *N*-(3-((*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida

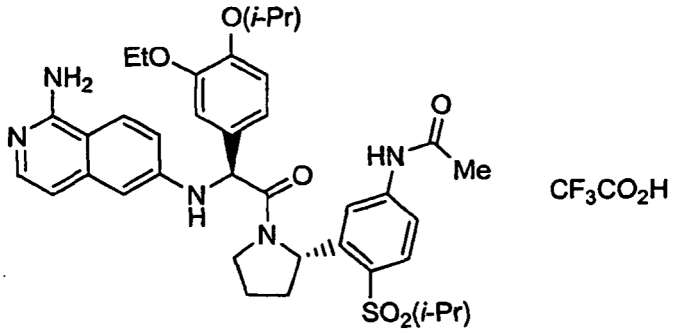


El **Ejemplo 42** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **40D.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una

columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,08 - 1,19 (m, 3 H) 1,23 - 1,34 (m, 9 H) 1,34 - 1,49 (m, 3 H) 1,71 (dd, *J* = 12,23, 5,87 Hz, 1 H) 1,97 - 2,22 (m, 5 H) 2,50 (dd, *J* = 13,33, 7,70 Hz, 1 H) 3,58 - 4,26 (m, 5 H) 4,45 - 4,64 (m, 1 H) 5,46 (s, 1 H) 5,69 (dd, *J* = 8,07, 4,89 Hz, 1 H) 6,70 - 6,80 (m, 2 H) 6,86 - 7,01 (m, 2 H) 7,04 (d, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 7,05 - 7,16 (m, 2 H) 7,31 (d, *J* = 7,09 Hz, 2 H) 7,43 (dd, *J* = 8,44, 1 .83 Hz, 1 H) 7,67 - 7,87 (m, 1 H) 8,02 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H). CL-EM: 689 $(M + H)^+$.

Ejemplo 43: Diastereómero del Ejemplo 42

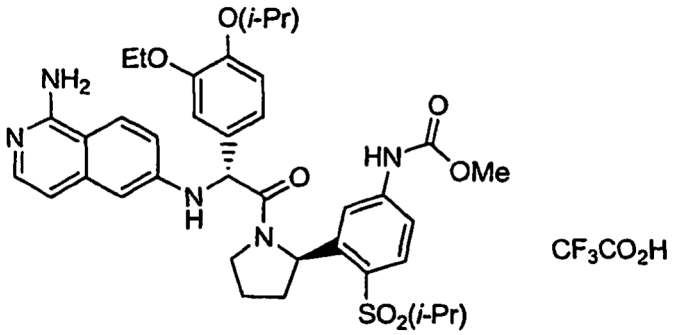
Sal del ácido trifluoroacético de N-(3-((*S*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida



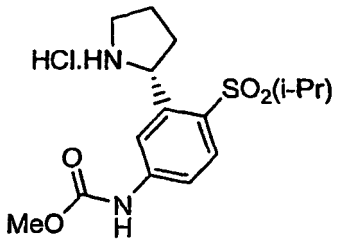
El **Ejemplo 43** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 42** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 0,98 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,12 - 1,55 (m, 12 H) 1,67 - 1,97 (m, 2 H) 2,01 - 2,27 (m, 5 H) 2,25 - 2,42 (m, 1 H) 3,52 - 3,64 (m, 1 H) 3,66 - 3,77 (m, 1 H) 3,80 - 3,96 (m, 1 H) 4,00 - 4,14 (m, 2 H) 4,16 - 4,28 (m, 1 H) 4,49 -4,63 (m, 1 H) 5,52 - 5,58 (m, 1 H) 5,64 (dd, *J* = 8,56, 3,67 Hz, 1 H) 6,40 - 6,56 (m, 1 H) 6,57 - 6,68 (m, 1 H) 6,73 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 6,80 - 6,90 (m, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 1 H) 7,06 - 7,13 (m, 1 H) 7,17 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 1 H) 7,40 - 7,49 (m, 1 H) 7,71 - 7,87 (m, 2 H) 8,08 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H). CL-EM: 689 $(M + H)^+$.

Ejemplo 44

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

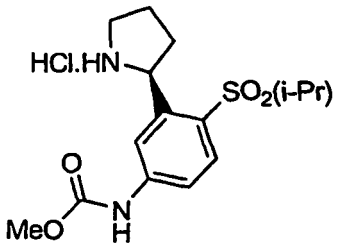


44A: Clorhidrato de (R)-(4-(isopropilsulfonil)-3-(pirrolidin-2-il)fenil)carbamato de metilo



A **40A** (0,1 g, 0,27 mmol) en piridina (1 ml) a 0ºC se le añadió cloroformiato de metilo (57 µl, 0,54 mmol). Después de 2,0 h de agitación a ta la reacción se acidificó con HCl 1 M a pH 3-4. El producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió de nuevo en acetato de etilo (1,5 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno (2 ml, 4 M en dioxano). La reacción se agitó durante 3 h a ta. El disolvente se retiró y se puso en el liofilizador, dando 0,15 g de **44A** sólido de color blanco**.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,25 (t, *J* = 7,09 Hz, 3 H) 1,37 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 2,13 - 2,31 (m, 1 H) 2,31 - 2,47 (m, 2 H) 2,47 -2,63 (m, 1 H) 3,36 - 3,56 (m, 3 H) 3,73 - 3,91 (m, 3 H) 5,43 (t, *J* = 7,70 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J* = 8,80, 2,20 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H).

44B: Clorhidrato de (*S*)-(4-(isopropilsulfonil)-3-(pirrolidin-2-il)fenil)carbamato de metilo



Se preparó **44B** a partir de **40B** siguiendo un procedimiento similar al usado en la preparación de **44A**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,24 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,35 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 2,14 - 2,29 (m, 1 H) 2,29 - 2,45 (m, 2 H) 2,45 - 2,62 (m, 1 H) 3,36 - 3,56 (m, 3

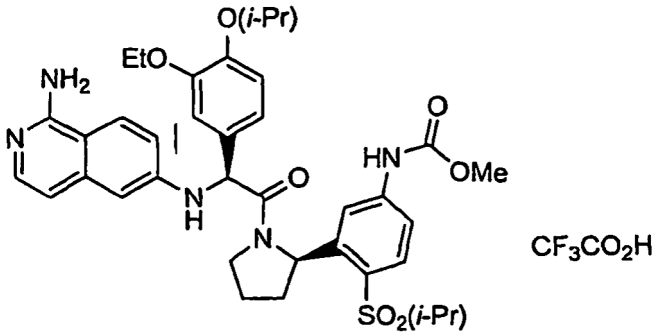
H) 3,79 (s, 3 H) 7,68 (dd, *J* = 8,56, 1,96 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,10 - 8,19 (m, 2 H) 8,60 - 8,77 (m, 1 H) 8,89 (d, *J* = 5,14 Hz, 2 H) 9,96 (s, 1 H).

44C: Ejemplo 44

El **Ejemplo 44** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **44A**. Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 μ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,11 - 1,19 (m, 3 H) 1,24 - 1,46 (m, 12 H) 1,63 - 1,78 (m, 1 H) 2,09 (dd, *J* = 22,38, 6,72 Hz, 2 H) 2,50 (dd, *J* = 12,96, 7,83 Hz, 1 H) 3,69 - 3,78 (m, 4 H) 3,78 - 4,23 (m, 4 H) 4,43 - 4,61 (m, 1 H) 5,46 (s, 1 H) 5,69 (dd, *J* = 8,19, 4,77 Hz, 1 H) 6,76 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,83 - 6,97 (m, 3 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 7,07 - 7,16 (m, 1 H) 7,15 - 7,27 (m, 2 H) 7,31 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,62 - 7,82 (m, 1 H) 8,03 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,37 (s, 1 H). CL-EM: 704 $(M + H)^+$.

Ejemplo 45: Diastereómero del Ejemplo 44

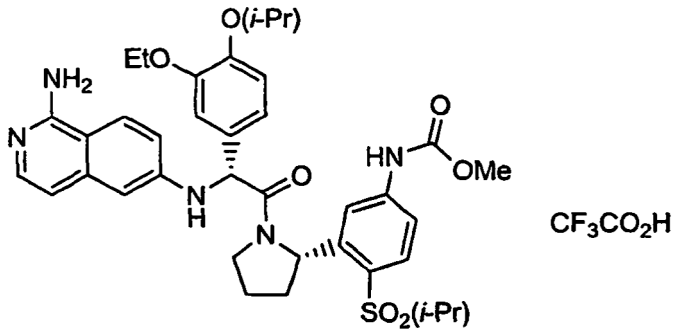
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 45** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 44** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,02 - 1,20 (m, 3 H) 1,20 - 1,56 (m, 12 H) 1,90 (s, 2 H) 2,11 (d, *J* = 59,18 Hz, 1 H) 2,35 (s, 1 H) 3,51 - 3,67 (m, 1 H) 3,68 - 3,97 (m, 5 H) 4,07 (c, *J* = 7,01 Hz, 2 H) 4,12 - 4,25 (m, 1 H) 4,48 - 4,61 (m, 1 H) 5,50 - 5,57 (m, 1 H) 5,61 - 5,70 (m, 1 H) 6,51 (s, 1 H) 6,63 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,77 - 6,95 (m, 1 H) 6,98 - 7,17 (m, 3 H) 7,21 - 7,35 (m, 1 H) 7,39 (dd, *J* = 8,56, 1,96 Hz, 1 H) 7,68 - 7,87 (m, 2 H) 7,89 - 8,05 (m, 1 H). CL-EM: 704 $(M + H)^+$.

Ejemplo 46

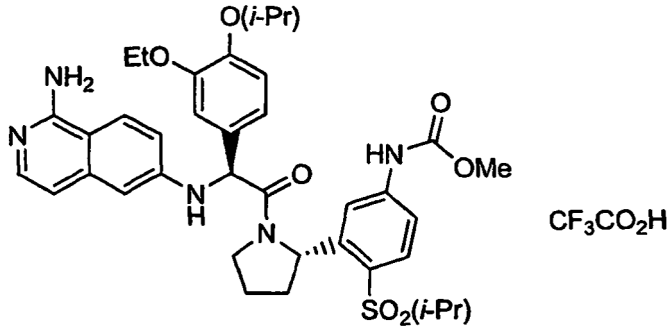
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*S*)-1-((*R*)-2-(l-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 46** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **44B**. Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,09 - 1,20 (m, 3 H) 1,24 - 1,47 (m, 12 H) 1,72 (dd, *J* = 12,10, 5,75 Hz, 1 H) 1,92- 2,22 (m, 2 H) 2,50 (dd, *J* = 13,08, 7,70 Hz, 1 H) 3,64 - 3,77 (m, 4 H) 3,76 - 4,00 (m, 3 H) 4,00 - 4,23 (m, 1 H) 4,43 - 4,64 (m, 1 H) 5,46 (s, 1 H) 5,69 (dd, *J* = 8,31, 4,89 Hz, 1 H) 6,76 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,82 - 6,98 (m, 3 H) 6,98 - 7,06 (m, 1 H) 7,12 (dd, *J* = 9,17, 2,32 Hz, 1 H) 7,16 - 7,27 (m, 2 H) 7,31 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,37 (s, 1 H). CL-EM: 704 $(M + H)^+$.

Ejemplo 47: Diastereómero del Ejemplo 46

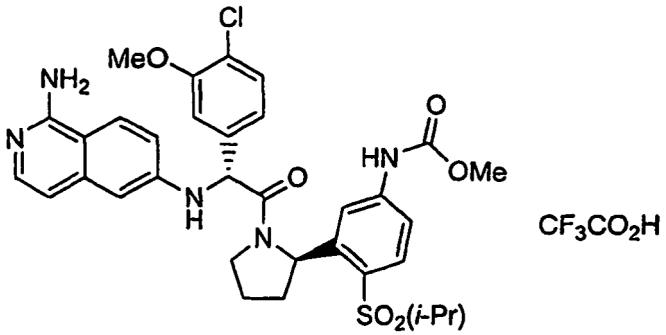
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*S*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



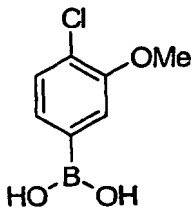
El **Ejemplo 47** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 46** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 0,93 - 1,53 (m, 15 H) 1,66-2,41 (m, 4 H) 3,40 - 3,66 (m, 1 H) 3,68 - 3,95 (m, 4 H) 4,07 (c, *J* = 7,01 Hz, 2 H) 4,23 (s, 1 H) 4,44 - 4,63 (m, 1 H) 5,42 - 5,61 (m, 1 H) 5,64 (dd, *J* = 8,31, 3,42 Hz, 1 H) 6,34 - 7,34 (m, 8 H) 7,31 - 7,51 (m, 1 H) 7,65 - 8,10 (m, 3 H). CL-EM: 704 $(M + H)^+$.

Ejemplo 50

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

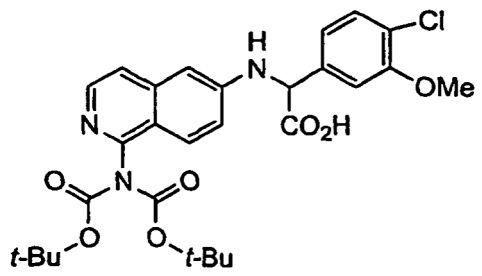


50A: Ácido 4-cloro-3-metoxifenilborónico



A 4-bromo-1-cloro-2-metoxibenceno (2,2 g, 9,9 mmol) en tolueno/THF (16/6 ml) a -78ºC se le añadió gota a gota *n*-butil litio (8,7 ml, 1,6 M en hexano, 14 mmol). La reacción se agitó a -78ºC durante 30 min y después se añadió borato de trimetilo (2,2 ml, 19,8 mmol). La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche y después se interrumpió con HCl 1 M (15 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando **50A** (1,2 g, rendimiento del 65%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 3,87 (m, 3 H) 7,11 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,29 (d, J = 7,83 Hz, 1 H).

50B: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)acético



Una mezcla de **50A** (43 mg, 0,23 mmol), **1B** (72 mg, 0,2 mmol) y ácido glioxílico

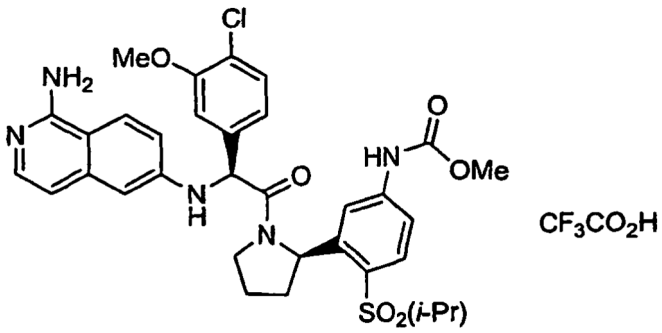
monohidrato (21 mg, 0,23 mmol) en acetonitrilo (0,7 ml) y DMF (0,07 ml) se calentó a 85ºC durante 30 min en un reactor de microondas. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH_2Cl_2:MeOH = 100:15), dando 56 mg (50%) de **50B** en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,18 (s, 18 H) 3,78 (s, 3 H) 6,56 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,05 (d, *J* = 8,35 Hz, 1 H) 7,17 (dd, *J* = 8,79, 2,20 Hz, 1 H) 7,20 - 7,25 (m, 3 H) 7,32 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H); CL-EM: 558 $(M + H)^+$.

50C: Ejemplo 50

El **Ejemplo 50** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **50B** y **44A.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,02 - 1,26 (m, 3 H) 1,33 - 1,53 (m, 3 H) 1,61 - 1,85 (m, 1 H) 2,12 (s, 2 H) 2,52 (d, *J* = 12,96 Hz, 1 H) 3,66 - 3,85 (m, 7 H) 3,87 - 4,06 (m, 1 H) 4,21 (s, 1 H) 5,56 (s, 1 H) 5,65 - 5,83 (m, 1 H) 6,79 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,86 - 7,05 (m, 2 H) 7,04 - 7,24 (m, 4 H) 7,34 (dd, *J* = 16,51, 7,46 Hz, 2 H) 7,73 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,42 (s, 1 H). CL-EM: 666 $(M + H)^+$.

Ejemplo 51: Diastereómero del Ejemplo 50

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

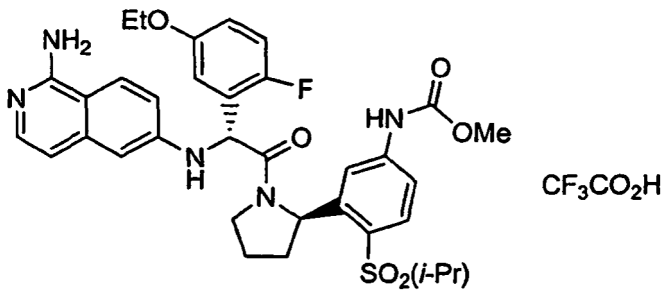


El **Ejemplo 51** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 50** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,00 - 1,25 (m, 3 H) 1,29 - 1,57 (m, 3 H) 1,60 - 2,74 (m, 4 H) 3,58 - 4,01 (m, 8 H) 4,04 - 4,31 (m, 1 H) 5,40-5,81 (m, 2 H) 6,37 - 7,03 (m, 3 H) 7,03 - 7,52 (m, 5 H) 7,69 - 7,90 (m, 2 H) 7,93 - 8,16 (m, 1 H). CL-EM: 666 $(M + H)^+$.

Ejemplo 52

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-

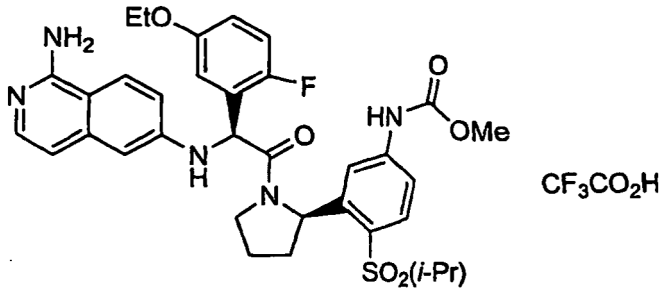
2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 52** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **30A** y **44A.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,18 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,26 (c, *J* = *6,77* Hz, 3 H) 1,33 - 1,47 (m, 3 H) 1,63 - 1,83 (m, 1 H) 1,94 -2,25 (m, 2 H) 2,51 (dd, *J* = 13,08, 7,95 Hz, 1 H) 3,53 - 3,88 (m, 6 H) 3,86 - 4,01 (m, 1 H) 4,07 - 4,25 (m, 1 H) 5,69 (dd, *J* = 8,19, 5,26 Hz, 1 H) 5,82 (s, 1 H) 6,58 (dd, *J* = 5,75, 3,06 Hz, 1 H) 6,74 - 6,83 (m, 1 H) 6,84 - 6,97 (m, 2 H) 7,00 - 7,23 (m, 3 H) 7,20 - 7,40 (m, 2 H) 7,75 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,37 (s, 1 H). CL-EM: 664 $(M + H)^+$.

Ejemplo 53: Diastereómero del Ejemplo 52

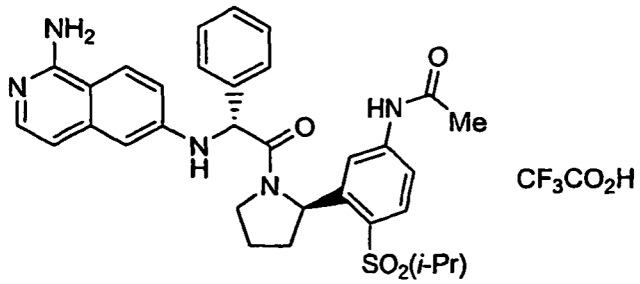
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



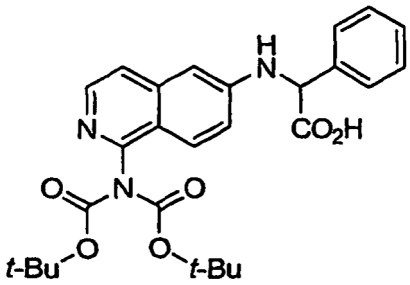
El **Ejemplo 53** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 52** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,03 - 1,19 (m, 3 H) 1,20 - 1,52 (m, 6 H) 1,62 - 2,05 (m, 2 H) 2,14 (s, 1 H) 2,26 - 2,48 (m, 1 H) 3,61 - 4,05 (m, 7 H) 4,07 - 4,24 (m, 1 H) 5,56 - 5,73 (m, 1 H) 5,76 - 5,89 (m, 1 H) 6,64 - 7,01 (m, 4 H) 7,03 - 7,47 (m, 4 H) 7,68 - 7,88 (m, 2 H) 7,97 - 8,16 (m, 1 H). CL-EM: 664 $(M + H)^+$.

Ejemplo 54

Sal del ácido trifluoroacético de N-(3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida



54A: Ácido 2-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-fenilacético



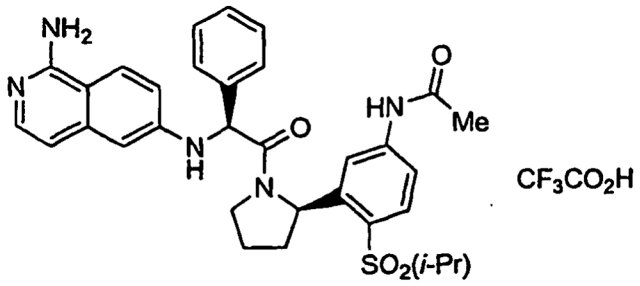
Una mezcla de ácido fenilborónico (50 mg, 0,42 mmol), **1B** (100 mg, 0,28 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (38 mg, 0,42 mmol) en acetonitrilo (0,7 ml) y DMF (0,07 ml) se calentó a 85ºC durante 30 min en un reactor de microondas. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH_2Cl_2:MeOH = 100:15), dando 46 mg (50%) de 54A en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,20 - 1,36 (m, 18 H) 5,26 (s, 1 H) 6,69 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H) 7,21 - 7,47 (m, 5 H) 7,53 - 7,69 (m, 3 H) 8,02 (d, *J* = 5,87 Hz, 1 H).

54B: Ejemplo 54

El **Ejemplo 54** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **54A** y **40C.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,05 - 1,18 (m, 3 H) 1,32 - 1,46 (m, 3 H) 1,60 - 1,79 (m, 1 H) 1,94 - 2,21 (m, 5 H) 2,36 - 2,66 (m, 1 H) 3,61 - 3,78 (m, 1 H) 3,83 - 4,01 (m, 1 H) 4,05 - 4,28 (m, 1 H) 5,51 - 5,61 (m, 1 H) 5,67 (dd, *J* = 7,95, 5,26 Hz, 1 H) 6,68 - 6,78 (m, 1 H) 6,78 - 6,93 (m, 1 H) 6,94 - 7,14 (m, 2 H) 7,19 - 7,54 (m, 7 H) 7,67 - 7,82 (m, 1 H) 7,88 - 8,05 (m, 1 H). CL-EM: 586 $(M + H)^+$.

Ejemplo 55: Diastereómero del Ejemplo 54

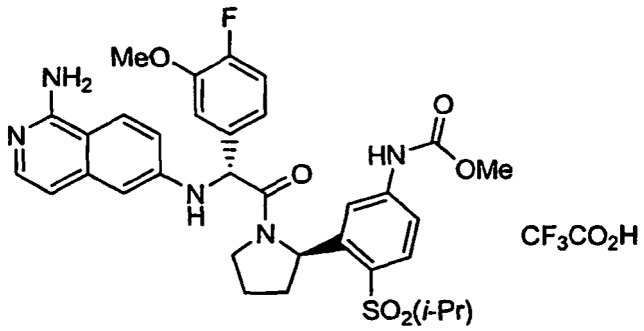
Sal del ácido trifluoroacético de N-(3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida



El **Ejemplo 55** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 54** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,02 - 1,25 (m, 3 H) 1,33 - 1,54 (m, 3 H) 1,66 - 1,95 (m, 2 H) 1,97 - 2,23 (m, 4 H) 2,31 (s, 1 H) 3,41 - 3,62 (m, 1 H) 3,68 - 3,90 (m, 1 H) 4,04 - 4,32 (m, 1 H) 5,54 - 5,75 (m, 2 H) 6,70 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,80 - 6,88 (m, 1 H) 6,98 (d, *J* = 4,16 Hz, 1 H) 7,06 - 7,18 (m, 1 H) 7,24 - 7,50 (m, 4 H) 7,50 - 7,61 (m, 2 H) 7,74 - 7,88 (m, 1 H) 7,93 - 8,05 (m, 1 H) 8,13 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H). CL-EM: 586 $(M + H)^+$.

Ejemplo 56

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

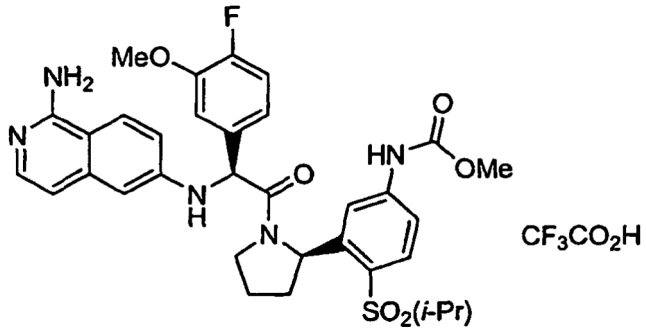


El **Ejemplo 56** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **23D** y **44A**. Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,17 (t, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,28 - 1,47 (m, 3 H) 1,59 - 1,79 (m, 1 H) 1,96 - 2,24 (m, 2 H) 2,32 - 2,60 (m, 1 H) 3,63 - 3,77 (m, 6 H) 3,81 - 4,01 (m, 2 H) 4,20 (s, 1 H) 5,53 (s, 1 H) 5,68 (dd, *J* = 8,07, 5,38 Hz, 1 H) 6,78 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,91 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 6,97 - 7,08 (m, 1 H) 7,03 - 7,20 (m, 5 H) 7,25 - 7,43 (n,

1 H) 7,72 (t, *J* = 8,68 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,45 (s, 1 H). CL-EM: 650 $(M + H)^+$.

Ejemplo 57: Diastereómero del Ejemplo 56

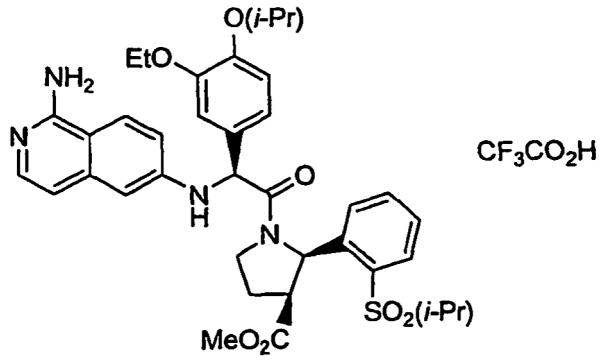
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 57** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 56** durante su purificación por HPLC. RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,00 - 1,22 (m, 3 H) 1,29 - 1,50 (m, 3 H) 1,61 - 2,85 (m, 4 H) 3,55 - 3,97 (m, 8 H) 4,19 (s, 1 H) 5,41 - 5,74 (m, 2 H) 6,41 - 6,94 (m, 2 H) 7,01 - 7,24 (m, 4 H) 7,23 - 7,59 (m, 3 H) 7,65 - 7,91 (m, 1 H) 7,91 - 8,12 (m, 1 H). CL-EM: 650 $(M + H)^+$.

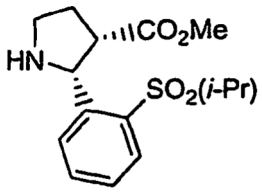
Ejemplo 58

Sal del ácido trifluoroacético de 1-((S)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de (2R,3S)-metilo

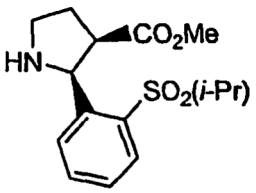


58A: (2R,3S)-2-(2-(Isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo y

58B: (2S,3R)-2-(2-(Isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



58A



58B

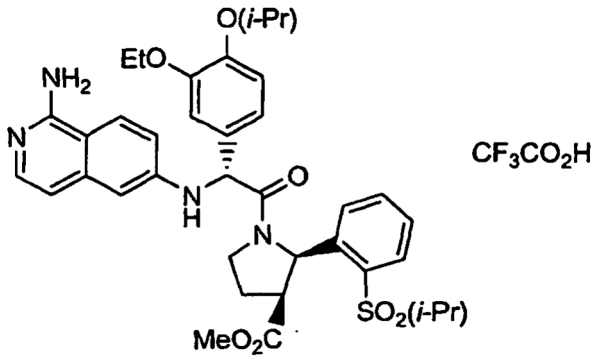
Los enantiómeros de 13C se separaron usando una HPLC semi-preparativa equipada con una columna Chiralpak®AS-H. La separación se realizó usando un procedimiento isocrático de isopropanol al 10%/heptano con dietilamina al 0,1% durante 30 min con un caudal de 15 ml/min. El primer pico es **58A**: RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,25 (t, *J* = 6,97 Hz, 6 H) 2,11 - 2,42 (m, 2 H) 3,08 - 3,27 (m, 3 H) 3,46 - 3,60 (m, 1 H) 3,60 (s, 3 H) 5,12 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,47 - 7,59 (m, 1 H) 7,70 - 7,77 (m, 1 H) 7,77 - 7,84 (m, 1 H) 7,95 (dd, *J* = 7,95, 1,34 Hz, 1 H); El segundo pico corresponde a **58B**: RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,18 - 1,30 (m, 6 H) 2,13 - 2,39 (m, 2 H) 3,07 - 3,28 (m, 3 H) 3,49 - 3,58 (m, 1 H) 3,58 - 3,64 (m, 3 H) 5,12 (dd, *J* = 7,95, 1,10 Hz, 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 1 H) 7,69 - 7,85 (m, 2 H) 7,95 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H).

58C: Ejemplo 58

El **Ejemplo 58** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **58A.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,01 - 1,47 (m, 15 H) 2,31 (d, *J* = 146,97 Hz, 2 H) 2,91 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 3,55 - 3,96 (m, 5 H) 4,02 - 4,21 (m, 2 H) 4,27 - 4,41 (m, 1 H) 4,48 - 4,66 (m, 1 H) 5,38 - 5,59 (m, 1 H) 6,00 (s, 1 H) 6,50 - 6,76 (m, 1 H) 6,86 - 7,16 (m, 5 H) 7,33 - 7,40 (m, 1 H) 7,43 - 7,54 (m, 1 H) 7,63 - 7,75 (m, 2 H) 7,90 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 7,95 - 8,10 (m, 1 H). CL-EM: 689 $(M + H)^+$.

Ejemplo 59: Diastereómero del Ejemplo 58

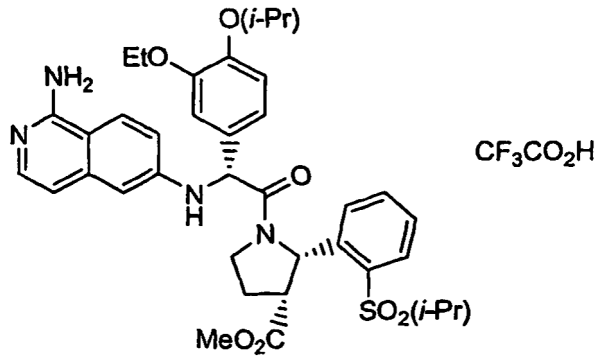
Sal del ácido trifluoroacético de (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



El **Ejemplo 59** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 58** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,06 - 1,15 (m, 3 H) 1,21 - 1,41 (m, 12 H) 2,15 - 2,43 (m, *J* = 6,85 Hz, 2 H) 2,83 - 2,99 (m, 1 H) 3,53 - 4,04 (m, 7 H) 4,13 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H) 4,50 - 4,67 (m, 1 H) 5,41 (s, 1 H) 6,02 (s, 1 H) 6,66 - 6,77 (m, 2 H) 6,95 - 7,10 (m, 4 H) 7,13 (dd, *J* = 9,17, 2,32 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 1 H) 7,45 - 7,55 (m, 1 H) 7,91 (dd, *J* = 7,83,1,22 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H). CL-EM: 689 $(M + H)^+$.

Ejemplo 60

Sal del ácido trifluoroacético de (2*S*,3*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

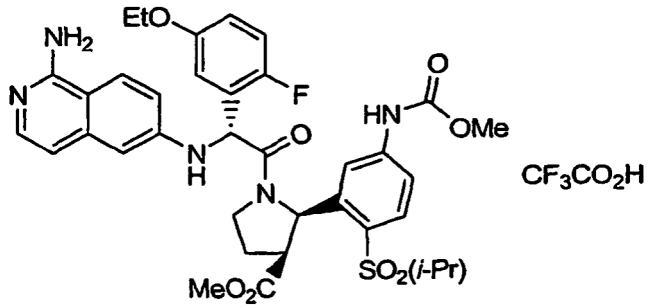


El **Ejemplo 60** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **58B**. Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,12 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,24 - 1,48 (m, 12 H) 2,28 (s, 2 H) 2,88 - 3,02 (m, 1 H) 3,67 - 3,83 (m, 4 H) 3,83 - 4,04 (m, 3 H) 4,14 (s, 1 H) 4,51 - 4,67 (m, 1 H) 5,43 (s, 1 H) 6,04 (d, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 6,67 - 6,79 (m, 2 H) 6,97 -

7,11 (m, 4 H) 7,15 (dd, *J* = 9,29, 2,45 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 1 H) 7,92 (dd, *J* = *7,70,* 1,34 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H). CL-EM: 689 (M + H)$^+$.

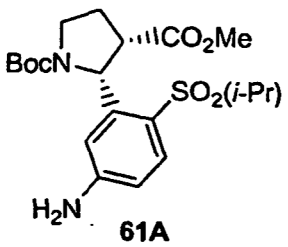
Ejemplo 61

Sal del ácido trifluoroacético de (2*R*,3*S*)-2-(5-acetamido-2-(isopropilsulfonil)fenil)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

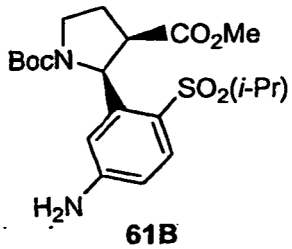


61A: (2*S*,3*S*)-2-(5-Amino-2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-3-metilo y

61B: (*2R,3R*)-2-(5-Amino-2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-3-metilo



61A

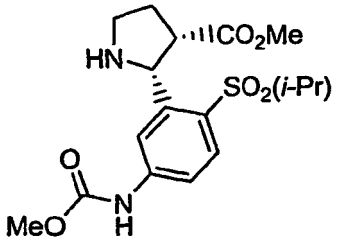


61B

Los isómeros *cis y trans* de **20F** se separaron por una HPLC preparativa equipada con una columna C18 Luna (30 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% -TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 50 al 65% de B en 10 min, después 65% de B durante 2 min) con un caudal de 40 ml/min. Después, los enantiómeros del isómero *cis* se separaron usando una HPLC semi-preparativa equipada con una columna Chiralpak®AD. La separación se realizó usando un procedimiento isocrático de isopropanol al 15%/heptano con dietilamina al 0,1% durante 30 min con un caudal de 15 ml/min. El primer pico corresponde a **61A**: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,06 - 1,53 (m, 15 H) 1,96 - 2,26 (m, 3 H) 3,19 - 3,31 (m, 3 H) 3,52 - 4,01 (m, 3 H) 5,69 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H) 6,41 - 6,67 (m, 2 H) 7,66 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H). El

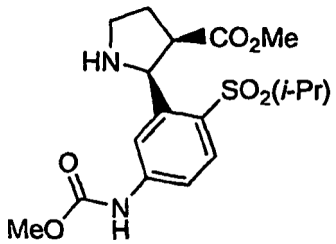
segundo pico corresponde a 61B: RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1,01 - 1,52 (m, 15 H) 1,95 - 2,30 (m, 3 H) 3,19 - 3,31 (m, 3 H) 3,47 - 4,01 (m, 3 H) 5,69 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 6,45 - 6,66 (m, 2 H) 7,67 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H).

61C: Sal HCl de (*2R,3S*)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



A **61A** (0,09 g, 0,21 mmol) en piridina (1 ml) a 0ºC se le añadió cloroformiato de metilo (32 µl, 0,42 mmol). Después de 2,0 h de agitación a ta, la reacción se acidificó con HCl 1 M a pH 3-4. El producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió de nuevo en acetato de etilo (1,5 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno (2 ml, 4 M en dioxano). La reacción se agitó durante 3 h a ta. El disolvente se retiró y se puso en el liofilizador, dando 0,11 g de 61C sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,22 - 1,40 (m, 6 H) 2,43 - 2,60 (m, 1 H) 2,62 - 2,80 (m, 1 H) 3,42 (s, 3 H) 3,45 - 3,65 (m, 2 H) 3,67 - 3,77 (m, 1 H) 3,78 (s, 3 H 3,83-3,96 (m, 1 H) 5,84 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 7,55 - 7,67 (m, 1 H) 7,81 - 7,90 (m, 1 H) 7,94 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H).

61D: Sal HCl de (*2S,3R*)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



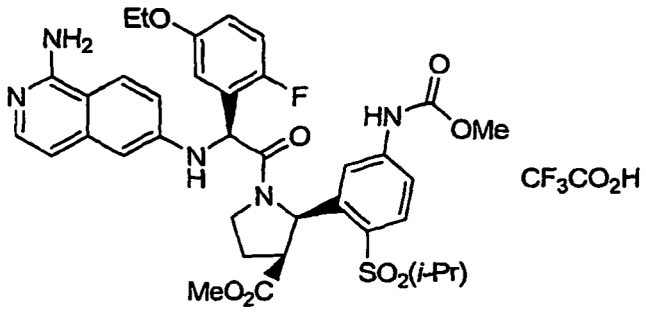
Se preparó **61D** a partir de **61B** usando un procedimiento similar al usado en la preparación de **61C.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,29 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,33 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 2,46 - 2,64 (m, 1 H) 2,61 - 2,83 (m, 1 H) 3,39 - 3,47 (m, 3 H) 3,45 - 3,65 (m, 2 H) 3,68 - 3,79 (m, 1 H) 3,77 - 3,84 (m, 3 H) 3,83 - 3,95 (m, 1 H) 5,86 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,96 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H).

61E: Ejemplo 61

El **Ejemplo 61** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **30A** y **61C**. Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,16 (dd, *J* = 4,77, 1,83 Hz, 3 H) 1,20 - 1,30 (m, 3 H) 1,41 (dd, *J* = 5,01, 1,83 Hz, 3 H) 2,21 - 2,50 (m, 2 H) 3,18 - 3,26 (m, 3 H) 3,52 - 3,69 (m, 2 H) 3,69 - 3,87 (m, 5 H) 3,86 - 4,01 (m, *J* = 11,25 Hz, 1 H) 4,13 - 4,27 (m, 1 H) 5,82 (s, 1 H) 6,07 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 6,80 (d, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 6,84 - 6,96 (m, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 7,09 - 7,23 (m, 2 H) 7,25 - 7,41 (m, 2 H) 7,66 - 7,81 (m, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H) 9,31 (s, 1 H). CL-EM: 706 $(M + H)^+$.

Ejemplo 62: Diastereómero del Ejemplo 61

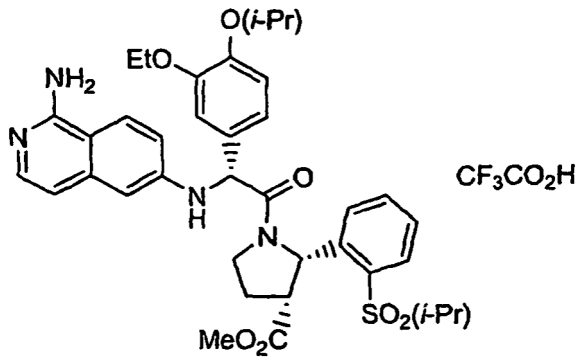
Sal del ácido trifluoroacético de (2*R*,3*S*)-2-(S-acetamido-2-(isopropilsulfonil)fenil)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



El **Ejemplo 62** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 61** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,04 - 1,16 (m, 3 H) 1,20 - 1,47 (m, 6 H) 2,04 - 2,22 (m, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 2,31 - 2,53 (m, 1 H) 3,22 - 3,28 (m, 3 H) 3,42 - 3,58 (m, 1 H) 3,63 - 3,84 (m, 5 H) 3,88 - 4,04 (m, 2 H) 4,21 - 4,42 (m, 1 H) 5,84 (s, 1 H) 6,00 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H) 6,73 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,84 (d, *J* = 1,34 Hz, 1 H) 6,86 - 6,99 (m, 2 H) 7,07 - 7,23 (m, 2 H) 7,25 - 7,35 (m, 1 H) 7,41 (dd, *J* = 8,68, 2,08 Hz, 1 H) 7,69 - 7,80 (m, 2 H) 8,04 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 706 $(M + H)^+$.

Ejemplo 63

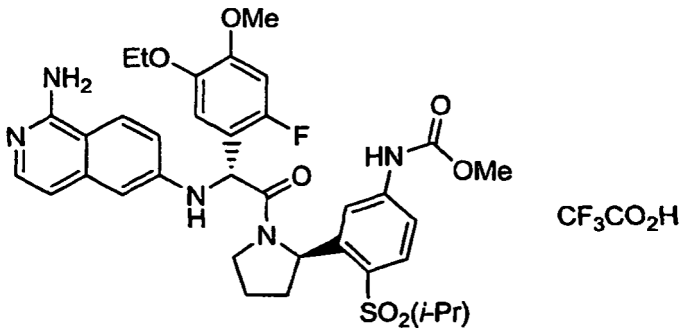
Sal del ácido trifluoroacético de (2*S*,3*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



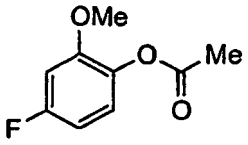
El **Ejemplo 63** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **58B**. Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,03 -1,16 (m, 3 H) 1,18 -1,51 (m, 12 H) 1,95 - 2,07 (m, 1 H) 2,14 - 2,57 (m, 2 H) 2,91 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 3,56 - 3,94 (m, 4 H) 4,01 - 4,22 (m, 2 H) 4,35 (s, 1 H) 4,47 - 4,62 (m, 1 H) 5,56 (s, 1 H) 6,00 (s, 1 H) 6,48 - 6,80 (m, 1 H) 6,86 - 7,17 (m, 5 H) 7,32 - 7,42 (m, 1 H) 7,45 - 7,53 (m, 1 H) 7,65 - 7,77 (m, 2 H) 7,82 - 7,94 (m, 1 H) 7,97 - 8,09 (m, 1 H). CL-EM: 689 $(M + H)^+$.

Ejemplo 64

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluoro-4-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



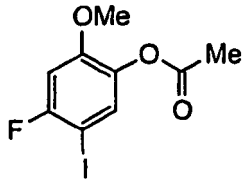
64A: Acetato de 4-fluoro-2-metoxifenilo



A una solución de 4-fluoro-2-metoxifenol (569 mg, 4,0 mmol) y piridina (0,56 ml, 7,0

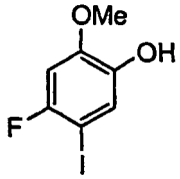
mmol) en CH_2Cl_2 (8,0 ml) a 0ºC se le añadió cloruro de acetilo (0,33 ml, 4,6 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2,0 h y después se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 4,0 N. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo 64A (680 mg, rendimiento del 92%) en forma de un sólido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 6,62 (m, 1 H) 6,68 (dd, *J* = 10,33, 2,86 Hz, 1 H) 6,95 (dd, *J* = 8,79, 5,71 Hz, 1 H).

64B: Acetato de 4-fluoro-5-yodo-2-metoxifenilo



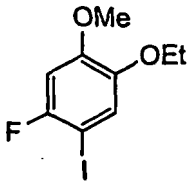
A una solución de **64A** (850 mg, 4,6 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se le añadió ICl (1,0 M en CH_2Cl_2, 10,2 ml, 10,2 mmol). La mezcla se agitó a 50ºC durante 4 h y después a ta durante 18 h. La reacción se interrumpió con una solución sat. de $NaHCO_3$. Después de la extracción con CH_2Cl_2, la fase orgánica se lavó con una solución de $Na_2S_2O_3$ y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:hexanos = 1:4), dando **64B** (1,22 g, rendimiento del 80%) en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 6,73 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 6,59 Hz, 1 H).

64C: 4-Fluoro-5-yodo-2-metoxifenol



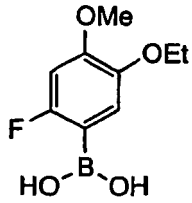
A una solución de **64B** (680 mg, 2,19 mmol) en THF (3,0 ml) y MeOH (1,0 ml) se le añadió NaOH 1,0 N (2,74 ml, 2,74 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2,0 h antes de acidificarse mediante la adición de ácido cítrico al 5%. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo **64C** (586 mg, rendimiento del 100%) en forma de un sólido y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,85 (s, 3 H) 6,62 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 7,21 (d, *J* = 6,15 Hz, 1 H).

64D: 1-Etoxi-4-fluoro-5-yodo-2-metoxibenceno



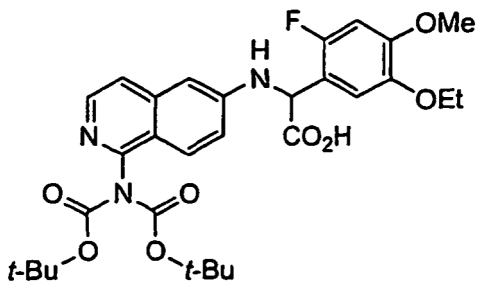
Una mezcla de **64C** (580 mg, 2,16 mmol), yoduro de etilo (0,23 ml, 2,92 mmol) y K_2CO_3 (598 mg, 4,32 mmol) en DMF (5,0 ml) se calentó a 40ºC durante 3,0 h. Se diluyó con éter dietílico, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:5), dando **64D** (540 mg, rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,42 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 4,01 (c, *J* = 7,03 Hz, 2 H) 6,64 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,09 (d, *J* = 6,15 Hz, 1 H).

64E: Ácido 5-etoxi-2-fluoro-4-metoxifenilborónico



A una solución de **64D** (324 mg, 1,1 mmol) en THF (5 ml) a -78ºC se le añadió lentamente *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 1,40 ml, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78ºC durante 20 min, seguido de la adición de borato de trimetilo (0,31 ml, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a -78ºC durante 3,0 h y después se calentó a ta durante 18 h. Se inactivó mediante la adición de HCl 1,0 N (2,0 ml). Después de la extracción con EtOAc, se realizaron el lavado con una solución de $Na_2S_2O_3$ y salmuera y el secado sobre Na_2SO_4 y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 5% metanol en CH_2Cl_2), dando **64E** (210 mg, rendimiento del 80%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,36 (t, *J* = 6,81 Hz, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,00 (c, *J* = 7,03 Hz, 2 H) 6,72 (d, *J* = 10,11 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J* = 5,27 Hz, 1 H).

64F: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluoro-4-metoxifenil)acético



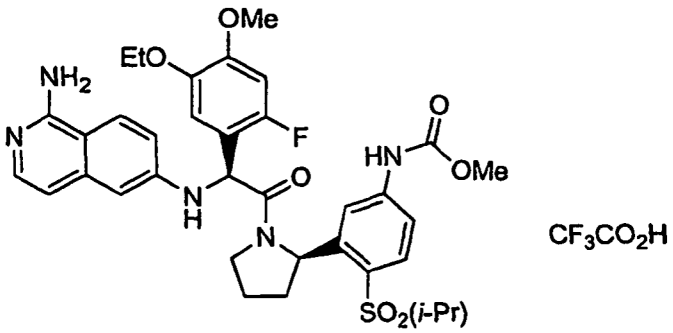
Una mezcla de **64E** (118 mg, 0,55 mmol), **1B** (180 mg, 0,5 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (51 mg, 0,55 mmol) en acetonitrilo (1,3 ml) y DMF (0,13 ml) se calentó a 85ºC durante 25 min en un horno microondas. Después de la retirada del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2:MeOH = 100:20, dando **64F** (190 mg, rendimiento del 65%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ ppm 1,91 (m, 21 H) 3,76 (s, 3 H) 3,92 (dd, *J* = 10,11, 7,03 Hz, 2 H) 5,45 (s, 1 H) 6,70 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J* = 11,86 Hz, 1 H) 6,92 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H) 7,17 (dd, *J* = 9,01, 2,42 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J* = *5,27* Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H); CL-EM: 586 $(M + H)^+$,

64G: Ejemplo 64

El **Ejemplo 64** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **64F** y **44A**. Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,17 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,20 - 1,29 (m, 3 H) 1,41 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,62 - 1,79 (m, 1 H) 1,95 -2,21 (m, 2 H) 2,51 (dd, *J* = 13,08, 7,70 Hz, 1 H) 3,51 - 3,67 (m, 2 H) 3,67 - 3,76 (m, 4 H) 3,81 - 3,90 (m, 3 H) 3,90 - 4,03 (m, 1 H) 4,07 - 4,22 (m, 1 H) 5,68 (dd, *J* = 7,95, 5,50 Hz, 1 H) 5,75 (s, 1 H) 6,51 (d, *J* = 6,85 Hz, 1 H) 6,78 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,84 - 6,97 (m, 2 H) 7,13 (dd, *J* = 9,17, 2,32 Hz, 1 H) 7,16 - 7,24 (m, 2 H) 7,32 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H) 9,42 (s, 1 H). CL-EM: 694 $(M + H)^+$.

Ejemplo 65: Diastereómero del Ejemplo 64

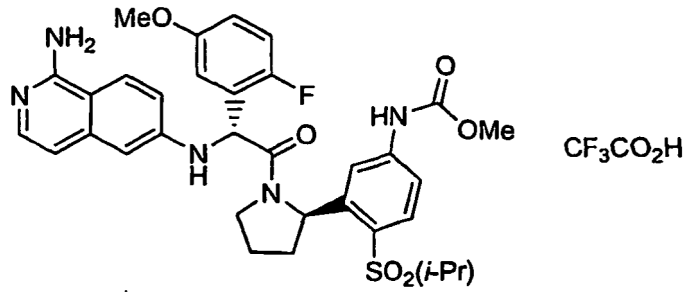
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluoro-4-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



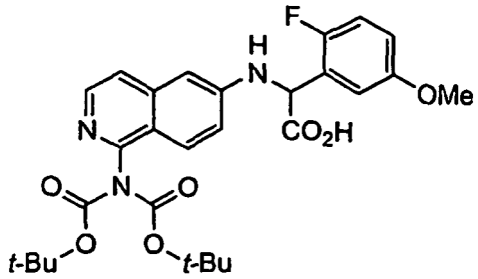
El **Ejemplo 65** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 64** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,00 - 1,21 (m, 3 H) 1,24 - 1,49 (m, 6 H) 1,68 - 1,98 (m, *J* = 57,22 Hz, 2 H) 2,00 - 2,42 (m, *J* = 78,99 Hz, 2 H) 3,42 - 3,56 (m, 1 H) 3,63 - 3,89 (m, 7 H) 3,89 - 4,04 (m, 2 H) 4,06 - 4,23 (m, *J* = 6,97, 5,99 Hz, 1 H) 5,56 - 5,68 (m, 1 H) 5,70 - 5,80 (m, 1 H) 6,68 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,77 - 6,96 (m, 3 H) 7,05 - 7,19 (m, 1 H) 7,20 - 7,47 (m, 2 H) 7,66 - 7,85 (m, 2 H) 7,94 - 8,09 (m, 1 H) 9,68 (s, 1 H). CL-EM: 694 $(M + H)^+$.

Ejemplo 66

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



66A: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-fluorofenil)acético



Una mezcla de ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (38 mg, 0,23 mmol), **1B** (72 mg, 0,2 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (21 mg, 0,23 mmol) en acetonitrilo (0,7 ml) y DMF (0,07

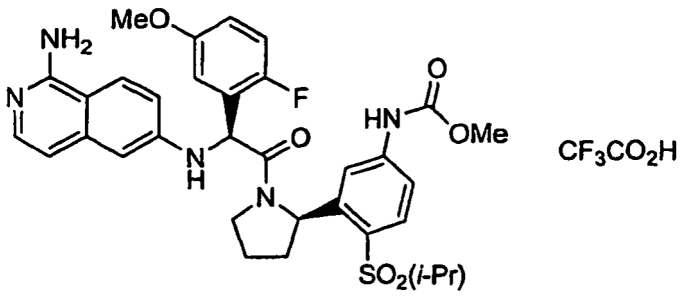
ml) se calentó a 85ºC durante 30 min en un reactor de microondas. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH_2Cl_2:MeOH = 100:15), dando 27 mg (25%) de **66A** en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,17 (s, 18 H) 3,63 (s, 3 H) 5,43 (s, 1 H) 6,62 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,74 - 6,91 (m, 2 H) 6,93 - 7,04 (m, 2 H) 7,18 (dd, *J* = 9,23, 2,20 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H); CL-EM: 542 $(M + H)^+$.

66B: Ejemplo 66

El **Ejemplo 66** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **66A** y **44A.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,12 - 1,23 (m, 3 H) 1,35 - 1,48 (m, 3 H) 1,64 - 1,80 (m, 1 H) 1,97 - 2,21 (m, 2 H) 2,52 (dd, *J* = 12,96, 7,83 Hz, 1 H) 3,50 - 3,65 (m, 4 H) 3,67 - 3,79 (m, 3 H) 3,88 - 4,02 (m, 1 H) 4,05 - 4,25 (m, *J* = 3,67 Hz, 1 H) 5,62 - 5,73 (m, 1 H) 5,82 (s, 1 H) 6,52 - 6,69 (m, 1 H) 6,80 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,85 - 6,95 (m, 2 H) 7,01 - 7,10 (m, 1 H) 7,10 - 7,23 (m, 2 H) 7,24 - 7,37 (m, 2 H) 7,68 - 7,83 (m, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,35 (s, 1 H). CL-EM: 650 $(M + H)^+$.

Ejemplo 67: Diastereómero del Ejemplo 66

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

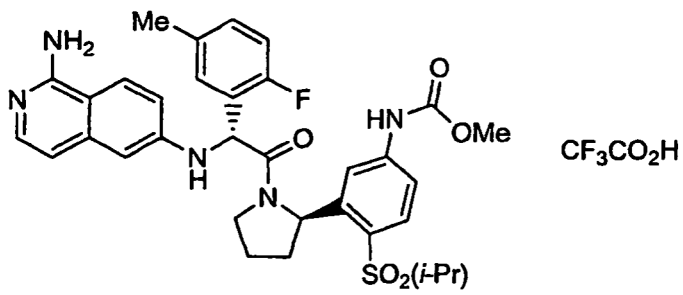


El **Ejemplo 67** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 66** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,00 - 1,23 (m, 3 H) 1,32 - 1,51 (m, 3 H) 1,66 - 2,02 (m, 2 H) 2,08 - 2,26 (m, 1 H) 2,24 - 2,50 (m, 1 H) 3,47 - 3,87 (m, 8 H) 4,05 - 4,25 (m, 1 H) 5,57 - 5,75 (m, 1 H) 5,85 (s, 1 H) 6,60 - 7,06 (m, 4 H) 7,07 - 7,24 (m, 2 H) 7,24 - 7,50 (m, 2 H) 7,63 - 7,88 (m, 2 H) 7,96 - 8,14 (m, 1 H). CL-EM: 650 $(M + H)^+$.

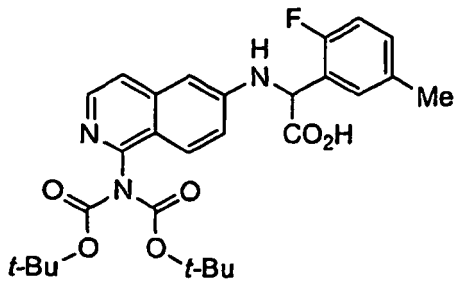
Ejemplo 68

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-

fluoro-5-metilfenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



68A: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-5-metilfenil)acético



Una mezcla de ácido 2-fluoro-5-metilfenilborónico (34 mg, 0,23 mmol), **1B** (72 mg, 0,2 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (21 mg, 0,23 mmol) en acetonitrilo (0,7 ml) y DMF (0,07 ml) se calentó a 85ºC durante 30 min en un reactor de microondas. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH_2Cl_2:MeOH = 100:15), dando 52 mg (50%) de **68A** en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,18 (s, 18 H) 2,19 (s, 3 H) 5,44 (s, 1 H) 6,62 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,93 - 7,00 (m, 1 H) 7,03 - 7,09 (m, 1 H) 7,19 (dd, *J* = 9,23, 2,20 Hz, 1 H) 7,22 - 7,27 (m, 1 H) 7,37 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H); CL-EM: 526 $(M + H)^+$.

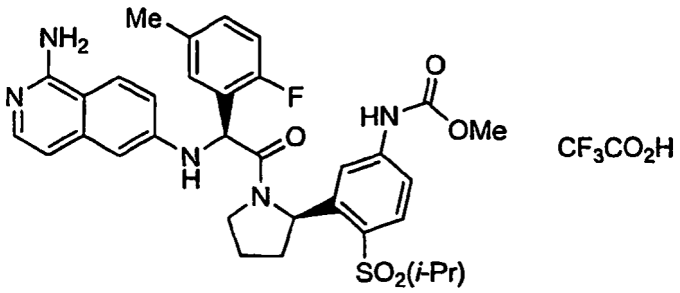
68B: Ejemplo 68

El **Ejemplo 68** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **68A** y **44A.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,13 - 1,24 (m, 3 H) 1,40 (t, *J* = 7,09 Hz, 3 H) 1,72 (dd, *J* = 12,84, 5,75 Hz, 1 H) 1,97 - 2,19 (m, 5 H) 2,51 (dd, *J* = 12,84, 7,70 Hz, 1 H) 3,54 - 3,65 (m, 1 H) 3,67 - 3,77 (m, 3 H) 3,85 - 4,02 (m, 1 H) 4,05 - 4,23 (m, 1 H) 5,68 (dd, *J* = 7,95, 5,26 Hz, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 6,77 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,83 - 6,97 (m, 2 H) 7,04 (s,

1 H) 7,08 - 7,21 (m, 3 H) 7,26 (dd, *J* = 8,68, 1,83 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,75 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,42 (s, 1 H). CL-EM: 634 $(M + H)^+$.

Ejemplo 69: Diastereómero del Ejemplo 68

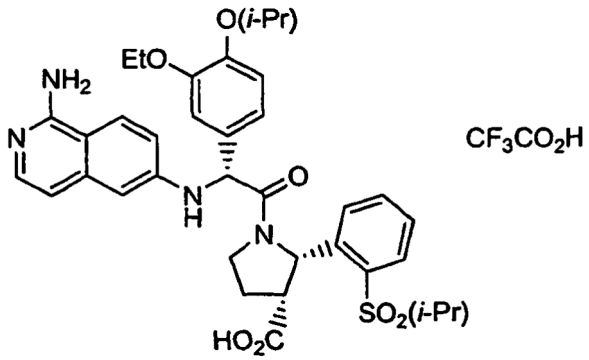
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-5-metilfenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 69** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 68** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,04 - 1,17 (m, 3 H) 1,34 - 1,47 (m, 3 H) 1,66 - 1,97 (m, 2 H) 2,11 - 2,41 (m, 5 H) 3,41 - 3,54 (m, 1 H) 3,64 - 3,90 (m, 4 H) 4,09 - 4,23 (m, 1 H) 5,66 (dd, *J* = 8,56, 3,42 Hz, 1 H) 5,70 - 5,87 (m, 1 H) 6,69 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,78 - 6,92 (m, 1 H) 7,05 - 7,15 (m, 2 H) 7,17 - 7,35 (m, 3 H) 7,41 (dd, *J* = 8,56, 2,20 Hz, 1 H) 7,69 - 7,86 (m, 2 H) 7,93 - 8,07 (m, 1 H). CL-EM: 634 $(M + H)^+$.

Ejemplo 70

Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2*S*,3*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico

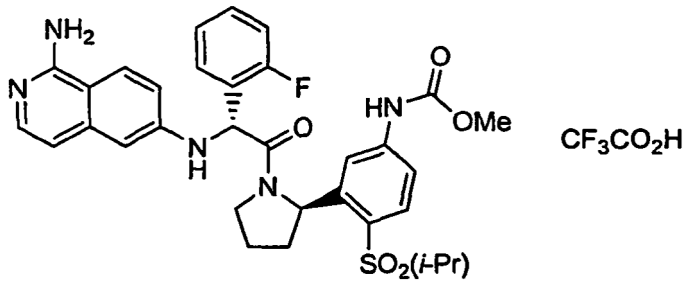


El **Ejemplo 70** se preparó por hidrólisis del éster metílico del **Ejemplo 60** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,10 (d, *J* = 6,11 Hz, 3 H) 1,24 - 1,44 (m, 12 H) 2,20 - 2,42 (m, 2 H) 2,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H) 3,69 - 4,03 (m, 4 H) 4,08 - 4,19 (m, 1 H) 4,54 - 4,66 (m, 1 H) 5,40 (s, 1 H) 6,08 (s, 1 H) 6,71 (d, *J* = 13,21 Hz, 2 H) 6,98 - 7,17 (m, 5 H) 7,32 (d, *J* = 6,11 Hz, 1 H) 7,38 - 7,55 (m, 2 H)

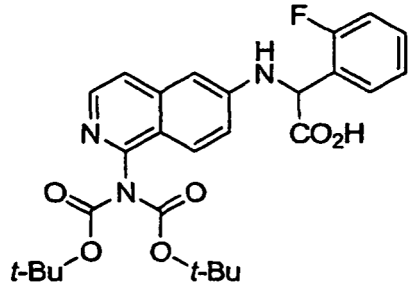
7,92 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 675 $(M + H)^+$.

Ejemplo 71

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropil-sulfonil)fenilcarbamato de metilo



71A: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluorofenil)acético



Una mezcla de ácido 2-fluorofenilborónico (50 mg, 0,42 mmol), **1B** (100 mg, 0,28 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (38 mg, 0,42 mmol) en acetonitrilo (0,7 ml) y DMF (0,07 ml) se calentó a 85ºC durante 30 min en un reactor de microondas. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH_2Cl_2:MeOH = 100:15), dando 20 mg (14%) de **71A** en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,19 - 1,37 (m, 18 H) 5,50 (s, 1 H) 6,69 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,10 - 7,21 (m, 2 H) 7,25 (dd, *J* = 9,17, 2,32 Hz, 1 H) 7,28 - 7,37 (m, 1 H) 7,42 (d, *J* = 5,87 Hz, 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 1 H) 7,61 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J* = 5,87 Hz, 1 H).

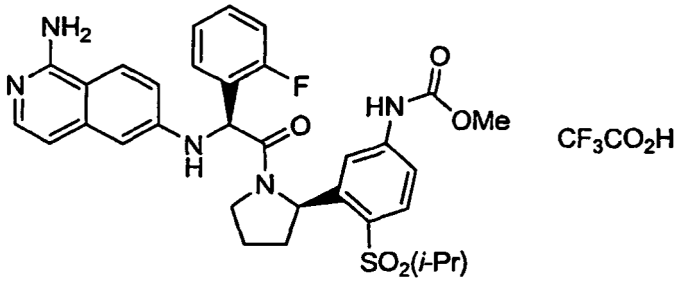
71B: Ejemplo 71

El **Ejemplo 71** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **71A** y **44A.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,16 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,40 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,64 - 1,83 (m, 1 H) 1,95 - 2,22 (m, 2 H) 2,52 (dd, *J* = 13,08, 7,70 Hz, 1 H) 3,60 (d, *J* = 10,03 Hz, 1 H) 3,68 - 3,78 (m, 3 H) 3,84 - 4,03 (m, 1 H) 4,14 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H) 5,68

(dd, *J* = 7,95, 5,50 Hz, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 6,78 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,02 - 7,28 (m, 6 H) 7,32 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,34 - 7,44 (m, 1 H) 7,74 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H) 9,35 (s, 1 H). CL-EM: 620 $(M + H)^+$.

Ejemplo 72: Diastereómero del Ejemplo 71

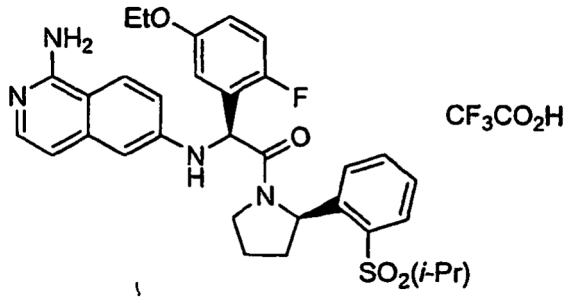
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropil sulfonil)fenilcarbamato de metilo



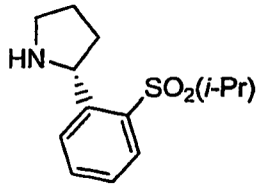
El **Ejemplo 72** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 71** durante su purificación por HPLC. RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,06 - 1,15 (m, 3 H) 1,40 (t, *J* = 6,36 Hz, 3 H) 1,70 - 1,82 (m, 1 H) 1,90 (d, *J* = 17,12 Hz, 1 H) 2,07 -2,23 (m, 1 H) 2,25 - 2,45 (m, 1 H) 3,49 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H) 3,62 - 3,84 (m, 4 H) 4,07 - 4,20 (m, 1 H) 5,65 (dd, *J* = 8,31, 3,67 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 6,71 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,82 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,15 (dd, *J* = 9,17, 2,32 Hz, 1 H) 7,17 - 7,29 (m, 3 H) 7,34 - 7,50 (m, 3 H) 7,71 - 7,85 (m, 2 H) 8,01 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 620 $(M + H)^+$.

Ejemplo 73

Sal del ácido trifluoroacético de (*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)-1-((*R*)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-il)etanona



73A: (*R*)-2-(2-(Isopropilsulfonil)fenil)pirrolidina



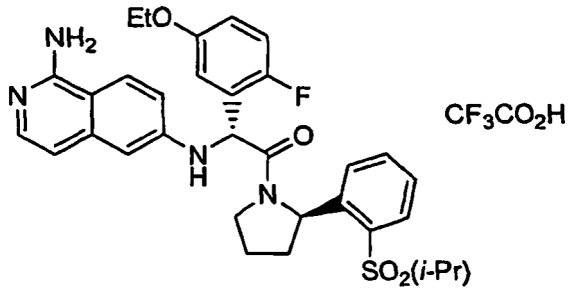
Los enantiómeros de **21E** se separaron usando una HPLC semi-preparativa equipada con una columna Chiralpak® AS-H. La separación se realizó usando un procedimiento isocrático de isopropanol al 10%/heptano con dimetilamina al 0,1% durante 25 min con un caudal de 15 ml/min. El primer pico es **73A:** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm. 1,25 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,29 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,81 - 2,18 (m, 3 H) 2,32 - 2,46 (m, 1 H) 3,10 - 3,20 (m, 1 H) 3,23 - 3,35 (m, 1 H) 3,40 - 3,53 (m, 1 H) 5,07 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,52 - 7,60 (m, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 1 H) 7,81 - 7,87 (m, 1 H) 7,97 (dd, *J* = 7,95, 1,35 Hz, 1 H).

73B: Ejemplo 73

El **Ejemplo 73** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **30A** y **73A.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,05 - 1,17 (m, 3 H) 1,24 - 1,49 (m, 6 H) 1,68 - 1:82 (m, 1 H) 1,83 - 1,96 (m, 1 H) 2,06 - 2,23 (m, 1 H) 2,41 (dd, *J* = 13,08, 7,46 Hz, 1 H) 3,42 - 3,56 (m, 1 H) 3,72 - 3,91 (m, 1 H) 3,99 (c, *J* = 6,85 Hz, 2 H) 4,19 - 4,32 (m, 1 H) 5,66 (dd, *J* = 8,56, 4,16 Hz, 1 H) 5,85 (s, 1 H) 6,78 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,90 - 7,01 (m, 3 H) 7,08 - 7,21 (m, 2 H) 7,36 (d, *J* = 6,85 Hz, 1 H) 7,39 - 7,50 (m, 1 H) 7,56 - 7,69 (m, 2 H) 7,89 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H). CL-EM: 591 $(M + H)^+$.

Ejemplo 74: Diastereómero del Ejemplo 73

Sal del ácido trifluoroacético de (*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)-1-((*R*)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-il)etanona

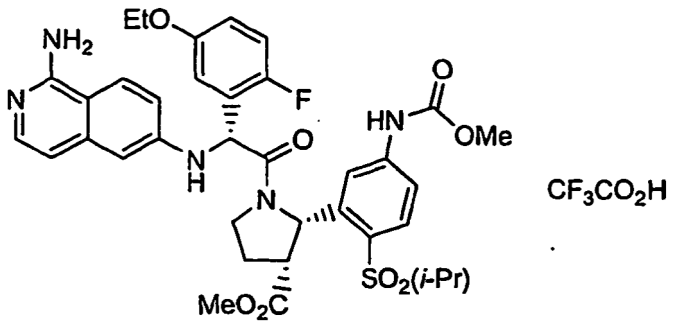


El **Ejemplo 74** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 73** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,15 (t, *J* = 6,48 Hz, 3 H) 1,26 - 1,35 (m, 3 H) 1,42 (t, *J* = 6,48 Hz, 3 H) 1,66 (dd, *J* = 13,33, 6,72 Hz, 1 H) 1,95 - 2,12 (m, 2 H) 2,47 - 2,65 (m, 1 H) 3,44 - 3,60 (m, 1 H) 3,72 - 4,03 (m, 3 H) 4,07 - 4,23 (m, 1 H) 5,68 (t, *J* = 7,21 Hz, 1 H) 5,85 (s, 1 H) 6,60 - 6,74 (m, 2 H) 6,81 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H) 6,92 - 7,02 (m, 1 H) 7,10 -7,24 (m, 2 H) 7,32 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,36 - 7,49 (m, 2 H) 7,84 -

7,95 (m, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H). CL-EM: 591 (M + H).

Ejemplo 75

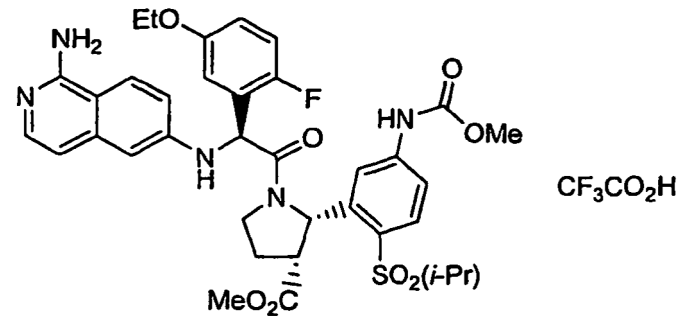
Sal del ácido trifluoroacético de (2*S*,3*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)-pirrolidin-3-carboxilato de metilo



El **Ejemplo 75** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **30A** y **61D.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,16 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,20 - 1,32 (m, 3 H) 1,41 (d, *J* = 7,09 Hz, 3 H) 2,18 - 2,47 (m, 2 H) 3,19 -3,26 (m, 3 H) 3,51 - 3,69 (m, 2 H) 3,68 - 3,86 (m, 5 H) 3,87 - 4,04 (m, 1 H) 4,20 (dd, *J* = 8,31, 1,71 Hz, 1 H) 6,56 (dd, *J* = 5,62, 3,18 Hz, 1 H) 6,70 - 6,95 (m, 3 H) 6,94 - 7,03 (m, 1 H) 7,11 - 7,22 (m, 2 H) 7,26 - 7,41 (m, 2 H) 7,74 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,30 (s, 1 H). CL-EM: 722 $(M + H)^+$.

Ejemplo 76: Diastereómero del Ejemplo 75

Sal del ácido trifluoroacético de (2*S*,3*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)-pirrolidin-3-carboxilato de metilo

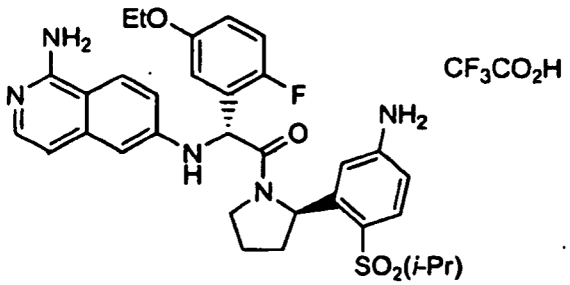


El **Ejemplo 76** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 75** durante su

purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,11 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,33 (t, *J* = 6,97 Hz, 3 H) 1,40 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 2,02 - 2,30 (m, 1 H) 2,42 (dd, *J* = 12,59, 7,46 Hz, 1 H) 3,21 - 3,29 (m, 3 H) 3,44 - 3,57 (m, 1 H) 3,64 - 3,84 (m, 5 H) 3,97 (c, *J* = 6,85 Hz, 2 H) 4,26 - 4,38 (m, 1 H) 5,84 (s, 1 H) 6,01 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 6,74 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,85 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 6,89 - 6,99 (m, 2 H) 7,07 - 7,24 (m, 2 H) 7,30 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,42 (dd, *J* = 8,68, 2,08 Hz, 1 H) 7,68 - 7,82 (m, 2 H) 8,05 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 722 $(M + H)^+$.

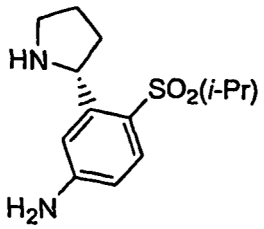
Ejemplo 79

Sal del ácido trifluoroacético de (*R*)-1-((*R*)-2-(5-amino-2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-il)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)etanona

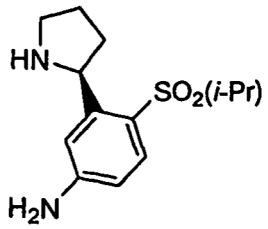


79A: (*R*)-4-(Isopropilsulfonil)-3-(pirrolidin-2-il)bencenoamina y

79B: (*S*)- 4-(Isopropilsulfonil)-3-(pirrolidin-2-il)bencenoamina



79A



79B

Los enantiómeros de **19D** se separaron usando una HPLC preparativa equipada con una columna Chiralpak® AS (5 cm x 50 cm, 20 μ). La separación se realizó usando un procedimiento isocrático de isopropanol al 20%/heptano con dietilamina al 0,1% durante 100 min con un caudal de 60 ml/min. **79A:** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,16 - 1,36 (m, 6 H) 2,22 - 2,41 (m, 1 H) 2,94 - 3,12 (m, 1 H) 3,13 - 3,24 (m, 1 H) 3,35 - 3,42 (m, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 6,62 (dd, *J* = 8,68, 2,32 Hz, 1 H) 6,88 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H); **79B:** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,18 - 1,31 (m, 6 H) 1,78 - 2,18 (m, 3 H) 2,25 - 2,40 (m, 1 H) 3,05 - 3,19 (m, 1 H) 3,18 - 3,28 (m, 1 H) 3,32 - 3,42 (m, 1 H) 4,92 (t, *J* = *7,70* Hz, 1 H) 6,65 (dd, *J* = 8,68, 2,32 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,60 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H).

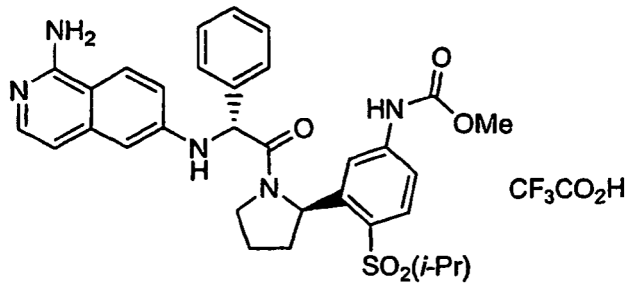
79C: Ejemplo 79

El **Ejemplo 79** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general

usando **30A** y **79A.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,15 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,24 - 1,41 (m, 6 H) 1,58 - 1,76 (m, 1 H) 1,90 - 2,10 (m, 2 H) 2,38 - 2,56 (m, 1 H) 3,37 - 3,52 (m, 1 H) 3,68 - 3,83 (m, 1 H) 3,83 - 3,97 (m, 2 H) 4,00 - 4,14 (m, 1 H) 5,54 (t, 1 H) 5,82 (s, 1 H) 5,87 (d, *J* = 1,47 Hz, 1 H) 6,56 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 6,72 - 6,84 (m, 2 H) 6,89 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H) 6,93 - 7,01 (m, 1 H) 7,11 -7,23 (m, 2 H) 7,31 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 606 $(M + H)^+$.

Ejemplo 80

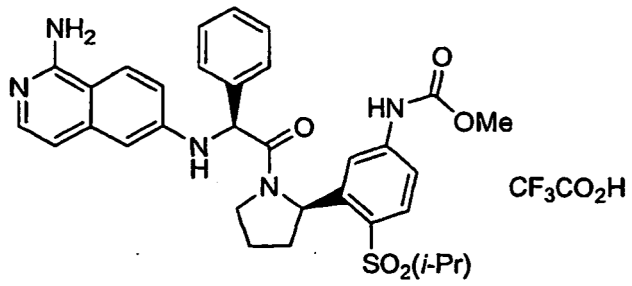
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 80** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **54A** y **44A.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,15 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,35 - 1,45 (m, 3 H) 1,64 - 1,79 (m, 1 H) 2,09 (dd, *J* = 12,96, 6,60 Hz, 2 H) 2,51 (dd, *J* = 13,21, 7,83 Hz, 1 H) 3,64 - 3,76 (m, 4 H) 3,83 - 4,00 (m, 1 H) 4,08 - 4,23 (m, *J* = 4,16 Hz, 1H) 5,56 (s, 1 H) 5,67 (dd, *J* = 8,07, 5,38 Hz, 1 H) 6,76 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,88 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,13 (dd, *J* = 9,17, 2,32 Hz, 1 H) 7,23 (dd, *J* = 8,68, 2,08 Hz, 1 H) 7,26 - 7,49 (m, 6 H) 7,73 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,22 (s, 1 H). CL-EM: 602 $(M + H)^+$.

Ejemplo 81: Diastereómero del Ejemplo 80

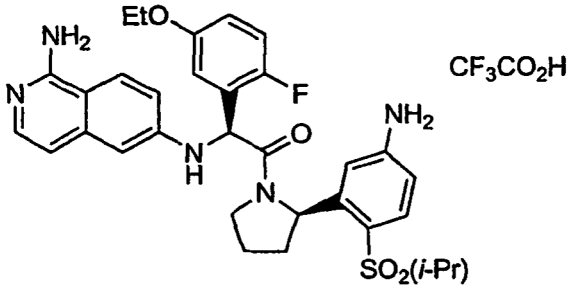
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 81** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 80** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,06 - 1,20 (m, 3 H) 1,37 - 1,51 (m, 3 H) 1,68 - 1,94 (m, 2 H) 2,09 - 2,23 (m, 1 H) 2,24 - 2,39 (m, *J* = 6,60 Hz, 1 H) 3,46 - 3,57 (m, 1 H) 3,75 - 3,85 (m, 4 H) 4,12 - 4,25 (m, 1 H) 5,53 - 5,69 (m, 2 H) 6,68 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,84 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H) 7,12 (dd, *J* = 9,17, 2,32 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,35 - 7,50 (m, 4 H) 7,52 - 7,60 (m, 1 H) 7,77 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 7,81 - 7,87 (m, 1 H) 7,97 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H). CL-EM: 602 $(M + H)^+$.

Ejemplo 82: Diastereómero del Ejemplo 79

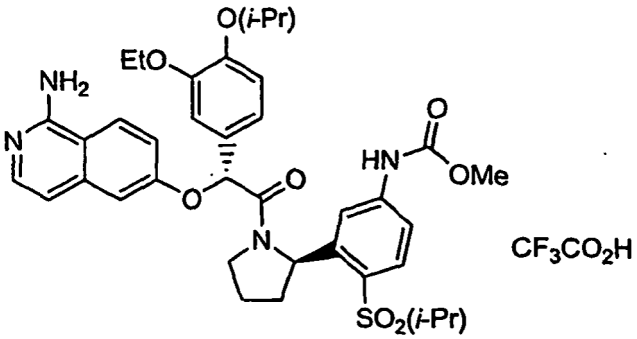
Sal del ácido trifluoroacético de (*R*)-1-((*S*)-2-(5-amino-2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-il)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)etanona



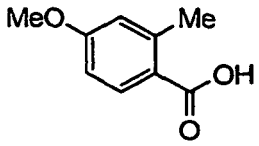
El **Ejemplo 82** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 79** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,12 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,29 - 1,42 (m, 6 H) 1,71 - 1,95 (m, 2 H) 2,08 - 2,20 (m, 1 H) 2,23 - 2,36 (m, 1 H) 3,39 - 3,49 (m, 1 H) 3:63 - 3,75 (m, 1 H) 3,98 (c, 2 H) 4,09 - 4,22 (m, 1 H) 5,58 (dd, *J* = 8,44, 3,06 Hz, 1 H) 5,80 (s, 1 H) 6,58 (dd, *J* = 8,68, 2,32 Hz, 1 H) 6,68 - 6,76 (m, 2 H) 6,92 - 7,01 (m, 3 H) 7,10 - 7,22 (m, 2 H) 7,28 - 7,35 (m, 1 H) 7,47 - 7,58 (m, 1 H) 8,04 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 606 $(M + H)^+$.

Ejemplo 83

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

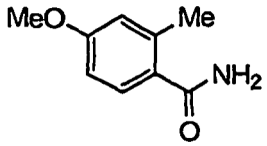


83A: Ácido 4-metoxi-2-metilbenzoico



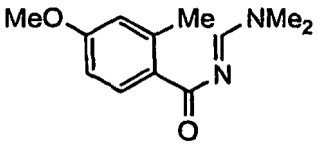
Un matraz equipado con un agitador mecánico, condensador de reflujo y embudo de adición se cargó con magnesio (61,4 g) y THF (1 l) y se puso en una atmósfera de nitrógeno. El magnesio se trató con 4-bromo-3-metilanisol (500 g) y el matraz de reacción se calentó a 40ºC hasta que la reacción se inició bien. El 4-bromo-3-metil-anisol restante (9,5 kg) se añadió de forma continua durante las siguientes 1,5 h. La temperatura de reacción se mantuvo entre 50-60ºC con un baño de hielo/agua. El baño de hielo se retiró durante la adición del último 10%. Cuando se añadió la última parte del bromuro, la reacción se dejó en agitación durante 1,5 h, tiempo durante el cual la temperatura se redujo hasta 35ºC. En este punto, quedaba muy poco magnesio no consumido restante, sin embargo, la solución de reacción se calentó a 60ºC durante 30 min para garantizar que se completaba. La reacción se enfrió a -10ºC y a la mezcla de reacción se le añadió un exceso de dióxido de carbono a través del condensador. La reacción se volvió bastante espesa, y la temperatura se aumentó hasta ~30ºC. En este punto, se añadió 1 l más de THF. Se añadió dióxido de carbono hasta que la reacción se completó y la temperatura comenzó a disminuir. Se retiraron un total de 350 ml de THF a presión reducida. La suspensión espesa resultante se inactivó con una mezcla de 4,4 l de agua enfriada con hielo y 320 ml de HCl concentrado. A la suspensión de color blanco resultante se le añadieron 4 l más de agua. El precipitado resultante se filtró y se lavó con 1,5 l de agua, se secó sobre el embudo durante una noche y se secó 60ºC a alto vacío, proporcionando 386,05 g de 83A en forma de un polvo de color blanco. El análisis por HPLC mostró un pico al tiempo de retención esperado 15,67 min y una pureza del 97,45% a 220 nm, y del 98,98% a 254 nm.

83B: 4-Metoxi-2-metilbenzamida



Una mezcla de **83A** (386,05 g) en diclorometano (3 l) se combinó en un matraz equipado con un agitador mecánico, condensador de reflujo y embudo de adición, proporcionando una suspensión muy espesa. Se añadió DMF (1 ml) como catalizador, seguido gota a gota de cloruro de oxalilo (330 g) durante aproximadamente 2 h. Los gases ácidos residuales se limpiaron a través de una torre de lavado de K_2CO_3. La suspensión se disolvió lentamente durante la adición, proporcionando una solución de color rojo de cloruro de ácido. El diclorometano (1,3 l) se retiró por destilación a 30ºC con ligero vacío y la solución concentrada resultante de cloruro de ácido se filtró con pulido a través de un embudo de vidrio sinterizado para retirar cualquier sustancia insoluble. La solución filtrada se concentró, dando un residuo cristalino y se bombeó a alto vacío durante 30 min para retirar cualquier exceso de cloruro de oxalilo. El residuo cristalino se disolvió en THF (550 ml) y se tituló en un matraz grande que contenía hidróxido de amonio concentrado enfriado con hielo (1 l) durante ~15 min. La temperatura aumentó rápidamente hasta ~30ºC con la formación de una suspensión espesa de producto. A esta suspensión oleosa de producto se le añadió agua (3 l) durante ~15 min, proporcionando una suspensión espesa de color blanco de producto. Este producto se filtró sobre vidrio sinterizado, se lavó con agua (1,5 l) y se secó bajo nitrógeno/vacío durante 36 h. Se aislaron 367,8 g de **83B** en forma de un sólido de color blanquecino. El análisis por HPLC mostró un pico al tiempo de retención esperado de 11,85 min, con una pureza del 95,15% a 220 nm, y del 97,29% a 254 nm.

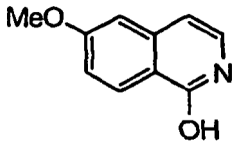
83C: 4-Metoxi-2-metilbenzoil(N,N-dimetil)formamidina



Se disolvió **83B** (296,15 g, 1,794 mol) en THF (1,5 l) en un matraz equipado con un agitador mecánico y cabezal de destilación, dando una suspensión espesa. Se añadió en una porción DMF-DMA (263 ml,1,1 equiv.) y se calentó lentamente a suave reflujo. Después de 30 min a reflujo, la mezcla de reacción se convirtió en una solución homogénea. La reacción se mantuvo a reflujo durante 1,5 h y se comprobó por HPLC y TLC (10:1 de CH_2Cl_2/MeOH). A presión atmosférica, se retiraron por destilación 1150 ml de THF y se repusieron con 1500 ml de heptano (Debe apreciarse que si la solución no está completamente saturada, el THF

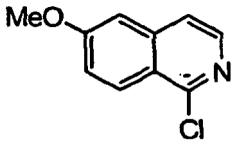
restante debería retirarse por destilación). La solución restante se enfrió lentamente a ta durante una noche con agitación y se sembró a 68ºC. Se observó una rápida cristalización. La suspensión resultante se enfrió a 0ºC, se filtró, se lavó con heptanos (500 ml) y se secó al vacío a ta durante 48 h. Se aislaron 384,6 g (97,4%) de **83C** en forma de un sólido cristalino de color castaño claro. El análisis por HPLC-EM usando un sistema tamponante neutro de tampón de acetato de amonio sólo mostró un pico, con la masa esperada.

83D: 6-Metoxiisoquinolin-1-ol



Una suspensión de **83C** (16,33 g) en una pequeña cantidad de THF (25 ml) se calentó a 60ºC en un matraz equipado con una barra de agitación, condensador de reflujo y embudo de adición. Se tituló una solución de (terc-butóxido potásico 1 M en THF, 105 ml) durante un periodo de 30 min. La reacción se volvió de color amarillo claro, comenzó a precipitar un producto sólido después de aproximadamente 10 min y se volvió una suspensión espesa después de 30 min. La reacción se enfrió a ~30ºC y se neutralizó a pH 7 con 9,5 ml de HCl conc. Se añadió agua (aproximadamente 25 ml) para disolver todas las sales y aún quedaba una sencilla separación de fases. Las fases se dividieron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con 25 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron lentamente a 60ºC, proporcionando un residuo cristalino. Se aislaron 12,16 g (93,6%) de **83D** en forma de un sólido de color naranja claro. Se preparó una muestra analítica por recristalización en acetato de etilo. tiempo de retención de CL = 13,533 min. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 3,86 (s, 3H); 6,46 (d, 1H); 7,02-7,13 (m, 3H), 8,08 (d, 1H); 11,03 (s, 1H).

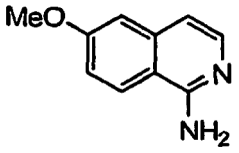
83E: 1-Cloro-6-metoxiisoquinolina



Una suspensión de 6-metoxiisoquinolona (116 g, 662 mmol) en oxicloruro de fósforo (200 ml, 2,14 mol) se cargó en un matraz de evaporador rotatorio. La pasta espesa resultante se calentó en el evaporador rotatorio a 90ºC durante ~30 min. La reacción se aligeró, dando una solución espesa de color negro con desprendimiento de gas y después se hizo de nuevo pastosa, se calentó continuamente a 90ºC durante 30 min más y se comprobó por TLC. Se añadió una cantidad adicional de $POCl_3$ (100 ml, 1,07 mol) y se calentó continuamente durante

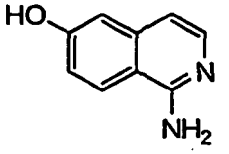
2 h más. La reacción se completó (se comprobó por TLC; consumo completo del material de partida con cierta producción de una impureza polar) así que el exceso de $POCl_3$ se retiró por destilación a alto vacío, dejando una masa sólida de producto en bruto. Esta masa sólida se trituró con acetato de etilo (500 ml) a 0ºC durante 3,5 h. El producto sólido se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo frío (250 ml). Las aguas madre esencialmente no contenían producto y se desecharon. El peso de esta sal sólida en bruto era de ~208 gramos. Esta sal se disolvió en una mezcla de acetato de etilo frío (1000 ml) y agua (1000 ml) y se neutralizó a pH = 6,75 con $NaHCO_3$ (209 g, 2,49 mol, 3,75 equiv. basándose en el material de partida). Las fases se dividieron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (500 ml) y se combinó con el primer producto que contenía la fase de acetato de etilo. El acetato de etilo se retiró por destilación, produciendo 110,8 g de residuo en bruto. Con el fin de retirar la impureza polar, este residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo 200 ml y heptanos 100 ml y se pasó a través de un lecho de gel de sílice (500 g) eluyendo con una mezcla de 1:1 de acetato de etilo/heptanos. Las fracciones que contenían el producto se concentraron, dando un residuo, proporcionando sólidos de color rosado-amarillo. Estos sólidos se recristalizaron en heptanos calientes (~75ºC) (1000 ml) y se enfriaron a ta y después a 0ºC. La filtración y el lavado con heptanos fríos (250 ml) seguido de secado al vacío proporcionaron **83E** purificado en forma de un sólido cristalino de color blanquecino. (98,02 g, 506 mmol, 76,5%).

83F: 6-Metoxiisoquinolin-1-amina



Un tubo sellable se cargó con **83E** (770 mg, 3,98 mmol), óxido de cobre (I) (30 mg) y NH_3 ~12 M en etilenglicol (5 ml). El tubo se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 120ºC durante 72 h. Después de enfriar a ta, la reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua/TFA), proporcionando **83F** (832 mg, 72%). CL-EM: 175,23 $(M + H)^+$.

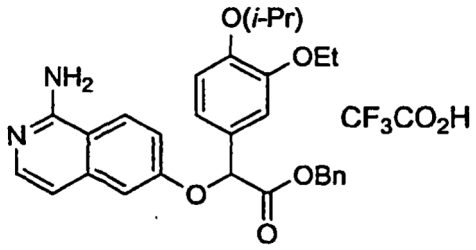
83G: 1-Aminoisoquinolin-6-ol



A **83F** (345 mg, 2,0 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0ºC se le añadió tribromuro de boro (8,0

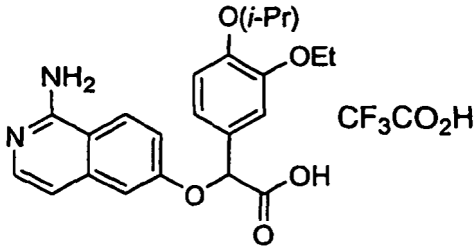
ml, solución 1 M en CH_2Cl_2). Después de calentar a ta y agitar durante una noche, la reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua/TFA), proporcionando sal del ácido trifluoroacético de 1-aminoisoquinolin-6-ol (240 mg, 44%). CL-EM: 161,2 $(M + H)^+$. El producto (83 mg, 0,30 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió dianión Resina WA21J (2 g). Después de agitar durante 1 h, la reacción se filtró, proporcionando la amina libre **83G** (41 mg, 85%). CL-EM: 161,18 $(M + H)^+$.

83H: Sal del ácido trifluoroacético de 2-(1-aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetato de bencilo



Una mezcla de **83G** (93 mg, 0,58 mmol) en DMF (5 ml) y NaH al 60% (32 mg, 0,80 mmol) se agitó durante 20 min. A esta mezcla se le añadió éster bencílico del ácido cloro-(3-etoxi-4-isopropoxi-fenil)-acético (documento WO 2004072101, que se incorpora en el presente documento por referencia) (265 mg, 0,73 mmol) en DMF (2 ml). Después de agitar durante 1 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua/TFA), proporcionando 83H (160 mg, 46%). CL-EM: 487,25 $(M + H)^+$.

83I: Sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-(1-aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acético



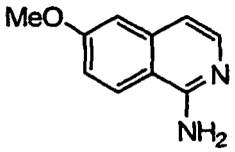
A **83H** (131 mg, 0,22 mmol) en THF (8 ml) se le añadió Pd al 10%/C (cat.) y la mezcla se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) durante 3 h y después a 413,68 kPa (60 psi) durante 2 h. La reacción se filtró y se concentró, proporcionando **83I** (85 mg, 76%). CL-EM: 397,10 $(M + H)^+$.

83J: Ejemplo 83

Una mezcla de **83I** (32 mg, 0,080 mmol), **44A**(31 mg, 0,085 mmol), EDCI (35 mg, 0,18

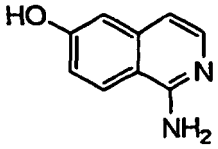
mmol), HOAT (11 mg, 0,080 mmol) y DIEA (0,07 ml, 0,06 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 60ºC durante 2 h y después a ta durante una noche. La reacción se diluyó con salmuera y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró y se purificó por HPLC preparativa ($MeOHM_2O$/TFA), proporcionando el **Ejemplo 83** (14 mg, 22%). RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,13 (d, *J* = 6,59 Hz, 3 H) 1,26 - 1,42 (m, 12 H) 1,65 - 1,79 (m, 1 H) 2,00 - 2,22 (m, 2 H) 2,39 - 2,59 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,77 - 4,01 (m, 4 H) 4,11 - 4,22 (m, 1 H) 4,51 - 4,66 (m, 1 H) 5,71 (dd, *J* = 8,13, 5,05 Hz, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 6,94 - 7,01 (m, 2 H) 7,03 - 7,14 (m, 2 H) 7,17 - 7,23 (m, 2 H) 7,26 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,40 (dd, *J* = 9,23, 2,64 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 8,32 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 9,40 (s, 1 H); CL-EM: 705,57 $(M + H)^+$.

83F: 6-Metoxiisoquinolin-1-amina



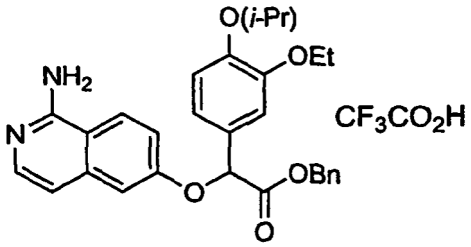
Un tubo sellable se cargó con **83E** (770 mg, 3,98 mmol), óxido de cobre (I) (30 mg) y NH_3 ~112 M en etilenglicol (5 ml). El tubo se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 120ºC durante 72 h. Después de enfriar a ta, la reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua/TFA), proporcionando 83F (832 mg, 72%). CL-EM: 175,23 $(M + H)^+$.

83G: 1-aminoisoquinolin-6-ol



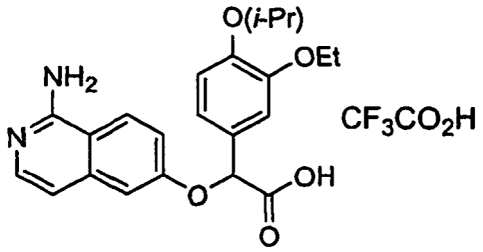
A **83F** (345 mg, 2,0 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0ºC se le añadió tribromuro de boro (8,0 ml, solución 1 M en CH_2Cl_2). Después de calentar a ta y agitar durante una noche, la reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua/TFA), proporcionando sal del ácido trifluoroacético de 1-aminoisoquinolin-6-ol (240 mg, 44%). CL-EM: 161,2 $(M + H)^+$. El producto (83 mg, 0,30 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió dianión Resina WA21J (2 g). Después de agitar durante 1 h, la reacción se filtró, proporcionando la amina libre **83G** (41 mg, 85%). CL-EM: 161,18 $(M + H)^+$.

83H: Sal del ácido trifluoroacético de 2-(1-aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetato de bencilo



Una mezcla de **83G** (93 mg, 0,58 mmol) en DMF (5 ml) y NaH al 60% (32 mg, 0,80 mmol) se agitó durante 20 min. A esta mezcla se le añadió éster bencílico del ácido cloro-(3-etoxi-4-isopropoxi-fenil)-acético (documento WO 2004072101, que se incorpora en el presente documento por referencia) (265 mg, 0,73 mmol) en DMF (2 ml). Después de agitar durante 1 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua/TFA), proporcionando **83H** (160 mg, 46%). CL-EM: 487,25 $(M + H)^+$.

83I: Sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-(1-aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acético



A **83H** (131 mg, 0,22 mmol) en THF (8 ml) se le añadió Pd al 10%/C (cat.) y la mezcla se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) durante 3 h y después a 413,68 kPa (60 psi) durante 2 h. La reacción se filtró y se concentró, proporcionando **83I** (85 mg, 76%). CL-EM: 397,10 $(M + H)^+$.

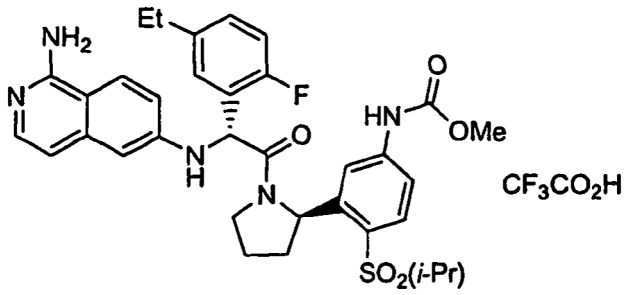
83J: Ejemplo 83

Una mezcla de **83I** (32 mg, 0,080 mmol), **44A** (31 mg, 0,085 mmol), EDCI (35 mg, 0,18 mmol), HOAT (11 mg, 0,080 mmol) y DIEA (0,07 ml, 0,06 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 60ºC durante 2 h y después a ta durante una noche. La reacción se diluyó con salmuera y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/H_2O/TFA), proporcionando el **Ejemplo 83** (14 mg, 22%). RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,13 (d, *J* = 6,59 Hz, 3 H) 1,26 - 1,42 (m, 12 H) 1,65 - 1,79 (m, 1 H) 2,00 - 2,22 (m, 2 H) 2,39 - 2,59 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,77 - 4,01 (m, 4 H) 4,11 - 4,22 (m, 1 H) 4,51 - 4,66 (m, 1 H) 5,71 (dd, *J* = 8,13, 5,05 Hz, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 6,94 - 7,01 (m, 2 H) 7,03 -

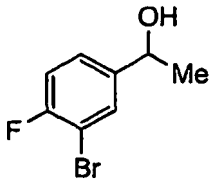
7,14 (m, 2 H) 7,17 - 7,23 (m, 2 H) 7,26 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,40 (dd, *J* = 9,23, 2,64 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 8,32 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 9,40 (s, 1 H); CL-EM: 705,57 $(M + H)^+$.

Ejemplo 84

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etil-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

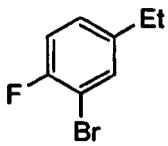


84A: 1-(3-Bromo-4-fluorofenil)etanol



A una solución de 3-bromo-4-fluoroacetofenona (10 g, 46 mmol) en THF (100 ml) y metanol (1,0 ml) se le añadió borohidruro sódico (2,1 g, 55,5 mmol). La mezcla se calentó a 70ºC durante 1 h y después se enfrió a ta. La reacción se interrumpió con 100 ml de una solución 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, dando 9,8 g de **84A** (rendimiento del 97%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,48 (d, *J* = 6,15 Hz, 3 H) 7,24 - 7,33 (m, 1 H) 7,59 (dd, *J* = 6,59, 2,20 Hz, 1 H).

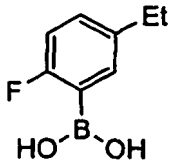
84B: 2-Bromo-4-etil-1-fluorobenceno



A **84A** (9,8 g, 45 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) se le añadió le trietilsilano (14,3 ml, 90 mmol). Después de agitar a 50ºC durante 6 h, la reacción se interrumpió con 100 ml de una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con éter dietílico (3 x). Las fases orgánicas

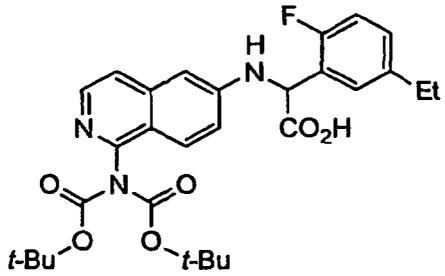
combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo resultante se destiló a 200ºC, dando **84B** (pureza el 85%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,22 (t, *J* = 7,69 Hz, 3 H) 2,60 (c, *J* = 7,47 Hz, 2 H) 7,02 (t, *J* = 8,57 Hz, 1 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H) 7,37 (dd, *J* = 6,59, 2,20 Hz, 1 H).

84C: Ácido 5-etil-2-fluorofenilborónico



A **84B** (550 mg, 2,3 mmol) en THF (10 ml) se le añadió *n*-butil litio 1,6 M en hexano (2,2 ml, 3,5 mmol) a -78ºC. Después de agitar durante 1 h, se introdujo borato de trimetilo (0,52 ml, 4,6 mmol) a -78ºC. La mezcla de reacción se calentó a ta durante una noche. Después, se interrumpió con HCl 1,0 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, dando 255 mg de un sólido de color blanco de **84C.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,15 - 1,27 (m, 3 H) 2,61 (c, *J* = 7,76 Hz, 2 H) 6,94 ((t, *J* = 8,57 Hz, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 2 H).

84D: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etil-2-fluoro-fenil)acético



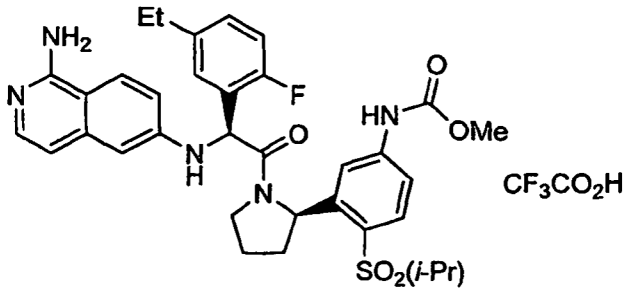
Una mezcla de **84C** (36 mg, 0,23 mmol), **1B** (72 mg, 0,2 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (21 mg, 0,23 mmol) en acetonitrilo (0,7 ml) y DMF (0,07 ml) se calentó a 85ºC durante 30 min en un reactor de microondas. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH_2Cl_2:MeOH = 100:15), dando 54 mg (rendimiento del 51%) de **84D** en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,05 (t, *J* = *7,47* Hz, 3 H) 1,16 (s, 18 H) 2,48 (c, *J* = 7,62 Hz, 2 H) 5,44 (s, 1 H) 6,61 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,93 - 7,00 (m, 1 H) 7,03 - 7,10 (m, 1 H) 7,18 (dd, *J* = 9,23, 2,20 Hz, 1 H) 7,25 (dd, *J* = 7,03, 2,20 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,93 (d, *J* = 6,15 Hz, 1 H) CL-EM: 540 $(M + H)^+$.

84E: Ejemplo 84

El **Ejemplo 84** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **84D** y **44A.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 μ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,05 (t, *J* = 7,58 Hz, 3H) 1,18 (t, *J* = 6,48 Hz, 3 H) 1,43 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,66 - 1,81 (m, *J* = 4,16 Hz, 1 H) 2,01 - 2,19 (m, 2 H) 2,40 - 2,60 (m, 3 H) 3,63 - 3,69 (m, *J* = 9,54 Hz, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,87 - 4,04 (m, 1 H) 4,11 - 4,24 (m, 1 H) 5,72 (dd, *J* = 8,44, 5,01 Hz, 1 H) 5,83 (s, 1 H) 6,79 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,90 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,00 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,04 - 7,10 (m, 1 H) 7,10 - 7,29 (m, 4 H) 7,33 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,41 (s, 1 H). CL-EM: 648 (M + H)$^+$.

Ejemplo 85: Diastereómero del Ejemplo 84

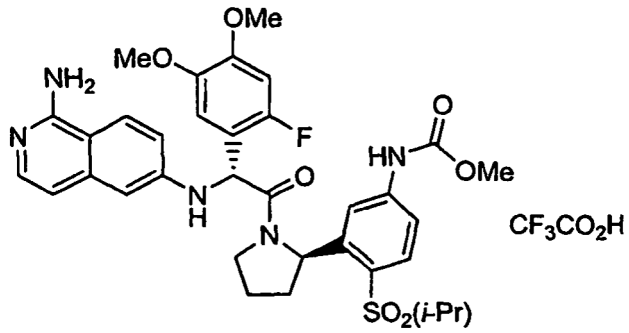
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etil-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



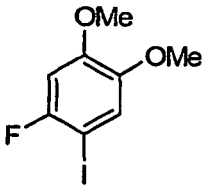
El **Ejemplo 85** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 84** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,03 - 1,23 (m, 6 H) 1,33 - 1,44 (m, 3 H) 1,64 - 1,80 (m, 1 H) 1,98-2,15 (m, 2 H) 2,41 - 2,66 (m, 2 H) 2,70 (d, *J* = 22,74 Hz, 1 H) 3,55 - 3,67 (m, 1 H) 3,74 - 3,90 (m, 1 H) 4,08 - 4,23 (m, *J* = 10,03 Hz, 1 H) 5,65 (dd, *J* = 8,31,4,65 Hz, 1H) 5,78 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 5,85 (s, 1 H) 6,49 (dd, *J* = 8,93, 2,57 Hz, 1 H) 6,73 - 6,81 (m, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 3 H) 7,20 - 7,29 (m, 1 H) 7,32 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H). CL-EM: 648 (M + H)$^+$.

Ejemplo 86

Sal del ácido trifluoroacético 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

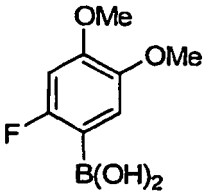


86A: 1-Fluoro-2-yodo-4,5-dimetoxibenceno



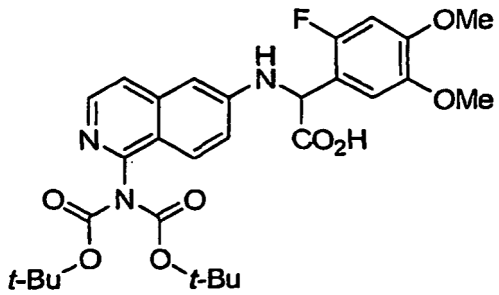
Se obtuvo **86A** (656 mg, rendimiento del 66%) a partir de **64C** (960 mg, 3,58 mmol) y yoduro de metilo (0,3 ml, 4,83 mmol) en un procedimiento similar al usado en la preparación de **64D.** RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,86 (s, 6 H) 6,67 (m, 1 H) 7,10 (m, 1 H).

86B: Ácido 2-fluoro-4,5-dimetoxifenilborónico



Se obtuvo **86B** (330 mg, rendimiento del 72%) a partir de **86A** (650 mg, 2,3 mmol) usando un procedimiento similar al usado en la preparación de **64E.** RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,80 (s,3 H) 3,83 (s, 3 H) 6,72 (m, 1 H) 6,89 (m, 1 H).

86C: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4,5-dimetoxi-2-fluoro-fenil)acético



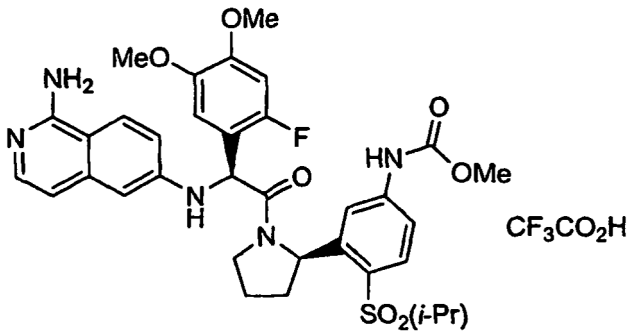
Una mezcla de **86B** (46 mg, 0,23 mmol), **1B** (72 mg, 0,2 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (21 mg, 0,23 mmol) en acetonitrilo (0,7 ml) y DMF (0,07 ml) se calentó a 85ºC durante 30 min en un reactor de microondas. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH_2Cl_2:MeOH = 100:15), dando 92 mg (rendimiento del 70%) de **86C** en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,26 (s, 18 H) 3,71 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 5,46 (s, 1 H) 6,71 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,78 (d, *J* = 11,42 Hz, 1 H) 6,93 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H) 7,18 (dd, *J* = 9,23,2,20 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J* = *5,27* Hz, 1 H) 7,64 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H).

86D: Ejemplo 86

El **Ejemplo 86** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **86C** y **44A.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,15 - 1,24 (m, 3 H) 1,36 - 1,47 (m, 3 H) 1,65 - 1,82 (m, 1 H) 2,00 - 2,19 (m, 2 H) 2,40 - 2,60 (m, 1 H) 3,46 - 3,53 (m, 3 H) 3,56 - 3,66 (m, 1 H) 3,68 - 3,75 (m, 3 H) 3,83 - 3,89 (m, 3 H) 3,92 - 4,02 (m, 1 H) 4,06 - 4,21 (m, 1 H) 5,69 (dd, *J* = 8,07, 5,62 Hz, 1 H) 5,77 (s, I H) 6,53 (d, *J* = 6,85 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,86 - 6,97 (m, 2 H) 7,08 - 7,25 (m, 3 H) 7,33 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H) 9,42 (s, 1 H). CL-EM: 680 $(M + H)^+$.

Ejemplo 87: Diastereómero del Ejemplo 86

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

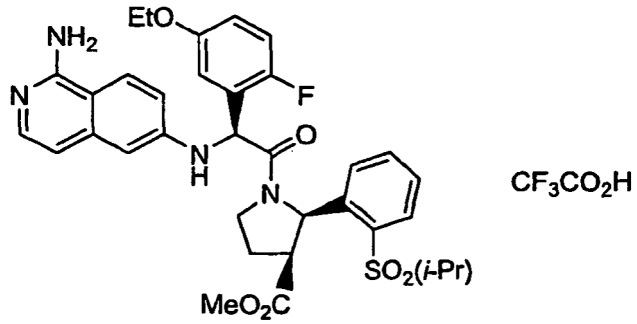


El **Ejemplo 87** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 86** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 0,94 - 1,24 (m, 3 H) 1,30 - 1,51 (m, 3 H) 1,77 (dd, *J* = 15,04, 3,06 Hz, 1 H) 1,95 - 2,25 (m, 2 H) 2,25 - 2,58 (m, 1 H) 3,41 - 3,64 (m, 2 H) 3,63 - 3,94 (m, 9 H) 4,04 - 4,28 (m, 1 H) 5,57 - 5,71 (m, 1 H) 5,72 - 5,86 (m, 1 H) 6,59

- 7,03 (m, 4 H) 7,09 - 7,24 (m, 2 H) 7,21 - 7,42 (m, 2 H) 7,69 - 7,87 (m, 1 H) 8,03 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,69 (s, 1 H). CL-EM: 680 $(M + H)^+$.

Ejemplo 88

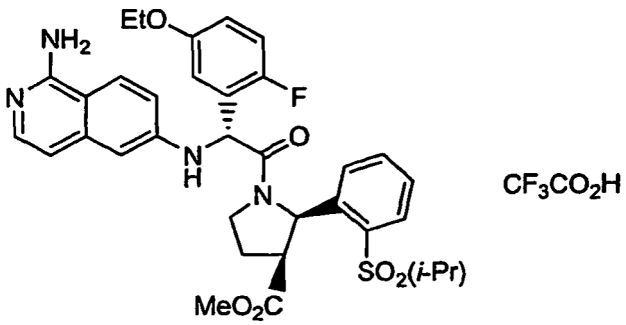
Sal del ácido trifluoroacético de (2*R*,3*S*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



El **Ejemplo 88** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando 30A y 58A. Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,06 - 1,17 (m, 3 H) 1,34 - 1,47 (m, 6 H) 2,11 (dd, *J* = 13,69, 6,60 Hz, 1H) 2,49 (dd, *J* = 13,33, 11,13 Hz, 1 H) 2,83 - 2,98 (m, 1 H) 3,22 - 3,30 (m, 1 H) 3,61 (s, 3 H) 3,70 - 3,83 (m, 1 H) 3,93 - 4,17 (m, 2 H) 4,27 - 4,43 (m, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 6,00 (s, 1 H) 6,80 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,90 - 7,04 (m, 3 H) 7,06 - 7,21 (m, 2 H) 7,37 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,46 - 7,57 (m, 1 H) 7,62 - 7,78 (m, 2 H) 7,88 - 7,95 (m, 1 H) 8,02 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 649 $(M + H)^+$.

Ejemplo 89: Diastereómero del Ejemplo 88

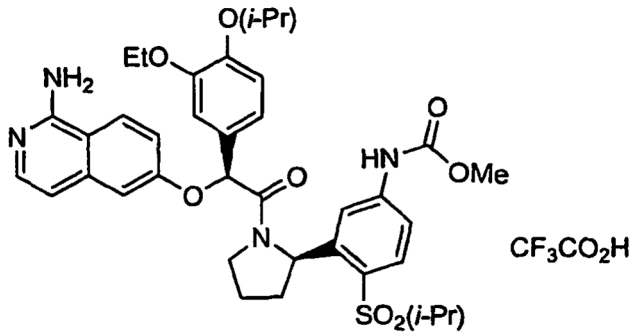
Sal del ácido trifluoroacético de (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



El **Ejemplo 89** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 88** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,14 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,24 - 1,33 (m, 3 H) 1,33 - 1,42 (m, 3 H) 2,15 - 2,42 (m, 2 H) 2,89 - 3,03 (m, 1 H) 3,66 - 3,97 (m, 7 H) 4,04 - 4,21 (m, 1 H) 5,77 (s, 1 H) 6,03 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,63 - 6,89 (m, 3 H) 6,92 - 7,07 (m, 2 H) 7,11 - 7,25 (m, 2 H) 7,36 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,41 - 7,58 (m, 2 H) 7,93 (dd, *J* = 7,83, 1,47 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 649 $(M + H)^+$.

Ejemplo 90: Diastereómero del Ejemplo 83

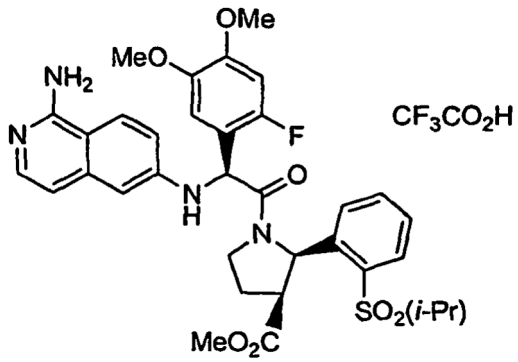
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 90** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 83** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,08 (d, *J* = 6,59 Hz, 3 H) 1,30 - 1,43 (m,12 H) 1,66 - 1,79 (m, 1 H) 1,82 - 1,96 (m, 1 H) 2,10 - 2,23 (m, 1 H) 2,23 - 2,40 (m, 1 H) 3,48 - 3,60 (m, 1 H) 3,72 - 3,82 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 4,06 (c, *J* = 7,03 Hz, 2 H) 4,11 - 4,20 (m, 1 H) 4,53 - 4,63 (m, 1 H) 5,65 (dd, *J* = 8,35, 3,95 Hz, 1 H) 6,26 (s, 1 H) 6,97 - 7,21 (m, 5 H) 7,32 (dd, *J* = 8,79, 2,20 Hz, 1 H) 7,37 (dd, *J* = 9,23, 2,20 Hz, 1 H) 7,43 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,24 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 9,79 (s, 1 H); 705,57 $(M + H)^+$.

Ejemplo 91

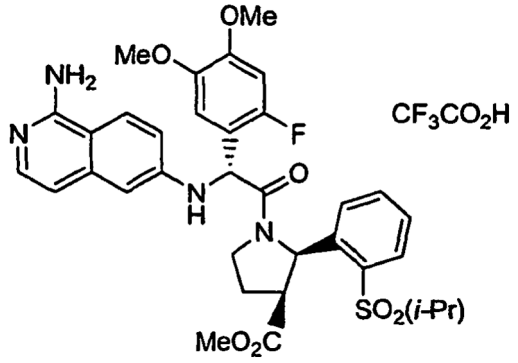
Sal del ácido trifluoroacético de (2*R*,3*S*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



El **Ejemplo 91** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **86C** y **58A.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,08 - 1,19 (m, 3 H) 1,37 - 1,47 (m, 3 H) 2,11 (dd, *J* = 13 45, 6,60 Hz, 1 H) 2,36 - 2,60 (m, 1 H) 2,92 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 3,16 - 3,27 (m, 1 H) 3,56 - 3,66 (m, 3 H) 3,73 - 3,85 (m, 1 H) 3,84 - 3,92 (m, 6 H) 4,35 (t, *J* = 9,05 Hz, 1 H) 5,83 (s, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 6,74 - 6,82 (m, 1 H) 6,86 - 7,01 (m, 3 H) 7,10 (dd, *J* = 9,17, 2,32 Hz, 1 H) 7,38 (t, *J* = 7,34 Hz, 1 H) 7,45 - 7,57 (m, 1 H) 7,65 - 7,77 (m, 2 H) 7,88 - 7,95 (m, 1 H) 8,02 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 665 $(M + H)^+$.

Ejemplo 92: Diastereómero del Ejemplo 91

Sal del ácido trifluoroacético de (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

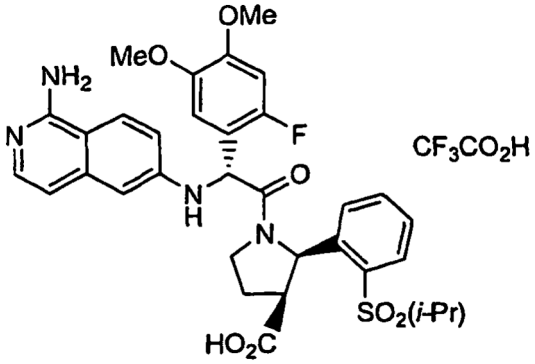


El **Ejemplo 92** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 91** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,13 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,37 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 2,17 - 2,42 (m, 2 H) 2,87 - 3,03 (m, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,68 - 3,85 (m, 5 H)

3,84 - 3,92 (m, 3 H) 4,02 - 4,20 (m, 1 H) 5,72 (s, 1 H) 6,03 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,61 - 6,84 (m, 3 H) 6,97 (d, *J* = 11,25 Hz, 1H) 7,04 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,15 (dd, *J* = 9,17, 2,32 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,41 -7,58 (m, 2 H) 7,93 (dd, *J* = 7,83, 1,47 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 665 $(M + H)^+$.

Ejemplo 93

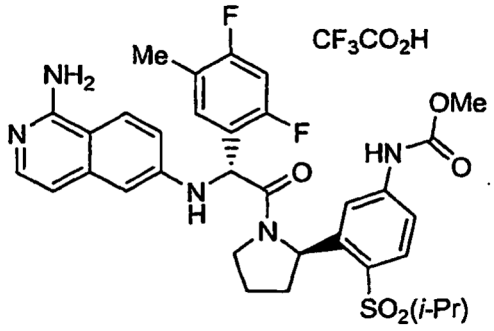
Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



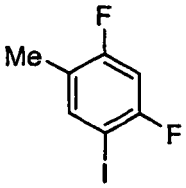
El **Ejemplo 93** se preparó por hidrólisis del éster metílico del **Ejemplo 92** en un procedimiento similar al usado en el **Ejemplo 12**. RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,13 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,37 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 2,15 - 2,45 (m, 2 H) 2,92 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,69 - 3,85 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,99 - 4,20 (m, 1 H) 5,69 (s, 1 H) 6,08 (s, 1 H) 6,69 - 6,84 (m, 3 H) 6,97 (d, *J* = 11,25 Hz, 1 H) 7,05 (d, *J* = 6,85 Hz, 1 H) 7,14 (dd, *J* = 9,17,2,32 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,42 - 7,58 (m, 2 H) 7,94 (dd, *J* = 7,58, 1,47 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H). CL-EM: 651 $(M + H)^+$,

Ejemplo 94

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2,4-difluoro-5-metilfenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

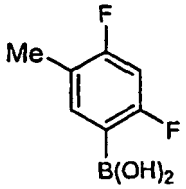


94A: 1,5-Difluoro-2-yodo-4-metilbenceno



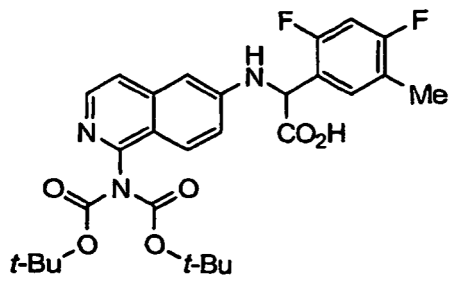
A una solución de 2,4-difluoro-1-metilbenceno (6 g, 47 mmol) en ácido trifluoroacético (15 ml) se le añadió *N*-yodo-succinimida (12,1 g). La mezcla se agitó a ta durante una noche antes de verterse en hielo y se extrajo con hexanos. La fase orgánica se separó y se lavó con $Na_2S_2O_3$ saturado, $NaHCO_3$ y salmuera y después se secó sobre $MgSO_4$. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando **94A** (10,7 g, rendimiento del 90%) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,15 - 2,30 (m, 3 H) 6,73 - 6,85 (m, 1 H) 7,55 (t, *J* = 7,69 Hz, 3 H).

94B: Ácido 2,4-difluoro-5-metilfenilborónico



A **94A** (2,8 g, 11 mmol) en THF (50 ml) se le añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 8,9 ml) a -78ºC. Después de 10 min de agitación, se introdujo borato de trimetilo (2,5 ml). La mezcla se agitó de -78ºC a ta durante una noche. La reacción se interrumpió con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó con $Na_2S_2O_3$ saturado y salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. La evaporación del disolvente dio el producto **94B** (1,66 g, rendimiento del 88%) en forma de un sólido de color blanco RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 6,82 (t, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,26 (t, *J* = 7,69 Hz, 1 H).

94C: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2,4-di-fluoro-5-metilfenil)acético



Una mezcla de 94C (62 mg, 0,36 mmol), **1B** (108 mg, 0,3 mmol) y ácido glioxílico

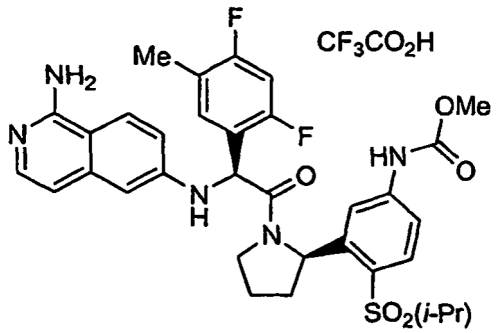
monohidrato (33 mg, 0,36 mmol) en acetonitrilo (0,7 ml) y DMF (0,07 ml) se calentó a 85ºC durante 30 min en un reactor de microondas. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH_2Cl_2:MeOH = 100:15), dando 66 mg (rendimiento del 41%) de 94C en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,27 (s, 18 H) 2,20 (s, 3 H) 5,50 (s, 1 H) 6,71 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,98 (t, *J* = 9,67 Hz, 1 H) 7,28 (dd, *J* = 9,23, 2,20 Hz, 1 H) 7,41 (t, *J* = 8,35 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,05 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H). CL-EM: 544 $(M + H)^+$.

94D: Ejemplo 94

El **Ejemplo 94** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **94C** y **44A.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,18 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,42 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,57 - 1,76 (m, 1 H) 1,92 - 2,12 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 2,40 - 2,63 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,90 - 4,12 (m, 2 H) 5,67 (t, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 6,71 - 6,99 (m, 3 H) 7,06 - 7,38 (m, 5 H) 7,75 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 7,95 - 8,11 (m, 1 H) 9,49 (s, 1 H). CL-EM: 652 $(M + H)^+$.

Ejemplo 95: Diastereómero del Ejemplo 94

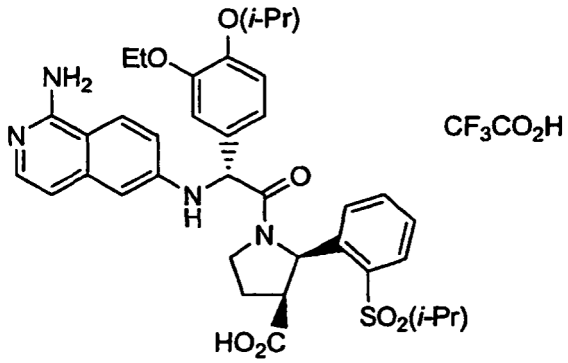
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2,4-difluoro-5-metilfenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 95** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 94** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,06 - 1,19 (m, 3 H) 1,34 - 1,46 (m, 3 H) 1,68 - 1,83 (m, *J* = 17,12 Hz, 1 H) 1,86 - 2,01 (m, *J* = 13,69, 13,69 Hz, 1 H) 2,02 - 2,18 (m, 1 H) 2,26 (s, 3 H) 2,29 - 2,47 (m, *J* = 12,23 Hz, 1 H) 3,33 - 3,41 (m, 1 H) 3,64 - 3,78 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,96 - 4,17 (m, 1 H) 5,65 (dd, *J* = 8,31, 3,42 Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 6,73 - 6,91 (m, 2 H) 6,92 - 7,06 (m, 1 H) 7,17 - 7,46 (m, 4 H) 7,79 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H). CL-EM: 652 $(M + H)^+$.

Ejemplo 96

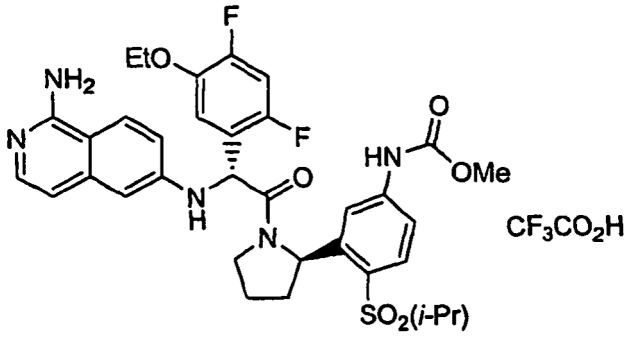
Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluoro-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



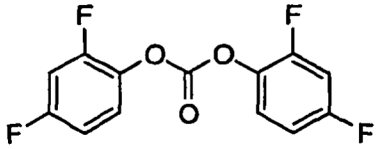
El **Ejemplo 96** se preparó por hidrólisis del éster metílico del **Ejemplo 59** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,06 - 1,20 (m, 3 H) 1,23 - 1,43 (m, 12 H) 2,19 - 2,47 (m, 2 H) 2,92 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 3,65 - 3,83 (m, 1 H) 3,80 - 4,07 (m, 3 H) 4,06 - 4,22 (m, 1 H) 4,50 - 4,70 (m, 1 H) 5,40 (s, 1 H) 6,08 (s, 1 H) 6,62 - 6,81 (m, 2 H) 6,95 - 7,21 (m, 5 H) 7,32 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,38 - 7,48 (m, 1 H) 7,47 - 7,59 (m, 1 H) 7,93 (dd, *J* = 7,83, 1,22 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 693 $(M + H)^+$.

Ejemplo 97

Sal del ácido trifluoroacético 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2,4-difluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

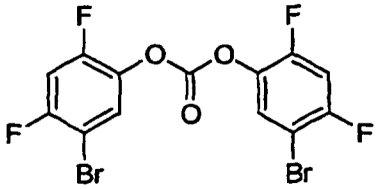


97A: Carbonato de bis(2,4-difluorofenilo)



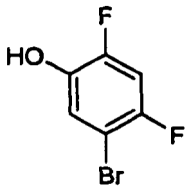
A una solución de 2,4-difluorofenol (3,3 g, 25,4 mmol) en tolueno (7,0 ml) se le añadieron piridina (4,5 ml) y fosgeno (1,9 M en tolueno, 6,7 ml) a 0ºC. La mezcla se agitó durante una noche a ta antes de que se inactivara con agua y se extrajera con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron, dando el producto **97A** en forma de un sólido de color blanco (3,4 g, rendimiento del 94%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,89 - 6,95 (m, 2 H) 6,95 - 7,02 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H).

97B: Carbonato de bis(5-bromo-2,4-difluorofenilo)



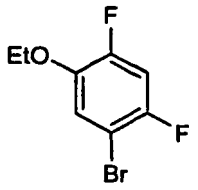
A **97A** (4,4 g, 15,38 mmol) en H_2SO_4 conc. (75 ml) se le añadió bromo (2,3 ml) a ta. La mezcla se calentó a 50ºC y se burbujeó cloro a su través durante 2 h antes de enfriarse a ta y verterse en hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró, dando **97B** en forma de un sólido de color blanquecino (6,6 g, rendimiento del 81%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,09 (dd, *J* = 9,67, 7,91 Hz, 2 H) 7,55 - 7,60 (m, 2 H).

97C: 5-Bromo-2,4-difluorofenol



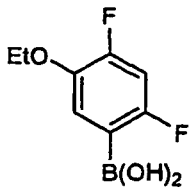
A una suspensión de **97B** (6,6 g, 15 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió NaOH (1,2 g en forma de una solución acosa al 50%) a 0ºC. Después de que el análisis por TLC (EtOAc al 10%/Hexano) indicara que la reacción se había completado (1,0 h), la mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con HCl 1 N, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró, dando 97C en forma de un aceite incoloro (6,3 g, rendimiento del 100%). RMN ^{1}H(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,94 (dd, *J* = 10,11, 7,91 Hz, 1 H) 7,20 (dd, *J* = 8,79, 6,59 Hz, 1 H).

97D: 1-Bromo-5-etoxi-2,4-difluorobenceno



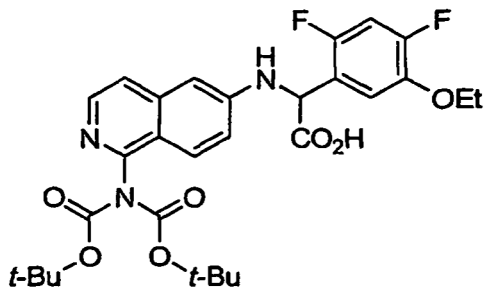
A **97C** (2,0 g, 10 mmol) en acetona (30 ml) se le añadieron K_2CO_3 (4,1 g) y yodoetano (2,4 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Después de que el análisis por TLC (EtOAc al 10%/Hexano) indicara que la reacción se había completado, la mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró, dando **97D** en forma de un aceite incoloro (1,7 g, rendimiento del 72%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,44 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 4,07 (c, *J* = 7,03 Hz, 2 H) 6,94 (dd, *J* = 10,77, 8,13 Hz, 1 H) 7,11 (dd, *J* = 8,35,6,59 Hz, 1 H).

97E: Ácido 5-etoxi-2,4-difluorofenilborónico



A **97D** (670 mg, 2,83 mmol) en THF (10 ml) se le añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 2,3 ml) a -78ºC. Después de agitar durante 15 min, se introdujo borato de trimetilo (0,634 ml). La mezcla se agitó de -78ºC a ta durante 5 h antes de inactivarse con HCl 1 N. Se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con $Na_2S_2O_3$ saturado y salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, dando 97E (400 mg, rendimiento del 70%) en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,38 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 3,91 - 4,25 (m, 2 H) 6,72 - 6,98 (m, 1 H) 6,97 - 7,17 (m, 1 H).

97F: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2,4-di-fluoro-5-etoxifenil)acético



Una mezcla de **97E** (51 mg, 0,15 mmol), **1B** (54 mg, 0,15 mmol) y ácido glioxílico

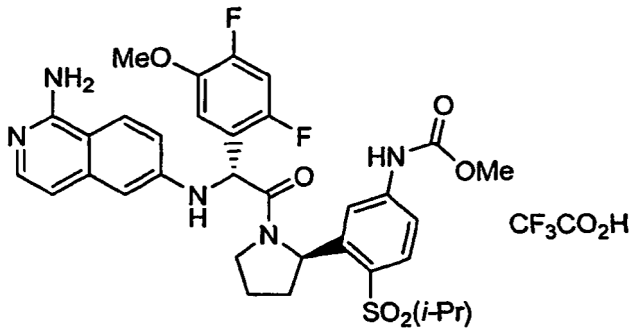
monohidrato (17 mg, 0,18 mmol) en acetonitrilo (0,7 ml) y DMF (0,07 ml) se calentó a 85ºC durante 30 min en un reactor de microondas. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH_2Cl_2:MeOH = 100:15), dando 37 mg (rendimiento del 43%) de **97F** en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,27 (s, 18 H) 1,32 (t, *J* = 6,81 Hz, 3 H) 3,96 - 4,09 (m, 2 H) 5,52 (s, 1 H) 6,73 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,02 - 7,10 (m, 1 H) 7,21 (dd, *J* = 9,23,7,03 Hz, 1 H) 7,29 (dd, *J* = 9,01, 2,42 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J* = 6,59 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,05 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H), CL-EM: 574 $(M + H)^+$.

97G: Ejemplo 97

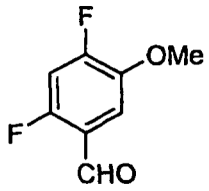
El **Ejemplo 97** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **97F** y **44A.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,16 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,25 (t, *J* = 6,97 Hz, 3 H) 1,40 (t, *J* = 6,97 Hz, 3 H) 1,71 (dd, *J* = 12,72, 6,11 Hz, 1 H) 2,09 (dd, *J* = 16,26, 6,97 Hz, 2 H) 2,41 - 2,61 (m, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 3,51 - 3,66 (m, 2 H) 3,67 - 3,84 (m, 4 H) 3,89 - 4,02 (m, 1 H) 4,06 - 4,25 (m, *J* = 9,05 Hz, 1 H) 5,68 (dd, *J* = 7,83,5,38 Hz, 1 H) 5,80 (s, 1 H) 6,69 (dd, *J* = 9,05, 6,85 Hz, 1 H) 6,78 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,90 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,06 - 7,19 (m, 3 H) 7,27 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,54 (s, 1 H). CL-EM: 682 $(M + H)^+$.

Ejemplo 98

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2,4-difluoro-5-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

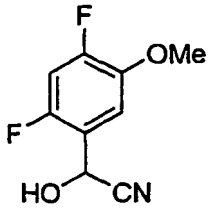


98A: 2,4-Difluoro-5-metoxibenzaldehído



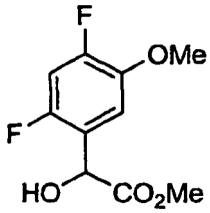
A 2,4-difluoro-1-metoxibenceno (1,14 g, 7,9 mmol) a 0ºC se le añadieron tetracloruro de titanio (1,73 ml, 15,8 mmol) y dicloro(metoxi)metano (1,40 ml, 15,8 mmol). La mezcla se agitó a 0ºC durante 10 min. En este punto, la agitación se volvió difícil. Se añadió CH_2Cl_2 (1,5 ml) y la mezcla se dejó calentar a ta durante una noche. Después de la dilución con CH_2Cl_2 (50 ml), la mezcla se vertió en hielo picado. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la retirada del disolvente, el producto **98A** precipitó de los hexanos en forma de un sólido de color blanco (900 mg, rendimiento del 80%). RMN ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -128,47 (s, 1 F) -118,08 (s, 1 F).

98B: 2-(2,4-Difluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxiacetonitrilo



A **98A** (506 mg, 2,94 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió una solución de KCN (574 mg, 8,82 mmol) y $NaHSO_3$ (917 mg, 8,82 mmol) disuelta en H_2O (10 ml). La reacción se agitó a ta durante 48 h. Se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron, dando **98B** en forma de un aceite. Se usó para la siguiente etapa sin purificación.

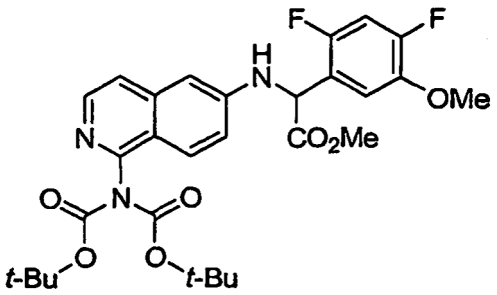
98C: 2-(2,4-Difluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxiacetato de metilo



A **98B** (427 mg, 2,1 mmol) en éter dietílico anhidro (10 ml) a 0ºC se le añadieron MeOH (0,87 ml, 10 equiv.) y HCl 4,0 N en dioxano (4,2 ml, 16,8 mmol). La mezcla se agitó a 4ºC durante 24 h. El disolvente se retiró, dando sal HCl 2-(2,4-difluoro-5-metoxifenil)-2-hidroxiacetimidato de metilo. A esta sal en CH_2Cl_2 (8,0 ml) se le añadió H_2O (8,0 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min y después se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Los extractos

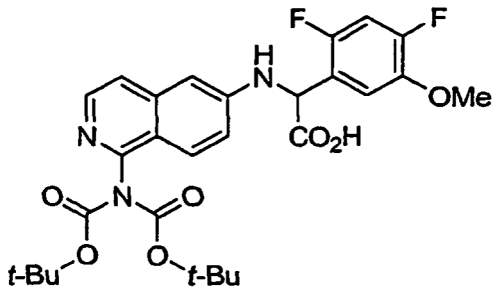
orgánicos combinados se secaron y se concentraron, dando el producto **98C** (493 mg, rendimiento del 99%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,41 (d, *J* = 4,83 Hz, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 5,32 (d, *J* = 4,83 Hz, 1 H) 6,78 - 6,84 (m, 1 H) 6,90 (dd, *J* = 9,01, 6,81 Hz, 1 H).

98D: Éster 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2,4-difluoro-5-metoxifenil)acético de metilo



A **98C** (188 mg, 0,81 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) a 0ºC se le añadieron anhídrido trifluorometanosulfónico (0,15 ml, 0,9 mmol) y 2,6-lutidina (0,14 ml, 1,2 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min antes de que se añadiera **1B** (203 mg, 0,57 mmol). La reacción se dejó en agitación de 0ºC a ta durante 3,0 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 0,5 N (3 x 20 ml). El extracto orgánico se secó y se concentró. Una purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo/ hexanos = **1**/**2**) dio el producto **98D** (134 mg, rendimiento del 40%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,26 (s, 18 H) 3,75 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 5,64 (s, 1 H) 6,76 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,01 - 7,08 (m, 1 H) 7,23 (dd, *J* = 9,23, 7,03 Hz, 1 H) 7,30 (dd, *J* = 9,23, 2,20 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 6,15 Hz, 1 H). RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl3) δ ppm -131,50 (s, 1 F) -126,14 (s, 1 F).

98E: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2,4-di-fluoro-5-metoxifenil)acético



Se hidrolizó **98D** (175 mg, 0,3 mmol) con NaOH (1,0 N, 0,44 ml, 0,44 mmol) en THF (1,0 ml) y MeOH (2,0 ml) a ta durante 3,0 h. Después de la acidificación con $KHSO_4$ al 5%, se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). El extracto orgánico se secó y se concentró, dando un

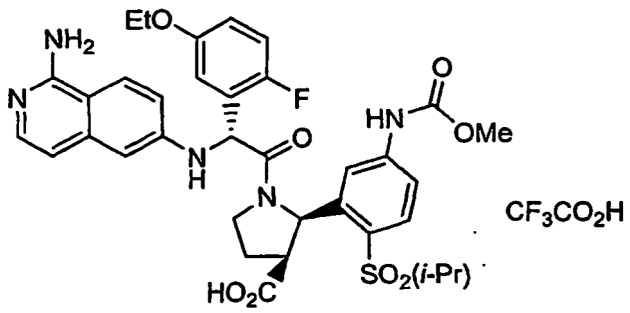
producto sólido **98E.** CL-EM: 560 $(M + H)^+$.

98F: Ejemplo 98

El Ejemplo 98 se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **98E** y **44A.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,18 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H) 1,42 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H) 1,72 (dd, *J* = 13,08, 5,75 Hz, 1 H) 1,93 - 2,23 (m, 2 H) 2,45 - 2,61 (m, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 3,55 - 3,63 (m, 1 H) 3,67 - 3,76 (m, 3 H) 3,86 - 4,05 (m, 1 H) 4,08 - 4,26 (m, 1 H) 5,69 (dd, *J* = 7,95, 5,50 Hz, 1 H) 5,82 (s, 1 H) 6,72 (dd, *J* = 9,05, 6,85 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,91 (d, *J* = 6,85 Hz, 1 H) 7,08 - 7,20 (m, 3 H) 7,24 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,75 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,53 (s, 1 H). CL-EM: 668 $(M + H)^+$.

Ejemplo 99

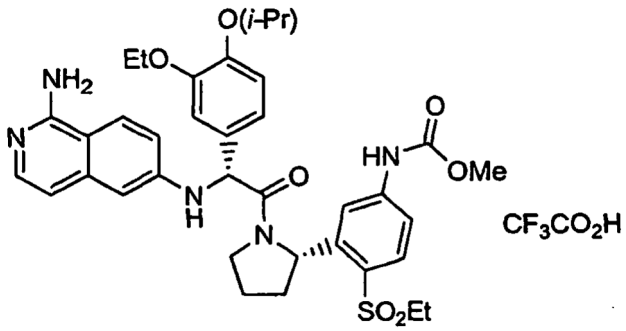
Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)-pirrolidin-3-carboxílico



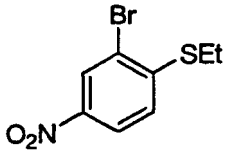
El **Ejemplo 99** se preparó por hidrólisis del éster metílico del **Ejemplo 61** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,10 - 1,19 (m, 3 H) 1,20 - 1,31 (m, 3 H) 1,31 - 1,43 (m, 3 H) 2,23 - 2,38 (m, 1 H) 2,37 - 2,55 (m, 1 H) 2,92 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H) 3,59 - 3,92 (m, 7 H) 4,04 - 4,25 (m, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 5,71 (s, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 6,67 (dd, *J* = 5,75, 3,06 Hz, 1 H) 6,73 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,86 - 7,01 (m, 1 H) 7,05 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,09 - 7,23 (m, 2 H) 7,24 - 7,38 (m, 3 H) 7,79 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 8,00 - 8,14 (m, 1 H) 9,51 (s, 1 H). CL-EM: 708 $(M + H)^+$.

Ejemplo 100

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

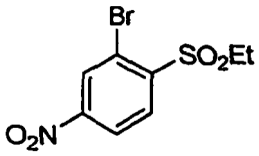


100A: (2-Bromo-4-nitrofenil)(etil)sulfano



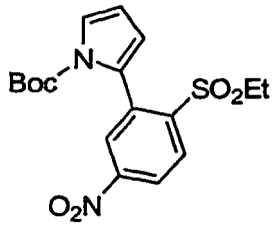
A 3-bromo-4-fluoronitrobenceno (7,05 g, 32,0 mmol) y etanotiol (2,6 ml, 35,2 mmol) en DMF (20 ml) se les añadió carbonato potásico (4,87 g, 35,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró sobre celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó con agua (3 x) y después se secó sobre sulfato sódico. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando **100A** (8,09 g, rendimiento del 96%) en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,41 (t, *J* = 7,34 Hz, 3 H) 3,11 (c, *J* = 7,42 Hz, 2 H) 7,45 (d, *J* = 9,05 Hz, 8 H) 8,17 (dd, *J* = 8,80, 2,45 Hz, 7 H) 8,37 (d, *J* = 1,45 Hz, 7 H).

100B: (2-Bromo-1-(etilsulfonil)-4-nitrobenceno



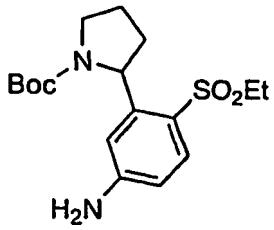
A **100A** (6,4 g, 24 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió oxone (45 g, 73 mmol) en agua (90 ml). Después de agitar a ta durante una noche, la reacción se interrumpió con $NaHSO_3$ al 5% y después se neutralizó con NaOH 1 M. El disolvente orgánico se evaporó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando 6,0 g de producto **100B** (rendimiento del 83%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,26 (t, *J* = 7,46 Hz, 3 H) 3,49 (c, *J* = 7,58 Hz, 2 H) 8,34 (d, *J* = 1,22 Hz, 2 H) 8,48 - 8,70 (m, 1 H).

100C: 2-(2-(Etilsulfonil)-5-nitrofenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo



A **100B** (3,48 g, 11,8 mmol), 3A (3,0 g, 14,2 mmol) y carbonato sódico (23,7 ml, 2 M, 47,4 mmol) en 1,2 dimetoxietano (100 ml, lavado abundantemente y desgasificado (3 x) con nitrógeno) se les añadió $Pd(PPh_3)_4$ (2,74 g, 2,37 mmol). La reacción se calentó a 97ºC durante 3 h. El catalizador se filtró sobre celite y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, dando 4,11 g de producto **100C** (rendimiento del 91%). RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,09 (t, J = 7,46 Hz, 3 H) 1,25 (s, 9 H) 2,87 - 3,04 (m, 2 H) 6,24 - 6,44 (m, 2 H) 7,46 (dd, J = 3,30, 1,83 Hz, 1 H) 8,24 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,31 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 8,45 (dd, J = 8,80, 2,45 Hz, 1 H).

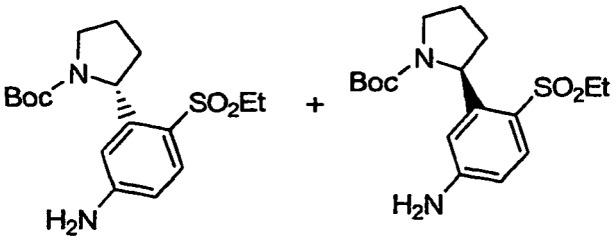
100D: 2-(5-Amino-2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A óxido de platino (1,0 g) se le añadieron **100C** en etanol (70 ml) y cloruro de hidrógeno (0,6 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (275,79 kPa (40 psi)). Después de 3 h, se completó la mitad de la reacción, el catalizador se filtró y el disolvente se retiró. Se añadió óxido de platino recién preparado (1,0 g) y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (275,79 kPa (40 psi)) durante 2 h. El catalizador se filtró sobre celite y se lavó con etanol. El filtrado se neutralizó con dietilamina. El disolvente se evaporó y el residuo en bruto se disolvió de nuevo en diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró y el producto en bruto se secó al vacío, dando un sólido de color blanco 100D (2,0 g).

100E: (R)-2-(5-amino-2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y

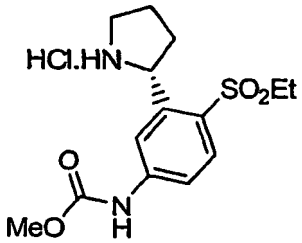
100F: (S)-2-(5-amino-2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



100E **100F**

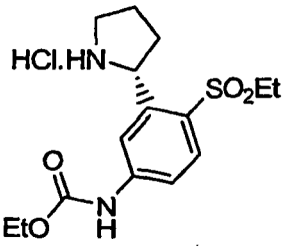
Los enantiómeros de **100D** se separaron usando una HPLC preparativa equipada con una columna Chiralpak®AD (5 cm x 50 cm, 20 μ). La separación se realizó usando un procedimiento isocrático de isopropanol al 20%/heptano con dietilamina al 0,1% durante 100 min con un caudal de 50 ml/min. El primer pico en eluir es el enantiómero **100E.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) (ppm 1,17 - 1,32 (m, 9 H) 1,38 - 1,50 (m, 3 H) 1,67 - 2,05 (m, 3 H) 2,32 - 2,56 (m, 1 H) 3,07 - 3,24 (m, 1 H) 3,30 - 3,36 (m, 1 H) 3,51 - 3,79 (m, 2 H) 5,25 - 5,42 (m, *J* = 8,68,4,03 Hz, 1 H) 6,46 - 6,67 (m, 2 H) 7,48 - 7,67 (m, *J* = 7,34 Hz, 1 H). El segundo pico corresponde al isómero 100F: RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 0,97 - 1,50 (m, 12 H) 1,49 - 1,99 (m, 2 H) 2,19 - 2,45 (m, 1 H) 2,92 - 3,35 (m, 3 H) 3,39 - 3,62 (m, 2 H) 5,21 (d, *J* = 30,08 Hz, 1 H) 6,06 (d, *J* = 12,47 Hz, 1 H) 6,49 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,33 - 7,57 (m, 1 H).

100G: Clorhidrato de (*R*)-(4-(etilsulfonil)-3-(pirrolidin-2-il)fenilcarbamato de metilo



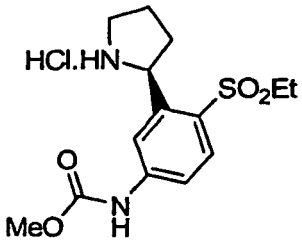
A **100E** (0,28 g, 0,78 mmol) en piridina (2 ml) a 0ºC se le añadió cloroformiato de metilo (0,12 ml, 1,55 mmol). Después de agitar durante 2 h a ta, la reacción se acidificó con HCl 1 M a pH 3-4. El producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto residuo en bruto se disolvió de nuevo en acetato de etilo (1,5 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno (2 ml, 4 M en dioxano). La reacción se agitó durante 3 h a ta. El disolvente se retiró y se puso en el liofilizador, dando 0,19 g de **100G** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,22 - 1,34 (m, 3 H) 2,12 - 2,63 (m, 4 H) 3,33 - 3,55 (m, 4 H) 3,73 - 3,85 (m, 3 H) 5,42 (t, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 7,64 (dd, *J* = 8,68, 2,08 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,10 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H).

100H: Clorhidrato de (*R*)-(4-(etilsulfonil)-3-(pirrolidin-2-il)fenilcarbamato de etilo



A **100E** (0,28 g, 0,78 mmol) en piridina (1 ml) a 0ºC se le añadió cloroformiato de etilo (27 µl, 0,28 mmol). Después de 2,0 h de agitación a ta, la reacción se acidificó con HCl 1 M a pH 3-4. El producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el residuo en bruto se disolvió de nuevo en acetato de etilo (1,0 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno (1,5 ml, 4 M en dioxano). La reacción se agitó durante 2 h a ta. El disolvente se retiró y se puso en el liofilizador, dando 0,05 g de **100H** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,17 - 1,37 (m, 6 H) 2,10-2,68 (m, 4 H) 3,34 - 3,52 (m, 4 H) 4,12 - 4,36 (m, 2 H) 5,41 (t, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 7,63 (dd, *J* = 8,80, 2,20 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H).

100I: Clorhidrato de (*S*)-(4-(etilsulfonil)-3-(pirrolidin-2-il)fenilcarbamato de metilo



A **100F** (0,1 g, 0,28 mmol) en piridina (1,5 ml) a 0ºC se le añadió cloroformiato de metilo (59 µl, 0,56 mmol). Después de agitar durante 2 h a ta, la reacción se acidificó con HCl 1 M a pH 3-4. El producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió de nuevo en acetato de etilo (1,5 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno (2 ml, 4 M en dioxano). La reacción se agitó durante 1,5 h a ta. El disolvente se retiró y se puso en el liofilizador, dando 0,09 g de **100I** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,27 (t, *J* = 7,34 Hz, 3 H) 2,11 - 2,66 (m, 4 H) 3,38 - 3,52 (m, 4 H) 3,80 (s, 3 H) 5,42 (t, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J* = 8,68, 2,08 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,09 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H).

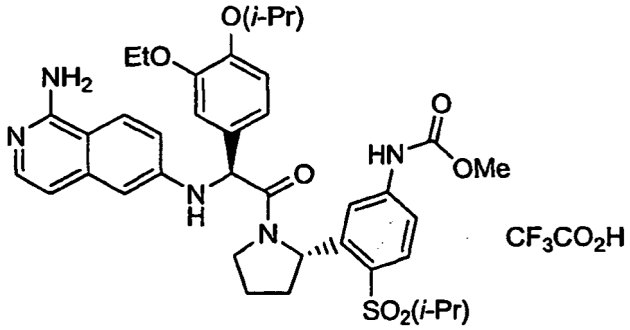
100J: Ejemplo 100

El **Ejemplo 100** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **100I.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una

columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 μ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,15 - 1,47 (m, 12 H) 1,63 - 1,79 (m, 1 H) 1,96 - 2,22 (m, 2 H) 2,41 - 2,59 (m, 1 H) 3,36 - 3,49 (m, 1 H) 3,51 - 3,66 (m, 1 H) 3,67 - 3,78 (m, 4 H) 3,78 - 3,98 (m, 2 H) 4,06 - 4,23 (m, 1 H) 4,45 - 4,62 (m, 1 H) 5,46 (s, 1 H) 5,71 (dd, *J* = 8,07, 5,14 Hz, 1 H) 6,72 - 6,79 (m, 1 H) 6,82 - 6,97 (m, 3 H) 6,97 - 7,06 (m, 1 H) 7,06 - 7,17 (m, 1 H) 7,15 - 7,27 (m, 2 H) 7,30 (t, *J* = 6,48 Hz, 1 H) 7,78 (t, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,37 (s, 1 H). CL-EM: 690 $(M + H)^+$.

Ejemplo 101: Diastereómero del Ejemplo 100

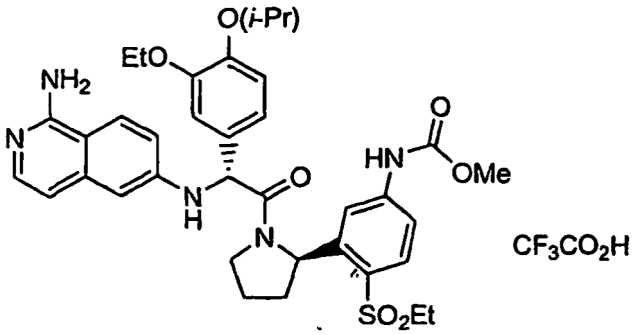
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*S*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 101** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 100** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,15 - 1,25 (m, 3 H) 1,25 - 1,34 (m, 6H) 1,34 - 1,44 (m, 3H) 1,64 - 1,95 (m, 2H) 2,11 - 2,41 (m, 2H) 3,35 - 3,64 (m, 2 H) 3,76 - 3,94 (m, 4 H) 4,07 (c, *J* = 7,09 Hz, 2 H) 4,12 - 4,24 (m, 1 H) 4,45 - 4,62 (m, 1 H) 5,51 (s, 1 H) 5,67 (dd, *J* = 8,44, 3,79 Hz, 1 H) 6,46 - 6,65 (m, 1 H) 6,79 - 6,86 (m, 1 H) 6,96 - 7,15 (m, 4 H) 7,20 - 7,43 (m, 2 H) 7,73 - 7,87 (m, 2 H) 7,90 - 8,05 (m, 1 H). CL-EM: 690 $(M + H)^+$.

Ejemplo 102

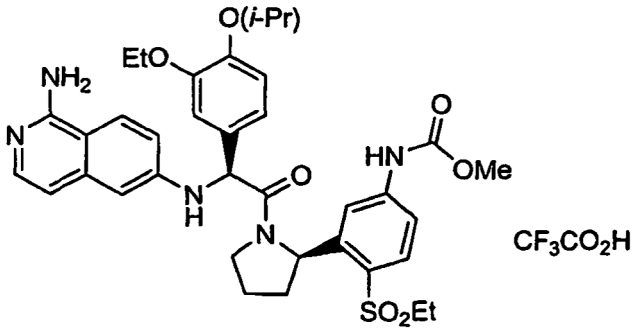
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 102** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **1C** y **100G.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,07 - 1,37 (m, 12 H) 1,54 - 1,74 (m, 1 H) 1,87 - 2,14 (m, 2 H) 2,31 - 2,51 (m, 1 H) 3,27 - 3,56 (m, 2 H) 3,56 - 3,70 (m, 4 H) 3,69 - 3,88 (m, 2 H) 4,01 - 4,13 (m, I H) 4,37 - 4,54 (m, 1 H) 5,38 (s, 1 H) 5,62 (dd, *J* = 8,19, 5,01 Hz, 1 H) 6,67 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,73 - 6,79 (m, 1 H) 6,83 (dd, *J* = 12,35, 7,70 Hz, 2 H) 6,87 - 6,96 (m, 1 H) 6,97 -7,06 (m, 1 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H) 7,12 - 7,18 (m, 1 H) 7,18 - 7,27 (m, 1 H) 7,60 - 7,76 (m, 1 H) 7,94 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,29 (s, 1 H). CL-EM: 690 $(M + H)^+$.

Ejemplo 103: Diastereómero del Ejemplo 102

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

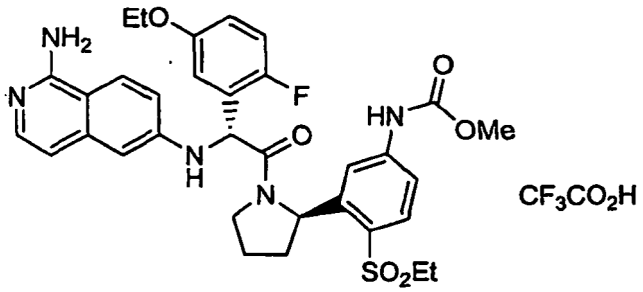


El **Ejemplo 103** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 102** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,17 - 1,44 (m, 12 H) 1,69 - 1,94 (m, 2 H) 2,08 - 2,24 (m, 1 H) 2,32 (d, *J* = 6,85 Hz, 1 H) 3,36 - 3,62 (m, 3 H) 3,67 - 3,84 (m, 3 H) 3,83 - 3,93 (m, 1 H) 4,00 - 4,23 (m, 2 H) 4,49 - 4,62 (m, 1 H) 5,45 - 5,55 (m, 1 H) 5,67 (dd, *J* = 8,56, 4,16 Hz, 1 H) 6,50 (s, 1 H) 6,59 - 6,68 (m, 1 H) 6,77 - 6,94 (m, 1 H) 6,96 - 7,15 (m, 3 H)

7,21 - 7,44 (m, 2 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 7,83 - 7,90 (m, 1 H) 7,93 - 8,05 (m, 1 H). CL-EM: 690 $(M + H)^+$.

Ejemplo 104

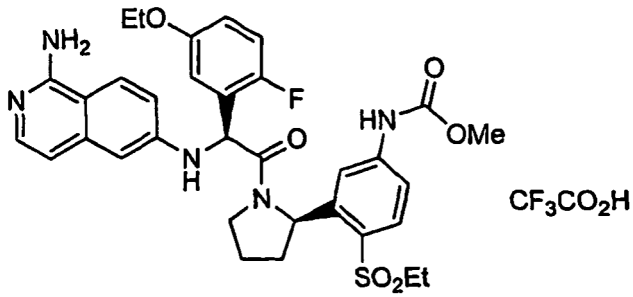
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 104** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **30A** y **100G.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,13 - 1,35 (m, 6 H) 1,58 - 1,84 (m, 1 H) 1,94 - 2,20 (m, 2 H) 2,40 - 2,58 (m, 1 H) 3,39 - 3,50 (m, 1 H) 3,54 - 3,71 (m, 3 H) 3,70 - 3,87 (m, 4 H) 4,07 - 4,23 (m, 1 H) 5,72 (dd, *J* = 8,19, 5,26 Hz, 1 H) 5,82 (s, 1 H) 6,57 (dd, *J* = 5,62, 3,18 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,83 - 6,95 (m, 2 H) 7,02 - 7,22 (m, 3 H) 7,24 - 7,38 (m, 2 H) 7,78 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H). CL-EM: 650 (M + H)$^+$.

Ejemplo 105: Diastereómero del Ejemplo 104

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

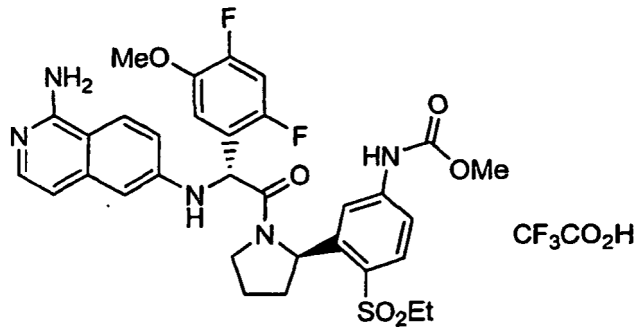


El **Ejemplo 105** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 104** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,12 - 1,41 (m, 6 H) 1,69 - 1,82

(m, 1 H) 1,85 - 2,04 (m, 1 H) 2,10 - 2,27 (m, 1 H) 2,31 - 2,44 (m, 1 H) 3,33 - 3,58 (m, 3 H) 3,64 - 3,75 (m, 1 H) 3,75 - 3,83 (m, 3 H) 3,91 - 4,04 (m, 2 H) 4,09 - 4,25 (m, 1 H) 5,58 -5,74 (m, 1 H) 5,77 - 5,89 (m, 1 H) 6,38 - 7,01 (m, 4 H) 7,04 - 7,21 (m, 2 H) 7,22 - 7,36 (m, 1 H) 7,41 (dd, *J* = 8,80, 2,20 Hz, 1 H) 7,71 - 7,86 (m, 2 H) 7,92 - 8,08 (m, 1 H) 9,71 (s, 1 H). CL-EM: 650 $(M + H)^+$.

Ejemplo 106

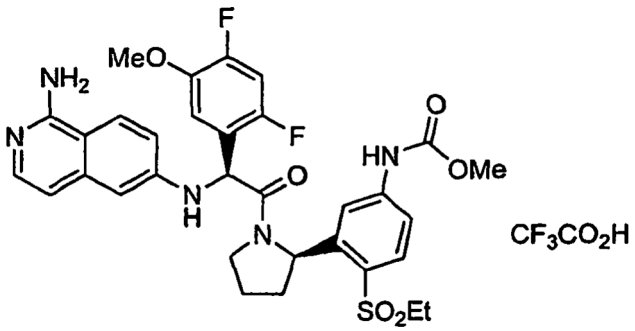
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2,4-difluoro-5-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 106** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **98E** y **100G.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,27 (t, *J* = 7,34 Hz, 3 H) 1,72 (dd, *J* = 12,96, 5,87 Hz, 1 H) 2,00 - 2,20 (m, 2 H) 2,46-2,58(m, 1 H) 3,39 - 3,51 (m, 1 H) 3,52 - 3,66 (m, 5 H) 3,71 (s, 3 H) 4,05 - 4,25 (m, 1 H) 5,71 (dd, *J* = 8,07, 5,62 Hz, 1 H) 5,82 (s, 1 H) 6,70 (dd, *J* = 9,29, 6,85 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,90 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,09 - 7,19 (m, 3 H) 7,25 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,54 (s, 1 H). CL-EM: 654 $(M + H)^+$.

Ejemplo 107: Diastereómero del Ejemplo 106

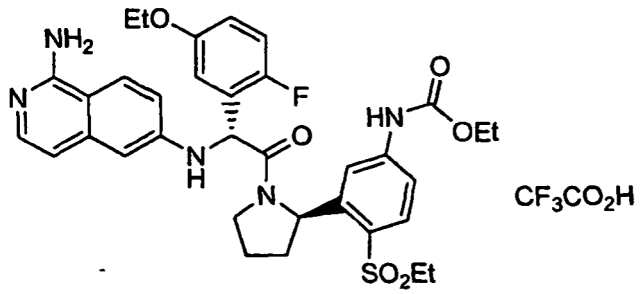
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2,4-difluoro-5-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 107** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 106** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,08 - 1,42 (m, 3 H) 1,76 (t, *J* = 18,46 Hz, 1 H) 1,84 - 2,28 (m, 2 H) 2,29 - 2,47 (m, 1 H) 3,36 -3,65 (m, 3 H) 3,65 - 3,91 (m, 6 H) 4,15 (d, *J* = 5,38 Hz, 1 H) 5,55 - 5,96 (m, 2 H) 6,39 - 7,00 (m, 3 H) 7,01 - 7,24 (m, 3 H) 7,24 - 7,45 (m, 2 H) 7,81 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H). CL-EM: 654 $(M + H)^+$.

Ejemplo 108

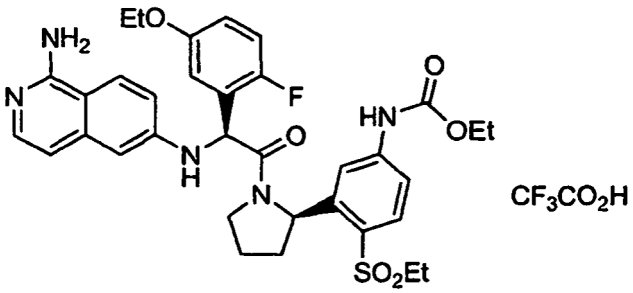
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de etilo



El **Ejemplo 108** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **30A** y **100H.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,72 (dd, *J* = 12,96, 5,62 Hz, 1 H) 1,92 - 2,29 (m, 2 H) 2,51 (dd, *J* = 12,96, 7,83 Hz, 1 H) 3,38 - 3,54 (m, 1 H) 3,54 - 3,70 (m, 3 H) 3,73 - 3,86 (m, 1 H) 4,15 (c, *J* = 7,09 Hz, 3 H) 5,71 (dd, *J* = 8,07, 5,38 Hz, 1 H) 5,82 (s, 1 H) 6,57 (dd, *J* = 5,62, 3,18 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,84 - 6,96 (m, 2 H) 7,02 - 7,21 (m, 3 H) 7,23 - 7,39 (m, 2 H) 7,77 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H) 9,33 (s, 1 H). CL-EM: 664 $(M + H)^+$.

Ejemplo 109: Diastereómero del Ejemplo 108

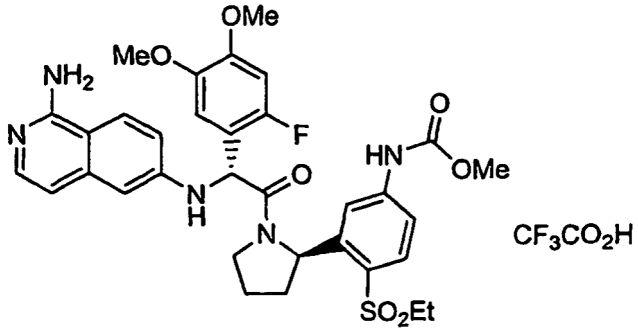
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de etilo



El **Ejemplo 109** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 108** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,16 - 1,44 (m, 9 H) 1,69 - 1,87 (m, 1 H) 1,84 - 2,07 (m, 1 H) 2,11 - 2,28 (m, 1 H) 2,29 - 2,47 (m, 1 H) 3,35 - 3,69 (m, 3 H) 3,79 - 4,36 (m, 5 H) 5,60 - 5,76 (m, 1 H) 5,78 - 5,89 (m, 1 H) 6,48 - 7,05 (m, 4 H) 7,07 -7,25 (m, 2 H) 7,23 - 7,46 (m, 2 H) 7,67 - 7,90 (m, 2 H) 7,96 - 8,11 (m, 1 H). CL-EM: 664 $(M + H)^+$.

Ejemplo 110

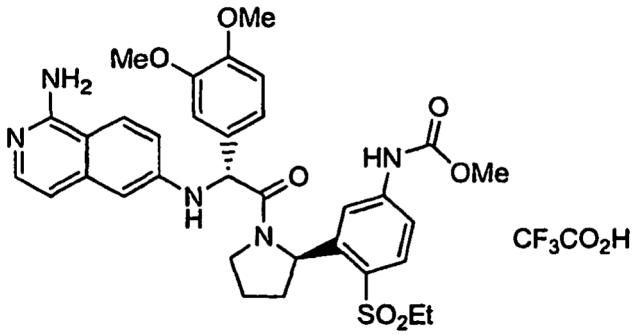
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 110** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **86C** y **100G.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,22 - 1,32 (m, 3 H) 1,72 (dd, *J* = 12,72, 5,87 Hz, 1 H) 1,99 - 2,19 (m, 2 H) 2,51 (dd, *J* = 13,08, 7,95 Hz, 1 H) 3,42 - 3,52 (m, 4 H) 3,56 - 3,67 (m, 2 H) 3,68 - 3,74 (m, 3 H) 3,81 - 3,87 (m, 3 H) 4,07 - 4,21 (m, 1 H) 5,66 -5,75 (m, 2 H) 6,53 (d, *J* = 6,85 Hz, 1 H) 6,66 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,74 (d, *J* = 6,36 Hz, 1 H) 6,88 (d, *J* = 11,49 Hz, 1 H) 6,97 (dd, *J* = 9,05, 2,45 Hz, 1 H) 7,13 - 7,25 (m, 2 H) 7,49 (d, *J* = 6,11 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J* = 16,87, 8,80 Hz, 2 H). CL-EM: 666 $(M + H)^+$.

Ejemplo 111

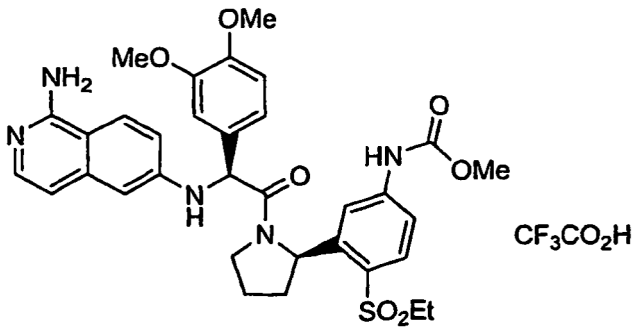
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)4-(etil-sulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 111** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **8A** y **100G.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,18 - 1,35 (m, 3 H) 1,63 - 1,79 (m, 1 H) 1,96 - 2,22 (m, 2 H) 2,37 - 2,59 (m, 1 H) 3,37 - 3,64 (m, 2 H) 3,63 - 3,77 (m, 7 H) 3,78 - 3,90 (m, 3 H) 4,18 (dd, *J* = 6,72, 3,55 Hz, 1 H) 5,48 (s, 1 H) 5,62 - 5,78 (m, 1 H) 6,77 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,84 - 6,95 (m, 3 H) 6,98 - 7,08 (m, 2 H) 7,12 (dd, *J* = 9,29, 2,45 Hz, 1 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,31 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,70 - 7,80 (m, 1 H) 8,03 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,34 (s, 1 H). CL-EM: 648 $(M + H)^+$.

Ejemplo 112: Diastereómero del Ejemplo 111

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etil-sulfonil)fenilcarbamato de metilo

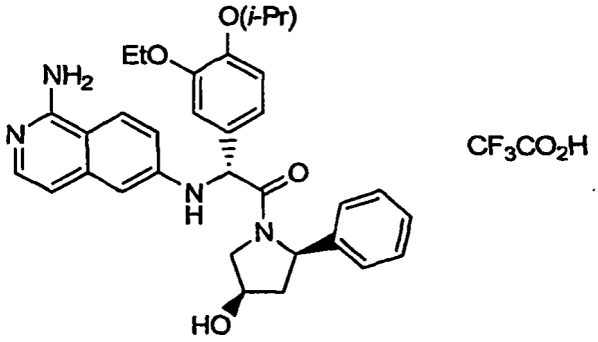


El **Ejemplo 112** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 111** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,17 - 1,37 (m, 3 H) 1,65 - 2,39 (m, 4 H) 3,36 - 3,61 (m, 2 H) 3,65 - 3,76 (m, 3 H) 3,77 - 3,91 (m, 7 H) 4,19 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H)

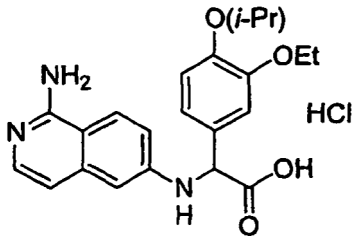
5,44 - 5,59 (m, 1 H) 5,59 - 5,81 (m, 1 H) 6,35 - 6,74 (m, 2 H) 6,77 - 6,97 (m, 2 H) 6,97 - 7,09 (m, 1 H) 7,06 - 7,19 (m, 2 H) 7,21 - 7,47 (m, 2 H) 7,73 - 7,90 (m, 1 H) 7,91 - 8,12 (m, 1 H). CL-EM: 648 (M + H)+.

Ejemplo 113

Sal del ácido trifluoroacético de (R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)-1-((2R,4R)-4-hidroxi-2-fenilpirrolidin-1-il)etanona

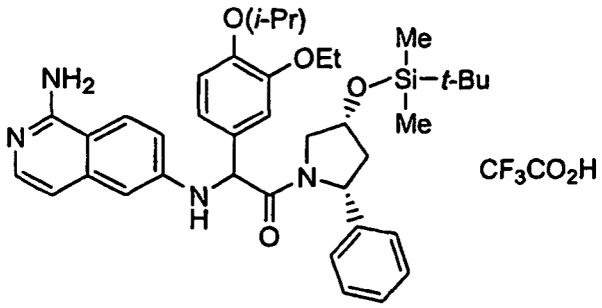


113A: Clorhidrato del ácido 2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acético



Se disolvió **1C** (1,04 g, 1,75 mmol) en acetato de etilo (26 ml) y se trató con una solución 4 N de HCl en 1,4-dioxano (26 ml, 105 mmol). Después de agitar a ta durante una noche, la reacción se concentró, se diluyó con éter dietílico y se filtró, proporcionando **113A** (747 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,22 (d, *J* = 7,03 Hz, 6 H), 1,30 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H), 4,00 (c, *J* = 7,03 Hz, 2 H), 4,37 - 4,53 (m, 2 H), 5,19 - 5,33 (m, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,81 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H), 6,90 - 7,04 (m, 2 H), 7,13 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 7,43 (dd, *J* = 7,03, 5,71 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 8,20 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H), 8,50 (s, 2 H), 12,52 (d, *J* = 5,27 Hz, 1 H). CL-EM: 396,30 $(M+H)^+$.

113B: Sal del ácido trifluoroacético de 2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-1-((2*R*,4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-fenilpirrolidin-1-il) 2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)etanona



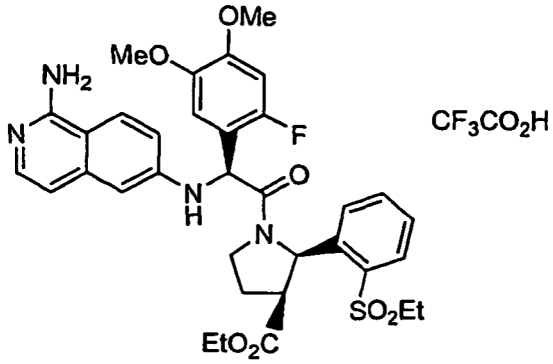
Una mezcla de **113A** (40 mg, 0,090 mmol), (2R,4R)-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-fenilpirrolidina (Synlett. 2001, 1808 - 1810, 60 mg, 0,185 mmol), EDCI (40 mg, 0,2 mmol), HOAT (30 mg, 0,2 mmol) y Et_3N (0,03 ml, 0,18 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 40ºC durante 5 h y después a ta durante una noche. La fase orgánica se concentró y se purificó por HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O/TFA), proporcionando **113B** (30 mg, 50%). CL-EM 655 $(M + H)^+$.

113C: Ejemplo 113

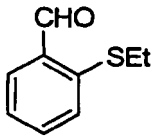
Se trató **113B** (30 mg, 0,045 mmol) en THF (1,0 ml) con TBAF (1,0 M en THF, 0,1 ml, 0,1 mmol) durante 1,0 h. El **Ejemplo 113** se purificó por HPLC equipado con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,24 (d, *J* = 7,18 Hz, 6 H) 1,34 (t, *J* = 7,18 Hz, 3 H) 1,68 - 1,84 (m, 1 H) 2,34 - 2,51 (m, 1 H) 3,70 (dd, *J* = 10,55, 5,71 Hz, 1 H) 3,86 (dd, *J* = 10,77, 4,17 Hz, 1 H) 4,03 (c, *J* = 7,03 Hz, 1 H) 4,19 - 4,28 (m, 1 H) 4,45 - 4,58 (m, 1 H) 4,97 (dd, *J* = 9,01, 5,05 Hz, 1 H) 5,38 (s, 1 H) 6,72 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,82 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H) 6,87 - 7,17 (m, 5 H) 7,16 - 7,37 (m, 4 H) 7,73 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H). CL-EM: 527 $(M + H)^+$.

Ejemplo 114

Sal del ácido trifluoroacético de (2*R*,3*S*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo

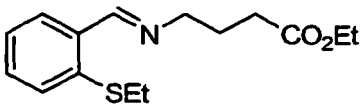


114A: 2-(Etiltio)benzaldehído



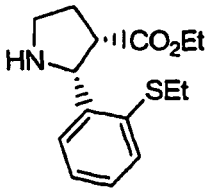
Se preparó **114A** (10,4 g, rendimiento del 78%) a partir de 2-fluorobezaldehído (10 g, 81 mmol) y tioetano (5,5 g, 89 mmol) usando un procedimiento similar al usado en la preparación de **11A.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,23 -1,42 (m, 3 H) 2,98 (c, *J* = 7,34 Hz, 2 H) 7,17 - 7,37 (m, 1 H) 7,38 - 7,64 (m, 2 H) 7,81 (dd, *J* = 7,70, 1,59 Hz, 1 H) 10,30 (s, 1 H).

114B: (*E*)-4-(2-(Etiltio)bencilidenamino)butanoato de etilo



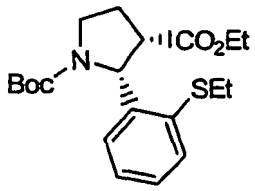
Se obtuvo **114B** (rendimiento >95%) a partir de **114A** (5,0 g, 30 mmol) y sal HCl del éster etílico del ácido aminobutírico (5,0 g, 30 mmol) usando un procedimiento similar al usado en la preparación de **11B.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,14 -1,28 (m, 6 H) 1,93 - 2,11 (m, 2 H) 2,40 (t, *J* = 7,34 Hz, 2 H) 2,93 (c, *J* = 7,34 Hz, 2 H) 3,58 - 3,75 (m, 2 H) 4,03 - 4,21 (m, 2 H) 7,28 (t, *J* = 7,46 Hz, 1 H) 7,36 - 7,46 (m, 1 H) 7,44 - 7,54 (m, 1 H) 7,81 (dd, *J* = 7,83, 1,47 Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H).

114C: *cis*-2-(2-(Etiltio)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



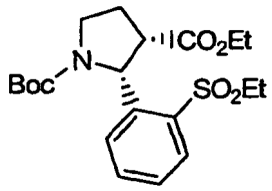
Se obtuvo **114C** (3,17 g, rendimiento del 86%) a partir de **114B** usando un procedimiento similar al usado en la preparación de **11C.**

114D: *cis*-2-(2-(Etiltio)fenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butil-3-etilo



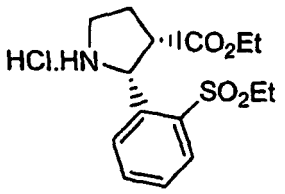
Se obtuvo **114D** a partir de **114C** usando un procedimiento similar al usado en la preparación de **13A.** RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 - 1,46 (m, 15 H) 1,98 - 2,14 (m, 2 H) 2,63 - 2,83 (m, 1 H) 2,85 - 3,06 (m, 2 H) 3,38 - 3,50 (m, 1 H) 3,59 - 3,70 (m, 1 H) 4,12 (c, *J* = 6,93 Hz, 2 H) 5,35 (s, 1 H) 7,01 - 7,14 (m, 1 H) 7,11 - 7,29 (m, 2 H) 7,29 - 7,44 (m, 1 H).

114E: *cis*-2-(2-(Etilsulfonil)fenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butil-3-etilo



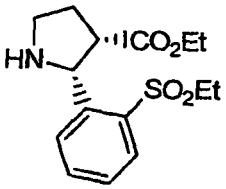
Se obtuvo **114E** a partir de **114D** usando un procedimiento similar al usado en la preparación de **13B**. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 1,21 (m, 9 H) 1,82 - 2,32 (m, 28 H) 2,80 (dd, *J* = 61,31, 6,87 Hz, 1 H) 3,11 - 3,48 (m, 3 H) 3,70 - 3,83 (m, 1 H) 4,02 - 4,17 (m, 2 H) 5,63 (d, *J* = 20,90 Hz, 1 H) 7,45 (dd, *J* = 16,50, 7,70 Hz, 1 H) 7,49 - 7,62 (m, 1 H) 7,69 - 7,79 (m, 1 H) 7,83 - 7,96 (m, 1 H).

114F: Sal HCl de *cis*-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



Se preparó **114F** a partir de **114E** usando un procedimiento similar al usado en la preparación de **13C.** RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 - 1,14 (m, 6 H) 1,93 - 2,07 (m, 1 H) 2,09 - 2,24 (m, 1 H) 2,86 - 3,01 (m, 2 H) 3,05 - 3,19 (m, 1 H) 3,31 - 3,46 (m, 2 H) 3,96 (c, *J* = 7,09 Hz, 2 H) 4,99 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,43 - 7,58 (m, 1 H) 7,65 - 7,77 (m, 1 H) 7,80 - 7,91 (m, 2 H).

114G: (2*R*,3*S*)-2-(2-(Etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



Se separó **114F** usando una HPLC preparativa equipada con una columna Chiralpak® AS. La separación se realizó usando un procedimiento isocrático de isopropanol al 10%/heptano con dietilamina al 0,1% durante 100 min con un caudal de 50 ml/min. El primer

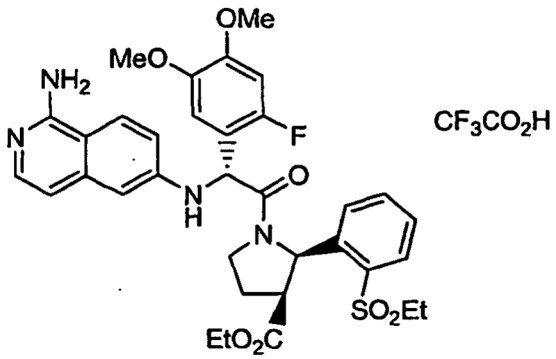
pico corresponde a **114G.** RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 - 1,14 (m, 6 H) 1,93 - 2,07 (m, 1 H) 2,09 - 2,24 (m, 1 H) 2,86 - 3,01 (m, 2 H) 3,05 - 3,19 (m, 1 H) 3,31 - 3,46 (m, 2 H) 3,96 (c, *J* = 7,09 Hz, 2 H) 4,99 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,43 - 7,58 (m, 1 H) 7,65 - 7,77 (m, 1 H) 7,80 - 7,91 (m, 2 H).

114H: Ejemplo 114

El **Ejemplo 114** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **86C** y **114G.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 μ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 1,05 - 1,39 (m, 6 H) 2,03 - 2,23 (m, 1 H) 2,43 - 2,62 (m, 1 H) 2,88 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H) 3,37-3,53 (m, 3H) 3,78 - 3,94 (m, 6H) 4,00 - 4,12 (m, 2H) 4,36 (t, *J* = 9,05 Hz, 1 H) 5,83 (s, 1 H) 6,03 (s, 1 H) 6,73 - 6,82 (m, 1 H) 6,85 -7,05 (m, 3 H) 7,11 (dd, *J* = 9,29, 2,45 Hz, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 1 H) 7,45 - 7,58 (m, 1 H) 7,64 - 7,79 (m, 2 H) 7,94 (dd, *J* = 7,83, 1,22 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 665 $(M + H)^+$.

Ejemplo 115: Diastereómero del Ejemplo 114

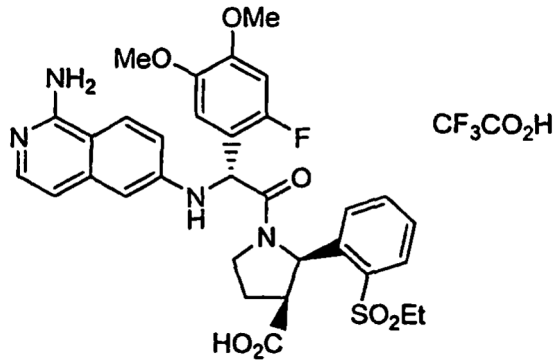
Sal del ácido trifluoroacético de (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



El **Ejemplo 115** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 114** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,16 - 1,35 (m, 6 H) 2,18 - 2,44 (m, 2 H) 2,89 - 2,98 (m, 1 H) 3,34 - 3,54 (m, 2 H) 3,59 (s, 3 H) 3,66 - 3,81 (m, 1 H) 3,84 - 3,92 (m, 3 H) 4,05 - 4,33 (m, 3 H) 5,73 (s, 1 H) 6,05 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,70 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 6,76 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,81 (dd, *J* = 7,70, 1,34 Hz, 1 H) 6,97 (d, *J* = 11,49 Hz, 1 H) 7,03 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,15 (dd, *J* = 9,05, 2,45 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,42 - 7,59 (m, 2 H) 7,96 (dd, *J* = 7,58, 1,71 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 665 $(M + H)^+$.

Ejemplo 116

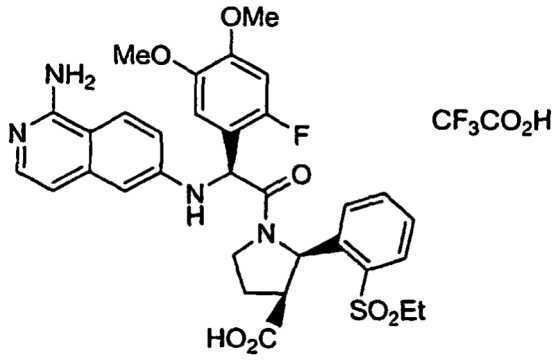
Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



El **Ejemplo 116** se preparó por hidrólisis del éster etílico del **Ejemplo 115** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,23 (t, *J* = 7,34 Hz, 3 H) 2,22 - 2,47 (m, 2 H) 2,93 (d, *J* = 7,3$_4$ Hz, 1 H) 3,36 - 3,55 (m, 2 H) 3,59 (s, 3 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 4,02 - 4,19 (m, 1 H) 5,70 (s, 1 H) 6,10 (s, 1 H) 6,68 - 6,76 (m, 2 H) 6,78 - 6,86 (m, 1 H) 6,98 (d, *J* = 11,25 Hz, 1 H) 7,06 (d, *J* = 6,85 Hz, 1 H) 7,15 (dd, *J* = 9,17, 2,32 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 6,85 Hz, 1 H) 7,43 - 7,60 (m, 2 H) 7,98 (dd, *J* = 7,70, 1,34 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H). CL-EM: 637 (M + H).

Ejemplo 117

Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2*R*,3*S*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico

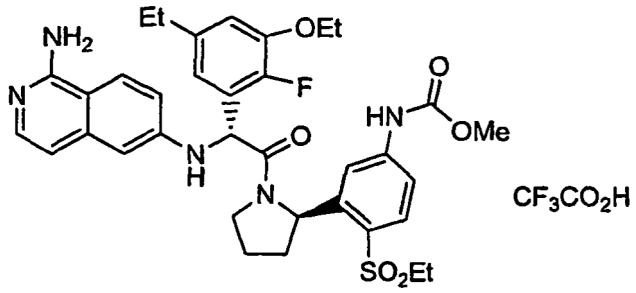


El **Ejemplo 117** se preparó por hidrólisis del éster metílico del **Ejemplo 114** usando un procedimiento análogo al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,17 - 1,37 (m, 3 H) 2,14 (dd, *J* = 13,82, 6,72 Hz, 1 H) 2,45 - 2,59 (m, 1 H) 2,85 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 3,13 - 3,26 (m, 1 H) 3,38 - 3,51 (m, 2 H) 3,77 - 3,88 (m, 6 H) 4,35 (t, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 5,82 (s, 1 H) 6,06 (s, 1 H) 6,72 - 6,81 (m, 1 H) 6,85 - 7,01 (m, 3 H) 7,05 - 7,16 (m, 1 H) 7,30 - 7,38 (m, 1 H) 7,45 - 7,55 (m, 1 H) 7,64 - 7,78 (m, 2 H) 7,84 - 7,97 (m, 1 H) 7,97

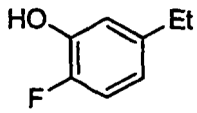
- 8,07 (m, 1 H). CL-EM: 637 (M + H).

Ejemplo 118

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-5-etil-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

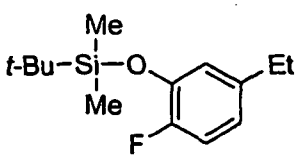


118A: 5-Etil-2-fluorofenol



A una solución de 1-etil-4-fluorobenceno (7,2 g, 58 mmol) en THF (30 ml) y *N,N,N',N'',N''*-pentametildietilentriamina (3,0 ml) se le añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 42 ml) a -78ºC. Después de 1 h de agitación, se añadió borato de trimetilo (13 ml). La mezcla se agitó de -78ºC a ta durante una noche. Se inactivó con ácido acético (5,0 ml) y una solución de peróxido de hidrógeno (al 30% en agua) a 0ºC. La mezcla se agitó durante 2 h antes de extraerse con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron, dando **118A** (7,6 g, rendimiento del 94%) en forma de un aceite. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,19 (t, *J* = 7,69 Hz, 3 H) 2,56 (c, *J* = 7,62 Hz, 2 H) 6,60 - 6,71 (m, 1 H) 6,83 (dd, *J* = 8,79, 2,20 Hz, 1 H) 6,95 (dd, *J* = 10,55, 8,35 Hz, 1 H).

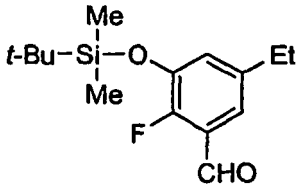
118B: (5-Etil-2-fluorofenoxi)dimetilsilano de *terc*-butilo



A **118A** (3,75 g, 26,8 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron cloruro de *terc*-butildimetilsililo (6,1 g) e imidazol (2,6 g). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Después, se diluyó con EtOAc/hexanos (1:4) y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, dando **118B** (4,46 g, rendimiento del 66%) en forma de un aceite. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ

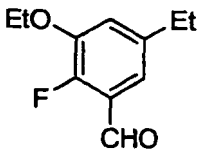
ppm 0,21 (ninguno, 6 H) 0,99 (s, 9 H) 1,18 (t, *J* = 7,69 Hz, 3 H) 2,54 (c, *J* = 7,76 Hz, 2 H) 6,64 - 6,76 (m, 2 H) 6,93 (dd, *J* = 10,55, 8,35 Hz, 1 H).

118C: 3-(*terc*-Butildimetilsililoacil)-5-etil-2-fluorobenzaldehído



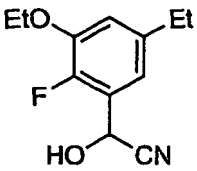
A **118B** (625 mg, 2,46 mmol) en THF (10 ml) y *N,N,N',N'',N''*-pentametildietilenotriamina (0,77 ml) se le añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 1,77 ml) a -78ºC. Después de agitar durante 45 min a -35ºC, se añadió DMF (0,94 ml) a -78ºC y la reacción se calentó lentamente a ta. La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se diluyó con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con $NaHCO_3$ saturada y salmuera y se secaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, dando **118C** (615 mg, rendimiento del 89%) en forma de un aceite. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,21 (s, 6 H) 1,01 (s, 9 H) 1,21 (t, *J* = 7,47 Hz, 3 H) 2,59 (c, *J* = 7,47 Hz, 2 H) 6,99 (dd, *J* = 7,91, 2,20 Hz, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 10,30 (s, 1 H).

118D: 3-Etoxi-5-etil-2-fluorobenzaldehído



A **118C** (244 mg, 0,87 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadieron fluoruro potásico (100 mg) y yodoetano (0,13 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Se diluyó con EtOAc y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, dando **118D** (158 mg, rendimiento del 100%) en forma de un aceite. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,22 (t, *J* = 7,69 Hz, 3 H) 1,46 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 2,62 (c, *J* = 7,47 Hz, 2 H) 4,13 (c, *J* = 7,03 Hz, 2 H) 7,02 (dd, *J* = 7,91, 2,20 Hz, 1 H) 7,22 (dd, *J* = 5,27, 2,20 Hz, 1H) 10,35 (s, 1 H).

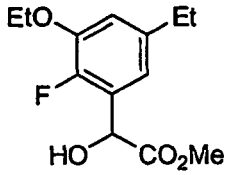
118E: 2-(3-Etoxi-5-etil-2-fluorofenil)-2-hidroxiacetonitrilo



A **118D** (630 mg, 3,46 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió una solución de KCN (676 mg) y $NaHSO_3$ (1,08 g) disuelta en H_2O (10 ml). Se dejó en agitación durante una

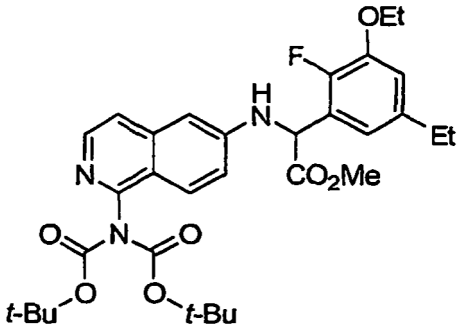
noche antes de extraerse con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, dando **118E** (685 mg, rendimiento del 92%) en forma de un aceite. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 (t, *J* = 7,69 Hz, 3 H) 1,44 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 2,62 (c, *J* = 7,76 Hz, 2 H) 4,11 (c, *J* = 7,03 Hz, 2 H) 5,75 (s, 1 H) 6,85 (dd, *J* = 7,91, 2,20 Hz, 1 H) 6,96 (dd, *J* = 5,93, 1,98 Hz, 1 H).

118F: 2-(3-Etoxi-5-etil-2-fluorofenil)-2-hidroxiacetato de metilo



A **118E** (630 mg, 2,93 mmol) en éter dietílico anhidro (10 ml) a 0ºC se le añadieron MeOH (1,2 ml) y HCl 4,0 N en dioxano (2,9 ml). La mezcla se agitó a 0ºC durante 30 min y después a ta durante una noche. El disolvente se retiró, dando sal HCl de 2-(3-etoxi-5-etil-2-fluorofenil)-2-hidroxiacetimidato de metilo. A esta sal en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se le añadió H_2O (8,0 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min y después se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna, dando **118F** (632 mg, rendimiento del 89%) en forma de un aceite viscoso. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,20 (t, *J* = 7,69 Hz, 3 H) 1,43 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 2,58 (c, *J* = 7,76 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 4,04 - 4,13 (m, 2 H) 5,37 (s, 1 H) 6,68 - 6,81 (m, 2 H).

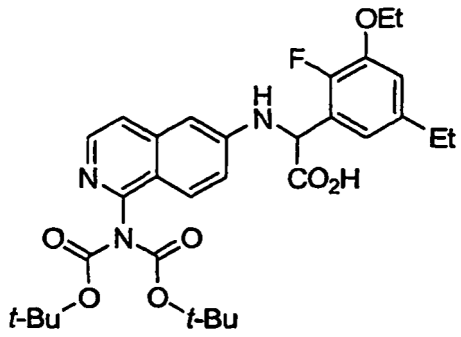
118G: Éster metílico del ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-5-etil-2-fluorofenil)acético



A **118F** (257 mg, 1,06 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) a 0ºC se le añadieron anhídrido trifluorometanosulfónico (0,2 ml) y 2,6-lutidina (0,19 ml). La mezcla se agitó durante 15 min antes de que se añadieran **1B** (343 mg, 0,57 mmol) y 2,6-lutidina (0,37 ml) en CH_2Cl_2 (2,0 ml). La reacción se dejó en agitación de 0ºC a ta durante 3,0 h. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 0,5 N (3 x 20 ml). El extracto orgánico se secó y se concentró. Una purificación

por cromatografía en columna dio el producto **118G** (520 mg, rendimiento del 84%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,05 (t, *J* = 7,69 Hz, 3 H) 1,16 (s, 18 H) 1,31 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 2,45 (c, *J* = 7,47 Hz, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 3,95 - 4,04 (m, 2H) 5,49 - 5,56 (m, 1 H) 6,62 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,74 - 6,79 (m, 2 H) 7,18 (dd, *J* = 9,23, 2,20 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H).

118H: Ácido 2-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-5-etil-2-fluorofenil)acético



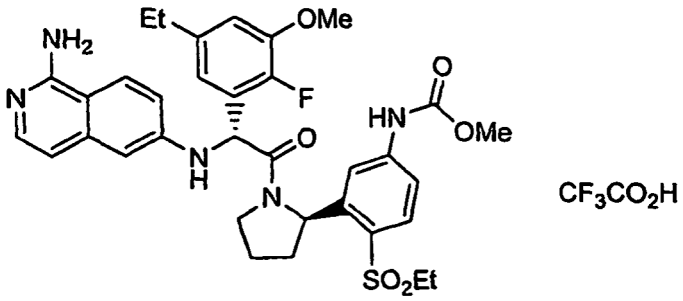
Se hidrolizó **118G** (77 mg, 0,13 mmol) con NaOH (1,0 N, 0,19 ml, 0,19 mmol) en THF (0,6 ml) y MeOH (0,3 ml) a ta durante 2 h. Después de la acidificación con $KHSO_4$ al 5%, se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). El extracto orgánico se secó y se concentró, dando un producto sólido **118H** (64 mg, rendimiento del 84%). RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,17 (t, *J* = 7,47 Hz, 3 H) 1,34 (s, 18 H) 1,42 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 2,58 (c, *J* = 7,62 Hz, 2 H) 4,12 (c, *J* = 7,03 Hz, 2 H) 5,67 (s, 1 H) 6,76 - 7,07 (m, 3 H) 7,53 (dd, *J* = 9,67, 2,20 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J* = 6,59 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 8,10 (d, *J* = 6,15 Hz, 1 H).

118I: Ejemplo 118

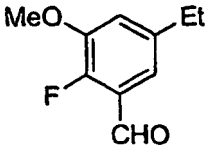
El **Ejemplo 118** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **118H y 100G.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,05 (t, *J* = 7,58 Hz, 3H) 1,20 - 1,36 (m, 3H) 1,39 - 1,50 (m, 3H) 1,61 - 1,83 (m, 1 H) 2,00 - 2,23 (m, 2 H) 2,36 - 2,61 (m, 3 H) 3,40 - 3,55 (m, 1 H) 3,53 - 3,69 (m, 2 H) 3,68 - 3,79 (m, 3 H) 4,06 - 4,25 (m, 3 H) 5,73 (dd, *J* = 8,31, 5,14 Hz, 1 H) 5,82 (s, 1 H) 6,53 (dd, *J* = 5,50, 1,83 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,91 (d, *J* = 7,09 Hz, 2 H) 7,07 (dd, 1 H) 7,15 (dd, *J* = 9,17, 2,32 Hz, 1 H) 7,25 - 7,39 (m, 2 H) 7,79 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H). CL-EM: 678 (M + H).

Ejemplo 119

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etil-2-fluoro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

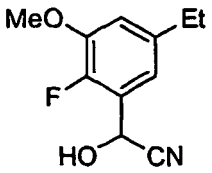


119A: 5-Etil-2-fluoro-3-metoxibenzaldehído



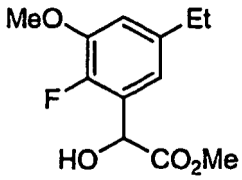
Se preparó **119A** a partir de **118C** usando un procedimiento similar al usado en la preparación de **118D.** RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 (t, *J* = 7,47 Hz, 3 H) 2,64 (c, *J* = 7,62 Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 7,02 (dd, *J* = 8,13, 1,98 Hz, 1 H) 7,23 (dd, *J* = 5,27, 2,20 Hz, 1 H) 10,35 (s, 1 H).

119B: 2-(5-Etil-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-hidroxiacetonitrilo



Se preparó **119B** a partir de **119A** usando un procedimiento similar al usado en la preparación de **118E**. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 (t, *J* = 7,47 Hz, 3 H) 2,64 (c, *J* = 7,62 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 5,76 (s, 1 H) 6,86 (dd, *J* = 7,91, 2,20 Hz, 1 H) 6,98 (dd, *J* = 5,93, 1,98 Hz, 1 H).

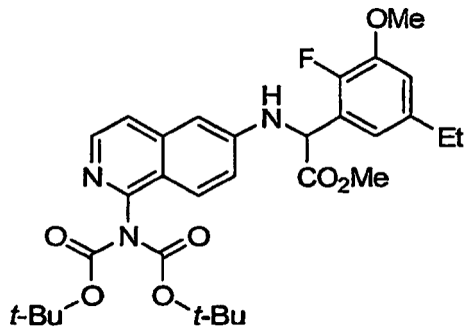
119C: 2-(5-Etil-2-fluoro-3-metoxifenil)-2-hidroxiacetato de metilo



Se preparó **119C** a partir de **119B** usando un procedimiento similar al usado en la

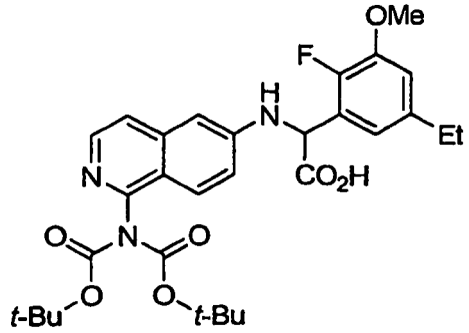
preparación de 118F. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,21 (t, *J* = 7,69 Hz, 3 H) 2,59 (c, *J* = 7,47 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 5,38 (s, 1 H) 6,65 - 6,85 (m, 2 H).

119D: Éster metílico del ácido 2-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etil-2-fluoro-3-metoxifenil)acético



Se preparó **119D** a partir de **119C** usando un procedimiento similar al usado en la preparación de **118G.** RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,17 (t, *J* = 7,47 Hz, 3 H) 1,27 (s, 18 H) 2,58 (c, *J* = 7,62 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 5,62 (s, 1 H) 6,72 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,85 - 6,93 (m, 2 H) 7,07 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H) 7,28 (dd, *J* = 9,23, 2,64 Hz, 1 H) 7,46 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H).

119E: Ácido 2-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etil-2-fluoro-3-metoxifenil)acético



Se preparó **119E** a partir de **119C** usando un procedimiento similar al usado en la preparación de **118H.** CL-EM: 570 $(M + H)^+$.

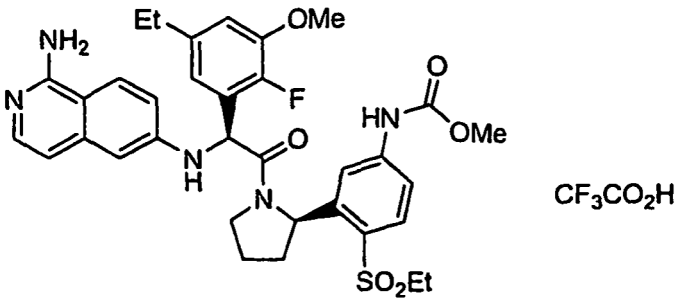
119F: Ejemplo 119

Se preparó **Ejemplo 119** de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **119E** y **100G.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un

caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,06 (t, *J* = 7,58 Hz, 3 H) 1,22 - 1,36 (m, 3 H) 1,73 (dd, *J* = 12,96, 5,62 Hz, 1 H) 1,98 - 2,22 (m, 2 H) 2,39 - 2,65 (m, 3 H) 3,41 - 3,54 (m, 1 H) 3,55 - 3,71 (m, 2 H) 3,71 - 3,80 (m, 3 H) 3,83 - 3,98 (m, 3 H) 4,09 - 4,25 (m, 1 H) 5,73 (dd, *J* = 8,07, 5,14 Hz, 1 H) 5,82 (s, 1 H) 6,54 (dd, *J* = 5,62, 1,71 Hz, 1 H) 6,73 - 6,80 (m, 1 H) 6,85 - 6,97 (m, 2 H) 7,05 (s, 1 H) 7,14 (dd, *J* = 9,17, 2,32 Hz, 1 H) 7,28 - 7,40 (m, 2 H) 7,79 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 8,00 - 8,11 (m, 1 H) 9,37 (s, 1 H). CL-EM: 664 $(M + H)^+$.

Ejemplo 120: Diastereómero del Ejemplo 119

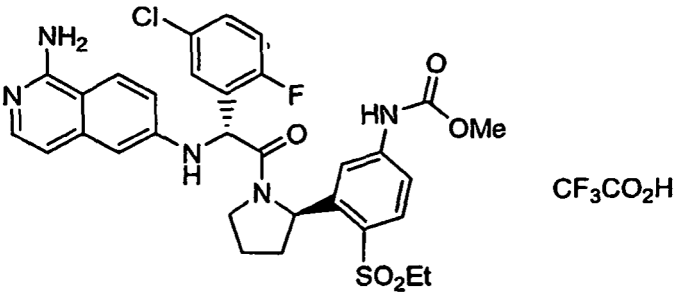
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etil-2-fluoro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



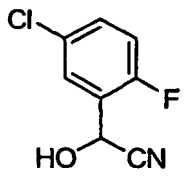
El **Ejemplo 120** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 119** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,07 - 1,35 (m, 6 H) 1,64 - 2,49 (m, 4 H) 2,61 (c, *J* = 7,58 Hz, 2 H) 3,34 - 3,51 (m, 3 H) 3,68 -3,97 (m, 6 H) 4,07 - 4,22 (m, 1 H) 5,60 - 5,76 (m, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 6,69 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,75 - 7,03 (m, 3 H) 7,09 -7,21 (m, 1 H) 7,21 - 7,47 (m, 2 H) 7,72 - 7,86 (m, 2 H) 8,02 (t, *J* = 8,31 Hz, 1 H). CL-EM: 664 $(M + H)^+$.

Ejemplo 121

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-cloro-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

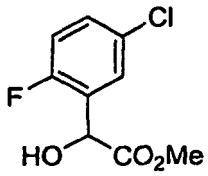


121A: 2-(2-Fluoro-5-clorofenil)-2-hidroxiacetonitrilo



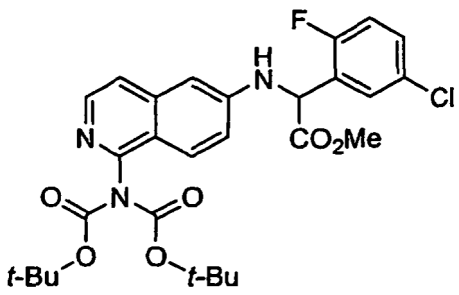
A 2-fluoro-5-cloro-benzaldehído (12,7 g, 17 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se le añadió una solución de KCN (3,3 g) y $NaHSO_3$ (5,3 g) disuelta en H_2O (25 ml). Se dejó en agitación durante una noche antes de extraerse con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando **121A** (3,1 g, rendimiento del 99%) en forma de un aceite.

121B: 2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxiacetato de metilo



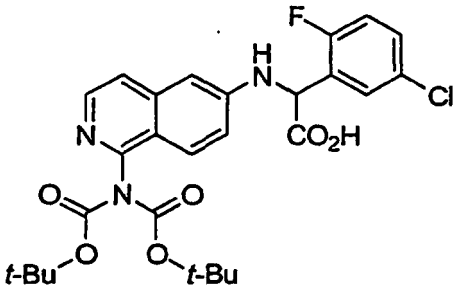
A **121A** (640 mg, 3,48 mmol) en éter dietílico anhidro (15 ml) a 0ºC se le añadieron MeOH (1,4 ml) y HCl 4,0 N en dioxano (3,5 ml). La mezcla se agitó a 0ºC durante 30 min y después a ta durante 4 h. El disolvente se retiró, dando sal HCl de 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxiacetimidato de metilo. A esta sal en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió H_2O (10 ml). La mezcla se agitó así durante 30 min y después se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando **121B** (610 mg, rendimiento del 80%) en forma de un aceite viscoso. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,55 (d, J = 4,83 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 5,38 (d, J = 4,83 Hz, 1 H) 7,03 (t, J = 9,23 Hz, 1 H) 7,27 - 7,31 (m, 1 H) 7,39 (dd, J = 6,15, 2,64 Hz, 1 H).

121C: Éster metílico del ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-cloro-2-fluorofenil)acético



A **121B** (320 mg, 1,47 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) a 0ºC se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,27 ml) y 2,6-lutidina (0,26 ml). La mezcla se agitó durante 15 min antes de que se añadieran **1B** (475 mg, 1,32 mmol) y 2,6-lutidina (0,51 ml) en CH_2Cl_2 (2,0 ml). La reacción se dejó en agitación de 0ºC a ta durante 3,0 h. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 0,5 N (3 x 20 ml). El extracto orgánico se secó y se concentró. Una purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio el producto 121C (447 mg, rendimiento del 60%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,16 (s, 18 H) 3,67 (s, 3 H) 5,58 (s, 1 H) 6,63 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,10 (t, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,19 (dd, *J* = 9,01, 2,42 Hz,1 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 7,37 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H) 7,44 (d, *J* = 2,64 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H).

121D: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-cloro-2-fluorofenil)acético



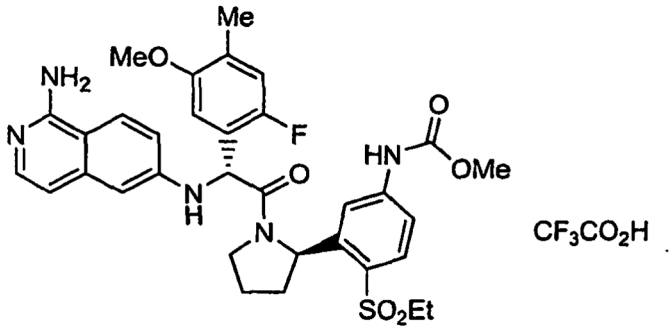
Se hidrolizó **121C** (440 mg, 0,79 mmol) con NaOH (1,0 N, 0,95 ml, 0,95 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (0,5 ml) a ta durante 2 h. Después de la acidificación con $KHSO_4$ al 5%, se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). El extracto orgánico se secó y se concentró, dando un producto sólido **121D** (400 mg, rendimiento del 93%). RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,29 (s, 18 H) 5,62 (s, 1 H) 6,77 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,22 (t, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,33 - 7,40 (m, 2 H) 7,54 - 7,59 (m, 2 H) 7,73 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 6,15 Hz, 1 H). CL-EM: 546 $(M + H)^+$.

121E: Ejemplo 121

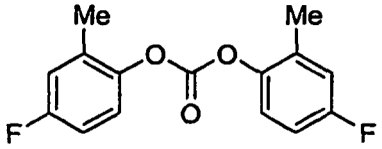
El **Ejemplo 121** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **121D** y **100G.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 μ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,27 (t, *J* = 7,34 Hz, 3 H) 1,64 - 1,80 (m, 1 H) 1,97 - 2,25 (m, 2 H) 2,43 - 2,59 (m, 1 H) 3,39 - 3,67 (m, 3 H) 3,69 - 3,77 (m, 3 H) 4,08 - 4,26 (m, 1 H) 5,71 (dd, *J* = 8,07, 5,38 Hz, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 6,79 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,90 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,08 - 7,43 (m, 7 H) 7,78 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,01 - 8,10 (m, 1 H) 9,47 (s, 1 H). CL-EM: 640 $(M + H)^+$.

Ejemplo 122

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-5-metoxi-4-metilfenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

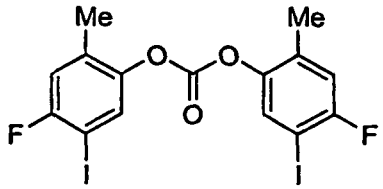


122A: Carbonato de bis(4-fluoro-2-metilfenilo)



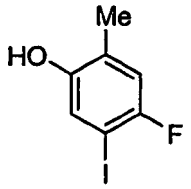
A una solución de 4-fluoro-2-metilfenol (3,8 g, 30,2 mmol) en tolueno (8,0 ml) se le añadieron piridina (5,3 ml) y fosgeno (1,9 M en tolueno, 8,0 ml) a 0ºC. La mezcla se agitó durante 2 h a ta antes de inactivarse con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró, dando un producto sólido de color blanco 122A. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,30 (s, 6 H) 6,87 - 7,05 (m, 4 H) 7,15 (dd, *J* = 8,79, 4,83 Hz, 2 H).

122B: Carbonato de bis(4-fluoro-5-yodo-2-metilfenilo)



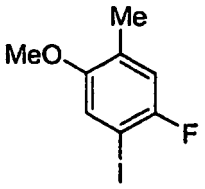
A 122A (2,3 g, 8,3 mmol) en ácido trifluoroacético (25 ml) se le añadió *N*-succinimida (7,4 g). La mezcla se agitó a ta durante una semana, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc/hexanos (1:1). La fase orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ saturado, $NaHCO_3$ y salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. La evaporación del disolvente dio 122B (4,2 g, rendimiento del 95%) en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,27 (s, 6 H) 6,99 (d, *J* = 8,35 Hz, 2 H) 7,56 (d, *J* = 5,27 Hz, 2 H).

122C: 4-Fluoro-5-yodo-2-metilfenol



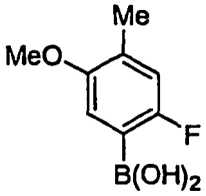
A **122B** (4,2 g, 7,9 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió NaOH (0,63 g en forma de una solución acuosa al 50%) a 0ºC. Después de que el análisis por TLC (EtOAc al 10%/Hexano) indicara que la reacción se había completado (2 h a 0ºC), la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando **122C** (3,36 g, rendimiento del 84%) en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,19 (s, 3 H) 4,87 (s, 1 H) 6,83 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 5,27 Hz, 1 H).

122D: 1-Metoxi-4-fluoro-5-yodo-2-metilbenceno



A **122C** (1 g, 4 mmol) en acetona (20 ml) se le añadieron K_2CO_3 (1,64 g) y yodometano (0,75 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. Después de que el análisis por TLC (EtOAc al 10%/Hexano) indicara que la reacción se había completado, la mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando **122D** (0,75 g, rendimiento del 70%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 6,85 (d, J = 8,79 Hz, 1 H) 7,05 (d, J = 5,27 Hz, 1 H).

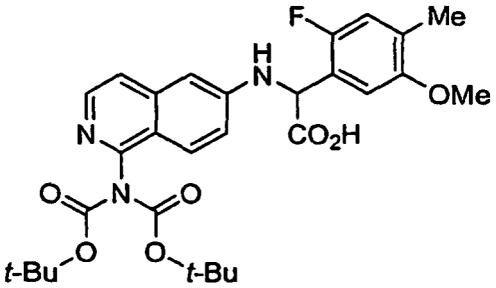
122E: Ácido 5-metoxi-2-fluoro-4-metilfenilborónico



A **122D** (750 mg, 2,8 mmol) en THF (10 ml) se le añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 2,3 ml) a -78ºC. Después de agitar durante 10 min, se introdujo borato de trimetilo (0,63 ml). La mezcla se agitó de -78ºC a ta durante 3 h antes de inactivarse con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con $Na_2S_2O_3$ saturado y salmuera y se

secaron sobre $MgSO_4$. La evaporación del disolvente dio el producto **122E** (356 mg, rendimiento del 69%) en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,18 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 6,80 - 6,86 (m, 2 H).

122F: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-5-metoxi-4-metilfenil)acético



Una mezcla de **122E** (88 mg, 0,48 mmol), **1B** (144 mg, 0,4 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (44 mg, 0,48 mmol) en acetonitrilo (0,7 ml) y DMF (0,07 ml) se calentó a 85ºC durante 30 min en un reactor de microondas. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2:MeOH = 100:15), dando **122F** (160 mg, rendimiento del 72%) en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,27 (s, 18 H) 2,16 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 5,51 (s, 1 H) 6,74 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,94 - 7,03 (m, 2 H) 7,29 (dd, *J* = 9,23, 2,20 Hz, 1 H) 7,46 (d, *J* = 6,15 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,04 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H). CL-EM: 556 $(M + H)^+$.

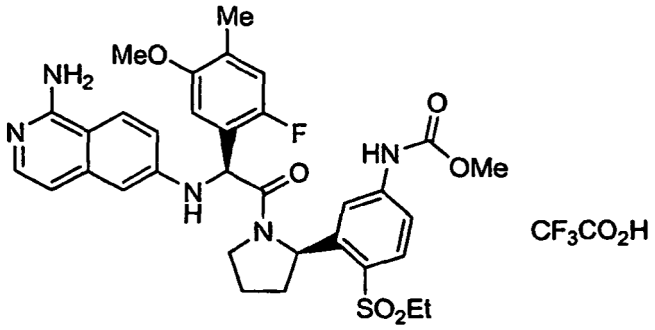
122G: Ejemplo 122

El **Ejemplo 122** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **122F** y **100G**. Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,27 (t, *J* = 7,34 Hz, 3 H) 1,73 (dd, *J* = 12,72, 5,62 Hz, 1 H) 2,01 - 2,18 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 2,52 (dd, *J* = 13,08, 7,95 Hz, 1 H) 3,40 - 3,53 (m, 4 H) 3,55 - 3,71 (m, 2 H) 3,70 - 3,76 (m, 3 H) 4,09 - 4,23 (m, 1 H) 5,73 (dd, *J* = 8,07, 5,38 Hz, 1 H) 5,80 (s, 1 H) 6,49 (d, *J* = 5,87 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,90 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,05 (d, *J* = 10,03 Hz, 1 H) 7,15 (dd, *J* = 9,17, 2,32 Hz, 1 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,79 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 9,35 (s, 1 H). CL-EM: 650 $(M + H)^+$.

Ejemplo 123: Diastereómero del Ejemplo 122

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-ilamino)-2-(2-fluoro-

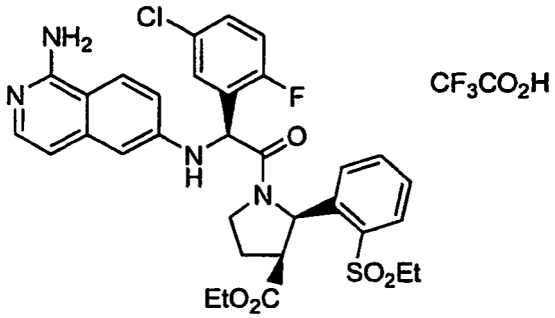
5-metoxi-4-metilfenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 123** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 122** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,18 - 1,36 (m, 3 H) 1,70-1,82 (m, 1 H) 1,85 - 2,02 (m, 2 H) 2,14 - 2,24 (m, 3 H) 2,28 - 2,43 (m, 1 H) 3,33 - 3,58 (m, 3 H) 3,68 - 3,87 (m, 6 H) 4,09 - 4,23 (m, 1 H) 5,63 - 5,72 (m, 1 H) 5,80 (s, 1 H) 6,69 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,75 - 6,93 (m, 2 H) 6,97 - 7,24 (m, 2 H) 7,24 - 7,36 (m, 1 H) 7,41 (dd, *J* = 8,56, 2,20 Hz, 1 H) 7,71 - 7,85 (m, 2 H) 7,95 - 8,10 (m, 1 H). CL-EM: 650 $(M + H)^+$.

Ejemplo 124

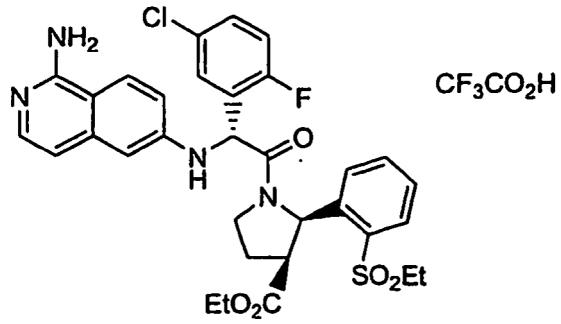
Sal del ácido trifluoroacético de (2R,3S)-1-((S)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-cloro-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



El **Ejemplo 124** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **121D** y **114G.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,07 - 1,38 (m, 6 H) 2,15 (dd, *J* = 13,45, 6,85 Hz, 1 H) 2,45 - 2,59 (m, 1 H) 2,83 - 2,93 (m, 1 H) 3,32 - 3,54 (m, 3 H) 3,99 - 4,17 (m, 2 H) 4,30 - 4,49 (m, 1 H) 5,93 (s, 1 H) 6,03 (s, 1 H) 6,81 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,91 - 7,00 (m, 1 H) 7,09 - 7,32 (m, 2 H) 7,35 - 7,57 (m, 4 H) 7,60 - 7,76 (m, 2 H) 7,87 - 7,98 (m, 1 H) 8,01 - 8,14 (m, 1 H). CL-EM: 939 $(M + H)^+$.

Ejemplo 125: Diastereómero del Ejemplo 124

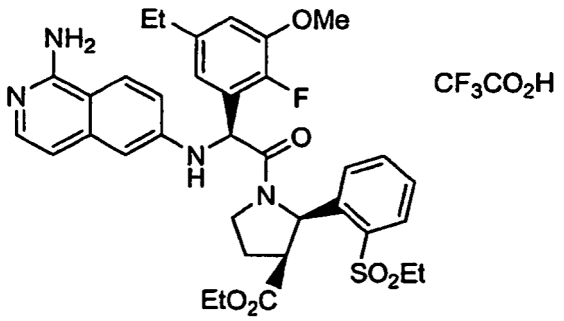
Sal del ácido trifluoroacético de (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-cloro-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



El **Ejemplo 125** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 124** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,11 - 1,36 (m, 6 H) 2,15 - 2,50 (m, 2 H) 2,86 - 3,00 (m, 1 H) 3,33 - 3,56 (m, 2 H) 3,66 - 3,83 (m, 1 H) 4,01 - 4,29 (m, 3 H) 5,84 (s, 1 H) 6,03 (d, *J* = 2,69 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,86 - 6,94 (m, 1 H) 7,01 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,10 - 7,25 (m, 2 H) 7,26 - 7,41 (m, 2 H) 7,42 - 7,66 (m, 3 H) 7,88 - 8,01 (m, 1 H) 8,09 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H). CL-EM: 939 $(M + H)^+$.

Ejemplo 126

Sal del ácido trifluoroacético de (2*R*,3*S*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etil-2-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etil-sulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo

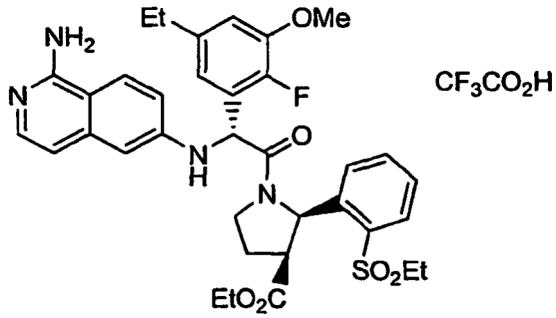


El **Ejemplo 126** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **119E** y **114G**. Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,01 - 1,44 (m, 9 H) 2,01 - 2,23 (m, 1 H) 2,38 - 2,72 (m, 3 H) 2,85 (s, 1 H) 3,16 - 3,26 (m, 1 H) 3,34 - 3,55 (m, 2 H) 3,82 - 4,14 (m, 5 H) 4,33 (t, *J* = 11,98 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 6,02 (s, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 6,90 - 7,04

(m, 2 H) 7,04 - 7,23 (m, 1 H) 7,28 - 7,41 (m, 1 H) 7,43 - 7,59 (m, 1 H) 7,62 - 7,81 (m, 2 H) 7,81 - 8,14 (m, 2 H). CL-EM: 663 $(M + H)^+$.

Ejemplo 127: Diastereómero del Ejemplo 126

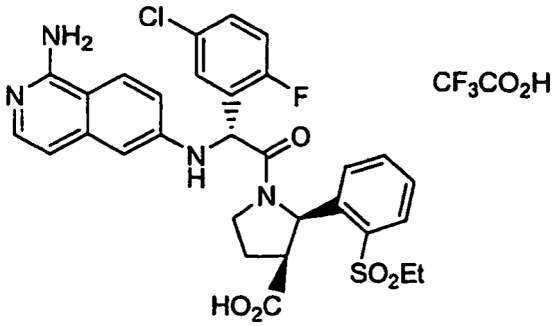
Sal del ácido trifluoroacético de (2*R*,3*S*)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etil-2-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etil-sulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



El **Ejemplo 127** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 126** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,09 - 1,33 (m, 9 H) 2,15 - 2,40 (m, 2 H) 2,46 - 2,63 (m, 2 H) 2,83 - 2,96 (m, 1 H) 3,33 - 3,54 (m, 2 H) 3,63 - 3,75 (m, 1 H) 3,82 - 3,96 (m, 3 H) 4,03 - 4,29 (m, 3 H) 5,76 (s, 1 H) 6,04 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,60 (dd, *J* = 5,50, 1 .83 Hz, 1 H) 6,75 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H) 6,79 - 6,87 (m, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 2 H) 7,14 (dd, *J* = 9,17,2,32 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 6,85 Hz, 1 H) 7,42 - 7,56 (m, 2 H) 7,95 (dd, *J* = 7,70, 1,59 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 663 $(M + H)^+$.

Ejemplo 128

Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-cloro-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico

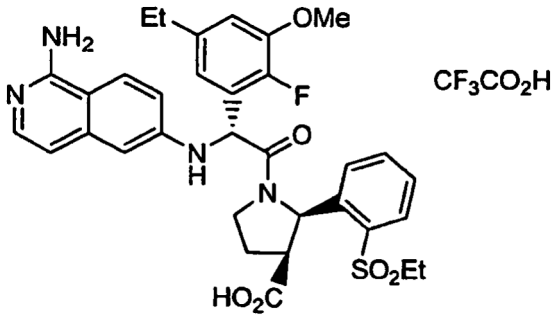


El **Ejemplo 128** se preparó por hidrólisis del éster etílico del **Ejemplo 125** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,16 - 1,35 (m, 3 H) 2,20 - 2,53 (m, 2 H) 2,94 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 3,37 - 3,58 (m, 2 H) 3,72 - 3,87 (m, 1 H) 4,00 - 4,20 (m, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 6,09 (s, 1 H) 6,77 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H)

6,85 - 6,95 (m, 1 H) 7,04 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H) 7,11 - 7,21 (m, 1 H) 7,24 (dd, *J* = 6,11,2,69 Hz, 1 H) 7,27 - 7,40 (m, 2 H) 7,42 - 7,68 (m, 3 H) 7,92 - 8,04 (m, 1 H) 8,09 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H). CL-EM: 611 $(M + H)^+$.

Ejemplo 129

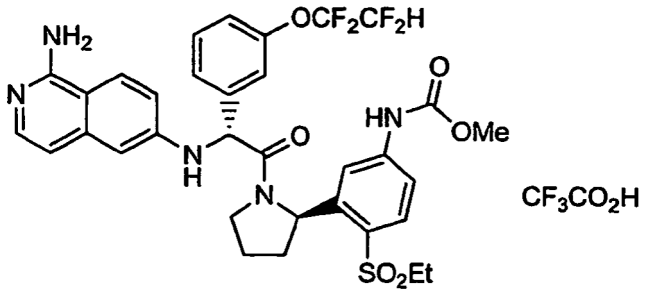
Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etil-2-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



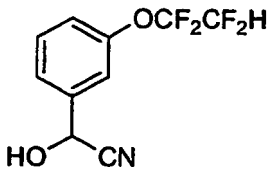
El **Ejemplo 129** se preparó por hidrólisis del éster etílico del **Ejemplo 127** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,11 - 1,25 (m, 6 H) 2,19 - 2,43 (m, 2 H) 2,49 - 2,63 (m, 2 H) 2,90 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H) 3,32 - 3,54 (m, 2 H) 3,65 - 3,78 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,03 - 4,17 (m, 1 H) 5,73 (s, 1 H) 6,08 (s, 1 H) 6,62 (dd, *J* = 5,38, 1,71 Hz, 1 H) 6,73 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,82 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 6,98 -7,07 (m, 2 H) 7,14 (dd, *J* = 9,17. 2,32 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H) 7,42 - 7,57 (m, 2 H) 7,96 (dd, *J* = 7,70, 1,59 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H). CL-EM: 635 $(M + H)^+$.

Ejemplo 130

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

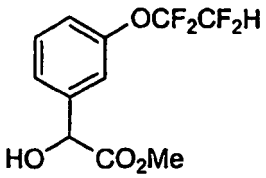


130A: 2-Hidroxi-2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)acetonitrilo



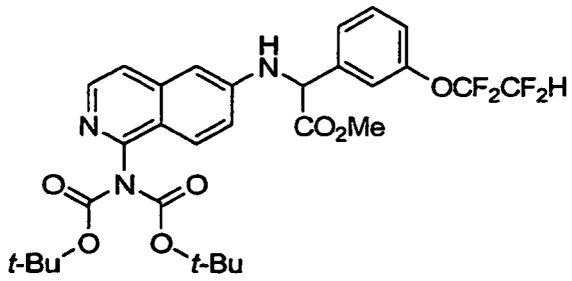
A 3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzaldehído (222 mg, 1,0 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió una solución de KCN (195 mg, 3,0 mmol) y $NaHSO_3$ (312 mg, 3,0 mmol) disuelta en H_2O (10 ml). La reacción se agitó a ta durante 8 h. Se añadió otra porción de KCN (195 mg, 3,0 mmol) y $NaHSO_3$ (312 mg, 3,0 mmol) disuelta en H_2O (10 ml). Se dejó en agitación durante una noche antes de que se extrajera con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron, dando **130A** en forma de un aceite. Se usó para la siguiente etapa sin purificación. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,57 (s, 1 H) 5,78 - 6,04 (m, 1 H) 7,28 (d, *J* = 6,15 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,43 - 7,52 (m, 2 H). RMN ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -136,72, -88,04,

130B: 2-Hidroxi-2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)acetato de metilo



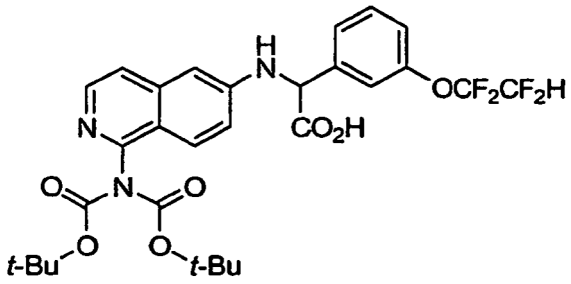
A **130A** (249 mg,1,0 mmol) en éter dietílico anhidro (4 ml) a 0ºC se le añadieron MeOH (0,4 ml, 10 mmol) y HCl 4,0 N en dioxano (2,0 ml, 8 mmol). La mezcla se agitó a 0ºC durante 30 min y después a ta durante 4,0 h. El disolvente se retiró, dando sal HCl de 2-hidroxi-2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)acetimidato de metilo. A esta sal en H_2Cl_2 (4,0 ml) se le añadió H_2O (8,0 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min y después se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando **130B** (170 mg, rendimiento del 60%) en forma de un aceite viscoso. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,73 (s, 3 H) 5,14 (s, 1 H) 5,71 -6,08 (m, 1 H) 7,17 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,31 - 7,43 (m, 2 H).

130C: Éster metílico del ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxifenil)acético



A **130B** (160 mg, 0,56 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) a 0ºC se le añadieron anhídrido trifluorometanosulfónico (0,1 ml, 0,56 mmol) y 2,6-lutidina (0,1 ml, 0,9 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min antes de que se añadieran **1B** (203 mg, 0,57 mmol) y 2,6-lutidina (0,2 ml, 0,17 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml). La reacción se dejó en agitación de 0ºC a ta durante 3,0 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 0,5 N (3 x 20 ml). El extracto orgánico se secó y se concentró. Una purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos = **1/2**) dio el producto **130C** (99 mg, rendimiento del 30%). RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1,30 (s, 18 H) 3,72 (s, 3 H) 5,40 (d, *J* = 6,59 Hz, 1 H) 6,07 - 6,28 (m, 2 H) 6,67 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,23 (dd, *J* = 23, 2,20 Hz, 2 H) 7,35 (d, *J* = 5,27 Hz, 1 H) 7,43 - 7,50 (m, 2 H) 7,52 - 7,57 (m, 1 H) 7,67 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 8,10 (d, *J* = 6,15 Hz, 1 H). RMN ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm - 138,29, -88,79,

130D: Ácido 2-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxifenil)acético



Se hidrolizó **130C** (99 mg, 0,16 mmol) con NaOH (1,0 N, 0,28 ml, 0,28 mmol) en THF (0,6 ml) y MeOH (0,3 ml) a ta durante 1 h. Después de la acidificación con $KHSO_4$ al 5%, se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). El extracto orgánico se secó y se concentró, dando un producto sólido **130D.** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 5,38 (s, 1 H) 6,10 - 6,46 (m, 1 H) 6,69 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J* = 9,67 Hz, 1 H) 7,33 (dd, *J* = 9,23, 2,20 Hz, 1 H) 7,41 - 7,50 (m, 3 H) 7,58 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H). CL-EM: 610 $(M + H)^+$.

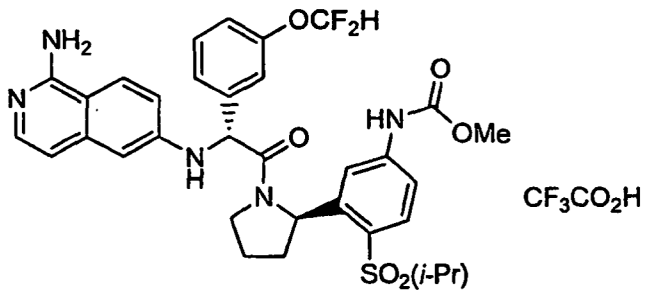
130E: Ejemplo 130

El **Ejemplo 130** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general

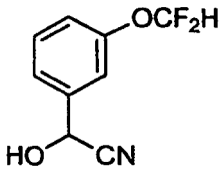
usando **130D** y **100G**. Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,18 - 1,36 (m, 3 H) 1,72 (dd, *J* = 12,96, 5,93 Hz, 1 H) 1,98 - 2,23 (m, 2 H) 2,51 (dd, *J* = 12,74, 7,9 Hz, 1 H) 3,36 - 3,51 (m, 2 H) 3,54 - 3,66 (m, 1 H) 3,65 - 3,77 (m, 4 H) 4,10 - 4,27 (m, 1 H) 5,65 (s, 1 H) 5,70 (dd, *J* = 8,13, 5,49 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H) 7,08 - 7,28 (m, 4 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,36 - 7,50 (m, 2 H) 7,76 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H). CL-EM: 704 $(M+H)^+$.

Ejemplo 131

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-(difluorometoxi)fenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil-carbamato de metilo

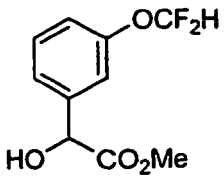


131A: 2-(3-Difluorometoxifenil)-2-hidroxiacetonitrilo



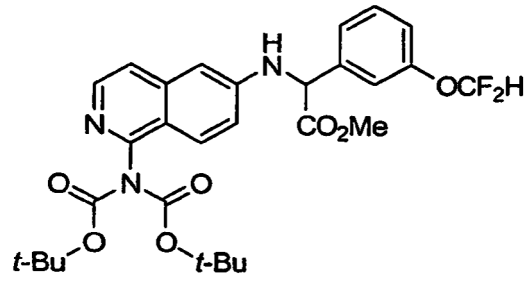
A 3-difluorometoxibenzaldehído (1,77 g, 10 mmol) en acetato de etilo (25 ml) se le añadió una solución de KCN (2,0 g) y $NaHSO_3$ (3,2 g) disuelta en H_2O (25 ml). Se dejó en agitación durante una noche antes de que se extrajera con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando 131A (1,85 g, rendimiento del 92%) en forma de un aceite. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,66 (s, 1 H) 6,86 (t, *J* = 73,82 Hz, 1 H) 7,18 (dd, *J* = 7,91, 2,20 Hz, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,36 - 7,42 (m, 1 H) 7,47 (t, *J* = 7,91 Hz, 1 H).

131B: 2-(3-Difluorometoxifenil)-2-hidroxiacetato de metilo



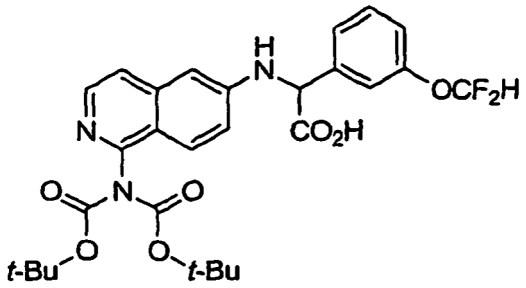
A **131A** (1,83 g, 9,2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (30 ml) a 0ºC se le añadieron MeOH (2,24 ml) y HCl 4,0 N en dioxano (9,2 ml). La mezcla se agitó a 0ºC durante 30 min y después a ta durante 4,0 h. El disolvente se retiró, dando sal HCl de 2-(3-(difluorometoxi)-fenil)-2-hidroxiacetimidato de metilo. A esta sal en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió H_2O (10 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min y después se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando **131B** (700 mg, rendimiento del 33%) en forma de un aceite viscoso. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,70 (s, 3 H) 5,22 (s, 1 H) 6,82 (t, *J* = 74,04 Hz, 1 H) 7,09 (dd, *J* = 7,91, 2,20 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 1 H) 7,38 (t, *J* = 7,91 Hz, 1 H).

131C: Éster metílico del ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-difluorometoxifenil)acético



A **131B** (650 mg, 2,8 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0ºC se le añadieron anhídrido trifluorometanosulfónico (0,52 ml) y 2,6-lutidina (0,49 ml). La mezcla se agitó durante 15 min antes de que se añadieran **1B** (1,0 g, 2,8 mmol) y 2,6-lutidina (0,97 ml) en CH_2Cl_2 (5,0 ml). La reacción se dejó en agitación de 0ºC a ta durante 3,0 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 0,5 N (3 x 20 ml). El extracto orgánico se secó y se concentró. Una purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio **131C** (680 mg, rendimiento del 42%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,27 (s, 18 H) 3,76 (s, 3 H) 5,44 (s, 1 H) 6,56 - 7,03 (m, 2 H) 7,10 - 7,14 (m, 1 H) 7,31 (dd, *J* = 9,23, 2,20 Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,41 - 7,47 (m, 3 H) 7,65 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 6,15 Hz, 1 H).

131D: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-difluorometoxifenil)acético



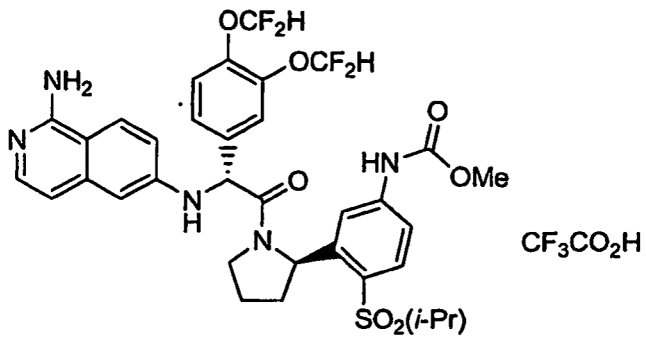
Se hidrolizó **131C** (680 mg, 1,2 mmol) con NaOH (1,0 N, 1,42 ml, 1,42 mmol) en THF (6 ml) y MeOH (0,5 ml) a ta durante 3 h. Después de la acidificación con $KHSO_4$ al 5%, se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). El extracto orgánico se secó y se concentró, dando un producto sólido **131D** (650 mg, rendimiento del 96%). RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,26 (s, 18 H) 4,99 (s, 1 H) 6,58 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,79 (t, *J* = 74,26 Hz, 1 H) 7,01 (dd, *J* = 8,13, 2,42 Hz, 1 H) 7,25 (dd, *J* = 8,79, 2,20 Hz, 1 H) 7,31 - 7,40 (m, 3 H) 7,47 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H). CL-EM: 560(M + H)$^+$.

131 E: Ejemplo 131

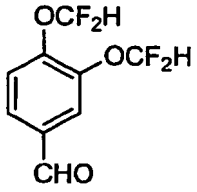
El **Ejemplo 131** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **131D** y **44A**. Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,17 (d, *J* = 6,57 Hz, 3 H) 1,42 (d, *J* = *7,07* Hz, 3 H) 1,73 (dd, *J* = 12,76, 5,68 Hz, 1 H) 1,96 - 2,22 (m, 2 H) 2,53 (dd, *J* = 13,01, 7,71 Hz, 1 H) 3,68 - 3,83 (m, 4 H) 3,87 - 4,02 (m, 1 H) 4,19 (dd, *J* = 6,44, 3,41 Hz, 1 H) 5,63 (s, 1 H) 5,69 (dd, *J* = 7,96, 5,43 Hz, 1 H) 6,71 - 6,81 (m, 1 H) 6,86 - 6,95 (m, 1 H) 7,05 - 7,25 (m, 5 H) 7,27 - 7,47 (m, 4 H) 7,74 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H) 9,35 (s, 1 H). CL-EM: 668 (M + H)$^+$.

Ejemplo 132

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((R)-1-((R)-2-(3,4-bis(difluorometoxi)fenil)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil-carbamato de metilo

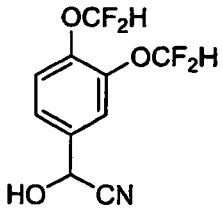


132A: 3,4-Bis(difluorometoxi)benzaldehído



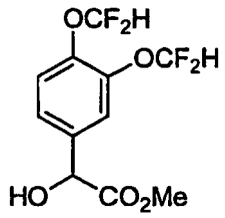
A una solución de 3,4-dihidroxibenzaldehído (300 mg, 2,2 mmol) en DMF (9,0 ml) y H_2O (1,0 ml) se le añadieron clorodifluoroacetato sódico (1,33 g) y K_2CO_3 (729 mg). La mezcla se calentó a 100ºC durante 2 h antes de enfriarse a ta. Se añadieron HCl concentrado (1,54 ml) y H_2O (2,0 ml) y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla se neutralizó con NaOH 1 N a pH >9, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando 132A (470 mg, rendimiento del 90%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,29 - 6,89 (m, 2 H) 7,42 (d, *J* = 8,35 Hz, 1 H) 7,66 - 7,90 (m, 2 H) 9,95 (s, 1 H).

132B: 2-(3,4-Bis(difluorometoxi)fenil)-2-hidroxiacetonitrilo



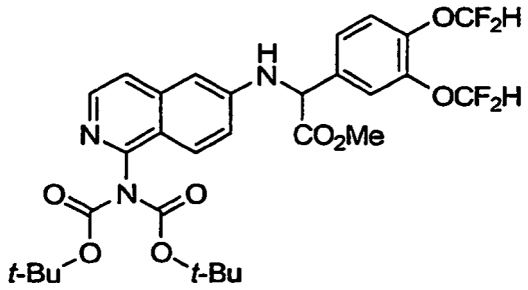
A **132A** (470 mg, 2,0 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió una solución de KCN (676 mg) y $NaHSO_3$ (1,08 g) disuelta en H_2O (5 ml). Se dejó en agitación durante una noche antes de extraerse con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando **132B** (383 mg, rendimiento del 72%) en forma de un aceite. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,56 (d, *J* = 5,27 Hz, 1 H) 6,32 - 6,77 (m, 2 H) 7,32 -7,36 (m, 1 H) 7,40 - 7,44 (m, 1 H) 7,45 (s, 1 H).

132C: 2-(3,4-Bis(difluorometoxi)fenil)-2-hidroxiacetato de metilo



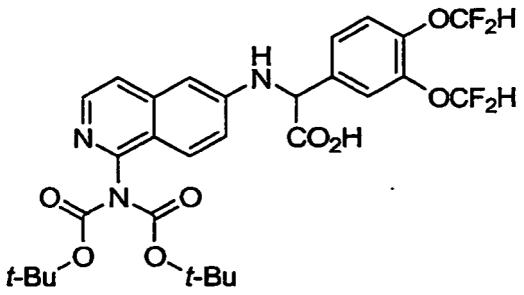
A **132B** (308 mg, 1,16 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) a 0ºC se le añadieron MeOH (0,3 ml) y HCl 4,0 N en dioxano (1,2 ml). La mezcla se agitó a 0ºC durante 30 min y después a ta durante 4,0 h. El disolvente se retiró, dando sal HCl de 2-(3,4-bis(difluorometoxi)-fenil)-2-hidroxiacetimidato de metilo. A esta sal en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se le añadió H_2O (5,0 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min y después se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando 132C (160 mg, rendimiento del 46%) en forma de un aceite viscoso. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,70 (s, 3 H) 5,23 (s, 1 H) 6,81 (t, *J* = 73,60 Hz, 2 H) 7,26 - 7,38 (m, 2 H) 7,40 (s, 1 H).

132D: Éster metílico del ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3,4-bis(difluorometoxi)fenil)acético



A **132C** (120 mg, 0,4 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) a 0ºC se le añadieron anhídrido trifluorometanosulfónico (0,075 ml) y 2,6-lutidina (0,07 ml). La mezcla se agitó durante 15 min antes de que se añadieran **1B** (144 mg, 0,4 mmol) y 2,6-lutidina (0,14 ml) en CH_2Cl_2 (1,0 ml). La reacción se dejó en agitación de 0ºC a ta durante 3,0 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 0,5 N (3 x 20 ml). El extracto orgánico se secó y se concentró. Una purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio **132D** (120 mg, rendimiento del 47%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,27 (s, 18 H) 3,76 (s, 3 H) 5,47 (s, 1 H) 6,60 - 7,04 (m, 3 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,45 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 2 H) 7,66 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 5,71 Hz, 1 H).

132E: Ácido 2-(1-di-*terc*-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3,4-bis(difluorometoxi)fenil)acético



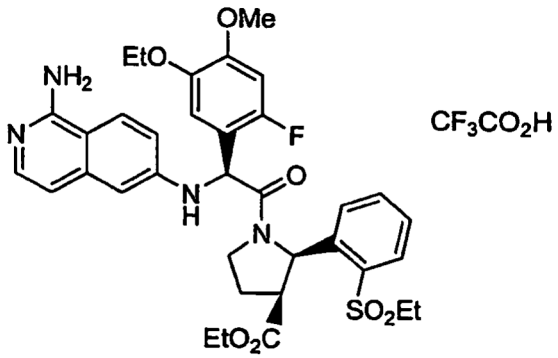
Se hidrolizó **132D** (120 mg, 0,19 mmol) con NaOH (1,0 N, 0,23 ml, 0,23 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (0,3 ml) a ta durante 2 h. Después de la acidificación con $KHSO_4$ al 5%, se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). El extracto orgánico se secó y se concentró, dando un producto sólido **132E** (102 mg, rendimiento del 87%). CL-EM: 626$(M + H)^+$.

132F: Ejemplo 132

El **Ejemplo 132** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **132E** y **44A.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,16 (d, *J* = 6,82 Hz, 3 H) 1,41 (d, *J* = 6,82 Hz, 3 H) 1,72 (dd, *J* = 12,88, 5,81 Hz, 1 H) 1,97 - 2,22 (m, 2 H) 2,52 (dd, *J* = 13,01, 7,71 Hz, 1 H) 3,66 - 3,82 (m, 4 H) 3,88 - 4,01 (m, 1 H) 4,11 - 4,28 (m, 1 H) 5,63 (s, 1 H) 5,68 (dd, *J* = 7,96, 5,43 Hz, 1 H) 6,49 - 6,84 (m, 3 H) 6,86 - 6,94 (m, 1 H) 7,11 - 7,20 (m, 2 H) 7,22 (d, *J* = 1,77 Hz, 1 H) 7,24 -7,34 (m, 2 H) 7,35 - 7,42 (m, 2 H) 7,73 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H) 9,43 (s, 1 H). CL-EM: 734 $(M + H)^+$.

Ejemplo 133

Sal del ácido trifluoroacético de (2*R*,3*S*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluoro-4-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo

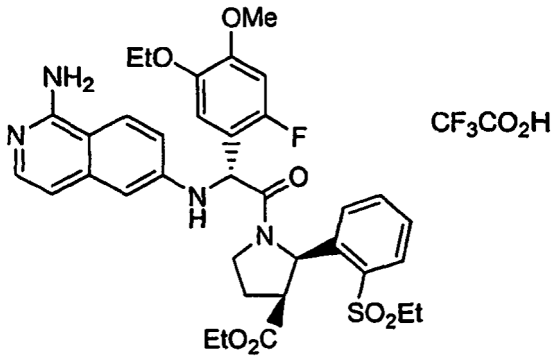


El **Ejemplo 133** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general

usando **64F** y **114G**. Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,12 (t, *J* = *7,20* Hz, 3 H) 1,24 (t, *J* = *7,33* Hz, 3 H) 1,31 - 1,43 (m, 3 H) 2,11 (dd, *J* = 13,52, 6,95 Hz, 1 H) 2,41 - 2,58 (m, 1 H) 2,87 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 3,32 - 3,39 (m, 1 H) 3,39 - 3,52 (m, 2 H) 3,81 - 3,88 (m, 3 H) 3,97 - 4,19 (m, 4 H) 4,25 - 4,44 (m, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 6,76 (d, *J* = *2,27* Hz, 1 H) 6,86 - 7,01 (m, 3 H) 7,06 - 7,18 (m, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 1 H) 7,45 - 7,56 (m, 1 H) 7,63 - 7,76 (m, 2 H) 7,87 - 7,98 (m, 1 H) 7,99 - 8,10 (m, 1 H). CL-EM: 679 $(M + H)^+$.

Ejemplo 134: Diastereómero del Ejemplo 133

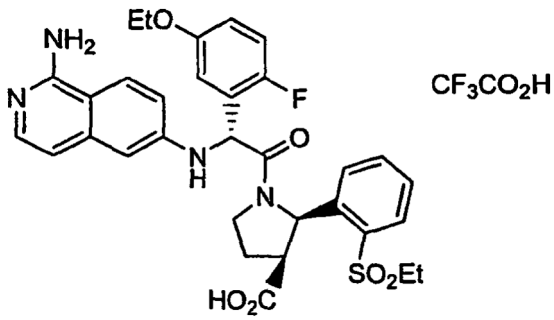
Sal del ácido trifluoroacético de (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluoro-4-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



El **Ejemplo 134** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 133** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,16 - 1,34 (m, 9 H) 2,19 - 2,43 (m, 2 H) 2,87 - 2,98 (m, 1 H) 3,36 - 3,55 (m, 2 H) 3,65 - 3,87 (m, 3 H) 3,86 - 3,91 (m, 3 H) 4,05 - 4,31 (m, 3 H) 5,70 (s, 1 H) 6,04 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H) 6,70 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 6,75 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H) 6,78 - 6,83 (m, 1 H) 6,96 (d, *J* = 11,37 Hz, 1 H) 7,03 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,15 (dd, *J* = 9,09, 2,27 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,41 - 7,56 (m, 2 H) 7,96 (dd, *J* = 7,71, 1,39 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H). CL-EM: 679 $(M + H)^+$.

Ejemplo 135

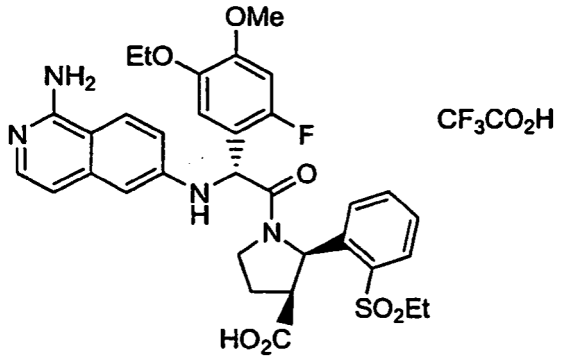
Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



El **Ejemplo 135** se preparó por hidrólisis del éster etílico que se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **30A** y **114G.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,22 (t, *J* = 7,45 Hz, 3 H) 1,26 - 1,35 (m, 3 H) 2,17 - 2,48 (m, 2 H) 2,92 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 3,36 - 3,56 (m, 2 H) 3,72 - 3,98 (m, 3 H) 4,03 - 4,20 (m, 1 H) 5,75 (s, 1 H) 6,10 (s, 1 H) 6,72 - 6,80 (m, 2 H) 6,83 (dd, *J* = 7,71,1,14 Hz, 1 H) 6,96 - 7,07 (m, 2 H) 7,11 - 7,25 (m, 2 H) 7,33 (d, *J* = *7,07* Hz, 1 H) 7,41 - 7,59 (m, 2 H) 7,97 (dd, *J* = 7,71, 1,39 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H). CL-EM: 621 $(M + H)^+$.

Ejemplo 136

Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluoro-4-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico

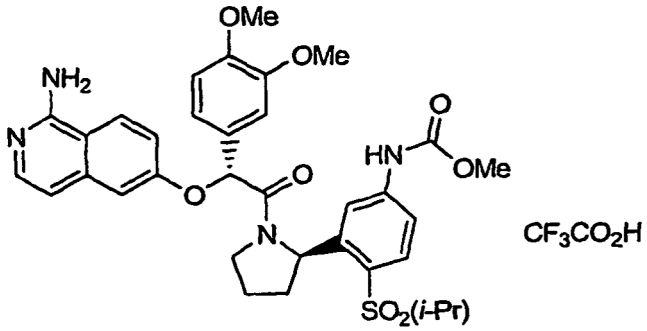


El Ejemplo 136 se preparó por hidrólisis del éster etílico del Ejemplo 134 usando un procedimiento similar al usado en la preparación del Ejemplo 12. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,14 -1,33 (m, 6 H) 2,22 - 2,48 (m, 2 H) 2,91 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 3,34 - 3,55 (m, 2 H) 3,62 - 3,87 (m, 3 H) 3,86 - 3,93 (m, 3 H) 4,03 - 4,21 (m, 1 H) 5,67 (s, 1 H) 6,09 (s, 1 H) 6,72 (dd, *J* = 4,67, 2,15 Hz, 2 H) 6,76 - 6,83 (m, 1 H) 6,97 (d, *J* = 11,37 Hz, 1 H) 7,05 (d, *J* = 7,07

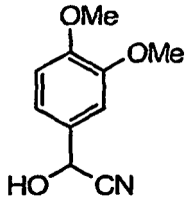
Hz, 1 H) 7,14 (dd, *J* = 9,22, 2,40 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,41 - 7,58 (m, 2 H) 7,97 (dd, *J* = 7,71, 1,39 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H). CL-EM: 651 $(M + H)^+$.

Ejemplo 137

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

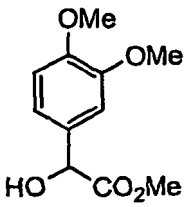


137A: 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-hidroxiacetonitrilo



A 3,4-dimetoxibenzaldehído (1,66 g, 10 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se le añadió $NaHSO_3$ (5,2 g, 50 mmol) en agua (20 ml), seguido de cianuro potásico (3,26 g, 50 mmol) en agua (20 ml). La mezcla se agitó durante una noche a ta y después se calentó a 50ºC durante 6 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50%/hexanos), proporcionando **137A** (1,25 g, 65%) y material de partida (0,52 mg). CL-EM: 176,22 $(M - H_2O)^+$.

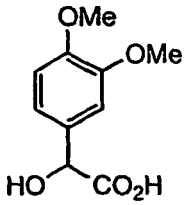
137B: 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-hidroxiacetato de metilo



A **137A** (1,25 g, 6,48 mmol) en éter (20 ml) y MeOH (1,5 ml) a -10ºC se le añadió HCl 4 N en dioxano (6 ml, 24 mmol). La reacción se agitó a -10ºC durante 1 h y después se almacenó a 4ºC durante 2 días. La reacción se filtró y se lavó con éter. El sólido se disolvió en

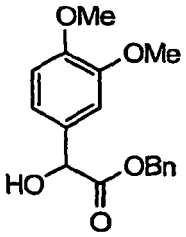
agua (15 ml) y CH_2Cl_2 (15 ml) y se agitó durante 1 h. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-60%/hexanos), proporcionando **137B** (1,35 g, 92%). CL-EM: 249,16 $(M + Na)^+$.

137C: Ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxiacético



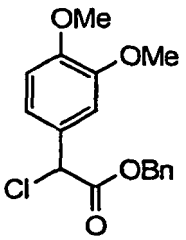
Se disolvió **137B** (890 mg, 3,9 mmol) en THF (6 ml). Se añadió LiOH 1 M (6 ml) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió agua (10 ml). La solución se acidificó con HCl 1 N y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica se concentró, proporcionando **137C** (830 mg, 100%). CL-EM: 235,11 $(M + Na)^+$.

137D: 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-hidroxiacetato de bencilo



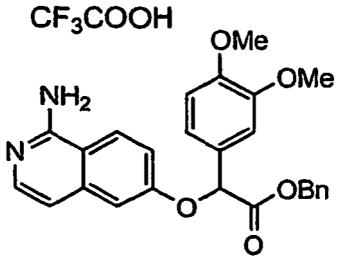
A **137C** (830 mg, 3,9 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió carbonato de cesio (2,6 g, 8,0 mmol) seguido de bromuro de bencilo (0,6 ml, 5 mmol). Después de agitar a ta durante una noche, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-40%/hexanos), proporcionando **137D** (520 mg, 44%). CL-EM: 445,31 $(M + H)^+$.

137E: 2-Cloro-2-(3,4-dimetoxifenil)acetato de bencilo



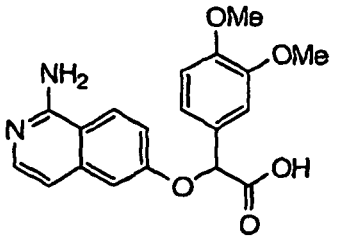
A **137D** (450 mg, 1,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0ºC se le añadió trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol) seguido de cloruro de mesilo (0,14 ml, 1,8 mmol). Después de agitar a ta durante una noche, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-25%/hexanos), proporcionando **137E** (268 mg, 56%). RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 3,81 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 5,19 (m, 2 H) 5,36 (s, 1 H) 6,81 (d, *J* = 8,35 Hz, 1 H) 6,93 - 7,07 (m, 2 H) 7,20 - 7,42 (m, 5 H).

137F: Sal del ácido trifluoroacético de 2-(1-aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetato de bencilo



Una mezcla de **83G** (30 mg, 0,19 mmol) en DMF (1 ml) y NaH al 60% (10 mg, 0,25 mmol) se agitó durante 10 min. A esta mezcla se le añadió **137E** (80 mg, 0,25 mmol) en DMF (1 ml). Después de agitar durante 1 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua/TFA), proporcionando 137F (60 mg, 69%). CL-EM: 445,31 $(M + H)^+$.

137G: Ácido 2-(1-aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(3,4-dimetoxifenil)acético



Se disolvió **137F** (130 mg, 0,29 mmol) en THF (8 ml). A esta solución se le añadió Pd al 10%/C (cat.) y la mezcla se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) durante 16 h. La reacción se filtró y se concentró, proporcionando ácido 2-(1-aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(3,4-dimetoxifenil)acético (113 mg, 10%). CL-EM: 355,19 $(M + H)^+$.

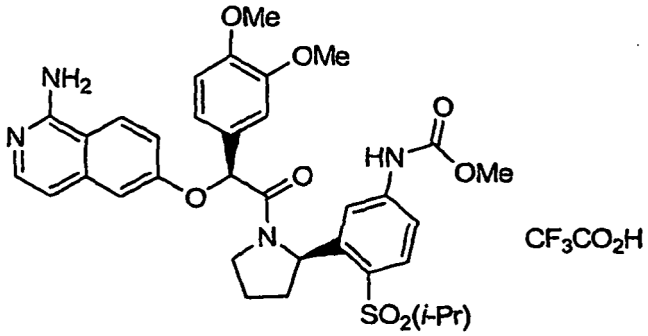
137H: **Ejemplo 137**

El **Ejemplo 137** se preparó a partir de 137G (35 mg, 0,10 mmol) y **44A** (36 mg, 1,0 mmol) siguiendo un procedimiento análogo al usado en la preparación del **Ejemplo 83** (el **Ejemplo 137** fue el primer compuesto en eluir, 11,3 mg, 15%); RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ

ppm 1,13 (d, *J* = 6,59 Hz, 3 H) 1,37 (d, *J* = 6,59 Hz, 3 H) 1,71 (m, 1 H) 1,97 - 2,21 (m, 2 H) 2,51 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,79 - 3,87 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,11 - 4,25 (m, 1 H) 5,71 (dd, *J* = 7,91, 4,83 Hz, 1 H) 6,21 (s, 1 H) 6,98 (dd, *J* = 5,05, 3,30 Hz, 2 H) 7,06 - 7,15 (m, 3 H) 7,19 (dd, *J* = 8,79, 2,20 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,39 (dd, *J* = 9,23, 2,64 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J* = 7,47 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 8,32 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H); CL-EM: 663,42 $(M + H)^+$.

Ejemplo 138: Diastereómero del Ejemplo 137

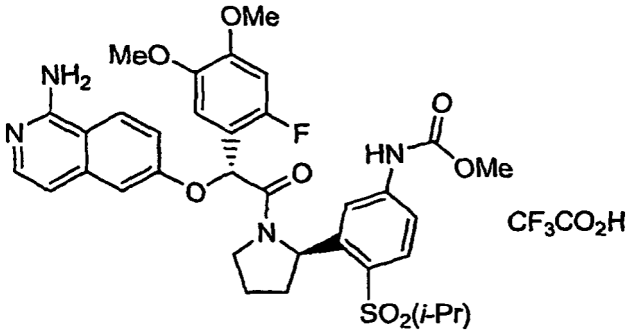
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetil)-pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



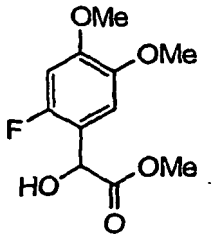
El **Ejemplo 138** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 137** durante su purificación por HPLC (el **Ejemplo 138** fue el segundo compuesto en eluir, 11,8 mg, 16%); RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,08 (d, *J* = 6,59 Hz, 3 H) 1,40 (d, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 1,67 - 1,80 (m, 1 H) 1,82 - 1,94 (m, 2 H) 2,06 - 2,23 (m, 1 H) 2,25 - 2,39 (m, 1 H) 3,47 - 3,62 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,10 - 4,21 (m, 1 H) 5,65 (dd, *J* = 8,35, 3,52 Hz, 1 H) 6,27 (s, 1 H) 7,01 - 7,05 (m, 2 H) 7,13 - 7,21 (m, 3 H) 7,29 - 7,35 (m, 1 H) 7,39 (dd, *J* = 9,23, 2,64 Hz, 1 H) 7,43 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 8,26 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H); CL-EM: 663,42 $(M + H)^+$.

Ejemplo 139

Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo

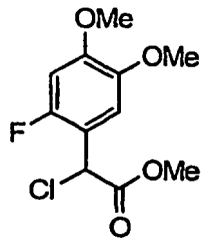


139A: 2-(2-Fluoro-4,5-dimetoxifenil)-2-hidroxiacetato de metilo



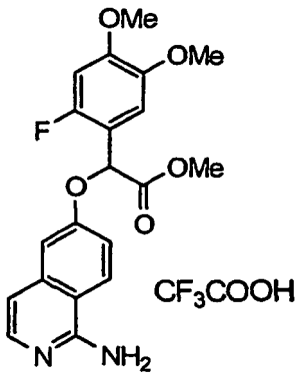
Se preparó 139A (1,05 g, 44%) en 2 etapas a partir de 2-fluoro-4,5-dimetoxibenzaldehído siguiendo procedimientos análogos a los usados en la preparación de **137B.** CL-EM: 267,11 $(M+Na)^+$.

139B: 2-Cloro-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetato de metilo



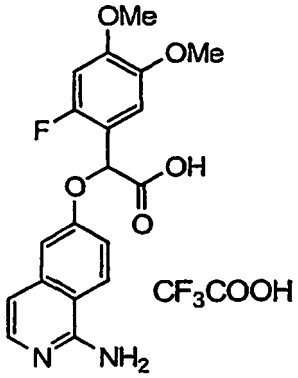
A **139A** (280 mg, 1,2 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0ºC se le añadió trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol) seguido de cloruro de mesilo (0,12 ml, 1,5 mmol). Después de agitar a ta durante una noche, la reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo de 0-30%/hexanos), proporcionando **139B** (268 mg, 89%).

139C: Sal del ácido trifluoroacético 2-(1-aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)-acetato de metilo



Una mezcla de **83G** (32 mg, 0,20 mmol) en DMF (1 ml) y NaH al 60% (10 mg, 0,25 mmol) se agitó durante 10 min. A esta mezcla se le añadió **139B** (58 mg, 0,22 mmol) en DMF (0,7 ml). Después de agitar durante 1 h, la reacción se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua/TFA), proporcionando 139C (80 mg, 80%). CL-EM: 387,21 $(M + H)^+$.

139D: Sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-(1-aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acético



Se disolvió **139C** (80 mg, 0,21 mmol) en THF (2 ml). Se añadió LiOH 1 M (0,4 ml) y la reacción se agitó a ta durante 0,5 h. Se añadió más cantidad de LiOH 1 M (0,4 ml) y la reacción se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió agua (10 ml). La solución se acidificó con HCl 1 N y después se purificó por HPLC preparativa (MeOH/agua/TFA), proporcionando 139D (65 mg, 64%). CL-EM: 373,18 $(M + H)^+$.

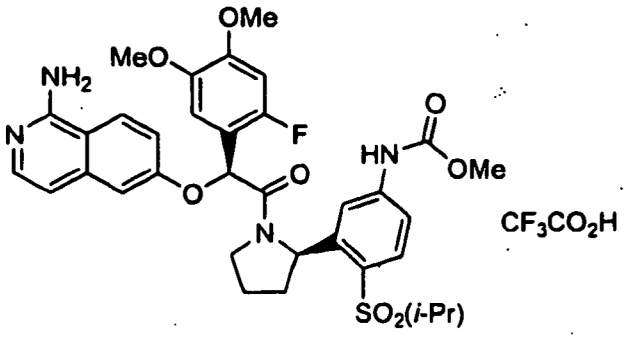
139E: **Ejemplo 139**

El **Ejemplo 139** se preparó a partir de **139D** (50 mg, 0,10 mmol) y **44A** (36 mg, 1,0 mmol) siguiendo un procedimiento análogo al usado en la preparación del **Ejemplo 83** (el **Ejemplo 139** fue el primer compuesto en eluir, 20,6 mg, 26%); RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,13 (d, J = 6,59 Hz, 3 H) 1,37 (d, J = 7,03 Hz, 3 H) 1,73 (dd, J = 12,74, 5,71 Hz, 1 H) 1,96 - 2,21 (m, 2 H) 2,40 - 2,61 (m, 1 H) 3,52 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,73 - 3,86 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H)

4,17 - 4,31 (m, 1 H) 5,72 (dd, *J* = 8,13, 5,05 Hz, 1 H) 6,50 (s, 1 H) 6,65 (d, *J* = 6,59 Hz, 1 H) 6,93 (d, *J* = 11,42 Hz, 1 H) 7,11 - 7,22 (m, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,33 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,39 (dd, *J* = 9,23,2,64 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H) 7,75 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 8,32 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H); CL-EM: 681,45 $(M + H)^+$.

Ejemplo 140: Diastereómero del Ejemplo 139

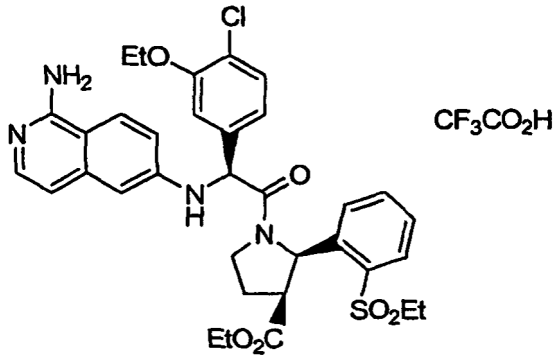
Sal del ácido trifluoroacético de 3-((*R*)-1-((S)-2-(1-aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo



El **Ejemplo 140** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 139** durante su purificación por HPLC (el **Ejemplo 140** fue el segundo compuesto en eluir). (11,6 mg, 15%); RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,09 (t, *J* = 6,81 Hz, 3 H) 1,39 (d, *J* = 6,59 Hz, 3 H) 1,70 - 1,83 (m, 1 H) 1,85 - 2,00 (m, 2 H) 2,12 - 2,25 (m, 1 H) 2,29 - 2,45 (m, 1 H) 3,42 - 3,52 (m, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,11 - 4,25 (m, 1 H) 5,67 (dd, *J* = 8,35, 3,52 Hz, 1 H) 6,50 (s, 1 H) 6,93 (d, *J* = 11,42 Hz, 1 H) 7,01 (dd, *J* = 13,18, 7,03 Hz, 2 H) 7,19 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,33 - 7,42 (m, 2 H) 7,44 (d, *J* = 7,47 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,27 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H); CL-EM: 681,42 $(M+H)^+$.

Ejemplo 142

Sal del ácido trifluoroacético de (2R,3S)-1-((S)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-etoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo

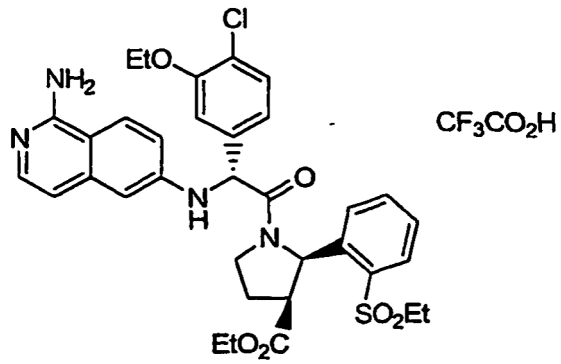


El **Ejemplo 142** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general

usando **31C** y **114G.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,04 - 1,52 (m, 9 H) 2,15 (dd, *J* = 13,52, 6,69 Hz, 1 H) 2,45 - 2,63 (m, 1 H) 2,88 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H) 3,34 - 3,53 (m, 3 H) 4,02 - 4,12 (m, 2 H) 4,14 - 4,28 (m, 2 H) 4,38 (d, *J* = 10,36 Hz, 1 H) 5,65 (s, 1 H) 6,03 (s, 1 H) 6,76 (d, *J* = *2,27* Hz, 1 H) 6,96 - 7,04 (m, 1 H) 7,06 - 7,17 (m, 2 H) 7,22 (d, *J* = 1,77 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J* = *7,07* Hz, 1 H) 7,41 -7,56 (m, 2 H) 7,63 - 7,77 (m, 2 H) 7,94 (dd, *J* = 7,83, 1,01 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H). CL-EM 665 (M + H).

Ejemplo 143: Diastereómero del Ejemplo 142

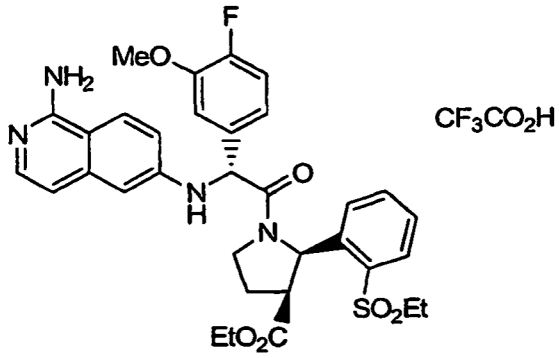
Sal del ácido trifluoroacético de (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-etoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



El **Ejemplo 143** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 142** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,11 - 1,40 (m, 9 H) 2,16 - 2,44 (m, 2 H) 2,86 - 2,95 (m. 1 H) 3,32 - 3,53 (m 2 H) 3,74 - 3,97 (m, 2 H) 3,97 - 4,09 (m, 1 H) 4,09 - 4,33 (m, 3 H) 5,51 (s, 1 H) 6,03 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H) 6,70 - 6,78 (m, 2H) 7,01-7,19 (m, 4H) 7,35 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,40 - 7,55 (m, 3 H) 7,94 (dd, *J* = 7,83, 1,26 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), CL-EM 665 (M + H).

Ejemplo 144

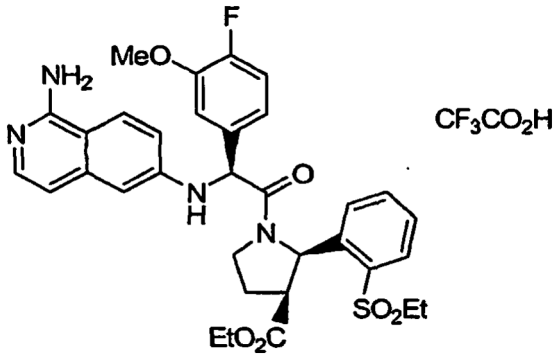
Sal del ácido trifluoroacético de (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



El **Ejemplo 144** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **23D** y **114G.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,19 (t, *J* = *7,33* Hz, 3 H) 1,27 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 2,15 - 2,45 (m, 2 H) 2,87 - 2,96 (m, 1 H) 3,32 - 3,54 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,78 - 3,88 (m, 1 H) 4,07 - 4,32 (m, 3 H) 5,51 (s, 1 H) 6,04 (d, *J* = 1,77 Hz, 1 H) 6,70 - 6,79 (m, 2 H) 7,01 - 7,24 (m, 5 H) 7,35 (d, *J* = *7,07* Hz, 1 H) 7,41 - 7,57 (m, 2 H) 7,94 (dd, *J* = 7,58, 1,52 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), CL-EM 635 (M + H).

Ejemplo 145: Diastereómero del Ejemplo 144

Sal del ácido trifluoroacético de (2R,3S)-1-((S)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo

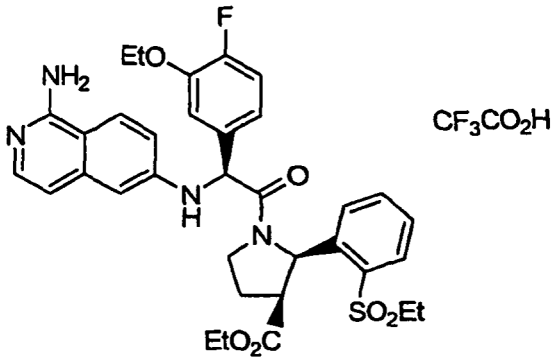


El **Ejemplo 145** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 144** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,02 - 1,39 (m, 6 H) 2,04 - 2,19 (m, 1 H) 2,44 - 2,60 (m, 1 H) 2,88 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 3,33 -3,51 (m, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,07 (dd, *J* = 7,07, 2,02 Hz, 2 H) 4,29 - 4,44 (m, 1 H) 5,64 (s, 1 H) 6,03 (s, 1 H) 6,74 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H) 7,00 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,04 - 7,30 (m, 4 H) 7,37 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H) 7,63 - 7,76 (m, 2 H) 7,93 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), CL-EM 635

(M + H).

Ejemplo 146

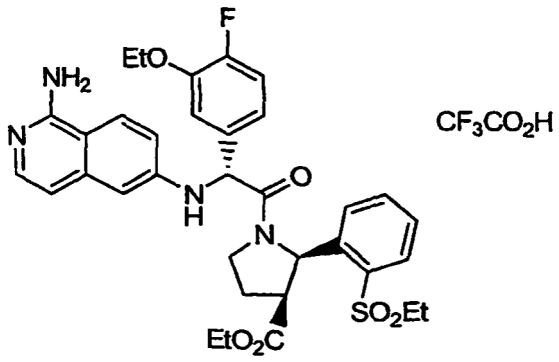
Sal del ácido trifluoroacético de (2R,3S)-1-((S)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-fluorofenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



El **Ejemplo 146** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **32C** y **114G.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,07-1,51 (m, 9 H) 2,05 - 2,66 (m, 2 H) 2,83 - 2,94 (m, 1 H) 3,33 - 3,55 (m, 3 H) 3,87 - 4,45 (m, 5 H) 5,62 (s, 1 H) 6,02 (s, 1 H) 6,74 (d, *J = 2,27* Hz, 1 H) 6,99 (d, *J = 7,07* Hz, 1 H) 7,06 - 7,30 (m, 4 H) 7,37 (d, *J = 7,07* Hz, 1 H) 7,37 (d, *J = 7,07* Hz, 1 H) 7,44 - 7,55 (m, 1 H) 7,61 - 7,78 (m, 2 H) 7,89 - 7,96 (m, 1 H) 8,01 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), CL-EM 649 (M + H).

Ejemplo 147: Diastereómero del Ejemplo 146

Sal del ácido trifluoroacético de (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-fluorofenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo

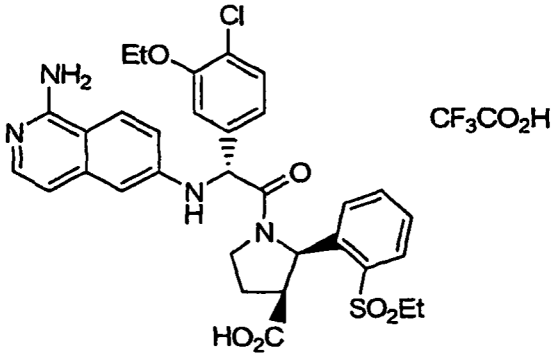


El **Ejemplo 147** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 146** durante su

purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,20 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H) 1,28 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,35 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 2,13-2,45 (m, 2 H) 2,85-2,96 (m, 1 H) 3,32 - 3,56 (m, 2 H) 3,75 - 4,33 (m, 6 H) 5,50 (s, 1 H) 6,04 (s, 1 H) 6,68 - 6,78 (m, 2 H) 7,00 - 7,25 (m, 5 H) 7,36 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,40 - 7,59 (m, 2 H) 7,95 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H), CL-EM 649 (M + H).

Ejemplo 148

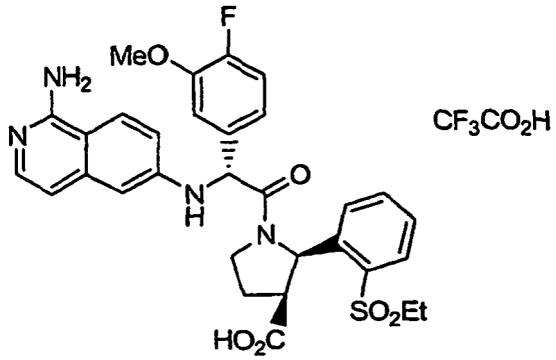
Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-etoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



El **Ejemplo 148** se preparó por hidrólisis del éster etílico del **Ejemplo 143** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,20 (t, *J* = 7,45 Hz, 3 H) 1,36 (c, *J* = 6,57 Hz, 3 H) 2,17 - 2,49 (m, 2 H) 2,91 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 3,33 - 3,55 (m, 2 H) 3,78 - 4,26 (m, 4 H) 5,50 (s, 1 H) 6,09 (s, 1 H) 6,68 - 6,77 (m, 2 H) 7,03 - 7,20 (m, 4 H) 7,31 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,39 - 7,60 (m, 3 H) 7,96 (dd, *J* = 7,71, 1,39 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), CL-EM 637 (M + H)

Ejemplo 149

Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico

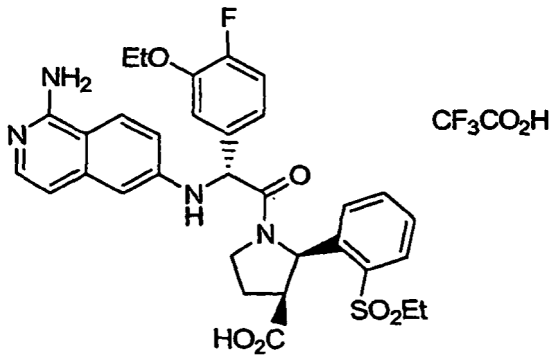


El **Ejemplo 149** se preparó por hidrólisis del éster etílico del **Ejemplo 144** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-

d_4) δ ppm 1,20 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H) 2,22 - 2,46 (m, 2 H) 2,91 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 3,32 - 3,56 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,81 - 3,92 (m, 1 H) 4,06 - 4,24 (m, 1 H) 5,49 (s, 1 H) 6,09 (s, 1 H) 6,72 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H) 6,76 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 7,04 - 7,25 (m, 5 H) 7,32 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,43 - 7,58 (m, 2 H) 7,96 (dd, *J* = 7,58, 1,52 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), CL-EM 607 (M + H).

Ejemplo 150

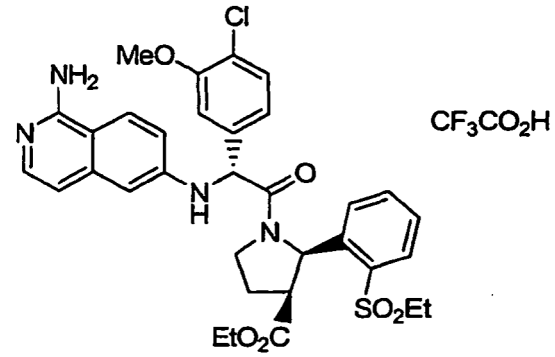
Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-fluorofenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



El **Ejemplo 150** se preparó por hidrólisis del éster etílico del **Ejemplo 147** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,20 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H) 1,30 - 1,40 (m, 3 H) 2,17 - 2,46 (m, 2 H) 2,91 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 3,32 - 3,55 (m, 2 H) 3,78 - 4,24 (m, 4 H) 5,47 (s, 1 H) 6,09 (s, 1 H) 6,67 - 6,80 (m, 2 H) 7,05 - 7,24 (m, 5 H) 7,32 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,42 - 7,58 (m, 2 H) 7,96 (dd, *J* = 7,71, 1,39 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H), CL-EM 621 (M + H).

Ejemplo 151

Sal del ácido trifluoroacético de (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo

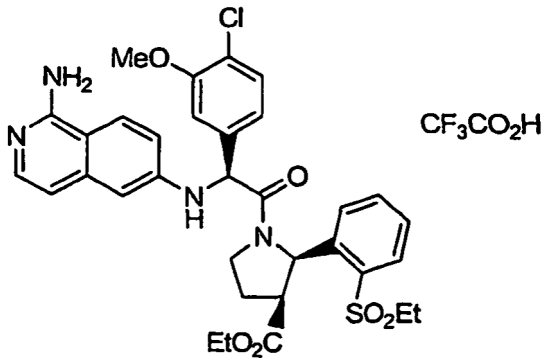


El **Ejemplo 151** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **50B** y **114G.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una

columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,15 - 1,22 (m, 3 H) 1,23 - 1,31 (m, 3 H) 2,18 - 2,43 (m, 2 H) 2,86 - 2,96 (m, 1 H) 3,33 - 3,54 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,79 - 3,88 (m, 1 H) 4,09 - 4,29 (m, 3 H) 5,54 (s, 1 H) 6,04 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H) 6,70 - 6,80 (m, 2 H) 7,01 - 7,19 (m, 4 H) 7,35 (t, *J* = 6,57 Hz, 1 H) 7,40 - 7,57 (m, 3 H) 7,94 (dd, *J* = 7,58,1,52 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), CL-EM 651 (M + H).

Ejemplo 152: Diastereómero del Ejemplo 151

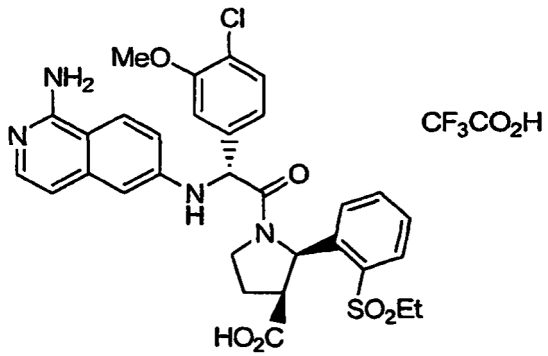
Sal del ácido trifluoroacético de (2R,3S)-1-((S)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



El **Ejemplo 152** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 151** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,05 - 1,40 (m, 6 H) 2,07 - 2,21 (m, 1 H) 2,48 - 2,62 (m, 1 H) 2,84 - 2,94 (m, 1 H) 3,33 - 3,54 (m, 3 H) 3,71 - 4,00 (m, 3 H) 4,00 - 4,16 (m, 2 H) 4,38 (d, *J* = 10,36 Hz, 1 H) 5,67 (s, 1 H) 5,98 - 6,08 (m, 1 H) 6,76 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H) 6,95 - 7,04 (m, 1 H) 7,04 - 7,26 (m, 4 H) 7,37 (t, *J* = 6,44 Hz, 1 H) 7,41 - 7,55 (m, 2 H) 7,63 - 7,78 (m, 1 H) 7,86 - 7,99 (m, 1 H) 8,00 - 8,12 (m, 1 H), CL-EM 651 (M + H).

Ejemplo 153

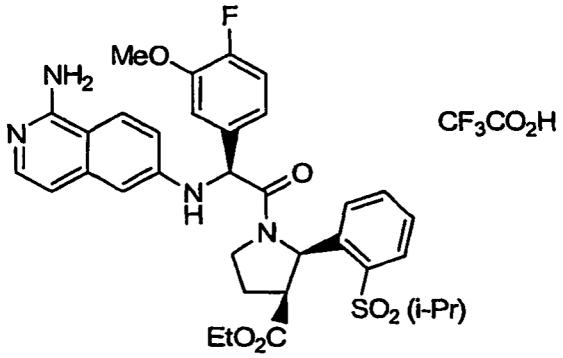
Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



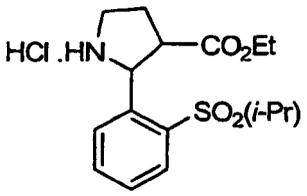
El **Ejemplo 153** se preparó por hidrólisis del éster etílico del **Ejemplo 151** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,21 (t, *J* = 7,45 Hz, 3 H) 2,24 - 2,50 (m, 2 H) 2,92 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 3,34 - 3,54 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,84 - 3,94 (m, 1 H) 4,08 - 4,24 (m, 1 H) 5,52 (s, 1 H) 6,10 (s, 1 H) 6,71 - 6,81 (m, 2 H) 7,04 - 7,21 (m, 4 H) 7,33 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,41 - 7,58 (m, 3 H) 7,97 (dd, *J* = 7,71, 1,39 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H), CL-EM 623 (M + H).

Ejemplo 154

Sal del ácido trifluoroacético de (2R,3S)-1-((S)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



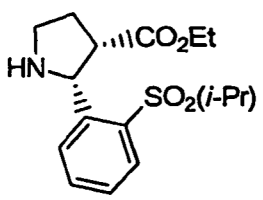
154A: Clorhidrato de (*cis*)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



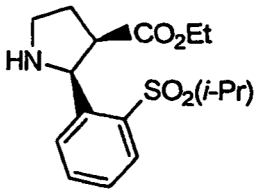
De forma similar a **13C,** se preparó **154A** de acuerdo con el procedimiento de **11A -C** y **13A - C** usando sal HCl de éster etílico del ácido aminobutírico en lugar de sal HCl de éster metil aminobutírico.

154B: (2R,3S)-2-(2-(Isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo y

154C: (2S,3R)-2-(2-(Isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



154B



154C

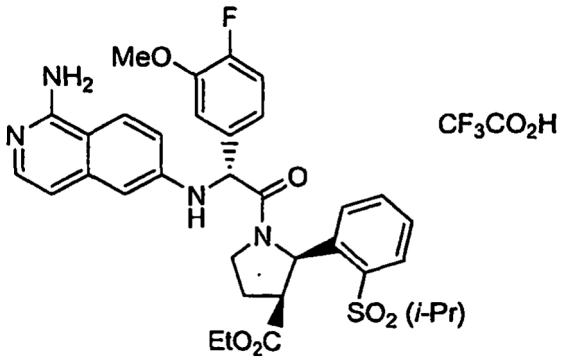
Los enantiómeros de **154A** se separaron usando una HPLC preparativa equipada con una columna Chiralpak®AS (5 cm x 50 cm, 20 μ). La separación se realizó usando un procedimiento isocrático de isopropanol al 10%/heptano con dietilamina al 0,1% con un caudal de 50 ml/min. El primer pico es **154B:** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,13 (t, *J* = *7,07* Hz, 3 H) 1,25 (dd, *J* = 6,82, 4,04 Hz, 6 H) 2,11 - 2,39 (m, 2 H) 3,05 - 3,28 (m, 3 H) 3,48 - 3,63 (m, 1 H) 3,98 - 4,15 (m, 2 H) 5,12 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,47 - 7,58 (m, 1 H) 7,71 - 7,77 (m, 1 H) 7,77 - 7,84 (m, 1 H) 7,95 (dd, *J* = 8,08, 1,26 Hz, 1 H). El segundo pico corresponde a 154C: RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,08 - 1,17 (m, 3 H) 1,20 -1,30 (m, 6 H) 2,10 - 2,39 (m, 2 H) 3,01 - 3,27 (m, 3 H) 3,46 - 3,66 (m, 1 H) 3,97 - 4,14 (m, 2 H) 5,13 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,45 - 7,61 (m, 1 H) 7,69 - 7,79 (m, 1 H) 7,76 - 7,83 (m, 1 H) 7,95 (dd, *J* = 8,08, 1,26 Hz, 1 H).

154D: Ejemplo 154

El **Ejemplo 154** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **23D** y **154B**. Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 μ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,07 - 1,46 (m, 9 H) 2,05 - 2,20 (m, 1 H) 2,42 - 2,58 (m, 1 H) 2,82 - 2,94 (m, 1 H) 3,31 - 3,40 (m, 1 H) 3,69 - 3,80 (m, 1 H) 3,89 - 3,97 (m, 3 H) 4,06 (c, *J* = *7,07* Hz, 2 H) 4,28 - 4,42 (m, 1 H) 5,63 (s, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 6,75 (d, *J* = *2,27* Hz, 1 H) 6,99 (d, *J* = *7,07* Hz, 1 H) 7,06 - 7,29 (m, 4 H) 7,37 (d, *J* = *7,07* Hz, 1 H) 7,44 - 7,54 (m, 1 H) 7,62 -7,75 (m, 2 H) 7,85 - 7,95 (m,1 H) 8,01 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), CL-EM 649 (M + H).

Ejemplo 155: Diastereómero del Ejemplo 154

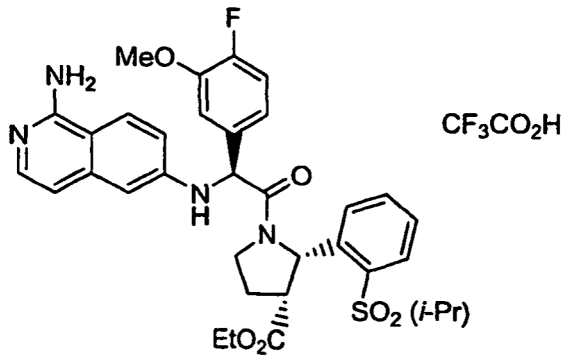
Sal del ácido trifluoroacético de (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



El **Ejemplo 155** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 154** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,12 (d, *J* = 6,57 Hz, 3 H) 1,29 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 1,35 (d, *J* = 6,82 Hz, 3 H) 2,15 - 2,43 (m, 2 H) 2,92 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 3,70 - 3,89 (m, 5 H) 4,07 - 4,19 (m, 1 H) 4,19 - 4,32 (m, 2 H) 5,51 (s, 1 H) 6,04 (d, *J* = 1,26 Hz, 1 H) 6,70 - 6,80 (m, 2 H) 7,01 - 7,25 (m, 5 H) 7,36 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,41 - 7,57 (m, 2 H) 7,93 (dd, *J* = 7,58,1,52 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H), CL-EM 649 (M + H).

Ejemplo 156

Sal del ácido trifluoroacético de (2S,3R)-1-((S)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo

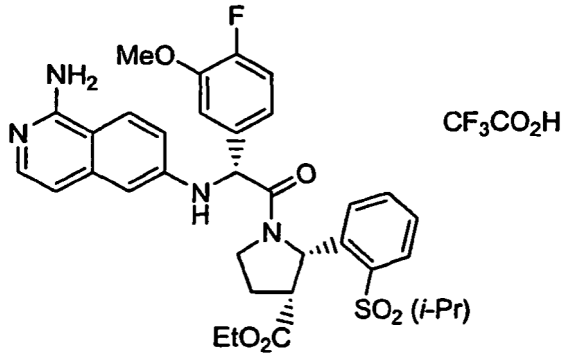


El **Ejemplo 156** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **23D** y **154C.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,07 -1,18 (m, 3 H) 1,23 -1,37 (m, 3 H) 1,41 (t, *J* = 6,95 Hz, 3 H) 2,13 (dd, *J* = 13,77, 6,69 Hz, 1 H) 2,46 - 2,61 (m, 1 H) 2,82 - 2,95 (m, 1 H) 3,32 - 3,41 (m, 1 H) 3,71 - 3,96 (m, 4 H) 4,07 (c, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 4,38 (t, *J* = 9,47 Hz, 1 H) 5,64 (s, 1 H) 6,02 (s, 1 H) 6,76 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H) 7,00 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,07 - 7,30

(m, 4 H) 7,37 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,44 - 7,54 (m, 1 H) 7,63 - 7,76 (m, 2 H) 7,88 - 7,95 (m, 1 H) 8,02 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), CL-EM 649 (M + H).

Ejemplo 157: Diastereómero del Ejemplo 156

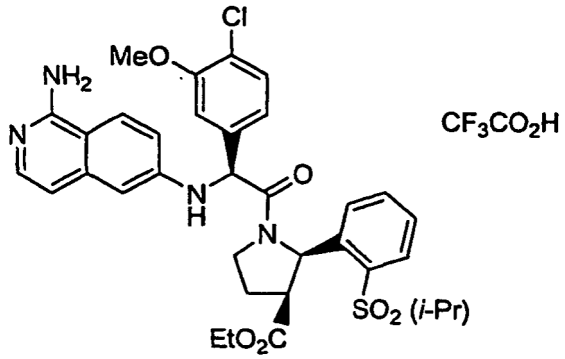
Sal del ácido trifluoroacético de (2S,3R)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



El **Ejemplo 157** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 156** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,12 (d, *J* = 6,57 Hz, 3 H) 1,29 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 1,35 (d, *J* = 6,82 Hz, 3 H) 2,17 - 2,41 (m, 2 H) 2,88 - 2,98 (m, 1 H) 3,71 - 3,93 (m, 5 H) 4,14 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 4,19 - 4,33 (m, 2 H) 5,51 (s, 1 H) 6,04 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H) 6,71 - 6,80 (m, 2 H) 7,02 - 7,26 (m, 5 H) 7,36 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,41 - 7,59 (m, 2 H) 7,93 (dd, *J* = 7,58, 1,52 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), CL-EM 649 (M + H).

Ejemplo 158

Sal del ácido trifluoroacético de (2R,3S)-1-((S)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo

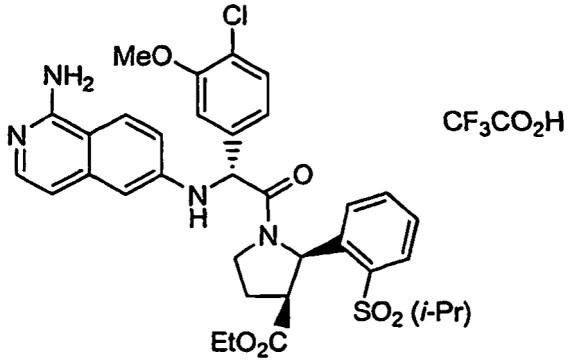


El **Ejemplo 158** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **50B** y **154B.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua

al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,06 - 1,50 (m, 9 H) 2,13 (dd, *J* = 13,39, 6,57 Hz, 1 H) 2,44 - 2,59 (m, 1 H) 2,82 - 2,94 (m, 1 H) 3,32 - 3,40 (m, 1 H) 3,69 - 3,82 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 4,07 (c, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 4,31 - 4,45 (m, 1 H) 5,67 (s, 1 H) 6,02 (s, 1 H) 6,77 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H) 6,95 -7,03(m, 1 H) 7,05 - 7,18 (m, 2 H) 7,18 - 7,27 (m, 1 H) 7,33 - 7,55 (m, 3 H) 7,62 - 7,76 (m, 2 H) 7,84 - 7,95 (m, 1 H) 8,02 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), CL-EM 665 (M + H).

Ejemplo 159: Diastereómero del Ejemplo 158

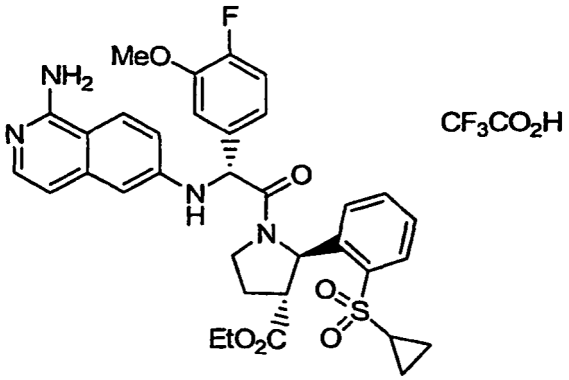
Sal del ácido trifluoroacético de (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



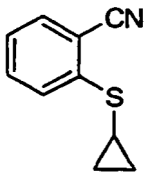
El **Ejemplo 159** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 158** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,12 (d, *J* = 6,57 Hz, 3 H) 1,28 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,35 (d, *J* = 6,82 Hz, 3 H) 2,16 - 2,43 (m, 2 H) 2,89 - 2,97 (m, 1 H) 3,69 - 3,91 (m, 5 H) 4,14 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 4,19 - 4,34 (m, 2 H) 5,53 (s, 1 H) 6,04 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H) 6,70 - 6,81 (m, 2 H) 7,00 - 7,22 (m, 4 H) 7,36 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,40 - 7,57 (m, 3 H) 7,92 (dd, *J* = 7,71, 1,39 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), CL-EM 665 (M + H).

Ejemplo 160

Sal del ácido trifluoroacético de (2R,3R)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(ciclopropil-sulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo

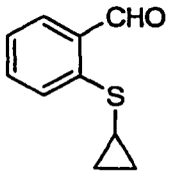


160A: 2-(Ciclopropiltio)benzonitrilo



A una solución de bromuro de ciclopropil magnesio 0,5 M en THF (150 ml, 75 mmol) a -78ºC se le añadió 2,2'-ditio-bis(benzonitrilo) (Sumitomo Seika Chemical Co., 6,4 g, 23,4 mmol). La mezcla se agitó entre -70 y -65ºC durante 15 min antes de que se inactivara con NH_4Cl sat. (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30%/hexanos), proporcionando **160A** (4,0 g, 100%) en forma de un aceite. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,74 (ddd, *J* = 6,70, 4,83, 4,72 Hz, 2 H) 1,10 - 1,16 (m, 2 H) 2,20 - 2,26 (m, 1 H) 7,16 - 7,21 (m, 1 H) 7,48 - 7,52 (m, 1 H) 7,55 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H).

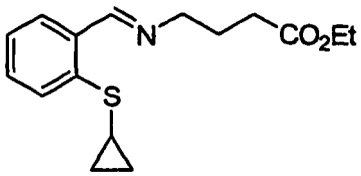
160B: 2-(Ciclopropiltio)benzaldehído



A **160A** (3,4 g, 19,4 mmol) en tolueno (30 ml) a -78ºC se le añadió lentamente DIBAL 1,5 M en tolueno (18,1 ml, 27,2 mmol). Después de agitar durante 1,5 h, se añadió otra porción de DIBAL (3,8 ml, 5,7 mmol) y se agitó durante 50 min más. El análisis por TLC indicó una conversión limpia de **160A.** La reacción se interrumpió a -78ºC con ácido acético (28 ml) y agua (15 ml). Después de agitar a ta durante 1,0 h, se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat. y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El

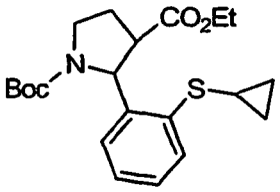
residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30%/hexanos), proporcionando **160B** (3,4 g, 95%) en forma de un aceite. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,69 -0,76 (m, 2 H) 1,10 - 1,17 (m, 2 H) 2,07 - 2,15 (m, 1 H) 7,27 (t, *J* = 7,47 Hz, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 1 H) 7,77 (d, *J* = 7,47 Hz, 2 H) 10,14 (s, 1 H).

160C: (E)-4-(2-(Ciclopropiltio)bencilidenamino)butanoato de etilo



A sal HCl de éster etílico del ácido aminobutírico (2,56 g, 15,3 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se le añadieron tamices moleculares de 4 Å (1,3 g), Et_3N (3,2 ml, 23 mmol) y **160B** (2,72 g, 15,3 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. Después de la retirada del sólido por filtración, el filtrado se concentró, dando un sólido de color blanco que contenía la imina **160C** y sal HCl de trietilamina. La sal HCl de trietilamina podría retirarse completamente por trituración con éter dietílico seco y filtración. Sin embargo, la presencia de la sal no afectó a la conversión de la siguiente etapa. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,65 (ddd, *J* = 6,37, 4,83, 4,61 Hz, 2 H) 0,99 - 1,06 (m, 2 H) 1,18 (t, *J* = 7,25 Hz, 3 H) 1,94 - 2,02 (m, *J* = 7,14, 7,14, 7,03, 6,81 Hz, 2 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 2,36 (t, *J* = 7,47 Hz, 2 H) 3,60 (t, *J* = 6,15 Hz, 2 H) 4,06 (c, *J* = 7,18 Hz, 2 H) 7,13 (t, *J* = 7,47 Hz, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 1 H) 7,59 (d, *J* = 8,35 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J* = 7,47 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H).

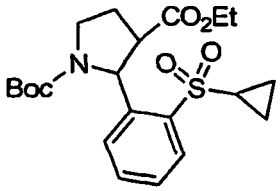
160D: 2-(2-(Ciclopropiltio)fenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 3-etilo



A **160C** (15 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a -15ºC se le añadió Et_3N (2,1 ml, 15 mmol) seguido de $TiCl_4$ (1,0 M en CH_2Cl_2, 30 ml, 30 mmol). La mezcla se agitó de -15ºC a ta durante 3,0 h antes de inactivarse con K_2CO_3 sat. (100 ml) a 0ºC y se agitó a ta durante 1,0 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite húmedo y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 40 ml). La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4. Se concentró una pequeña porción de la fase orgánica secada, dando 2-(2-(ciclopropiltio)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo en bruto: el análisis por RMN ^{1}H indicó una mezcla de isómeros *cis y trans* en una proporción de aprox. 1: 1. CL-EM 292 (M + H). Al 2-(2-(ciclopropiltio)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo anterior en CH_2Cl_2 se le añadieron Et_3N (2,1 ml, 15 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,0 M en THF,

15 ml, 15 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche antes de inactivarse con HCl 0,5 N (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30%/hexanos), proporcionando 160D (3,3 g, 56%) en forma de un aceite. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: una mezcla de isómeros *cis y trans* en una proporción 1:1: 0,66 - 0,75 (m, 2 H) 0,87 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 1,05 - 1,08 (m, 2 H) 1,14 - 1,16 (s, 9H) 2,02 - 2,18 (m, 3H) 3,43 - 4,19 (m, 5H) 7,06 - 7,13 (m, 2H) 7,16 - 7,25 (m, 1 H) 7,51 - 7,60 (m, 1 H); CL-EM 292 (M + H).

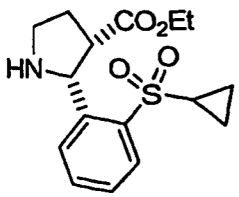
160E: 2-(2-(Ciclopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 3-etilo



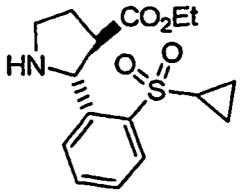
A **160D** (3,3 g, 8,43 mmol) en EtOH (25 ml) a 0ºC se le añadió una solución de Oxone (11,4 g, 18,6 mmol) en agua (60 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche. El precipitado se filtró. El filtrado se neutralizó con $NaHCO_3$ sat. y EtOH se retiró a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, dando **160E** en bruto con una pureza >90%. El análisis por RMN ^{1}H de 160E en bruto indicó una mezcla de isómeros *cis y trans* en una proporción de aprox. 1:1 y se complicó por la presencia de rotámeros. CL-EM 424 (M + H).

160F: cis-2-(2-(Ciclopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo y

160G: *trans*-2-(2-(Ciclopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de etilo



160F

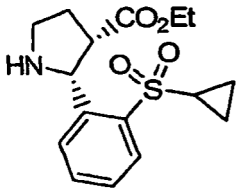


160G

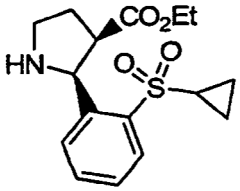
Los diastereómeros *cis* y *trans* de **160E** se separaron por la HPLC preparativa equipada con una columna C18 Luna (30 x 100 mm, 5 μ). Las separaciones se realizaron usando un gradiente lineal (fase móvil A: Acetonitrilo al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: Acetonitrilo al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 40 al 65% B en 10 min, después 65% de B durante 2 min) con un caudal de 40 ml/min. Se obtuvo **160F** en forma de la sal HCl después del tratamiento del isómero *cis* con HCl 4,0 N en dioxano (50 equiv.), CL-EM 324 (M + H); se obtuvo **160G** en forma de la sal HCl después del tratamiento del isómero *trans* con HCl 4,0 N

en dioxano (50 equiv.), CL-EM 324 (M + H).

160H: (2R,3S)-2-(2-(ciclopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo y
160I: (2S,3R)-2-(2-(ciclopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



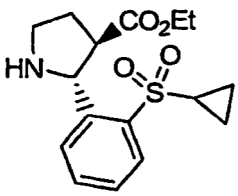
160H



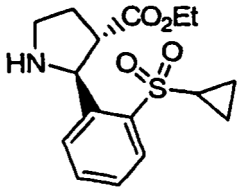
160I

Los enantiómeros de *cis* **160F** racémico se separaron usando una HPLC semi-preparativa equipada con una columna Chiralpak®AS-H (250 mm x 20 mm, 5 μ). La separación se realizó usando un procedimiento isocrático de isopropanol al 10%/heptano con dietilamina al 0,1% con un caudal de 15 ml/min. El primer pico es **160H:** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 0,73 (t, *J* = *7,20* Hz, 3 H) 0,99 - 1,37 (m, 4 H) 2,09 - 2,23 (m, 1 H) 2,28 - 2,44 (m, 1 H) 2,80 - 2,94 (m, 1 H) 2,95 - 3,09 (m, 1 H) 3,37 - 3,75 (m, 4 H) 5,32 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,46 - 7,56 (m, 1 H) 7,59 - 7,72 (m, 2 H) 7,90 - 7,98 (m, 1 H). El segundo pico es **160I**: RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 0,73 (t, *J* = *7,07* Hz, 3 H) 0,99 - 1,37 (m, 4 H) 2,11 - 2,25 (m, 1 H) 2,30-2,45 (m, 1 H) 2,81 - 2,93 (m, 1 H) 2,97 - 3,15 (m, 1 H) 3,39 - 3,75 (m, 4 H) 5,38 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,44 - 7,58 (m, 1 H) 7,64 (d, *J* = 3,79 Hz, 2 H) 7,96 (t, 1 H).

160J: 2-(2-(Ciclopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de (2R,3R)-etilo y
160K: 2-(2-(Ciclopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de (2S,3S)-etilo



160J



160K

Los enantiómeros de *trans* **160G** racémico se separaron usando una HPLC preparativa equipada con una columna Chiralpak®AS (5 cm x 50 cm, 20 μ). La separación se realizó usando un procedimiento isocrático de isopropanol al 10%/heptano con dietilamina al 0,1% con un caudal de 50 ml/min. El primer pico es **160J:** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,02 - 1,37 (m, 7 H) 2,18 - 2,31 (m, 1 H) 2,31 - 2,50 (m, 1 H) 2,89-3,09 (m, 2 H) 3,15-3,29 (m, 2 H) 3,98-4,16 (m, 2H) 5,38 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 1 H) 7,68 - 7,78 (m, 1 H) 7,78 - 7,86 (m, 1 H) 7,93 (dd, *J* = 7,83, 1,26 Hz, 1 H). El segundo pico es **160K:** RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,0 1 - 1,33 (m, 7 H) 2,15 - 2,29 (m, 1 H) 2,30 - 2,43 (m, 1 H) 2,88 - 3,27 (m,

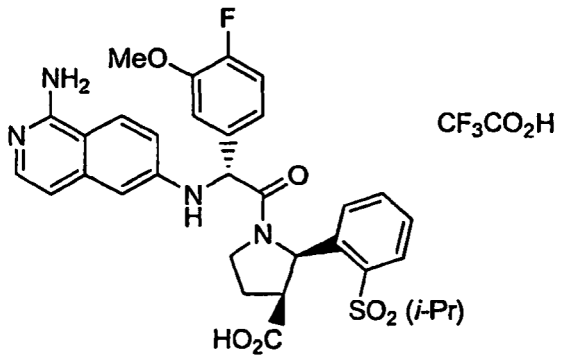
4 H) 4,00 - 4,14 (m, 2 H) 5,35 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,50 - 7,58 (m, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 1 H) 7,79 - 7,85 (m, 1 H) 7,92 (dd, *J* = 7,96,1,39 Hz, 1 H).

160L: Ejemplo 160

El **Ejemplo 160** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **23D** y **160J.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 0,91 - 1,49 (m, 7 H) 2,15 - 2,46 (m, 2 H) 2,90 - 2,98 (m, 1 H) 2,98 - 3,09 (m, 1 H) 3,75 - 3,96 (m, 4 H) 4,01 - 4,35 (m, 3 H) 5,52 (s, 1 H) 6,24 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H) 6,70 - 6,83 (m, 2 H) 7,00 - 7,26 (m, 5 H) 7,37 (d, *J* = *7,07* Hz, 1 H) 7,40 - 7,56 (m, 2 H). 7,89 (dd, *J* = 7,58, 1,52 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), CL-EM 647 (M + H).

Ejemplo 161

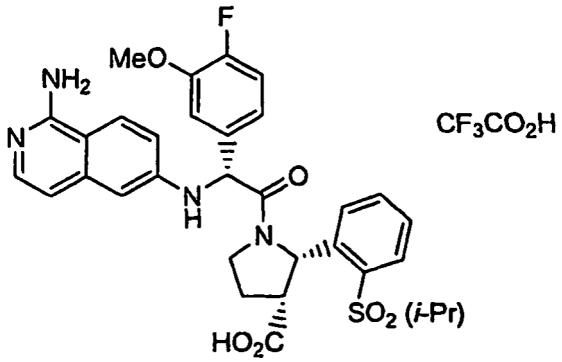
Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2R,35)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



El **Ejemplo 161** se preparó por hidrólisis del éster etílico del **Ejemplo 155** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,11 (d, *J* = 6,82 Hz, 3 H) 1,35 (d, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 2,20 - 2,47 (m, 2 H) 2,92 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 3,69 - 3,81 (m, 4 H) 3,82 - 3,92 (m, 1 H) 4,06 - 4,22 (m, 1 H) 5,48 (s, 1 H) 6,03 - 6,14 (m, 1 H) 6,69 - 6,78 (m, 2 H) 7,04 - 7,24 (m, 5 H) 7,32 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,40 - 7,58 (m, 2 H) 7,93 (dd, *J* = 7,83, 1,52 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H), CL-EM 621 (M + H).

Ejemplo 162

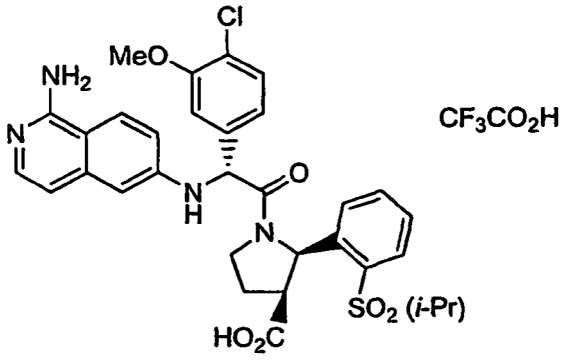
Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2S,3R)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



El **Ejemplo 162** se preparó por hidrólisis del éster etílico del **Ejemplo 157** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,11 (d, *J* = 6,57 Hz, 3 H) 1,34 (t, *J* = 7,83 Hz, 3 H) 2,17 - 2,44 (m, 2 H) 2,92 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 3,67 - 3,81 (m, 4 H) 3,83 - 3,93 (m, 1 H) 4,14 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 5,49 (s, 1 H) 6,04 - 6,13 (m, 1 H) 6,65 - 6,79 (m, 2 H) 7,03 - 7,24 (m, 5 H) 7,32 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,40 - 7,59 (m, 2 H) 7,93 (dd, *J* = 7,58, 1,52 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H); CL-EM 621 (M + H).

Ejemplo 163

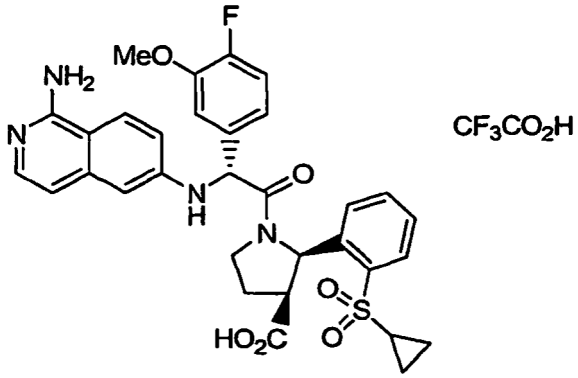
Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2R,3S)-1-(R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)acetil)-2-2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



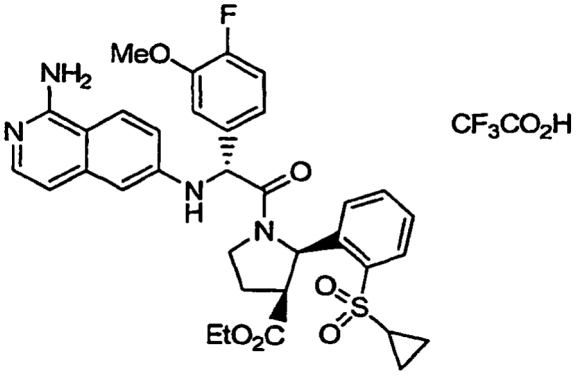
El **Ejemplo 163** se preparó por hidrólisis del éster etílico del **Ejemplo 159** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,12 (d, *J* = 6,57 Hz, 3 H) 1,32 - 1,40 (m, 3 H) 2,20 - 2,45 (m, 2 H) 2,92 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 3,71 - 3,83 (m, 4 H) 3,82 - 3,93 (m, 1 H) 4,05 - 4,21 (m, 1 H) 5,51 (s, 1 H) 6,08 (s, 1 H) 6,70 - 6,79 (m, 2 H) 7,04 - 7,19 (m, 4 H) 7,28 - 7,36 (m, 1 H) 7,40 - 7,58 (m, 3 H) 7,93 (dd, *J* = 7,5 8, 1,52 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H); CL-EM 637 (M + H).

Ejemplo 164

Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(ciclopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



164A: Sal del ácido trifluoroacético de (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(ciclo-propilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



Se preparó **164A** de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **23D** y **160H.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. CL-EM 647 (M + H).

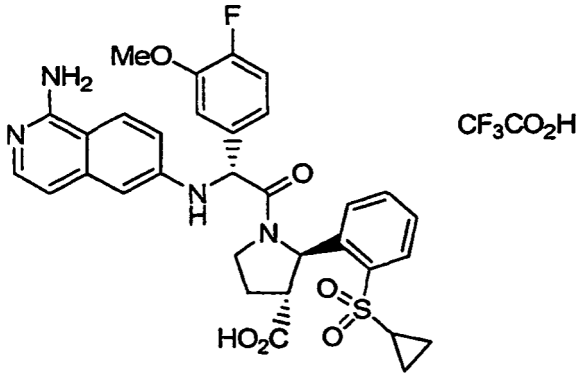
164B: Ejemplo 164

El **Ejemplo 164** se preparó por hidrólisis de **164A** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 0,94 - 1,11 (m, 2 H) 1,18 - 1,51 (m, 2 H) 2,22 - 2,47 (m, 2 H) 2,96 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 2,99 - 3,09 (m, *J* = 4,80 Hz, 1 H) 3,76 - 3,98 (m, 4 H) 4,07 - 4,24 (m, 1 H) 5,50 (s, 1 H) 6,28 (s, 1 H) 6,71 - 6,80 (m, 2 H) 7,08 - 7,26 (m, 5 H) 7,33 (d, *J* = *7,07* Hz, 1 H) 7,41 - 7,56 (m, 2 H) 7,91 (dd, *J* = 7,58, 1,52 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H); CL-EM 619 (M + H).

Ejemplo 165

Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2R,3R)-1-(R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-

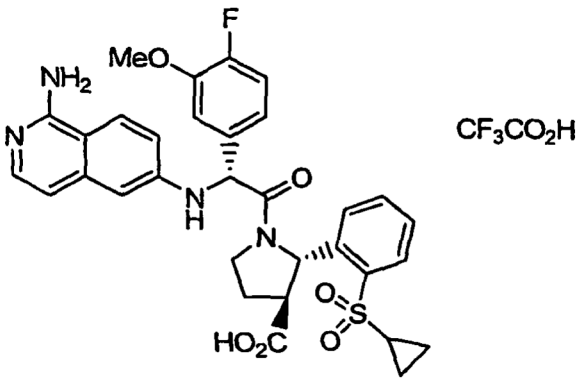
(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(ciclopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



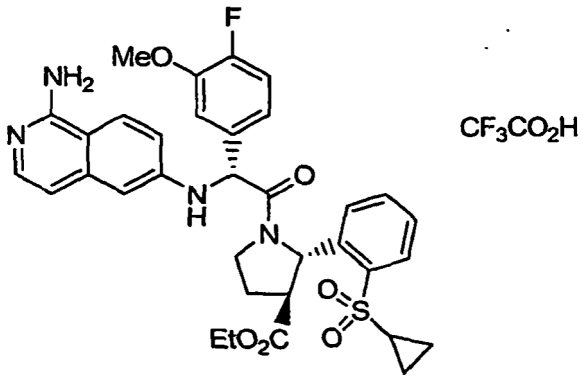
El **Ejemplo 165** se preparó por hidrólisis del éster etílico del **Ejemplo 160** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 0,90 - 1,10 (m, 2 H) 1,18 - 1,35 (m, 1 H) 1,35 - 1,52 (m, 1 H) 2,21 - 2,47 (m, 2 H) 2,95 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 3,00 - 3,09 (m, 1 H) 3,77 - 3,82 (m, 3 H) 3,86 (t, *J* = 8,72 Hz, 1 H) 4,08 - 4,25 (m, 1 H) 5,49 (s, 1 H) 6,27 (s, 1 H) 6,72 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H) 6,76 (dd, *J* = 7,45, 1,39 Hz, 1 H) 7,07 - 7,25 (m, 5 H) 7,32 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,39 - 7,54 (m, 2 H) 7,90 (dd, *J* = 7,71, 1,64 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), CL-EM 619 (M + H).

Ejemplo 166

Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2S,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(ciclopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



166A: Sal del ácido trifluoroacético de (2S,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(ciclo-propilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo



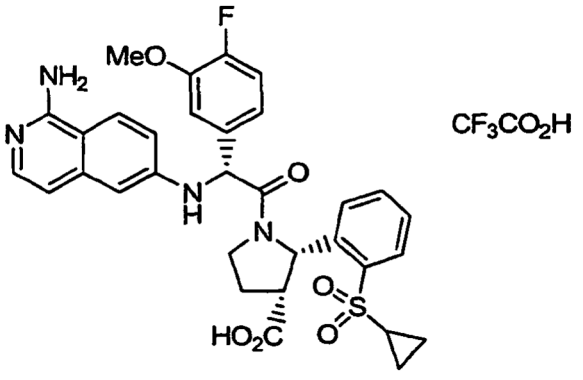
Se preparó **166A** de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **23D** y **160K.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 μ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. CL-EM 647 (M + H).

166B: Ejemplo 166

El **Ejemplo 166** se preparó por hidrólisis de **166A** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 0,87 - 1,11 (m, 2 H) 1,15 - 1,49 (m, 2 H) 2,21 - 2,46 (m, 2 H) 2,95 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 2,98 - 3,07 (m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,82 - 3,91 (m, 1 H) 4,09 - 4,24 (m, 1 H) 5,49 (s, 1 H) 6,27 (s, 1 H) 6,72 (d, *J* = *2,27* Hz, 1 H) 6,74 - 6,80 (m, 1 H) 7,06 - 7,24 (m, 5 H) 7,33 (d, *J* = *7,07* Hz, 1 H) 7,41 - 7,55 (m, 2 H) 7,90 (dd, *J* = 7,58, 1,52 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H); CL-EM 619 (M + H).

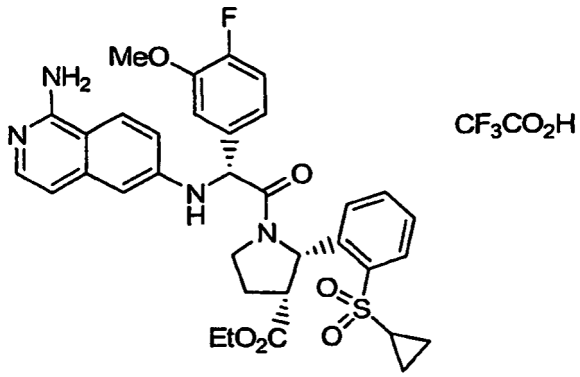
Ejemplo 167

Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2S,3R)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(ciclopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico



167A: Sal del ácido trifluoroacético de (2S,3R)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(ciclo-propilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de

etilo



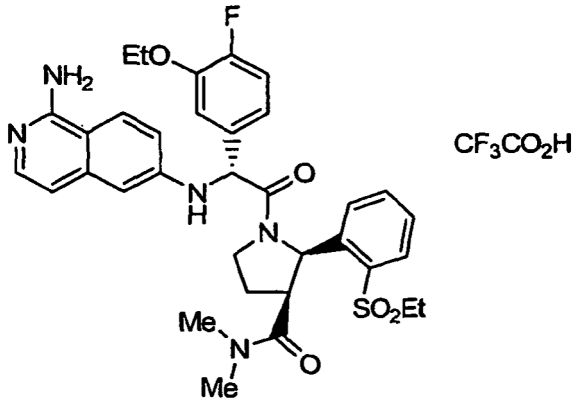
Se preparó **167A** de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **23D** y **160I.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 μ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. CL-EM 647 (M + H).

167B: Ejemplo 167

El **Ejemplo 167** se preparó por hidrólisis de **167A** usando un procedimiento similar al usado en la preparación del **Ejemplo 12**. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 0,90 - 1,10 (m, 2 H) 1,25 - 1,37 (m, 1 H) 1,36 - 1,49 (m, 1 H) 2,23 - 2,42 (m, 2 H) 2,95 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 2,99 - 3,09 (m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,82 - 3,90 (m, 1 H) 4,07 - 4,23 (m, 1 H) 5,49 (s, 1 H) 6,27 (s, 1 H) 6,72 (d, *J* = 2,53 Hz, 1 H) 6,76 (dd, *J* = 7,33, 1,26 Hz, 1 H) 7,06 - 7,25 (m, 5 H) 7,33 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,40 - 7,55 (m, 2 H) 7,90 (dd, *J* = 7,45,1,64 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H); CL-EM 619 (M + H).

Ejemplo 168

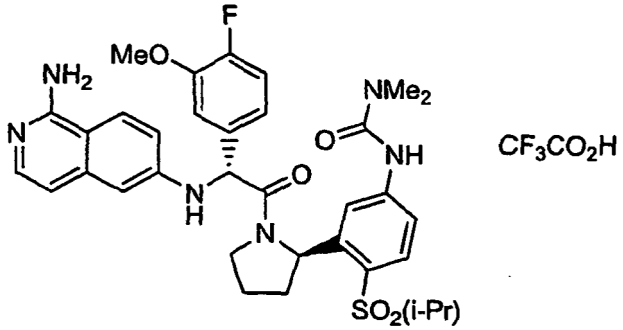
Sal del ácido trifluoroacético de (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-fluorofenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-carboxamida



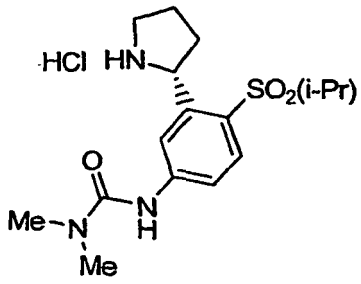
Al **Ejemplo 150** (0,01 g, 0,013 mmol) en DMF (0,6 ml) se le añadieron trietilamina (0,018 ml, 0,13 mmol), clorhidrato de dimetilamina (0,003 g, 0,04 mmol) y después BOP (0,009 g, 0,02 mmol). La reacción heterogénea resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa equipada con una columna YMC ODS (20 x 100 mm). La purificación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: Acetonitrilo al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: Acetonitrilo al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 20 al 100% de B en 10 min, después B al 100% durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,21 (t, *J* = 7,25 Hz, 3 H) 1,31 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 2,11 (dd, *J* = 13,62, 7,03 Hz, 1 H) 2,27 - 2,45 (m, 1 H) 2,94 (s, 3 H) 2,99 - 3,03 (m, 3 H) 3,33 - 3,58 (m, 2 H) 3,71 - 3,98 (m, 3 H) 4,03 - 4,17 (m, 1 H) 5,74 (s, 1 H) 5,97 (s, 1 H) 6,75 (dd, *J* = 5,71, 3,08 Hz, 1 H) 6,82 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 6,87 (d, *J* = 7,47 Hz, 1 H) 6,94 - 7,05 (m, 1 H) 7,08 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H) 7,13 - 7,25 (m, 2 H) 7,34 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H) 7,42 - 7,58 (m, 2 H) 7,96 (dd, *J* = 7,47, 1,76 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H); CL-EM 648 (M + H).

Ejemplo 169

Sal del ácido trifluoroacético de 3-(3-((R)-1((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)-1,1-dimetilurea



169A: Clorhidrato de (R)-3-(4-(isopropilsulfonil)-3-(pirrolidin-2-il)fenil)-1,1-dimetilurea



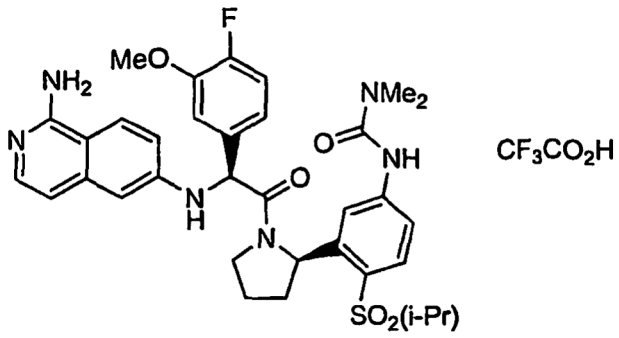
A **40A** (0,25 g, 0,68 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0ºC se le añadió bicarbonato sódico (0,57 g, 6,8 mmol) y después fosgeno (0,71 ml, 1,36 mmol, al 20% en tolueno). La reacción se agitó a 0ºC durante 30 min. La mezcla en bruto se filtró y se lavó con diclorometano. Al filtrado se le añadieron trietilamina (0,27 ml, 2,04 mmol) y después clorhidrato de dimetilamina (0,083 g, 1,02 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a ta. La solución se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo (2 ml). Se añadió HCl (4 ml, 4 M en dioxano) y la reacción se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se retiró y se secó a alto vacío. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,23 (d, *J* = 6,59 Hz, 3 H) 1,31 - 1,40 (m, 3 H) 2,14 - 2,27 (m, 1 H) 2,29 - 2,43 (m, 2 H) 2,44 - 2,60 (m, 1 H) 3,02 - 3,11 (m, 6 H) 3,37 - 3,53 (m, 3 H) 5,42 (t, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,64 (dd, *J* = 8,79, 1,76 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H).

169B: Ejemplo 169

El **Ejemplo 169** se preparó de acuerdo con el acoplamiento-desprotección general usando **23D** y **169A.** Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. equipada con una columna C18 Luna (21 x 100 mm, 5 µ). La separación se realizó usando un gradiente lineal (fase móvil A: MeOH al 10% - agua al 90% - TFA al 0,1%; fase móvil B: MeOH al 90% - agua al 10% - TFA al 0,1%; del 5 al 50% de B en 10 min, después 50% de B durante 2 min) con un caudal de 20 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 1,17 (t, *J* = 6,44 Hz, 3 H) 1,41 (t, *J* = 7,71 Hz, 3 H) 1,75 (dd, *J* = 12,51, 5,94 Hz, 1 H) 1,93 - 2,23 (m, 2 H) 2,40 - 2,59 (m, 1 H) 2,96 - 3,04 (m, 6 H) 3,64 - 3,96 (m, 5 H) 4,08 - 4,25 (m, 1 H) 5,54 (s, 1 H) 5,67 (dd, *J* = 8,08, 5,05 Hz, 1 H) 6,74 - 6,82 (m, 1 H) 6,85 - 6,95 (m, 2 H) 6,97 - 7,05 (m, 1 H) 7,05 - 7,17 (m, 3 H) 7,21 - 7,37 (m, 2 H) 7,70 (t, *J* = 8,84 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H); CL-EM 663 (M + H).

Ejemplo 170: Diastereómero del Ejemplo 169

Sal del ácido trifluoroacético de 3-(3-((R)-1-((S)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)-1,1-dimetilurea



El **Ejemplo 170** se obtuvo en forma de un diastereómero del **Ejemplo 169** durante su purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 0,89 - 1,22 (m, 3 H) 1,23-1,55 (m, 3 H) 1,93 (s, 2 H) 2,13-2,46 (m, 2 H) 2,91-3,16 (m, 6 H) 3,52-3,92 (m, 5 H) 4,16 - 4,32 (m, 1 H) 5,53-5,72 (m, 2 H) 6,65-6,81 (m, 1 H) 6,80 - 6,94 (m, 1 H) 7,03 - 7,43 (m, 6 H) 7,61 - 7,80 (m, 2 H) 7,79 - 7,90 (m, 1 H) ; CL-EM 663 (M + H) .

UTILIDAD

Los compuestos de la presente invención son inhibidores del Factor VIIa y son útiles como anticoagulantes para la prevención o tratamiento de trastornos tromboembólicos en mamíferos. En general, un trastorno tromboembólico es una enfermedad circulatoria causada por coágulos sanguíneos (es decir, enfermedades que implican la formación de fibrina, la activación de plaquetas y/o la agregación plaquetaria). La expresión “trastornos tromboembólicos”, como se usa en el presente documento, incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares o cerebrovasculares arteriales o venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras cardiacas. La expresión “trastornos tromboembólicos”, como se usa en el presente documento, también incluye trastornos específicos seleccionados de, pero sin limitación, angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio o infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, arteriopatía oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria y cerebral, embolia cerebral, embolias renales, embolias pulmonares y trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, pero sin limitación: válvulas protésicas, catéteres permanentes, endoprótesis vasculares e injertos de vasos. Los procedimientos incluyen, pero sin limitación: derivación cardiopulmonar y hemodiálisis. Se señala que la trombosis incluye la oclusión (por ejemplo, después de una derivación) y la reoclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea). El término “ictus”, como se usa en el presente documento, se refiere a un ictus

embólico o un ictus arterotrombótico que surge de trombosis oclusiva en la carótida común, la carótida interna o las arterias intracerebrales. Los trastornos tromboembólicos pueden ser el resultado de afecciones que incluyen, pero sin limitación, aterosclerosis, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicaciones u hormonas y complicaciones de la gestación. El efecto anticoagulante de los compuestos de la presente invención se cree que es debido a la inhibición de serina proteasas implicadas en la cascada de la coagulación, más específicamente, a la inhibición de los factores de coagulación: factor VIIa, factor IXa, factor Xa, factor XIa o trombina.

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de los factores de coagulación VIIa, IXa, Xa, XIa, o trombina, puede determinarse usando una serina proteasa purificada pertinente, respectivamente, y un sustrato sintético apropiado. La velocidad de hidrólisis del sustrato cromogénico por la serina proteasa pertinente se midió tanto en ausencia como en presencia de compuestos de la presente invención. La hidrólisis del sustrato dio como resultado la liberación de *para*-nitroanilina (pNA), que se controló espectrofotométricamente por medición del aumento en absorbancia a 405 nM o la liberación de aminometilcumarina (AMC), que se controló espectrofluorométricamente por medición del aumento en la emisión a 460 nM con excitación a 380 nM. Una disminución en la velocidad del cambio de absorbancia a 405 nM en presencia de inhibidor es indicativa de inhibición enzimática. Un experto en la materia conoce dichos procedimientos. Los resultados del presente ensayo se expresan como constante de inhibición, K_i.

Se realizaron determinaciones del Factor VIIa en cloruro cálcico 0,005 M, cloruro sódico 0,15 M, tampón HEPES 0,05 M que contenía PEG 8000 al 0,5% a un pH de 7,4. Las determinaciones se realizaron usando Factor VIIa humano purificado (Haematologic Technologies) o Factor VIIa humano recombinante (Novo Nordisk) a una concentración de ensayo final de 2-5 nM, factor tisular soluble recombinante a una concentración de 18-35 nM y el sustrato sintético H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S-2288; Chromogenix o BMPM-2; AnaSpec) a una concentración de 0,001 M. En general, se ha identificado que los compuestos preferidos de la presente invención, tales como los compuestos particulares desvelados en los ejemplos anteriores son activos, y presentan K_i iguales o inferiores a 15 µM en el ensayo de Factor VIIa, demostrando de este modo la utilidad de los compuestos de la presente invención como inhibidores especialmente eficaces del Factor de coagulación VIIa. Compuestos más preferidos tienen K_i iguales o inferiores a 5 µM, preferentemente iguales o inferiores a 1µM, más preferentemente iguales o inferiores a 0,5 µM, aún más preferentemente iguales o inferiores a 0,1 µM.

Se realizaron determinaciones de Factor IXa en cloruro cálcico 0,005 M, cloruro sódico 0,1 M, TRIS base 0,05 M y PEG 8000 al 0,5% a un pH de 7,4. Las determinaciones se realizaron usando Factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración de ensayo final de 20-100 nM y el sustrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefafluor IXa 3688 (H-D-Leu-Phe-Gly-Arg-AMC; CenterChem) a una concentración de 0,0004-0,0005 M. En general, los compuestos ensayados en el ensayo de Factor IXa se consideran activos si presentan una K_i igual o inferior a 15 µM.

Se realizaron determinaciones de Factor Xa en tampón fosfato sódico 0,1 M a un pH de 7,4 que contenía cloruro sódico 0,2 M y PEG 8000 al 0,5%. Las determinaciones se realizaron usando Factor Xa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración de ensayo final de 150-1000 pM y el sustrato sintético S-2222 (Bz-Ile-Glu(gamma-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,0002-0,0003 M. En general, los compuestos ensayados en el ensayo de Factor Xa se consideran activos si presentan una K_i igual o inferior a 15 µM.

Se realizaron determinaciones de Factor XIa en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contenía NaCl 145 mM, KCl 5 mM y PEG 8000 al 0,1% (polietilenglicol; JT Baker o Fisher Scientific). Se realizaron determinaciones usando Factor XIa humano purificado a una concentración final de 75-200 pM (Haematologic Technologies) y el sustrato sintético S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,0002-0,00025 M. En general, los compuestos ensayados en el ensayo de Factor XIa se consideran activos si presentan una K_i igual o inferior a 15 µM.

Se realizaron determinaciones de trombina en tampón fosfato sódico 0,1 M a un pH de 7,4 que contenía cloruro sódico 0,2 M y PEG 8000 al 0,5%. Se realizaron determinaciones usando alfa-trombina humana purificada (Haematologic Technologies o Enzyme Research Laboratories) a una concentración de ensayo final de 200-250 pM y el sustrato sintético S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,0002 M. En general, los compuestos ensayados en el ensayo trombina se consideran activos si presentan una K_i igual o inferior a 15 µM.

En general, los compuestos preferidos de la presente invención han demostrado valores de K_i iguales o inferiores a 15 µM en al menos uno de los ensayos anteriores, confirmando de este modo la utilidad de los compuestos de la presente invención como inhibidores eficaces de la cascada de coagulación y útiles como anticoagulantes para la prevención o tratamiento de trastornos tromboembólicos en mamíferos.

La constante de Michaelis, K_m, para la hidrólisis de sustrato por cada proteasa se determinó a 25ºC usando el procedimiento de Lineweaver y Burk. Se determinaron valores de

K_i permitiendo que la proteasa reaccionara con el sustrato en presencia del inhibidor. Se dejó que las reacciones se desarrollaran durante periodos de 20-180 minutos (dependiendo de la proteasa) y se midieron las velocidades (velocidad de cambio de la absorbancia frente al tiempo). Se usó la relación siguiente para calcular los valores de Ki:

$(v_o-v_s)/v_s = I/(K_i (1 + S/K_m)$ para un inhibidor competitivo con un sitio de unión; o

$v_s/v_o = A + ((B-A)/1 + ((CI_{50}/(I)^n)))$ y

$K_i = CI_{50}/(1 + S/K_m)$ para un inhibidor competitivo

en las que:

v_o es la velocidad del control en ausencia de inhibidor;

v_s es la velocidad en presencia de inhibidor;

I es la concentración de inhibidor;

A es la actividad mínima restante (habitualmente fijada en cero);

B es la actividad máxima restante (habitualmente fijada en 1,0);

n es el coeficiente de Hill, una medida del número y de la cooperatividad de los sitios de unión del inhibidor potenciales;

CI_{50} es la concentración de inhibidor que produce una inhibición del 50% en las condiciones de ensayo;

K_i es la constante de disociación de la enzima: complejo inhibidor;

S es la concentración de sustrato; y

K_m es la constante de Michaelis para el sustrato.

La eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos puede determinarse usando modelos de trombosis *in vivo* pertinentes, incluyendo los modelos de trombosis de la arteria carótida inducida eléctricamente *in vivo* y modelos de trombosis por derivación arteriovenosa en conejo *in vivo*.

Modelo de Trombosis de la Arteria Carótida Inducida Eléctricamente *In Vivo*:

El efecto antitrombótico de los compuestos de la presente invención puede demostrarse en el modelo de trombosis de la arteria carótida inducida eléctricamente (ECAT) en conejos. En este modelo, se anestesian conejos con una mezcla de ketamina (50 mg/kg i.m.) y xilazina (10 mg/kg i.m.). Se aísla una vena femoral y una arteria femoral y se cateterizan. La arteria carótida se aísla también de modo que su flujo sanguíneo pueda medirse con una sonda de flujo calibrada que está unida a un caudalímetro. Se coloca un electrodo de gancho bipolar de acero inoxidable en la arteria carótida y se sitúa caudalmente en relación con la sonda de flujo como un medio para aplicar un estímulo eléctrico. Para proteger el tejido circundante, se coloca un trozo de Parafilm bajo el electrodo.

Se considera que los compuestos de ensayo son eficaces como anticoagulantes

basándose en su capacidad para mantener el flujo sanguíneo en la arteria carótida después de la inducción de la trombosis por un estímulo eléctrico. Se administra un compuesto de ensayo o vehículo como infusión intravenosa continua por medio de la vena femoral, comenzando 1 hora antes de la estimulación eléctrica y continuando al final del ensayo. Se induce trombosis aplicando una corriente eléctrica directa de 4 mA durante 3 minutos a la superficie arterial externa, usando una unidad de corriente constante y un estimulador de CC. El flujo sanguíneo de la carótida se controla y se anota el tiempo hasta la oclusión (disminución del flujo sanguíneo hasta cero después de la inducción de trombosis) en minutos. El cambio en el flujo sanguíneo observado se calcula como porcentaje del flujo sanguíneo antes de la inducción de la trombosis y proporciona una medida del efecto de un compuesto de ensayo en comparación con el caso en el que no se administra compuesto. Esta información se usa para estimar el valor DE_{50}, la dosis que aumenta el flujo sanguíneo hasta el 50% del control (flujo sanguíneo antes de la inducción de la trombosis) y se realiza por regresión de mínimos cuadrados no lineal.

Modelo de Trombosis por Derivación Arterio-Venosa en Conejo *In Vivo*:

El efecto antitrombótico de los compuestos de la presente invención puede demostrase en un modelo de trombosis por derivación arterio-venosa (AV) en conejo. En este modelo, se usan conejos que pesaban 2-3 kg anestesiados con una mezcla de xilazina (10 mg/kg i.m.) y ketamina (50 mg/kg i.m.). Se conecta un dispositivo de derivación AV relleno de solución salina entre las cánulas arteria femoral y venosa femoral. El dispositivo de derivación AV consiste en un trozo de tubo de tygon de 6 cm que contiene un trozo de hilo de seda. La sangre fluirá desde la arteria femoral a través de la derivación AV hacia la vena femoral. La exposición de la sangre que fluye a un hilo de seda inducirá la formación de un trombo significativo. Después de cuarenta minutos, la derivación se desconecta y se pesa el hilo de seda cubierto con el trombo. Se administrarán agentes de ensayo o vehículo (i.v., i.p., s.c., o por vía oral) antes de la abertura de la derivación AV. El porcentaje de inhibición de la formación de trombo se determina para cada grupo de tratamiento. Los valores de DI50 (dosis que produce una inhibición del 50% de la formación de trombo) se estiman por regresión lineal.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en solitario o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Estos otros agentes incluyen, pero sin limitación, otros agentes anticoagulantes o inhibidores de la coagulación, agentes antiplaquetarios o inhibidores de la agregación plaquetaria o agentes trombolíticos o fibrinolíticos.

Por “administrado en combinación” o “terapia de combinación” se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se

administran simultáneamente al mamífero que se está tratando. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos diferentes en el tiempo. Por lo tanto, cada componente puede administrarse por separado pero suficientemente próximos en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Otros agentes anticoagulantes (o agentes inhibidores de la coagulación) que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen warfarina, heparina (heparina no fraccionada o cualquier heparina de bajo peso molecular disponible en el mercado, por ejemplo, LOVANOX™), pentasacárido sintético, inhibidores de la trombina de acción directa incluyendo hirudina y argatrobán, así como otros inhibidores de factor VIIa, VIIIa, IXa, Xa, XIa, trombina, TAFI y fibrinógeno conocidos en la técnica.

La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de plaquetas) como se usa en el presente documento, denota agentes que inhiben la función plaquetaria, por ejemplo, inhibiendo la agregación, la adhesión o la secreción granular de las plaquetas. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfinpirazona y piroxicam, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. De los AINES, se prefiere la aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y piroxicam. Otros agentes inhibidores de plaquetas adecuados incluyen antagonistas IIb/IIIa (por ejemplo, tirofibán, epifibatida y abciximab), antagonistas del receptor de tromboxano-A2 (por ejemplo, ifetrobán), inhibidores de la tromboxano-A2-sintetasa, inhibidores de la fosfodiesterasa-III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol) e inhibidores de la PDE V (tales como sildenafilo) y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de plaquetas), como se usa en el presente documento, también pretende incluir antagonistas del receptor de ADP (difosfato de adenosina), preferentemente antagonistas de los receptores purenérgicos P_2Y_1 y P_2Y_{12}, prefiriéndose aún más P_2Y_{12}. Los antagonistas del receptor P_2Y_{12} preferidos incluyen ticlopidina y clopidogrel, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. El clopidogrel es un agente aún más preferido. También son compuestos preferidos la ticlopidina y el clopidogrel, puesto que se sabe que son suaves para el tracto gastrointestinal cuando se usan.

La expresión inhibidores de trombina (o agentes antitrombina), como se usa en el presente documento, denota inhibidores de la serina proteasa trombina. Por inhibición de la trombina, se interrumpen diversos procesos mediados por la trombina, tales como la activación de plaquetas mediada por trombina (es decir, por ejemplo, la agregación de plaquetas y/o la

secreción granular de inhibidor del activador de plasminógeno 1 y/o serotonina) y/o la formación de fibrina. Un experto en la materia conoce varios inhibidores de trombina por y estos inhibidores se contemplan para usarse en combinación con los presentes compuestos. Dichos inhibidores incluyen, pero sin limitación, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina y argatrobán, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos. Los derivados de boroarginina y boropéptidos incluyen derivados peptídicos y N-acetilo del ácido borónico, tales como derivados del ácido a-aminoborónico C-terminal de lisina, ornitina, arginina, homoarginina y análogos de isotiouronio correspondientes de los mismos. El término hirudina, como se usa en el presente documento, incluye derivados adecuados o análogos de hirudina, denominados en el presente documento hirúlogos, tales como disulfatohirudina.

La expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), como se usa en el presente documento, denota agentes que lisan coágulos sanguíneos (trombos). Dichos agentes incluyen activador de plasminógeno tisular (TPA, natural o recombinante) y formas modificadas del mismo, anistreplasa, uroquinasa, estreptoquinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de PAI-I (es decir, inactivadores de inhibidores del activador de plasminógeno tisular), inhibidores de la alfa-2-antiplasmina y complejo activador de plasminógeno estreptoquinasa anisoilada, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. El término anistreplasa, como se usa en el presente documento, se refiere al complejo activador de plasminógeno estreptoquinasa anisoilada como se describe, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Europea Nº 028.489, cuya divulgación se incorpora por la presente en el presente documento por referencia. El término uroquinasa, como se usa en el presente documento, pretende denotar uroquinasa tanto de cadena doble como sencilla, denominándose esta última también en el presente documento prouroquinasa.

Los ejemplos de agentes antiarrítmicos adecuados para su uso en combinación con los presentes compuestos incluyen: agentes Clase I (tales como propafenona); agentes Clase II (tales como carvadiol y propanolol); agentes Clase III (tales como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); agentes Clase IV (tales como ditiazén y verapamilo); agentes de apertura de canales K^+ tales como inhibidores I_{Ach} e inhibidores I_{Kur} (por ejemplo, compuestos tales como los desvelados en el documento WO01/40231).

Los ejemplos de agentes antihipertensores adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueantes alfa-adrenérgicos; bloqueantes beta-adrenérgicos; bloqueantes de los canales de calcio (por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipino, amlodipino y mibefradilo); diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida,

flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benztiazida, ácido etacrínico tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreneno, amilorida, espironolactona); inhibidores de la renina; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (por ejemplo, captopril, lisinopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor de angiotensina-II (por ejemplo, irbestatina, losartán, valsartán); antagonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrsentán y compuestos desvelados en las Patentes de Estados unidos Nº 5.612.359 y 6.043.265); antagonista doble de ET/AII (por ejemplo, compuestos desvelados en el documento WO 00/01389); inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de la vasopepsidasa (inhibidores dobles de la ACE/NEP, por ejemplo, omapatrilat, gemopatrilat, nitratos) y β-bloqueantes (por ejemplo, propanolol, nadolol, o carvedilol).

Los ejemplos de glucósidos cardiacos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen digitalis y ouabaína.

Los ejemplos de antagonistas del receptor de mineralocorticoides adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen espironolactona y eplirinona.

Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: biguanidas (por ejemplo, metformina); inhibidores de la glucosidasa (por ejemplo, acarbosa); insulinas (incuyendo secretagogos de insulina o sensibilizantes a insulina); meglitinidas (por ejemplo, repaglinida); sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida); combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, glucovance), tiazolidinodionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas dobles de PPAR alfa/gamma, inhibidores de SGLT2, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2) tales como los desvelados en el documento WO00/59506, inhibidores del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y de la dipeptidilpeptidasa IV (DP4).

Los ejemplos de agentes antidepresivos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen nefazodona y sertralina.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen prednisona; dexametasona; enbrel; inhibidores de la proteína tirosina quinasa (PTK); inhibidores de la ciclooxigenasa (incluyendo AINES e inhibidores de la COX-1 y/o COX-2); aspirina; indometacina; ibuprofeno; prioxicam; naproxeno; celecoxib; y/o rofecoxib.

Los ejemplos de agentes antiosteoporóticos adecuados para su uso en combinación

con los compuestos de la presente invención incluyen alendronato y raloxifeno.

Los ejemplos de terapias de reemplazo de hormonas adecuadas para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen estrógeno (por ejemplo, estrógenos conjugados) y estradiol.

Los ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen orlistat e inhibidores de aP2 (tales como los desvelados en el documento WO00/5950).

Los ejemplos de agentes ansiolíticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen diazepam, lorazepam, buspirona y pamoato de hidroxizina.

Los ejemplos de agentes antiproliferativos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen cilclosporina A, paclitaxel, adriamicina; epitilonas, cisplatino y carboplatino.

Los ejemplos de agentes antiulcerosos y agentes para la enfermedad del reflujo gastroesofágico adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen famotidina, ranitidina y omeprazol.

La administración de los compuestos de la presente invención (es decir, un primer agente terapéutico) en combinación con al menos un agente terapéutico adicional (es decir, un segundo agente terapéutico), proporciona preferentemente una ventaja de eficacias sobre los compuestos y agentes en solitario, preferentemente al tiempo que permite el uso de dosis inferiores de cada uno. Una dosificación inferior minimiza el potencial de efectos secundarios, proporcionando de este modo un margen aumentado de seguridad. Se prefiere que al menos uno de los agentes terapéuticos se administre en una dosis subterapéutica. Se prefiere aun más que todos los agentes terapéuticos se administren en dosis subterapéuticas. Se pretende que el término subterapéutico signifique una cantidad de agente terapéutico que por sí misma no proporcione el efecto terapéutico deseado para la afección o enfermedad que se trate. La combinación sinérgica pretende significar que el efecto observado de la combinación es superior a la suma de los agentes individuales administrados en solitario.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos de referencia o patrón, por ejemplo, como un control o patrón de calidad en pruebas o ensayos que implican la inhibición de la calicreína plasmática, trombina, factor VIIa, IXa, Xa y/o XIa. Dichos compuestos pueden suministrarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica calicreína plasmática, trombina, factor VIIa, IXa, Xa y/o XIa. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con actividad desconocida.

Esto aseguraría al investigador que el ensayo se estaba realizando apropiadamente y proporcionaría una base para su comparación, especialmente si el compuesto de ensayo fuera un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, podrían usarse los compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos de diagnóstico que impliquen calicreína plasmática, trombina, factor VIIa, IXa, Xa y/o XIa. Por ejemplo, la presencia de calicreína plasmática, trombina, factor VIIa, IXa, Xa y/o XIa en una muestra desconocida podría determinarse por adición del sustrato cromogénico pertinente, por ejemplo, S22898 para factor VIIa, a una serie de soluciones que contienen muestra de ensayo y, opcionalmente, uno de los compuestos de la presente invención. Si se observa producción de pNA en las soluciones que contienen muestra de ensayo, pero no en presencia de un compuesto de la presente invención, entonces se concluiría que estaba presente el factor VIIa.

La presente invención también incluye un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, el artículo de fabricación pretende incluir, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica situada en el primer recipiente, comprendiendo la composición: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (c) un prospecto que indique que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno tromboembólico (como se ha definido previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se ha definido previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se encuentran en el interior del segundo recipiente y un componente (c) se encuentra en el interior o exterior del segundo recipiente. Situado en el interior del primer y segundo recipiente significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para fabricar, almacenar, enviar y/o vender individualmente o a granel. El primer recipiente pretende abarcar una botella, tarro, vial, frasco, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación de crema) o cualquier otro recipiente usado para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno usado para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), jaulas, envases de cartón, bolsas (por ejemplo,

bolsas de papel o plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede unirse físicamente al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro procedimiento de unión o puede dejarse en el interior del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se sitúa en el exterior del segundo recipiente. Cuando se sitúa en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto se una físicamente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro procedimiento de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente unido al mismo.

El prospecto es un marcador, etiqueta, ficha, etc. que relata información en relación con la composición farmacéutica situada en el interior del primer recipiente. La información relatada estará determinada habitualmente por la agencia reguladora que dirija el área en el que se encuentra el artículo de fabricación a comercializar (por ejemplo, la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto relata específicamente las indicaciones para las que se ha autorizado la composición farmacéutica. El prospecto puede estar hecho de cualquier material en el que una persona pueda leer la información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel de aluminio, papel con un lado adhesivo o plástico, etc.) sobre el que se ha formado la información deseada (por ejemplo, imprimido o aplicado).

DOSIFICACIÓN Y FORMULACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación sostenida o de liberación temporalizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (en embolada o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas formas farmacéuticas bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica. Pueden administrarse en solitario, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración elegida y en la práctica farmacéutica convencional.

La pauta de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, estado médico y peso del destinatario; la naturaleza y grado de los síntomas; la clase de tratamiento simultáneo; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede

determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener la progresión del trastorno tromboembólico.

A modo de guía general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 y 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal al día y, más preferentemente, entre aproximadamente 0,1 y 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal por uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administran en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua más que intermitente a lo largo de todo el régimen de dosificación.

Los compuestos se administran típicamente en mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (en su conjunto denominados en el presente documento vehículos farmacéuticos) seleccionados convenientemente con respecto a la forma de administración deseada, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para su administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo oral no tóxico, farmacéuticamente aceptable e inerte tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares, para su administración oral en forma líquida, los componentes farmacológicos orales pueden combinarse con cualquier vehículo oral no tóxico, farmacéuticamente aceptable e inerte tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa, beta-lactosa, edulcorantes del maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras o similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacológicos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamido-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles.

Las formas farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para su administración pueden contener de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará presente comúnmente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95% en peso basándose en el peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Pueden usarse diluyentes similares para preparar comprimidos preparados por compresión. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos preparados por compresión pueden revestirse de azúcares o revestirse de película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o revestirse con un revestimiento entérico para una disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral pueden contener colorantes y saporíferos para aumentar la aceptación del paciente.

En general, son vehículos adecuados para soluciones parenterales agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Son agentes estabilizantes adecuados agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o

ácido ascórbico en solitario o combinados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propil-parabeno y clorobutanol.

Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia convencional en este campo.

Cuando los compuestos de la presente invención se combinan con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a 100 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 1 a 7,5 miligramos del segundo anticoagulante por kilogramo de peso corporal de paciente. Para una forma farmacéutica de comprimido, los compuestos de la presente invención pueden estar presentes generalmente en una cantidad de aproximadamente 5 a 10 miligramos por unidad de dosificación y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a 5 miligramos por unidad de dosificación.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiplaquetario, a modo de guía general, típicamente una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,01 a 25 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 50 a 150 miligramos del agente antiplaquetario, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 1 miligramo del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 1 a 3 miligramos de agentes antiplaquetarios por kilogramo de peso corporal de paciente.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente trombolítico, típicamente una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a 1 miligramo del compuesto de la presente invención por kilogramo de peso corporal de paciente y, en el caso de los agentes trombolíticos, la dosificación habitual del agente trombolítico cuando se administra en solitario puede reducirse aproximadamente el 70-80% cuando se administra con un compuesto de la presente invención.

Cuando se administran dos o más de los segundos agentes terapéuticos anteriores con el compuesto de la presente invención, generalmente la cantidad de cada componente en una dosificación diaria típica y forma farmacéutica típica puede reducirse respecto a la dosificación habitual del agente cuando se administra en solitario, en vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación.

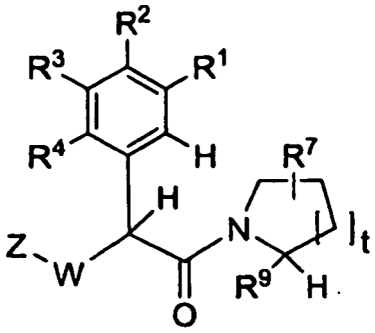
Particularmente, cuando se proporciona como una sola unidad de dosificación, existe el potencial de una interacción química entre los principios activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola unidad de dosificación se formulan de modo que, aunque los principios activos se

combinen en una sola unidad de dosificación, el contacto físico entre los principios activos se minimice (es decir, se reduzca). Por ejemplo, un principio activo puede presentar un recubrimiento entérico. Mediante el revestimiento entérico de uno de los principios activos es posible, no sólo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de modo que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino que se libere en el intestino. Uno de los principios activos también puede revestirse con un material que ejerza una liberación sostenida por todo el tracto gastrointestinal y también sirva para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede estar además provisto de un revestimiento entérico, de modo que la liberación de este componente se produzca sólo en el intestino. Otra estrategia más implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente se reviste con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también se reviste con un polímero tal como una calidad de viscosidad reducida de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) u otro material apropiado como se conoce en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El revestimiento de polímero sirve para formar una barrera adicional para interaccionar con el otro componente.

Éstas, así como otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de productos de combinación de la presente invención, ya se administren en una sola forma farmacéutica o se administren en formas separadas pero al mismo tiempo de la misma manera, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez provistos de la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (Ia):



(Ia)

o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

R^1 es H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-3} sustituido con 0-1 OH, haloalquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, -O-alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6};

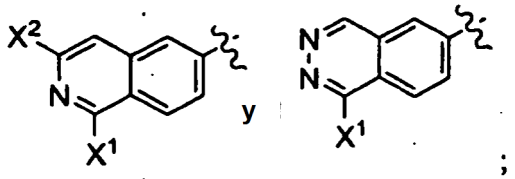
R^2 y R^3 son, independientemente cada vez que están presentes, H, F, Cl, Br, I, OR^a, SR^a, OCF_3, CN, NO_2, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-NR^dC(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^a$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^i$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_pR^i$, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^f o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

R^4 es, independientemente cada vez que está presente, H, F, Cl, Br, I, OR^a, SR^a, OCF_3, CN, NO_2, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-NR^dC(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^a$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^i$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_pR^i$, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^f o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

como alternativa, R^2 y R^3 pueden combinarse para formar un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y $S(O)_p$, estando dichos carbociclo y heterociclo sustituidos con 0-3 R^f

como alternativa, R^3 y R^4 pueden combinarse para formar un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y $S(O)_p$, estando dichos carbociclo y heterociclo sustituidos con 0-3 R^f

Z está sustituido con 0-2 R^6 y se selecciona entre:



;

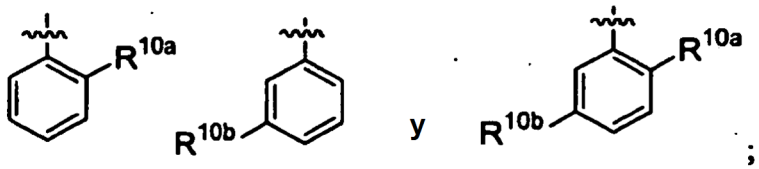
W es NH u O;

R^6 es, independientemente cada vez que está presente, F, Cl, CH_3, OH o CF_3;

X^1 y X^2 son, independientemente cada vez que están presentes, H o NH_2;

R^7 es, independientemente cada vez que está presente, OR^a, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OCF_3, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-NR^dC(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^i$, $-SO_2NHC(O)R^a$, $-C(O)NHSO_2R^a$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_pR^i$, $-(CF_2)_rCF_3$, tetrazol, $-(CH_2)_r$-fenilo sustituido con 0-3 R^f o un $-(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

R^9 se selecciona entre:



;

R^{10a} y R^{10b} son, independientemente cada vez que están presentes, H, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_r-OR^a$, SR^a, OCF_3, SCF_3, CN, NO_2, $-B(OH)_2$, $-(CH_2)_r-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-(CH_2)_r-CO_2R^a$, $-(CH_2)_r-NR^cCO_2R^a$. $-NR^dC(O)R^a$, $-(CH_2)_r-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OSO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^i$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_pR^i$, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, $-(CH_2)_r$-carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^f o $-(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

R^a es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-4 R^h, $-(CH_2)_r$-carbociclo C_{3-7} sustituido con 0-4 R^f o $-(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre

N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando dicho heteroarilo sustituido con 0-4 R^f;

R^b es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo, (alquil C_{1-6})C(O)-, (cicloalquil C_{3-6})-alquil C_{0-4}-C(O)-, (aril C_{6-10})-(alquil C_{0-4})-C(O)-, (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C_{0-4}-C(O)-, (alquil C_{1-6})-NHC(O)-, (alquil C_{1-6})$_2$-NHC(O)-, (aril C_{6-10})-alquil C_{0-4}-NHC(O)-, (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C_{0-4}-NHC(O)-, (alquil C_{1-6})-SO_2-, (aril C_{6-10})-alquil C_{0-4}-SO_2- o (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C_{0-4}-SO_2-, estando dichos fenilo, arilo y heteroarilo sustituidos con 0-2 R^f;

R^c es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^h, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-7} sustituido con 0-3 R^h o $-(CH_2)_n$-fenilo sustituido con 0-3 R^h;

como alternativa, R^b y R^c, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O, y $S(O)_p$, estando el heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

R^d es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_r$-carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^f o un $-(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

como alternativa, R^c y R^d, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando el heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

R^e es, independientemente cada vez que está presente, =O, OR^a, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, $-SR^a$, $-OCF_3$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-NR^dC(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-OC(O)R^a$, $-NR^dC(O)OR^a$, $-NR^dC(O)NR^cR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NC(O)OR^a$, $-NR^cSO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^i$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_pR^i$, $-(CF_2)_rCF_3$, carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^f o un heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

R^f es, independientemente cada vez que está presente, =O, OR^g, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, $-SR^g$, $-OCF_3$, $-NR^cR^c$, $-C(O)R^g$, $-CO_2R^g$, $-NR^cC(O)R^g$, $-C(O)NR^cR^c$, $-OC(O)R^g$, $-NR^cC(O)OR^g$, $-NR^cC(O)NR^cR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-SO_2NR^cR^c$, $-NR^cSO_2NR^cR^c$, $-NR^cSO_2R^i$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_pR^i$, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^h o un heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y

$S(O)_p$, y sustituido con 0-3 R^h;

R^g es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_n$-fenilo;

R^h es, independientemente cada vez que está presente, =O, $-(CH_2)_rOR^g$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, $-OCF_3$, $-NR^gR^g$, $-C(O)R^g$, $-CO_2R^g$, $-NR^gC(O)R^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-SO_2NR^gR^g$, $-NR^gSO_2NR^gR^g$, $-NR^gSO_2$-alquilo C_{1-4}, $-NR^gSO_2CF_3$, $-NR^gSO_2$-fenilo, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_p$-alquilo C_{1-4}, $-S(O)_p$-fenilo, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, (alquil C_{1-6})C(O)-, (cicloalquil C_{3-6})-alquil C_{0-4}-C(O)-, (aril C_{6-10})-(alquil C_{0-4})-C(O)-, (heteroaril de 5-10 miembros)-alquil C_{0-4}-C(O)-, (alquil C_{1-6})-NHC(O)-, (alquil C_{1-6})$_2$-NHC(O)-, (aril C_{6-10})-alquil C_{0-4}-NHC(O)-, (heteroaril de 5-10 miembros)-alquil C_{0-4}-NHC(O)-, (alquil C_{1-6})-SO_2-, (aril C_{6-10})-alquil C_{0-4}-SO_2-, (heteroaril de 5-10 miembros)-alquil C_{0-4}-SO_2-, $-(CH_2)_r$-carbociclo C_{3-10} o un $-(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$;

R^i es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^h, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^h, $-(CH_2)_n$-fenilo sustituido con 0-3 R^h, $-(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^h;

n, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 y 2;

r, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

t se selecciona entre 0, 1, 2 y 3.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

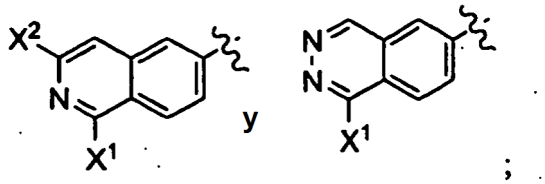
R^1 es H, F, Cl, Br, Me, Et, vinilo, 2-propenilo, etinilo, -CH(OH)Me, OMe, OEt, ciclopropilo, $-OCHF_2$ o $-OCF_2CHF_2$;

R^2 y R^3 son, independientemente cada vez que están presentes, H, F, Cl, Br, I, OR^a, SR^a, OCF_3, CN, NO_2, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-NR^dC(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^i$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_pR^i$, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e o alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^f, fenilo sustituido con 0-3 R^f o un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

R^4 es, independientemente cada vez que está presente, H, F, Cl, Br, I, OR^a, SR^a, OCF_3, CN, NO_2, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-NR^dC(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^i$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_pR^i$, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e, alquenilo

C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^f, fenilo sustituido con 0-3 R^f o un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

Z está sustituido con 0-1 R^6 y se selecciona entre:



;

R^a es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^h, -$(CH_2)_r$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^f, -$(CH_2)_r$-fenilo sustituido con 0-3 R^f o -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando dicho heteroarilo sustituido con 0-3 R^f;

R^b es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo, (alquil C_{1-6})C(O)-, (cicloalquil C_{3-6})-alquil C_{0-4}-C(O)-, fenil-(alquil C_{0-4})-C(O)-, (heteroaril de 5 a 6 miembros)-alquil C_{0-4}-C(O)-, (alquil C_{1-6})-NHC(O)-, (alquil C_{1-6})$_2$-NHC(O)-, fenil-alquil C_{0-4}-NHC(O)-, (heteroaril de 5 a 6 miembros)-alquil C_{0-4}-NHC(O)-, (alquil C_{1-6})-SO_2-, fenil-alquil C_{0-4}-SO_2- o (heteroaril de 5 a 6 miembros)-alquil C_{0-4}-SO_2-, estando dichos fenilo y heteroarilo sustituidos con 0-2 R^f;

R^c es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^h, -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^h o -$(CH_2)_n$-fenilo sustituido con 0-3 R^h;

R^d es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^f, -$(CH_2)_r$-fenilo sustituido con 0-3 R^f o un -$(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

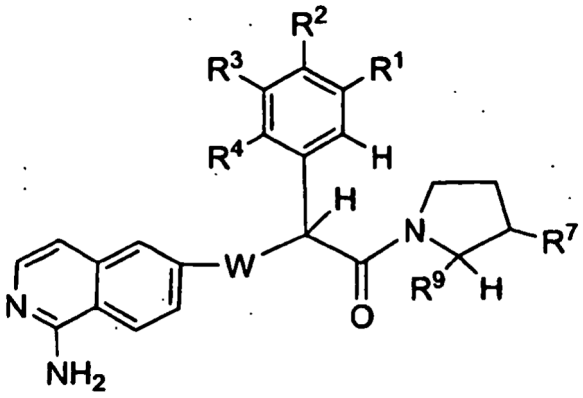
R^e es, independientemente cada vez que está presente, =O, OR^a, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, -SR^a, -OCF_3, -NR^bR^c, -$C(O)R^a$, -CO_2R^a, -$NR^dC(O)R^a$, -$C(O)NR^cR^d$, -$OC(O)R^a$, -$NR^dC(O)OR^a$, -$NR^dC(O)NR^cR^d$, -$OC(O)NR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, -$NC(O)OR^a$, -$NR^cSO_2NR^cR^d$, -$NR^cSO_2R^i$, -$NR^cSO_2CF_3$, -SO_2CF_3, -$S(O)_pR^i$, -$(CF_2)_rCF_3$, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^f, fenilo sustituido con 0-3 R^f o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^f;

R^f es, independientemente cada vez que está presente, =O, OR^g, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, $-SR^g$, $-OCF_3$, $-NR^cR^c$, $-C(O)R^g$, $-CO_2R^g$, $-NR^cC(O)R^g$, $-C(O)NR^cR^c$, $-OC(O)R^g$, $-NR^cC(O)OR^g$, $-NR^cC(O)NR^cR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-SO_2NR^cR^c$, $-NR^cSO_2NR^cR^c$, $-NR^cSO_2R^i$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_pR^i$, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^f, fenilo sustituido con 0-3 R^f o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, y sustituido con 0-3 R^h;

R^h es, independientemente cada vez que está presente, =O, $-(CH_2)_rOR^g$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, $-OCF_3$, $-NR^gR^g$, $-C(O)R^g$, $-CO_2R^g$, $-NR^gC(O)R^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-SO_2NR^gR^g$, $-NR^gSO_2NR^gR^g$, $-NR^gSO_2$-alquilo C_{1-4}, $-NR^gSO_2CF_3$, $-NR^gSO_2$-fenilo, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_p$-alquilo C_{1-4}, $-S(O)_p$-fenilo, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, (alquil C_{1-6})C(O)-, (cicloalquil C_{3-6})-alquil C_{0-4}-C(O)-, (aril C_{6-10})-(alquil C_{0-4})-C(O)-, (heteroaril de 5-10 miembros)-alquil C_{0-4}-C(O)-, (alquil C_{1-6})-NHC(O)-, (alquil C_{1-6})$_2$-NHC(O)-, (aril C_{6-10})-alquil C_{0-4}-NHC(O)-, (heteroaril de 5-10 miembros)-alquil C_{0-4}-NHC(O)-, (alquil C_{1-6})-SO_2-, (aril C_{6-10})-alquil C_{0-4}-SO_2-, (heteroaril de 5-10 miembros)-alquil C_{0-4}-SO_2-, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo o un $-(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$; y

R^i es, independientemente cada vez que está presente, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^h, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^h, $-(CH_2)_n$-fenilo sustituido con 0-3 R^h, $-(CH_2)_r$-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^h.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, siendo el compuesto de Fórmula (Ib):



(Ib)

o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

W es NH u O;

R^1 es H, F, Cl, Br, Me, Et, vinilo, 2-propenilo, etinilo, -CH(OH)Me, OMe, OEt, ciclopropilo, $-OCHF_2$ o $-OCF_2CHF_2$;

R^2 es H, F, Cl, Me, Et, OMe, O(*i*-Pr) o $-OCHF_2$;

R^3 es H, OMe o OEt;

R^4 es H o F;

R^7 es H, CO_2H, CO_2Me, CO_2Et o $CONMe_2$; y

R^{10a} y R^{10b} son, independientemente cada vez que están presentes, H, alquilo C_{1-4}, F, Cl, OH, -O-alquilo C_{1-4}, -S-alquilo C_{1-4}, CF_3, OCF_3, SCF_3, CO_2Me, $CONH_2$, NH_2, NHMe, NHEt, NMe_2, -NHCOH, -NHCOMe, -NHCOEt, -NHCOPr, -NHCO(*i*-Pr), -NHCO(*i*-Bu), -NHCO-ciclopropilo, -N(Me)COMe, $-NHCO_2Me$, $-NHCO_2Et$, $-NHCONH_2$, -NHCONHMe, $-NHCONMe_2$, -NHCON(Me)Et, -NHCO-(1-azetidinilo), -NHCO-(1-pirrolidinilo), $-SO_2Me$, $-SO_2Et$, $-SO_2Pr$, $-SO_2$(*i*-Pr), $-SO_2$(*i*-Bu), $-SO_2$-ciclopropilo, $-SO_2$-ciclobutilo, $-SO_2$-ciclopentilo, $-SO_2Ph$, $-SO_2$-(1-pirrolidinilo), $-SO_2$-(1-piperidilo), $-SO_2$-(1-azepanilo), $-SO_2$-(4-morfolinilo), $-SO_2$-(4-tiamorfolinilo), $-SO_2$-(4-Me-1-piperazinilo), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-SO_2NHEt$, $-SO_2NH$(*i*-Pr), $-SO_2NH$-ciclopropilo, $-SO_2NH$-ciclohexilo, $-SO_2NH$(*t*-Bu), $-SO_2N(Me)Bn$, $-SO_2NMe_2$, $-OSO_2NH_2$, $-NHSO_2NH_2$, $-NHSO_2Me$, Ph, 4-F-Ph, 1-piperidilo, 4-morfolinilo, NO_2 o $-B(OH)_2$.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que:

W es NH;

R^1 es H, F, Cl, Et, OMe o OEt;

R^{10a} es, independientemente cada vez que está presente, H, $-SO_2$-alquilo C_{1-4}, $-SO_2$-ciclopropilo, $-SO_2$-ciclobutilo, $-SO_2$-ciclopentilo, $-SO_2Ph$, $-SO_2$-(1-pirrolidinilo), $-SO_2$-(1-piperidilo), $-SO_2$-(1-azepanilo), $-SO_2NH$-alquilo C_{1-4}, $-SO_2NH$-ciclopropilo, $-SO_2NMe_2$, $CONMe_2$, CO(1-pirrolidinilo), CO(1-piperidinilo), 1-piperidilo o 4-morfolinilo; y

R^{10b} es, independientemente cada vez que está presente, H, OH, NaH_2, -NHCOH, -NHCOMe, -NHCOEt, $-NHCO_2Me$, $-NHCO_2Et$, -NHCONHMe, $-NHCONH_2$, $-NHCONMe_2$, -NHCON(Me)Et, -NHCO-(1-azetidinilo), -NHCO-(1-pirrolidinilo), $-OSO_2NH_2$, $-NHSO_2NH_2$, $-NHSO_2Me$, $-SO_2NH_2$ o NO_2.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que:

R^7 es H;

R^{10a} es, independientemente cada vez que está presente, $-SO_2$-alquilo C_{1-4}, $-SO_2$-ciclopropilo, $-SO_2$-ciclobutilo, $-SO_2$-ciclopentilo, $-SO_2Ph$, $-SO_2$-(1-pirrolidinilo), $-SO_2$-(1-piperidilo), $-SO_2$-(1-azepanilo), $-SO_2NH$-alquilo C_{1-4}, $-SO_2NH$-ciclopropilo, $-SO_2NMe_2$,

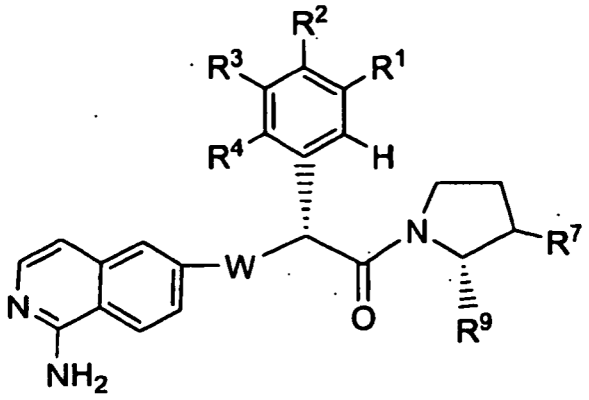
$CONMe_2$, CO(1-pirrolidinilo), CO(1-piperidinilo), 1-piperidilo o 4-morfolinilo; y
R^{10b} es, independientemente cada vez que está presente, OH, NH_2, -NHCOH, -NHCOMe, -NHCOEt, $-NHCO_2Me$, $-NHCO_2Et$, -NHCONHMe, $-NHCONMe_2$, -NHCON(Me)Et, -NHCO-(1-pirrolidinilo), $-NHCONH_2$, $-OSO_2NH_2$, $-NHSO_2NH_2$, $-NHSO_2Me$ o $-SO_2NH_2$.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que:
R^7 es CO_2H, CO_2Me, CO_2Et o $CONMe_2$;
R^{10a} es, independientemente cada vez que está presente, $-SO_2$-alquilo C_{1-4}, $-SO_2$-ciclopropilo, $-SO_2$-ciclobutilo, $-SO_2$-ciclopentilo, $-SO_2Ph$, $-SO_2$-(1-pirrolidinilo), $-SO_2$-(1-piperidilo), $-SO_2$-(1-azepanilo), $-SO_2NH$-alquilo C_{1-4}, $-SO_2NH$-ciclopropilo, $-SO_2NMe_2$, $CONMe_2$, CO(1-pirrolidinilo), CO(1-piperidinilo), 1-piperidilo o 4-morfolinilo; y
R^{10b} es H.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que:
R^7 es CO_2H, CO_2Me, CO_2Et o $CONMe_2$;
R^{10a} es, independientemente cada vez que está presente, $-SO_2$-alquilo C_{1-4}, $-SO_2$-ciclopropilo, $-SO_2$-ciclobutilo, $-SO_2$-ciclopentilo, $-SO_2Ph$, $-SO_2$-(1-pirrolidinilo), $-SO_2$-(1-piperidilo), $-SO_2$-(1-azepanilo), $-SO_2NH$-alquilo C_{1-4}, $-SO_2NH$-ciclopropilo, $-SO_2NMe_2$, $CONMe_2$, CO(1-pirrolidinilo), CO(1-piperidinilo), 1-piperidilo o 4-morfolinilo; y
R^{10b} es, independientemente cada vez que está presente, OH, NH_2, -NHCOH, -NHCOMe, -NHCOEt, $-NHCO_2Me$, $-NHCO_2Et$, -NHCONHMe, $-NHCONMe_2$, -NHCON(Me)Et, -NHCO-(1-pirrolidinilo), $-NHCONH_2$, $-OSO_2NH_2$, $-NHSO_2NH_2$, $-NHSO_2Me$ o $-SO_2NH_2$.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que:
R^7 es CO_2H, CO_2Me o CO_2Et;
R^{10a} es H;
R^{10b} es, independientemente cada vez que está presente, OH, NH_2, -NHCOH, -NHCOMe, -NHCOEt, $-NHCO_2Me$, $-NHCO_2Et$, -NHCONHMe, $-NHCONMe_2$, -NHCON(Me)Et, -NHCO-(1-pirrolidinilo), $-NHCONH_2$, $-OSO_2NH_2$, $-NHSO_2NH_2$, $-NHSO_2Me$ o $-SO_2NH_2$.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, siendo dicho compuesto de Fórmula (1c):



(Ic)

o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionándose dicho compuesto entre

2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)-1-(2-fenilpirrolidin-1-il)etanona;

3-(1-(2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-pirrolidin-2-il)bencenosulfonamida;

N-(3-((*R*)-1-((*R*)-2-(-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)fenil)acetamida;

N-(3-((*R*)-1-((*S*)-2-(-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)fenil)acetamida;

N-(3-((*S*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)fenil)acetamida;

N-(3-((*S*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)fenil)acetamida;

N-(3-((*R*)-1-(2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)fenil)acetamida;

1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-fenilpirrolidin-3-carboxilato de metilo;

Ácido 1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-fenilpirrolidin-3-carboxílico;

1-(2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropiltio)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;

Ácido 1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropiltio)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;

1-(2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;

Ácido 1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;

1-(2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(3-nitrofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;

Ácido 1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(3-nitrofenil)pirrolidin-3-carboxílico;

2-(3-Acetamidofenil)-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;

Ácido 2-(3-acetamidofenil)-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-3-carboxílico;

1-(2-(5-Amino-2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-il)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)etanona;

2-(5-Amino-2-(isopropilsulfonil)fenil)-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;

2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)-1-(2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-il)etanona;

Ácido 2-(5-amino-2-(isopropilsulfonil)fenil)-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-3-carboxílico;

N-(3-(1-(2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida;

1-(2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-nitrofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;

Ácido 1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-nitrofenil)pirrolidin-3-carboxílico;

(*cis*)-2-(5-Acetamido-2-(isopropilsulfonil)fenil)-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-iso-propoxifenil)acetil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;

trans-2-(5-Acetamido-2-(isopropilsulfonil)fenil)-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-iso-propoxifenil)acetil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;

cis-1-(2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)-pirrolidin-3-carboxilato de metilo;

trans-1-(2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;

N-(3-(1-(2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-

(isopropilsulfonil)fenil)acetamida;
N-(3-(1-(2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-etoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida;
N-(3-(1-(2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida;
Ácido *cis*-2-(5-acetamido-2-(isopropilsulfonil)fenil)-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxi-fenil)acetil)pirrolidin-3-carboxílico;
Ácido *trans*-2-(5-acetamido-2-(isopropilsulfonil)fenil)-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxi-fenil)acetil)pirrolidin-3-carboxílico;
Ácido *cis*-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;
Ácido *trans*-1-(2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;
cis-1-(2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-fluorofenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;
cis-1-(2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-etoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;
cis-1-(2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;
N-(3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida;
N-(3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida;
N-(3-((*S*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida;
N-(3-((*S*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((S)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*S*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*S*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
N-(3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida;
N-(3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
(2R,3S)-1-((S)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;
(2*R*,3*S*)- (1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;
(2*S*,3*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;
(2*R*,3*S*)-2-(5-Acetamido-2-(isopropilsulfonil)fenil)-1-(*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;
(2*R*,3*S*)-2-(5-acetamido-2-(isopropilsulfonil)fenil)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;
(2*S*,3*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluoro-4-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluoro-4-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-

(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-5-metilfenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-5-metilfenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
Ácido (2*S*,3*R*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
(*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)-1-((*R*)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-il)etanona;
(*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)-1-((*R*)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-il)etanona;
(2*S*,3*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)-pirrolidin-3-carboxilato de metilo;
(2*S*,3*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)-pirrolidin-3-carboxilato de metilo;
(*R*)-1-((*R*)-2-(5-Amino-2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-il)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)etanona;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil-carbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil-carbamato de metilo;
(*R*)-1-((*S*)-2-(5-Amino-2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-il)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)etanona;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etil-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etil-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

(2*R*,3*S*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;

(2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;

3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

(2*R*,3*S*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;

(2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropil-sulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo;

Ácido (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;

3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2,4-difluoro-5-metilfenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2,4-difluoro-5-metilfenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

Ácido (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluoro-4-isopropoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;

3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2,4-difluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2,4-difluoro-5-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

Ácido (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)-5-(metoxicarbonil)fenil)-pirrolidin-3-carboxílico;

3-((*S*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

3-((*S*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etil-

sulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((S)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etil-sulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2,4-difluoro-5-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2,4-difluoro-5-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de etilo;
3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de etilo;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
(R)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)-1-((2R,4R)-4-hidroxi-2-fenilpirrolidin-1-il)etanona;
(2*R*,3*S*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;
(2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;
Ácido (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;
Ácido (2*R*,3*S*)-1-((*S*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-5-etil-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etil-2-fluoro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etil-2-fluoro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-cloro-2-fluorofenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-5-metoxi-4-metilfenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(2-fluoro-5-metoxi-4-metilfenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

(2*R*,3*S*)-1-((S)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-cloro-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;

(2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-cloro-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;

(2*R*,3*S*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etil-2-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;

(2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etil-2-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;

Ácido (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-cloro-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;

Ácido (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etil-2-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;

3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-(difluorometoxi)fenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

3-((*R*)-1-((*R*)-2-(3,4-bis(Difluorometoxi)fenil)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenil-carbamato de metilo;

(2*R*,3*S*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluoro-4-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etil-sulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;

(2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluoro-4-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etil-sulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;

Ácido (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluorofenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;

Ácido (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(5-etoxi-2-fluoro-4-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;

3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;

3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropil-sulfonil)fenilcarbamato de metilo;

3-((*R*)-1-((*R*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-

(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
3-((*R*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-iloxi)-2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamato de metilo;
(2*R*,3*S*)-1-((*S*)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-etoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;
(2R,3S)-1-((R)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-etoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;
(2R,3S)-1-((R)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;
(2R,3S)-1-((S)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;
(2R,3S)-1-((S)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-fluorofenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;
(2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-fluorofenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;
Ácido (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-etoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;
Ácido (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;
Ácido (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-fluorofenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;
(2R,3S)-1-((R)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;
(2R,3S)-1-((S)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;
Ácido (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;
(2R,3S)-1-((S)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;
(2R,3S)-1-((R)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;
(2S,3R)-1-((S)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;
(2S,3R)-1-((R)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;

(2R,3S)-1-((S)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;
(2R,3S)-1-((R)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;
(2R,3R)-1-((R)-2-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(ciclopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo;
Ácido (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;
Ácido (2S,3R)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;
Ácido (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)acetil-2-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;
Ácido (2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(ciclopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;
Ácido (2R,3R)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(ciclopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;
Ácido (2S,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(ciclopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;
Ácido (2S,3R)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)-2-(2-(ciclopropilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-carboxílico;
(2R,3S)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(3-etoxi-4-fluorofenil)acetil)-2-(2-(etilsulfonil)fenil)-N, N-dimetilpirrolidin-3-carboxamida;
3-(3-((R)-1-((R)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropil-sulfonil)fenil)-1,1-dimetilurea;
3-(3-((R)-1-((S)-2-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-il)-4-(isopropil-sulfonil)fenil)-1,1-dimetilurea;
o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

11. Una composición farmacéutica que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una forma de sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en terapia.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo constituido por trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cavidades cardiacas.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, arteriopatía oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes médicos, dispositivos o procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.

16. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico.