

Bogotá D.C., 17 de septiembre de 2014

Doctor:
José Luis Salazar López
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
Ciudad

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-155963- -00002-0000

Fecha: 2014-09-18 15:03:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 82

Radicado No.: 14 - 155963
Patente de Invención: NUEVOS DERIVADOS
FOSFATOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y
LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS
CONTIENEN
Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER
Referencia: Contestación a requerimiento Oficio No. 10034

JUAN DAVID CASTRO GARCÍA, domiciliado en ésta ciudad, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.403.331 de Bogotá portador de la tarjeta profesional No. 76.330 del C.S. de la J., en mi calidad de apoderado de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, tal y como consta en sustitución de poder anexa al expediente No. 2012 – 69442, por medio de la presente me dirijo a Usted para dar respuesta al requerimiento de la referencia dentro del término concedido., adjuntando el siguiente documento:

- Contrato de Cesión de la invención, otorgada por los inventores a favor de la sociedad solicitante, junto con su correspondiente traducción al español.

Adicionalmente, me permito adjuntar Copia Certificada de Prioridad Francesa No. 13/57259 del 23 de julio de 2013, junto con su correspondiente traducción al español.

Lo anterior, en cumplimiento de lo estipulado en los artículos 9 y 10 de la Decisión 486 de 2000, para que se tenga en cuenta la prioridad invocada en la solicitud de la patente, cuya tasa fue cancelada mediante recibo de pago que obra en el expediente.

Anexo lo enunciado en 80 folios.

Recibiré notificaciones en la secretaria de su Despacho, en la Calle 112 No.5 A – 12 de esta ciudad y/o en el correo electrónico jdcastro@estrategiajuridica.net.

Atentamente,



Juan David Castro García
C.C. No. 79.403.331 de Bogotá.
T.P.A. No. 76.330 del C.S de la J.

CESION DE DERECHOS

Testifico por medio de la presente el Acuerdo de Cesión de Derechos suscrito por y entre 1/ Arnaud LE TIRAN, 2/ Thierry LE DIGUARHER, 3/ Jérôme-Benoît STARCK, 4/ Jean-Michel HENLIN, 5/ Anne-Françoise GUILLOUZIC, 6/ Guillaume DE NANTEUIL, 7/ Olivier GENESTE, 8/ James Edward Paul DAVIDSON, 9/ James Brooke MURRAY, 10/ I-Jen CHEN, por un lado, 1/ LES LABORATOIRES SERVIER, domiciliada para estos efectos en Francia, debidamente representada por la señora Christine BRUNEL, y por otro lado 2/ VERNALIS (R&D) LIMITED, domiciliada para estos efectos en el Reino Unido, debidamente representada por bajo los siguientes términos y condiciones:

PREAMBULO

1. 1/ Arnaud LE TIRAN, 2/ Thierry LE DIGUARHER, 3/ Jérôme-Benoît STARCK, 4/ Jean-Michel HENLIN, 5/ Anne-Françoise GUILLOUZIC, 6/ Guillaume DE NANTEUIL, 7/ Olivier GENESTE, 8/ James Edward Paul DAVIDSON, 9/ James Brooke MURRAY, 10/ I-Jen CHEN, son los autores de la patente:

“NUEVOS DERIVADOS FOSFATOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN”

2. 1/ Arnaud LE TIRAN, 2/ Thierry LE DIGUARHER, 3/ Jérôme-Benoît STARCK, 4/ Jean-Michel HENLIN, 5/ Anne-Françoise GUILLOUZIC, 6/ Guillaume DE NANTEUIL, 7/ Olivier GENESTE, 8/ James Edward Paul DAVIDSON, 9/ James Brooke MURRAY, 10/ I-Jen CHEN, han decidido ceder todos sus derechos sobre la patente previamente mencionada en la anterior cláusula.
3. 1/ LES LABORATOIRES SERVIER y 2/ VERNALIS (R&D) LIMITED desean adquirir la explotación de los derechos económicos sobre la patente referida en la Clausula 1.

ACUERDOS

1. 1/ Arnaud LE TIRAN, 2/ Thierry LE DIGUARHER, 3/ Jérôme-Benoît STARCK, 4/ Jean-Michel HENLIN, 5/ Anne-Françoise GUILLOUZIC, 6/ Guillaume DE NANTEUIL, 7/ Olivier GENESTE, 8/ James Edward Paul DAVIDSON, 9/ James Brooke MURRAY, 10/ I-Jen CHEN, ceden a favor de 1/ LES LABORATOIRES SERVIER y 2/ VERNALIS (R&D) LIMITED sin reserva ni limitación alguna, todos los derechos sobre la patente referida en la Clausula 1 del Preámbulo.
2. La cesión se hace de forma gratuita.
3. Ambas partes acuerdan que ESTRATEGIA JURIDICA está facultada para presentar la solicitud de patente relacionada en la Clausula 1 del Preámbulo, ante la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

Este documento se otorga en Berkshire el 24 de julio de 2014.

CEDENTES

1/ Arnaud LE TIRAN,
14, rue Van Gogh 78290 Croissy sur Siene (FR)

2/ Thierry LE DIGUARHER
22 rue de Faux Juif 45550 Saint Denis de l'Hôtel (FR)

3/ Jérôme-Benoît STARCK
35, rue des Chailles 92500 Rueil Malmaison (FR)

4/ Jean-Michel HENLIN
50, rue des Carrières 92150 Suresnes (FR)

5/ Anne-Françoise GUILLOUZIC
52, rue Henru Barbusse 92000 Nanterre (FR)

6/ Guillaume DE NANTEUIL
12, rue du Chemin Vert 92150 Suresnes (FR)

7/ Olivier GENESTE
bat A, 17, rue Crevel Duval 92500 Rueil Marnaison (FR)

8/ James Edward Paul DAVIDSON
2 Granta Terrace, Great Shelford, Cambridge, CB22 5
DJ (UK)

9/ James Brooke MURRAY
21 Parsonage Way, Linton, Cambridgeshire,
CB21 4YL (UK)

10/ I-Jen CHEN
14, James Court, Cambridge CB13JJ (UK)

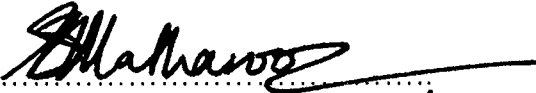
CESIONARIO	
1.	Christine BRUNEL en representación de LES LABORATOIRES SERVIER
2.	KEVIN PATRICK KISSANT en representación de VERNALIS (R+D) LIMITED

CERTIFICATE

BE IT KNOWN that I SUKHPAL MATHAROO of One Friar Street, Reading, Berkshire RG1 1DA, England, Notary Public duly authorised admitted and sworn and practising within the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland do hereby CERTIFY only that the attached document has been signed on behalf of Vernalis (R & D) Limited a company operating and existing under the laws of England and Wales with registered number 01985479 and with a registered address at 100 Berkshire Place, Wharfedale Road, Winnersh, Wokingham, Berkshire, RG41 5RD England ("the Company") by KEVIN PATRICK KISSANE, whose identity I attest and who is the Company Secretary of the Company and by the following individuals, all of whose identities I hereby attest:

- 1 JAMES EDWARD PAUL DAVIDSON;
- 2 JAMES BROOKE MURRAY; and
- 3 I-JEN CHEN

Signed and sealed and recorded at One Friar Street, Reading, Berkshire RG1 1DA
this 30th day of July 2014.



SUKHPAL MATHAROO

199/14

Notary Public

Reading

England



Sukhpal Matharoo
Solicitor & Notary Public
One Friar Street, Reading
England

APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Country: Pays/Pais	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
This public document Le présent acte public / El presente documento público	
2. Has been signed by a été signé par ha sido firmado por	Sukhpal Matharoo
3. Acting in the capacity of agissant en qualité de quien actúa en calidad de	Notary Public
4. Bears the seal/stamp of est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	The Said Notary Public
Certified Attesté / Certificado	
5. at à / en	London
6. the le / el día	06 August 2014
7. by par / por	Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs
8. Number sous no / bajo el número	K176890
9. Seal / stamp: Sceau / timbre: Sello / timbre:	10. Signature: R. Bath Signature: Firma:



This Apostille is not to be used in the UK and only confirms the authenticity of the signature, seal or stamp on the attached UK public document. It does not confirm the authenticity of the underlying document. Apostilles attached to documents that have been photocopied and certified in the UK confirm the signature of the UK public official who conducted the certification only. It does not authenticate either the signature on the original document or the contents of the original document in any way.

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5th October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

To verify this apostille go to www.verifyapostille.service.gov.uk

ASSIGNMENT OF RIGHTS

Witnesseth hereby, the Assignment of Rights Agreement entered into by and between 1) Arnaud LE TIRAN, 2) Thierry LE DIGUARHER, 3) Jérôme-Benoît STARCK, 4) Jean-Michel HENLIN, 5) Anne-Françoise GUILLOUZIC, 6) Guillaume DE NANTEUIL, 7) Olivier GENESTE, 8) James Edward Paul DAVIDSON, 9) James Brooke MURRAY, 10) I-Jen CHEN, on the one hand 1/ Les Laboratoires Servier domiciled for these purposes in France, duly represented by Christine BRUNEL and on the other hand 2/ VERNALIS (R+D) LIMITED domiciled for these purposes in United Kingdom, duly represented by.....In the following terms and conditions:

PREAMBLE

1. 1) Arnaud LE TIRAN, 2) Thierry LE DIGUARHER, 3) Jérôme-Benoît STARCK, 4) Jean-Michel HENLIN, 5) Anne-Françoise GUILLOUZIC, 6) Guillaume DE NANTEUIL, 7) Olivier GENESTE, 8) James Edward Paul DAVIDSON, 9) James Brooke MURRAY, 10) I-Jen CHEN, are the authors of the patent

**"NEW PHOSPHATE COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM"**

2. 1) Arnaud LE TIRAN, 2) Thierry LE DIGUARHER, 3) Jérôme-Benoît STARCK, 4) Jean-Michel HENLIN, 5) Anne-Françoise GUILLOUZIC, 6) Guillaume DE NANTEUIL, 7) Olivier GENESTE, 8) James Edward Paul DAVIDSON, 9) James Brooke MURRAY, 10) I-Jen CHEN, have decided to assign all their rights over the patent referred in the above-mentioned clause.
3. 1/ LES LABORATOIRES SERVIER, 2/ VERNALIS (R+D) LIMITED wishes to acquire the rights for the economic exploitation of the design referred to in clause 1).

AGREEMENTS

- 1) 1) Arnaud LE TIRAN, 2) Thierry LE DIGUARHER, 3) Jérôme-Benoît STARCK, 4) Jean-Michel HENLIN, 5) Anne-Françoise GUILLOUZIC, 6) Guillaume DE NANTEUIL, 7) Olivier GENESTE, 8) James Edward Paul DAVIDSON, 9) James Brooke MURRAY, 10) I-Jen CHEN, assign in favor of 1/ LES LABORATOIRES SERVIER, 2/ Vernalis Ltd, without reserve and limitation whatsoever, all their rights over the patent referred to in clause 1) of the Preamble.
- 2) The assignment is made on gratuitous basis.
- 3) Both parties agree that ESTRATEGIA JURIDICA can file the application for registration of the patent referred to in clause 1) of the Preamble, before the Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

In witness whereof, this document is executed at Berlin on 24 July, 2014.

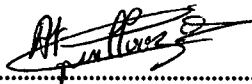
Assignor :

.....
1/ Arnaud LE TIRAN
14, rue Van Gogh 78290 Croissy sur Seine (FR)

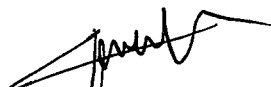
.....
3/ Jérôme-Benoît STARCK
35, rue des Chailles 92500 Rueil Malmaison (FR)

.....
2/ Thierry LE DIGUARHER
22 rue de Faux Juif 45550 Saint Denis de l'Hôtel (FR)

.....
4/ Jean-Michel HENLIN
50, rue des Carrières 92150 Suresnes (FR)



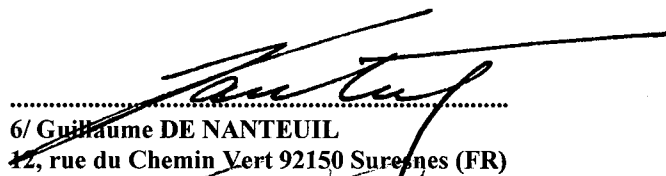
5/ Anne-Françoise GUILLOUZIC
52, rue Henri Barbusse 92000 Nanterre (FR)



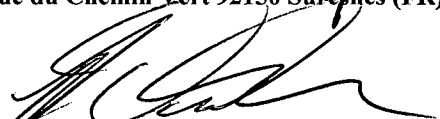
7/ Olivier GENESTE
bat A, 17, rue Crevel Duval
92500 Rueil Malmaison (FR)



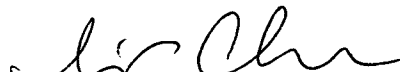
9/ James Brooke MURRAY
21 Parsonage Way, Linton, Cambridgeshire,
CB21 4YL (UK)



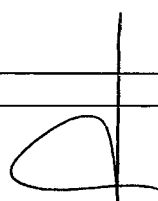
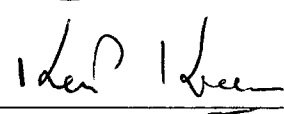
6/ Guillaume DE NANTEUIL
42, rue du Chemin Vert 92150 Suresnes (FR)



8/ James Edward Paul DAVIDSON
2 Granta Terrace, Great Shelford, Cambridge,
CB22 5DJ (UK)



10/ I-Jen CHEN
51 Natal road, Cambridge, CB1 3NY (UK) O.C.
14 JAMES COURT, CAMBRIDGE CB1 3JJ

Assignee	
1.	 Christine BRUNEL proxy for LES LABORATOIRES SERVIER
2.	 KEVIN PATRICK KISSAU proxy for VERNALIS (R+D) LIMITED



INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

Patente de invención

Certificado de utilidad

COPIA OFICIAL

El Director General del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial certifica que el documento anejo es la copia certificada conforme de una solicitud de título de propiedad industrial solicitada en el Instituto.

Hecho en Courbevoie, el 04 MAYO 2014

Por el Director General del Instituto
Nacional de la Propiedad Industrial
El Director de Patentes

(firma)

Philippe CADRE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 París Cedex 08

Para su información: INPI Direct 0 820 210 211

Para presentación por fax: 33 (0)1 53 04 52 65

PETICIÓN DE CONCESIÓN

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS 23/07/2013 1357259		1 NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO A QUIEN DEBE DIRIGIRSE LA CORRESPONDENCIA	
FECHA N° DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI FECHA DE PRESENTACIÓN OTORGADA POR EL INPI		LES LABORATOIRES SERVIER Caroline Sultanem 35 rue de Verdun 92284 SURESNES FR	
Sus referencias para este expediente 61904-D			
2 TIPO DE SOLICITUD			
Tipo	Patente de invención		
3 TÍTULO DE LA INVENCION			
Título	NUEVOS DERIVADOS FOSFATOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN		
4 PRIORIDAD			
5-1 SOLICITANTE		Persona jurídica	
Nombre	LES LABORATOIRES SERVIER		
Responsable del expediente	Caroline Sultanem		
Calle	35 rue de Verdun		
Código postal y ciudad	92284 SURESNES		
País	FR		
Nacionalidad	FR		
Forma de sociedad	SAS (sociedad por acciones simplificada)		
N° SIREN	085 480 796		
Código APE-NAF	21.20Z		
N° de teléfono	01 55 72 60 00		
N° de fax	01 55 72 57 72		
Correo electrónico	marie.thomas@fr.netgrs.com		
5-2 SOLICITANTE		Persona jurídica	
Nombre	VERNALIS (R&D) Ltd		
Responsable del expediente			

Calle	100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire			
Código postal y ciudad	RG41 5RD WINNERSH			
País	GB			
Nacionalidad				
Forma de sociedad	Sociedad inglesa			
Nº SIREN				
Código APE-NAF				
Nº de teléfono				
Nº de fax				
Correo electrónico				
6 MANDATARIO				
7 INFORME DE BÚSQUEDA				
Tipo de establecimiento	Establecimiento inmediato			
8 REDUCCIÓN DEL NIVEL DE TASAS				
9 DEPÓSITO DE MATERIAL BIOLÓGICO				
10 SECUENCIAS DE NUCLEÓTIDOS Y/O AMINOÁCIDOS				
11 DOCUMENTOS Y ARCHIVOS ADJUNTOS	Archivo electrónico	Detalles		
Inventor	Design.PDF			
Archivo del cuerpo de texto	textebrevet.pdf	página(s) 65, D 53, R 11, AB 1		
12 MODO DE PAGO				
Modo de pago	Débito de la cuenta del cliente			
Nº de cuenta	3066			
13 TASAS ADJUNTAS	Moneda	Tarifa	Nº	Monto a pagar
062 Presentación de solicitud electrónica	EURO	26	1	26
063 Informe de búsqueda	EURO	500	1	500
068 Reivindicaciones a partir de la 11º reivindicación	EURO	40	14	560
Total	EURO			1086
14 NOTA				
15 FECHA Y FIRMA				
Firmado numéricamente por	Individuo: FR, LES LABORATOIRES SERVIER, Marie			

	THOMAS; Emitido por: FR, INPI, INPI-EN-LIGNE 1.1
Fecha	23 de Julio 2013
Firmante	Mandatario

Conforme a las disposiciones de la Ley n° 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI. Los datos de carácter personal que está obligado(a) a proporcionar en este formulario se utilizan exclusivamente para identificar al titular de la solicitud y a su opcional mandatario.



PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD

Acuse electrónico de presentación

Está certificado por la presente que una solicitud de patente (o de certificado de utilidad) ha sido recibido por el sistema seguro de presentación electrónica del INPI. Después de recibido, un número de recibido y fecha de recibido fueron automáticamente otorgados.

N° de solicitud	1357259	
N° de presentación	1000202102	
Fecha de recibido	23 de julio 2013	
Sus referencias	61904-D	
Solicitante	LES LABORATOIRES SERVIER	
País	FR	
Título de la invención	NUEVOS DERIVADOS FOSFATOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN	
Documentos enviados	package-data.xml	requetefr.xml
	application-body.xml	fr-fee-sheet.xml
	requetefr.pdf (3 p.)	validation-log.xml
	comment.pdf (1 p.)	indication-bio-deposit.xml
	design.pdf (3 p.)	fr-office-specific-info.xml
	textebrevet.pdf (65 p.)	
Presentado por	EMAIL=marie.thomas@fr.netgrs.com,CN=Marie THOMAS O=LES LABORATOIRES SERVIER,C=FR	
Método de presentación	Presentación electrónica	
Fecha y hora de recibido electrónico	23 de julio 2013, 16:35:36 (CEST)	
Registro oficial de presentación	0C:AA:A0:BB:5E:AE:D5:60:78:35:CB:CA:5C:1C:10:44: 99:E4:F4:A6	

/INPI, Departamento de Presentación/

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)

15 rue des Minimes

- CS 50001-92677 COURBEVOIE Cedex

Página N° 1 / 4

(Se ha de proporcionar si los solicitantes y los inventores
no son las mismas personas)

Para su información: INPI Direct 0 820 210 211

Para presentación por fax: +33 (0)1 56 65 86 00

Este impreso se ha de cumplimentar con tinta negra DB 113 -01/2014

Sus referencias para este expediente (optativo)		61904-D
N° DE REGISTRO NACIONAL		13/57259
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) "NUEVOS DERIVADOS FOSFATOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN"		
EL (LOS) SOLICITANTE(S): 1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, Francia 2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Reino Unido		
DESIGNA(N) COMO INVENTORE(S) :		
1 Apellido		LE TIRAN
Nombre(s)		Arnaud
Dirección	Calle	14 rue Van Gogh
	Código postal y ciudad	78290 CROISSY SUR SEINE
Sociedad a la que pertenece (optativo)		
2 Apellido		LE DIGUARHER
Nombre(s)		Thierry
Dirección	Calle	2 rue Jean de la Fontaine
	Código postal y ciudad	92500 RUEIL MALMAISON, Francia
Sociedad a la que pertenece (optativo)		
3 Apellido		STARCK
Nombre(s)		Jérôme-Benoît
Dirección	Calle	35 rue des Chailles
	Código postal y ciudad	92500 RUEIL MALMAISON, Francia
Sociedad a la que pertenece (optativo)		
Si hay más de tres inventores, utilizar más formularios. Indicar en el extremo superior derecho el n° de la página seguido por el número total de páginas.		
FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO		
Nombre:	Caroline Sultanem	Firma: [firmado]
Título:	Ingeniero de patentes	

Conforme a las disposiciones de la Ley n° 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)

15 rue des Minimes
- CS 50001-92677 COURBEVOIE Cedex

Página N° 2 / 4

(Se ha de proporcionar si los solicitantes y los inventores
no son las mismas personas)

Para su información: INPI Direct 0 820 210 211
Para presentación por fax: +33 (0)1 56 65 86 00

Este impreso se ha de cumplimentar con tinta negra DB 113 -01/2014

Sus referencias para este expediente (optativo)		61904-D
N° DE REGISTRO NACIONAL		13/57259
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) NUEVOS DERIVADOS FOSFATOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN"		
EL (LOS) SOLICITANTE(S): 1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, Francia 2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Reino Unido		
DESIGNA(N) COMO INVENTORE(S) :		
① Apellido		HENLIN
Nombre(s)		Jean-Michel
Dirección	Calle	50 rue des Carrières
	Código postal y ciudad	92150 SURESNES, Francia
Sociedad a la que pertenece (optativo)		
② Apellido		GUILLOUZIC
Nombre(s)		Anne-Françoise
Dirección	Calle	52 rue Henri Barbusse
	Código postal y ciudad	92000 NANTERRE, Francia
Sociedad a la que pertenece (optativo)		
③ Apellido		DE NANTEUIL
Nombre(s)		Guillaume
Dirección	Calle	12 rue du Chemin Vert
	Código postal y ciudad	92150 SURESNES, Francia
Sociedad a la que pertenece (optativo)		
Si hay más de tres inventores, utilizar más formularios. Indicar en el extremo superior derecho el n° de la página seguido por el número total de páginas.		
FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO		
Nombre:	Caroline Sultanem	Firma: [firmado]
Título:	Ingeniero de patentes	

Conforme a las disposiciones de la Ley n° 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI.

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)

15 rue des Minimes
- CS 50001-92677 COURBEVOIE Cedex

Página N° 3 / 4

(Se ha de proporcionar si los solicitantes y los inventores
no son las mismas personas)

Para su información: INPI Direct 0 820 210 211
Para presentación por fax: +33 (0)1 56 65 86 00

Este impreso se ha de cumplimentar con tinta negra DB 113 -01/2014

Sus referencias para este expediente <i>(optativo)</i>		61904-D
N° DE REGISTRO NACIONAL		13/57259
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) "NUEVOS DERIVADOS FOSFATOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN"		
EL (LOS) SOLICITANTE(S): 1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, Francia 2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Reino Unido		
DESIGNA(N) COMO INVENTORE(S) :		
1 Apellido		GENESTE
Nombre(s)		Olivier
Dirección	Calle	17 rue Crevel Duval
	Código postal y ciudad	92500 RUEIL MALMAISON, Francia
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>		
2 Apellido		DAVIDSON
Nombre(s)		James Edward Paul
Dirección	Calle	2 Granta Terrace Great Shelford
	Código postal y ciudad	CB22 5DJ CAMBRIDGE, Reino Unido
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>		
2 Apellido		MURRAY
Nombre(s)		James Brooke
Dirección	Calle	21 Parsonage Way
	Código postal y ciudad	CB21 4YL LINTON, Reino Unido
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>		
Si hay más de tres inventores, utilizar más formularios. Indicar en el extremo superior derecho el n° de la página seguido por el número total de páginas.		
FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO		
Nombre:	Caroline Sultanem	Firma: [firmado]
Título:	Ingeniero de patentes	

Conforme a las disposiciones de la Ley n° 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)

15 rue des Minimes
- CS 50001-92677 COURBEVOIE Cedex

Página N° 4 / 4

(Se ha de proporcionar si los solicitantes y los inventores
no son las mismas personas)

Para su información: INPI Direct 0 820 210 211
Para presentación por fax: +33 (0)1 56 65 86 00

Este impreso se ha de cumplimentar con tinta negra DB 113 -01/2014

Sus referencias para este expediente (<i>optativo</i>)		61904-D
N° DE REGISTRO NACIONAL		13/57259
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) "NUEVOS DERIVADOS FOSFATOS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN"		
EL (LOS) SOLICITANTE(S): 1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, Francia 2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Reino Unido		
DESIGNA(N) COMO INVENTORE(S) :		
① Apellido		CHEN
Nombre(s)		I-Jen
Dirección	Calle	51 Natal Road
	Código postal y ciudad	CB1 3NY CAMBRIDGE, Reino Unido
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)		
② Apellido		
Nombre(s)		
Dirección	Calle	
	Código postal y ciudad	
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)		
③ Apellido		
Nombre(s)		
Dirección	Calle	
	Código postal y ciudad	
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)		
Si hay más de tres inventores, utilizar más formularios. Indicar en el extremo superior derecho el n° de la página seguido por el número total de páginas.		
FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO		
Nombre:	Caroline Sultanem	
	Firma: [firmado]	
Título:	Ingeniero de patentes	

Conforme a las disposiciones de la Ley n° 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI

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

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

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

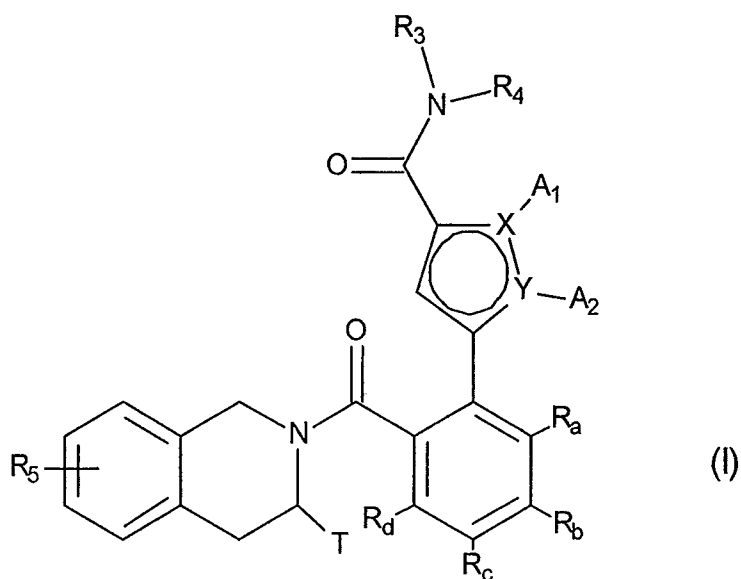
La muerte celular de tipo apoptótico hace intervenir cambios morfológicos, tales como la condensación del núcleo, la fragmentación del ADN, así como fenómenos bioquímicos, tales como la activación de las caspasas que degradarán componentes estructurales clave de la célula para inducir su desensamblaje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

Las desregulaciones de la apoptosis están implicadas en determinadas patologías. Una apoptosis aumentada está asociada a las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la isquemia. A la inversa, las deficiencias en la ejecución de la apoptosis juegan un papel importante en el desarrollo de los cánceres y su quimiorresistencia, de las enfermedades auto-inmunes, de las enfermedades inflamatorias y de las infecciones virales. Así, el escape de la apoptosis forma parte de los signos fenotípicos del cáncer (Hanahan D. *et al.*, Cell 2000, 100, 57-70).

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

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

- 5 La presente invención se refiere más particularmente a un compuesto fosfato de fórmula (I):



en la que:

- 10 ♦ X e Y representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, entendiéndose que no pueden representar simultáneamente dos átomos de carbono o dos átomos de nitrógeno,
- 15 ♦ A₁ y A₂ forman junto con los átomos a los que están unidos un heterociclo Het sustituido opcionalmente, aromático o no, constituido por 5, 6 ó 7 eslabones, y que puede contener, además del nitrógeno representado por X o por Y, uno a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o

ramificado,

o bien, A_1 y A_2 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o un cicloalquilo,

5 ♦ T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C_1-C_4)- NR_1R_2 , o un grupo alquil(C_1-C_4)- OR_6 ,

♦ R_1 y R_2 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

10 o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo,

♦ R_3 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_6) lineal o ramificado, alquinilo (C_2-C_6) lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquil(C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, arilo o heteroarilo,

15 ♦ R_4 representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores puede(n) estar deuterado(s),

♦ R_5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores puede(n) estar deuterado(s),

20 ♦ R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

♦ R_a, R_b, R_c y R_d representan independientemente los unos de los otros R_7 , un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo trifluorometoxi, - NR_7R_7' , nitro, $R_7-CO-alquil(C_0-C_6)-$, $R_7-CO-NH-alquil(C_0-C_6)-$, $NR_7R_7'-CO-alquil(C_0-C_6)-$, $R_7-SO_2-NH-alquil(C_0-C_6)-$, $R_7-NH-CO-NH-alquil(C_0-C_6)-$, $R_7-O-CO-NH-alquil(C_0-C_6)-$, un grupo heterocicloalquilo, o bien los sustituyentes de una de las parejas (R_a, R_b), (R_b, R_c) o (R_c, R_d) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo constituido por 5 a 7 eslabones, que puede contener de uno a 2 heteroátomos elegidos entre oxígeno y azufre, entendiéndose también que uno o varios átomos de carbono del ciclo definido anteriormente puede(n) estar

25

30

deuterado(s) o sustituidos con uno a 3 grupos elegidos entre halógeno o alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

- ♦ R₇ y R₇' representan independientemente el uno del otro un hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un alquenilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un alquinilo (C₂-C₆) lineal o ramificado o un arilo,

siendo el compuesto de fórmula (I) tal que al menos uno de los átomos de carbono que lo constituyen está sustituido con uno de los grupos fosfatos siguientes: -OPO(OM)(OM'), -OPO(OM)(O⁻M₁⁺), -OPO(O⁻M₁⁺)(O⁻M₂⁺), -OPO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺, -OPO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), o -OPO(O⁻M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), en los que M y M' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquenilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquinilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, los dos constituidos por 5 a 6 eslabones, mientras que M₁⁺ y M₂⁺ representan independientemente el uno del otro un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M₃²⁺ representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre 1 y 5,

entendiéndose que:

- por "arilo", se entiende un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- por "heteroarilo", se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 eslabones, que posee al menos una parte aromática, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno,
- por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene 3 a 10 eslabones,
- por "heterocicloalquilo", se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico, fusionado o espiro, que contiene 3 a 10 eslabones, y que puede contener 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, SO, SO₂ o nitrógeno,

pudiendo estar sustituidos los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, con 1 a 3 grupos elegidos entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, espiro (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆)

lineal o ramificado, alquil(C₁-C₆)-S-, hidroxí, oxo (o *N*-óxido llegado el caso), nitro, ciano, -COOR', NR'R'', polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, halógeno, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo, ariloxi, arilsulfuro, cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente,

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

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

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

Entre las bases farmacéuticamente aceptables, se pueden citar a título no limitativo el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, *terc*butilamina, etc...

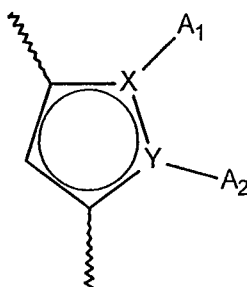
20 Entre los compuestos preferidos de la invención, se encuentran los compuestos de fórmula (I) para los que R₄ representa un fenilo sustituido en posición *para* con un grupo de fórmula -OPO(OM)(OM') , $\text{-OPO(OM)(O}^-\text{M}_1^+)$, $\text{-OPO(O}^-\text{M}_1^+)(\text{O}^-\text{M}_2^+)$, $\text{-OPO(O}^-\text{)(O}^-\text{)M}_3^{2+}$, $\text{-OPO(OM)(O[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_n\text{CH}_3)$, o $\text{-OPO(O}^-\text{M}_1^+)(\text{O[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_n\text{CH}_3)$, en los que M y M' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquenoilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquínico (C₂-C₆) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, los dos constituidos por 5 a 6 eslabones, mientras que

25

M_1^+ y M_2^+ representan independientemente el uno del otro un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M_3^{2+} representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre 1 y 5, entendiéndose que el grupo fenilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno.

- 5 Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en los que R_4 representa un fenilo sustituido en posición *para* con un grupo de fórmula $-OPO(O^+M_1)(O^+M_2)$, y más particularmente aún con un grupo de fórmula $-OPO(O^+Na)(O^+Na)$.

De manera ventajosa, X representa un átomo de carbono e Y representa un átomo de nitrógeno. Más ventajosamente aún, el grupo:



- 10 representa una 5,6,7,8-tetrahidroindolizina, una indolizina o un pirrol dimetilado.

De manera preferente, T representa un grupo metilo, (morfolin-4-il)metilo ó 3-(morfolin-4-il)propilo.

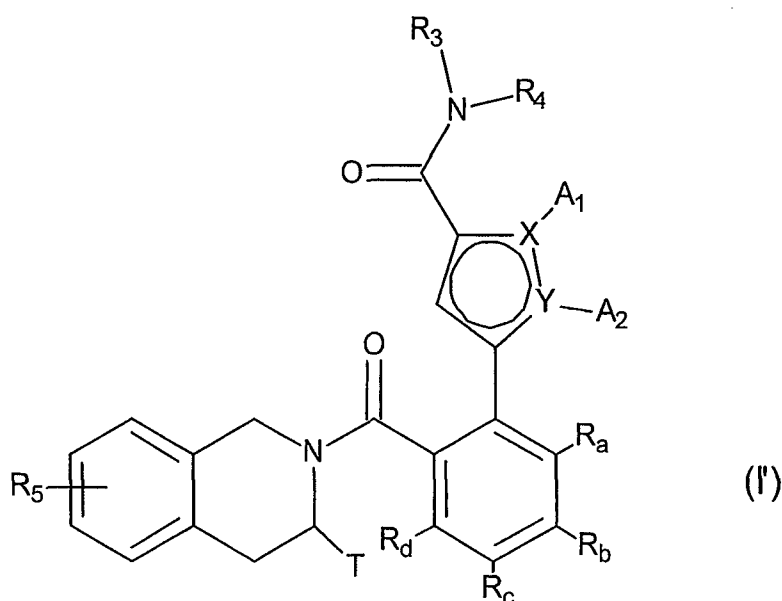
- 15 En los compuestos preferidos de la invención, R_a y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y (R_b, R_c) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo 1,3-dioxolano, o bien R_a, R_c y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y R_b representa un hidrógeno o un halógeno.

- 20 Por otra parte, R_3 representa ventajosamente un grupo elegido entre fenilo, 1-metil-1*H*-indol, 1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, piridina, 1-metil-1*H*-pirazol.

Entre los compuestos preferidos de la invención, se puede citar el: 4-[[[3-(6-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-

5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil fosfato de disodio.

El estudio farmacocinético de los compuestos fosfatos de fórmula (I) ha mostrado que se convertían *in vivo* en compuestos de fórmula (I') caracterizados porque la función fosfato se metabolizaba en una función hidroxí. Los compuestos de fórmula (I) se comportan por lo tanto como profármacos de los compuestos de fórmula (I') de fórmula siguiente:



en la que:

- ♦ X e Y representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, entendiéndose que no pueden representar simultáneamente dos átomos de carbono o dos átomos de nitrógeno,
- ♦ A₁ y A₂ forman junto con los átomos a los que están unidos un heterociclo Het sustituido opcionalmente, aromático o no, constituido por 5, 6 ó 7 eslabones, y que puede contener, además del nitrógeno representado por X o por Y, uno a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,
- o bien, A₁ y A₂ representan independientemente el uno del otro un átomo de

hidrógeno, un polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado o un cicloalquilo,

5 ♦ T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C_1-C_4)- NR_1R_2 , o un grupo alquil(C_1-C_4)- OR_6 ,

♦ R_1 y R_2 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo,

10 ♦ R_3 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alqueno (C_2-C_6) lineal o ramificado, alquino (C_2-C_6) lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquil(C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores puede(n) estar deuterado(s),

15 ♦ R_4 representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores puede(n) estar deuterado(s),

♦ R_5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado,

20 ♦ R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,

♦ R_a, R_b, R_c y R_d representan independientemente los unos de los otros R_7 , un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo hidroxi, un grupo polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo trifluorometoxi, 25 - NR_7R_7' , nitro, R_7 -CO-alquil(C_0-C_6)-, R_7 -CO-NH-alquil(C_0-C_6)-, NR_7R_7' -CO-alquil(C_0-C_6)-, R_7 -SO₂-NH-alquil(C_0-C_6)-, R_7 -NH-CO-NH-alquil(C_0-C_6)-, R_7 -O-CO-NH-alquil(C_0-C_6)-, un grupo heterocicloalquilo, o bien los sustituyentes de una de las parejas (R_a, R_b), (R_b, R_c) o (R_c, R_d) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo constituido por 5 a 7 eslabones, que puede contener de 30 uno a 2 heteroátomos elegidos entre oxígeno y azufre, entendiéndose también que uno o varios átomos de carbono del ciclo definido anteriormente puede(n) estar deuterado(s) o sustituidos con uno a 3 grupos elegidos entre halógeno o alquilo

(C₁-C₆) lineal o ramificado,

- ♦ R₇ y R₇' representan independientemente el uno del otro un hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un alquenilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un alquinilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un arilo o un heteroarilo,

5 entendiéndose que:

- por "arilo", se entiende un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- por "heteroarilo", se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 eslabones, que posee al menos una parte aromática, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno,
- 10 - por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico, que contiene 3 a 10 eslabones,
- por "heterocicloalquilo", se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico, fusionado o espiro, que contiene 3 a 10 eslabones, y que puede contener 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, SO, SO₂ o nitrógeno,

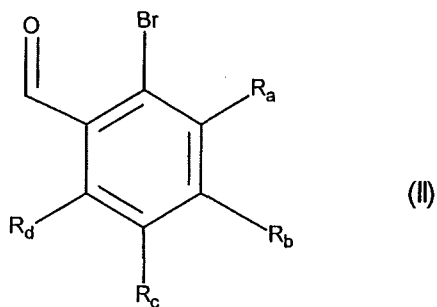
15 pudiendo estar sustituidos los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, con 1 a 3 grupos elegidos entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, espiro (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, alquil(C₁-C₆)-S-, hidroxilo, oxo (o *N*-óxido llegado el caso), nitro, ciano, -COOR', NR'R'', polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, halógeno, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo, ariloxi, arilsulfuro, cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente,

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

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

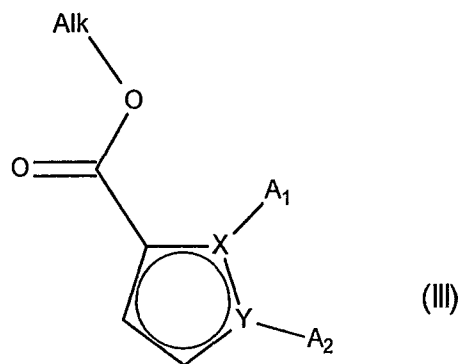
Los compuestos de fórmula (I') poseen propiedades pro-apoptóticas y presentan debido a esto un interés terapéutico principal en el tratamiento de los cánceres, de las enfermedades auto-inmunes y del sistema inmunitario. En la presente invención, se ha mostrado que mediante la administración de los compuestos fosfatos de fórmula (I), se optimizaba la exposición *in vivo* de los compuestos de fórmula (I'). En efecto, la solubilidad de los compuestos de fórmula (I) es muy superior a la de los compuestos de fórmula (I'). Consecuentemente, la utilización de los compuestos de fórmula (I) para la fabricación de composiciones farmacéuticas, es particularmente ventajosa en el campo galénico.

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



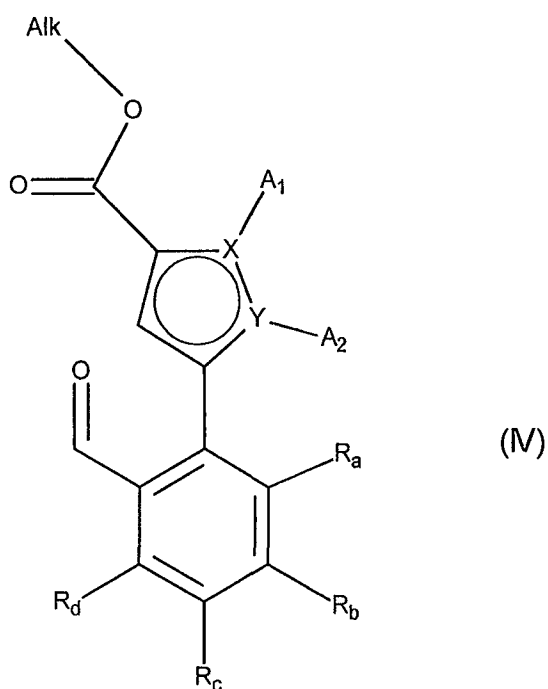
en la que R_a , R_b , R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I'),

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



en la que los grupos A_1 , A_2 , X e Y son tales como se han definido en la fórmula (I') y Alk representa un alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado,

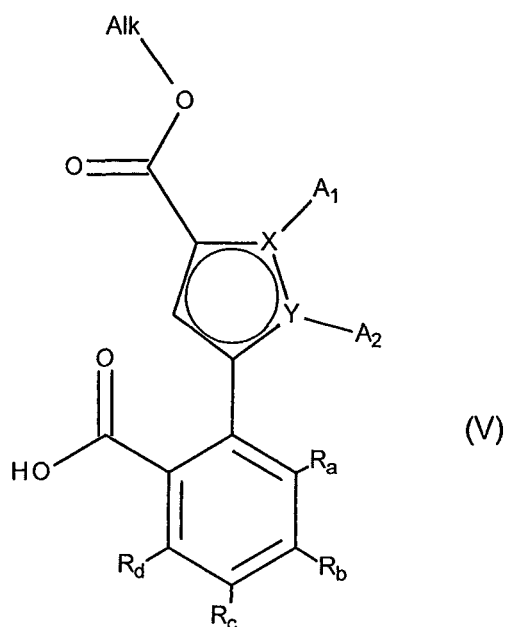
para obtener el compuesto de fórmula (IV):



5

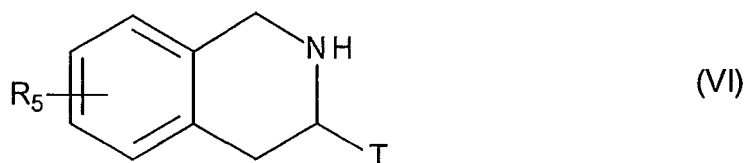
en la que A_1 , A_2 , X, Y, R_a , R_b , R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I') y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

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



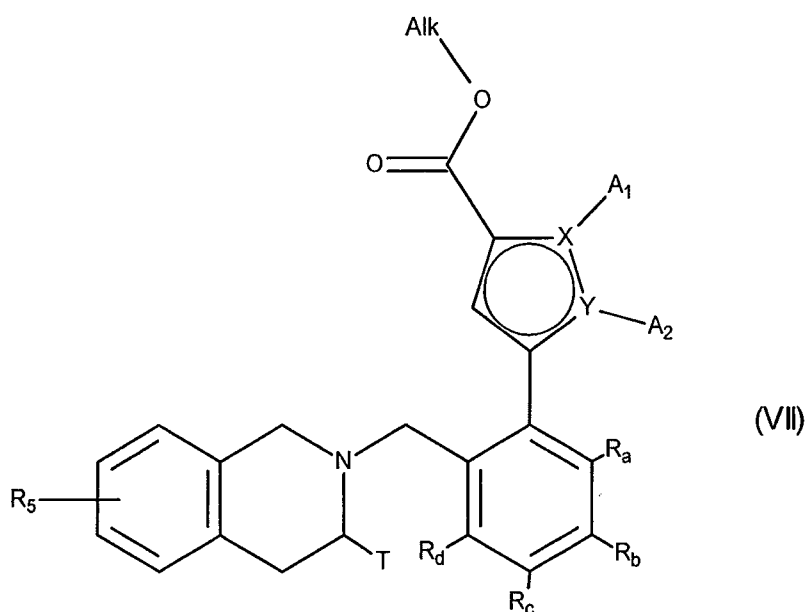
en la que A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I') y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

compuesto de fórmula (V) que experimenta un acoplamiento peptídico con un compuesto
5 de fórmula (VI):



en la que T y R_5 son tales como se han definido en la fórmula (I'),

para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):



en la que A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c , R_d , T y R_5 son tales como se han definido en la fórmula (I') y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

compuesto de fórmula (VII) cuya función éster se hidroliza para dar lugar al ácido carboxílico o al carboxilato correspondiente, el cual puede convertirse en un derivado de ácido tal como el cloruro de acilo o el anhídrido correspondiente, antes de acoplarse con una amina NHR_3R_4 , en la que R_3 y R_4 tienen el mismo significado que en la fórmula (I'), antes de someterse a la acción de un derivado pirofosfato o fosfonato en condiciones básicas, pudiendo hidrolizarse o hidrogenolizarse opcionalmente el compuesto así obtenido, para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

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

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

Los compuestos de fórmulas (II), (III), (VI), así como la amina NHR_3R_4 , son bien

comerciales, bien accesibles para el experto en la técnica por reacciones químicas clásicas y descritas en la bibliografía.

Más precisamente, los compuestos fosfato de fórmula (I) según la invención serán útiles en el tratamiento de los cánceres quimio o radiorresistentes, así como en las hemopatías malignas y el cáncer de pulmón de células pequeñas.

Entre los tratamientos de los cánceres considerados se pueden citar, sin estar limitados a, el tratamiento de los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas no hodgkinianos, de los melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, del cáncer de ovario, del cáncer de pulmón de células no pequeñas, del cáncer de la próstata y del cáncer de pulmón de células pequeñas. Entre los linfomas no hodgkinianos, se pueden citar más preferentemente los linfomas foliculares, linfomas de células del manto, linfomas difusos de células B grandes, pequeños linfomas linfocíticos y linfomas de células B de la zona marginal.

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

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

La posología varía según el sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la indicación terapéutica o los tratamientos opcionalmente asociados y se escalona entre 0,01 mg y 1 g cada 24 horas en una o varias tomas.

Por otra parte, la presente invención se refiere igualmente a la asociación de un compuesto

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

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

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

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

Etapas A : Ácido 1-formil-2-piperidina carboxílico

A una disolución de 40 g de una mezcla racémica de ácido 2-piperidina carboxílico (0,310 mmoles) en 300 mL de ácido fórmico puesta a 0°C, se añaden gota a gota 200 mL (2,15 mmoles) de anhídrido acético. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después, el medio de reacción se enfría a 0°C, se hidroliza por la adición de 250 mL de agua y se agita durante media hora a 0°C antes de concentrarlo a sequedad. El aceite así obtenido se recoge en 200 mL de metanol y se concentra a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite con un rendimiento de 98%. Se utiliza directamente, sin más purificación, para la etapa siguiente.

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

IR : ν : -OH : 2.000-3.000 cm⁻¹ ácido; ν : >C=O 1.703 cm⁻¹ banda ancha

Etapas B : 5,6,7,8-Tetrahidro-1-indolizina carboxilato de metilo

A una disolución de 10 g de ácido carboxílico obtenido en la Etapa A (63,6 mmoles) en

65 mL de dicloroetano se añaden sucesivamente 13,4 g de cloruro de tosilo (70,4 mmoles), 11,5 mL de 2-cloroacrilato de metilo (113,5 mmoles), y, gota a gota, 17,8 mL de *N,N,N*-triethylamina (127,2 mmoles). El medio de reacción se lleva a reflujo durante 1h30. Se pone a temperatura ambiente, se añaden 5 mL de 2-cloroacrilato de metilo
5 (48,9 mmoles) y, gota a gota, 9 mL de *N,N,N*-triethylamina (64 mmoles). El conjunto se calienta a reflujo durante una noche.

El medio de reacción se diluye con cloruro de metileno, se lava sucesivamente con una disolución HCl 1M, una disolución saturada de NaHCO₃, y una disolución saturada de NaCl hasta obtener un pH neutro. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se
10 concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente heptano/AcOEt). Se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

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

15 IR : ν :>C=O 1.692 cm⁻¹ éster

Etapa C : 3-(6-Formil-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1-indolizina carboxilato de metilo

A una disolución de 6,4 g del éster obtenido en la Etapa B (35,7 mmoles) en 12 mL de *N,N*-dimetilacetamida, se añaden sucesivamente 12,3g de 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído (53,6 mmoles), 7 g de acetato de potasio (71,4 mmoles) y el conjunto se agita
20 bajo argón durante 20 minutos. Se añaden 1,3 g de catalizador de paladio PdCl₂(PPh₃)₂ (1,8 mmoles). El medio de reacción se calienta a 130°C durante una hora antes de añadirle 139 µL de H₂O. El calentamiento se mantiene a esta misma temperatura durante la noche. Se deja que el medio vuelva a temperatura ambiente y se diluye con AcOEt. Se añade
25 negro animal (25 g por g de producto) y el conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtra. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica en gel de sílice (gradiente heptano / AcOEt). El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN¹H : δ : (400 MHz ; dmso-d₆ ; 353°K) : 9,65 (s, 1H, H aldehído) ; 7,3-7,15 (2s, 2H, H aromáticos) ; 6,45 (s, 1H tetrahydroindolizina); 6,20 (s, 2H metilendioxi); 3,70 (s, 3H metil éster) ; 3,5-4,0 (m, 2H, tetrahydroindolizina); 3,05 (m, 2H, tetrahydroindolizina); 1,85 (m, 4H, tetrahydroindolizina)

5 **IR** : ν : >C=O 1.695 cm⁻¹ éster; ν : >C=O 1.674 cm⁻¹

Etapas D : Ácido 6-[1-(metoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizininil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

10 Se prepara una disolución que contiene 3,37 g del compuesto obtenido en la Etapa C (10,3 mmoles) en 9,3 mL de acetona y 8,8 mL (80,24 mmoles) de 2-metil-2-butenol, la cual se pone a 0°C. Se añaden, gota a gota, 9,3 mL de una disolución acuosa que contiene una mezcla de 3,3 g de NaClO₂ (36,05 mmoles) y 3,6 g de Na₂PO₄ (25,75 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 7 horas. Después, el medio de reacción se concentra para eliminar la acetona. El sólido obtenido se filtra, se lava con agua y se seca en vacío a 40°C durante una noche. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido, que se utiliza para lo siguiente sin más purificación.

15

RMN¹H : δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 300°K) : 12,10 (m, 1H, H ácido carboxílico) ; 7,40-6,88 (2s, 2H, H aromáticos) ; 6,20 (s, 1H, H tetrahydroindolizina); 6,18 (s, 2H, H metilendioxi); 3,70 (s, 3H, metil éster) ; 3,55 (t, 2H, tetrahydroindolizina); 3,00 (t, 2H, tetrahydroindolizina); 1,80 (m, 4H, H tetrahydroindolizina)

20 **IR** : ν : -OH : 3.000-2.000 cm⁻¹ ácido; ν : >C=O 1.686-1.676 cm⁻¹ éster+ácido; ν : >C=C< 1.608 cm⁻¹

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

25 Se procede según el protocolo descrito en la Preparación 1 reemplazando 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído utilizado en la Etapa C por el 2-bromo-4-clorobenzaldehído.

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

Etapa A : Bromuro de 1-(carboximetil)-1,2-dihidropiridinio

A una disolución de 16,2 mL de piridina (200 mmoles) en 120 mL de acetato de etilo, se añaden por partes 27,8 g (200 mmoles) de ácido bromoacético. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado así obtenido se filtra y se lava con acetato de etilo frío. Después de secar, se obtiene el producto del título en la forma de un polvo que se utiliza directamente para la etapa siguiente.

RMN ¹H: δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 300°K) : 9,15 (d, 2H, H aromáticos piridina)) ; 8,7 (t, 1H, H aromático) ; 8,25 (t, 2H, H aromático) ; 5,65 (s, 2H, H CH₂COOH)

IR: ν : C=O : 1.732 cm⁻¹ ; -OH ácido: 2.800 cm⁻¹

Etapa B : 1-Indolizinacarboxilato de metilo

A una suspensión de 6,55 g de la sal de piridinio obtenida en la Etapa A (30 mmoles) en 240 mL de tolueno, se añaden sucesivamente 16,7 mL de acrilato de metilo (150 mmoles), 4,2 mL de trietilamina (30 mmoles) y por partes 20,9g de MnO₂ (240 mmoles). El conjunto se calienta a 90°C durante 3 h. Después de enfriar, el medio de reacción se filtra sobre una torta de celite y se concentra a sequedad. El producto del título se aísla por purificación en gel de sílice (gradiente heptano / AcOEt : 0-10%) en la forma de un aceite que cristaliza en frío.

RMN ¹H: δ (300 MHz ; dmso-d₆ ; 300°K) : 8,5 (d, 1H, H indolizina) ; 8,05 (d, 1H, H indolizina) ; 7,6 (s, 1H, H indolizina) ; 7,15 (m, 2H, H indolizina) ; 6,85 (m, 1H, H indolizina) ; 4,25 (q, 2H, -C(O)CH₂CH₃) ; 1,35 (t, 3H, -C(O)CH₂CH₃)

IR: ν : C=O éster : 1.675 cm⁻¹ ; C=C aromáticos: 1.634 cm⁻¹

Etapa C : Ácido 6-[1-(metoxycarbonil)-3-indolizinil]-1,3-benzodioxol-5-carboxílico

Se procede según el protocolo descrito en las Etapas C y D de la Preparación 1.

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

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

A una disolución de 10 g de 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (65,3 mmoles) y
5 8,95 mL (130,6 mmoles) de yoduro de metilo en 70 mL de dimetilformamida puesta a 0°C,
se añaden en tres partes 2,61 g (65,3 mmoles) de hidruro de sodio al 60%. El conjunto se
agita a 0°C durante 1 hora. Después, el medio de reacción se hidroliza por la adición de
420 mL de agua helada. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava
sucesivamente con una disolución HCl 0,1 M, una disolución saturada de LiCl y una
10 disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra
a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo/
AcOEt).

RMN ¹H : δ (400 MHz ; dmsó-d₆ ; 300K) : 6,65 (d, 1H, pirrol) ; 6,3 (1d, 1H pirrol) ; 4,1
(1q, 2H, OCH₂CH₃) ; 3,5 (s, 3H N-pirrol) ; 2,4 (s, 3H pirrol) ; 1,5 (1t, 3H OCH₂CH₃)

15 **IR :** ν : >C=O : 1.688 cm⁻¹ ; ν : C-O-C : 1.172 cm⁻¹

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

A una disolución de 10,5 g del compuesto obtenido en la Etapa A (62,8 mmoles) en 65 mL
de *N,N*-dimetilacetamida, se añaden sucesivamente 15,2 g de 2-bromo-4-
clorobenzaldehído (69 mmoles), 12,3 g de acetato de potasio (125,6 mmoles) y el conjunto
20 se agita bajo argón durante 20 minutos. Se añaden 2,2 g de catalizador de paladio
PdCl₂(Ph₃)₂ (3,14 mmoles). El medio de reacción se calienta a 130°C durante la noche. Se
deja que el medio vuelva a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano. Se añade
negro animal (2 g por g de producto) y el conjunto se agita a temperatura ambiente durante
1 hora y se filtra. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se
25 concentra a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel
de sílice (gradiente éter de petróleo / AcOEt). El producto del título se obtiene en la forma
de un sólido.

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

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

5 Se prepara una disolución que contiene 12,85 g del compuesto obtenido en la Etapa B (42 mmoles) y 35,7 mL (336 mmoles) de 2-metil-2-buten_o en una mezcla constituida por 20 mL de acetona y 20 mL de tetrahidrofurano. Se añaden, gota a gota, 200 mL de una disolución acuosa que contiene una mezcla de 13,3 g de NaClO₂ (147 mmoles) y 14,5 g de NaHPO₄ (105 mmoles). El conjunto se agita enérgicamente a temperatura ambiente
10 durante 7 horas. Después, el medio de reacción se concentra para eliminar la acetona. Se añade acetato de etilo y se lava con agua la fase orgánica y se concentra a sequedad. El residuo se recoge en un mínimo de éter etílico. El sólido obtenido se filtra, se lava con éter y se seca en vacío a 40°C durante una noche. El producto del título se obtiene en la forma de un sólido, que se utiliza para lo siguiente sin más purificación.

15 **RMN ¹H** : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 300K) : 13 (m, 1H COOH), ; 7,85-7,6-7,41(d,dd,df, 3H, H aromáticos) ; 6,3 (s, 1H, H pirrol) ; 4,15 (q, 2H, OCH₂CH₃) ; 3,25 (s, 3H, CH₃-N-pirrol); 2,5 (s, 3H, CH₃-pirrol) ; 1,25 (t, 3H, OCH₂CH₃)

IR : ν : -OH : 3.100-2.500 cm⁻¹ ácido; ν : >C=O : 1.681 cm⁻¹ éster + ácido

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

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

Preparación 6 : Ácido 4-fluoro-3-metoxi-2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il]benzoico

25 Se procede según el procedimiento de la Preparación 4 reemplazando el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 2-bromo-4-fluoro-3-metoxibenzaldehído.

Preparación 7 : Ácido 4-fluoro-2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il]benzoico

Se procede según el procedimiento de la Preparación 4 reemplazando el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 2-bromo-4-fluorobenzaldehído.

5 **Preparación 8 : Ácido 7-[4-(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico**

Se procede según el procedimiento de la Preparación 4 reemplazando en la Etapa A el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo por el 2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo, así como el 2-bromo-4-clorobenzaldehído utilizado en la Etapa B por el 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbaldehído.

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

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

A una disolución de 5 g de ácido (3*S*)-2-[(benciloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinacarboxílico (16 mmoles) en 160 mL de diclorometano se añaden 1,5 mL de morfolina (17,6 mmoles), 9 mL de *N,N,N*-triethylamina (64 mmoles), 3,3 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) (19,2 mmoles) y 2,6 g de hidroxibenzotriazol (HOBT) (19,2 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche, se vierte sobre una disolución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo.

20 La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/ metanol). El producto se obtiene en la forma de una espuma.

RMN ¹H : δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 353°K) : 7,30 (m, 5H bencilo); 7,15 (m, 4H aromáticos); 5,2-5,0 (m, 3H, 2H bencilo, 1H dihidroisoquinolina); 4,75-4,5 (2d, 2H dihidroisoquinolina); 3,55-3,3 (m, 8H morfolina); 3.15-2.9 (2dd, 2H dihidroisoquinolina)

25 **IR :** ν : >C=O : 1.694 ; 1.650 cm⁻¹

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

A una disolución de 5,3 g del producto obtenido en la Etapa A (13,9 mmoles) en 278 mL de tetrahidrofurano se añaden 14 mL de $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (27,8 mmoles) a temperatura ambiente.

El conjunto se calienta durante 4 horas a 80°C . Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se añaden 7 mL (14 mmoles) de $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$. El medio de reacción se calienta de nuevo a 80°C durante 2 horas. Se evapora el tetrahidrofurano y se añade lentamente metanol y 5,6 mL de ácido clorhídrico 5N (27,8 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y a 80°C durante 1h. Se añade una disolución de NaHCO_3 saturada sobre el medio de reacción puesto a 0°C hasta alcanzar un $\text{pH}=8$ y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dmso-d_6 ; 353°K) : 7,43-7,30 (masivo, 5H bencilo) ; 7,19 (m, 4H aromáticos) ; 5,16 (m, 2H, 2H bencilo) ; 4,79-4,29 (d, 2H dihidroisoquinolina) ; 4,58 (m, 1H dihidroisoquinolina) ; 3,50 (m, 4H morfolina) ; 3,02-2,80 (dd, 2H dihidroisoquinolina) ; 2,42-2,28 (masivo, 5H, 4H morfolina, 1H morfolina) ; 2,15 (dd, 1H morfolina)

IR : ν : $>\text{CH}$: 2.810 cm^{-1} ; ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1.694 cm^{-1} ; ν : $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: 1.114 cm^{-1} ; ν : $>\text{CH}-\text{Ar}$: $751; 697\text{ cm}^{-1}$

Etapla C : *(3S)-3-(4-Morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina*

A una disolución de 4,9 g del compuesto de la Etapa B (13,4 mmoles) en 67 mL de etanol se añaden 0,980 g de dihidróxido de paladio (20% másico) a temperatura ambiente. El medio de reacción se pone bajo 1,2 bares de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se pasa sobre un filtro Wathman y el paladio se lava varias veces con etanol. El filtrado se evapora a sequedad. El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dmso-d_6 ; 300°K) : 7,12-7,0 (masivo, 4H aromáticos) ; 3,92 (s, 2H tetrahidroisoquinolina) ; 3,60 (t, 4H morfolina) ; 2,98 (m, 1H tetrahidroisoquinolina) ; 2,68 (dd, 1H tetrahidroisoquinolina) ; 2,5-2,3 (masivo, 8H, 1H tetrahidroisoquinolina, 6H morfolina, 1H NH)

IR : ν : >NH : 3.322 cm^{-1} ; ν : >C-O-C< : 1.115 cm^{-1} ; ν : >CH-Ar : 742 cm^{-1}

Preparación 2' : Hidrocloruro de (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Etapla A : 4-Metilbencenosulfonato de {(3S)-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il}metilo

5 A una disolución de 30,2 g de [(3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il]metanol (185 mmoles) en 750 mL de diclorometano se añaden sucesivamente 91,71 g de cloruro de tosilo (481 mmoles), y, gota a gota, 122,3 mL de *N,N,N*-triethylamina (740 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Se diluye con diclorometano, se lava sucesivamente con una disolución HCl 1M, una disolución saturada de NaHCO_3 , y una disolución saturada de NaCl hasta la neutralidad. La fase orgánica se
10 seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se solubiliza en un volumen mínimo de diclorometano y se añade ciclohexano hasta la formación de un precipitado. Este precipitado se filtra y se lava con ciclohexano. Después de secar, el producto del título se obtiene en forma de cristales.

15 RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmsO-d_6 ; 300°K) : 7,75 (d, 2H , H aromáticos, *orto* O-tosilo); 7,6 (d, 2H , H aromáticos, *orto* *N*-tosilo); 7,5 (d, 2H , H aromáticos, *meta* O-tosilo); 7,3 (d, 2H , H aromáticos, *meta* *N*-tosilo); 7,15-6,9 (m, 4H, H aromáticos tetrahidroisoquinolina) ; 4,4-4,15 (dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina) ; 4,25 (m, 1H, H alifático, tetrahidroisoquinolina); 4,0-3,8 (2dd, 2H, H alifáticos, $\text{CH}_2\text{-O-tosilo}$) ; 2,7
20 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahidroisoquinolina) ; 2,45 (s, 3H, $\text{O-SO}_2\text{-Ph-CH}_3$); 2,35 (s, 3H, $\text{N-SO}_2\text{-Ph-CH}_3$)

IR : ν : -SO_2 : $1.339\text{-}1.165\text{ cm}^{-1}$

Etapla B : (3R)-3-Metil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

25 A una suspensión de 8,15 g (214,8 mmoles) de LiAlH_4 en 800 mL de metil *terc*-butil éter (MTBE), se añaden 101,2 g del derivado ditosilado obtenido en la Etapa A (214,8 mmoles) en disolución en 200 mL de MTBE. El conjunto se calienta a 50°C durante 2h. Se deja enfriar y se pone a 0°C y se añaden, gota a gota, 12 mL de una disolución de NaOH 5N. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. El sólido así obtenido se

filtra, se lava con MTBE y con diclorometano. El filtrado se concentra a sequedad. Se obtiene el producto del título en la forma de un sólido.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dms o-d_6 ; 300°K) : 7,70 (d, 2H , H aromáticos, *orto* *N*-tosilo); 7,38 (d, 2H , H aromáticos, *meta* *N*-tosilo); 7,2-7,0 (m, 4H, H aromáticos tetrahydroisoquinolina) ; 4,4 (m, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina); 4,3 (m, 1H, H alifático, tetrahydroisoquinolina); 2,85-2,51 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina) ; 2,35 (s, 3H, *N*-SO $_2$ -Ph- CH $_3$) ; 0,90 (d, 3H, tetrahydroisoquinolina-CH $_3$)

IR : ν : -SO $_2$: 1.332-1.154 cm $^{-1}$

Etapas C: (3*R*)-3-Metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina

A una disolución de 31,15 g (103,15 mmoles) del derivado monotosilado obtenido en la Etapa B en 500 mL de metanol anhidro, se añaden 3,92g (161 mmoles) de viruta de magnesio por partes. El conjunto se agita en presencia de ultrasonidos durante 96 h. El medio de reacción se filtra y el sólido se lava varias veces con metanol. El filtrado se concentra a sequedad. Después de purificar por columna cromatográfica en gel de sílice (diclorometano/EtOH /NH $_4$ OH), se obtiene el producto del título en la forma de un aceite.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dms o-d_6 ; 300°K) : 7,05 (m, 4H, H aromáticos tetrahydroisoquinolina) ; 3,90 (m, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina); 2,85 (m, 1H, H alifático, tetrahydroisoquinolina); 2,68-2,4 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina) ; 1,12 (d, 3H, tetrahydroisoquinolina-CH $_3$); 2,9-2,3 (m, ancho, 1H, HN(tetrahydroisoquinolina))

IR : ν : -NH : 3.248 cm $^{-1}$

Etapas D: Hidrocloruro de (3*R*)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina

A una disolución de 14,3 g (97,20 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa C en 20 mL de etanol anhidro, se añaden, gota a gota, 100 mL de una disolución de éter clorhídrico 1M. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 1h y se filtra. Los cristales así obtenidos se lavan con éter etílico. Después de secar, el producto del título en la forma de cristales.

RMN ^1H : δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 300°K): 9,57 (m, ancho, 2H, NH_2^+ (tetrahydroisoquinolina).7,22 (m, 4H, H aromáticos, tetrahydroisoquinolina); 4,27 (s, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina); 3,52 (m, 1H, H alifático, tetrahydroisoquinolina); 3,03 -2.85 (2dd, 2H, H alifáticos, tetrahydroisoquinolina) ; 1,39 (d, 3H, tetrahydroisoquinolina- CH_3)

5 IR : ν : $-\text{NH}_2^+$: 3.000-2.300 cm^{-1} ; ν : $-\text{CH}$ aromático: 766 cm^{-1}

Preparación 3' : (3R)-3-[3-(Morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina

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

El procedimiento es idéntico al de la Etapa A de la Preparación 2'.

10 **Etapa B : 2-({(3R)-2-[(4-Metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il}metil)-3-(morfolin-4-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo**

A una suspensión de 1 g de NaH (60%) (25,08 mmoles) en 30 mL de MTBE, se añade gota a gota una disolución de 5 g de 3-morfolino-3-oxopropanoato de *terc*-butilo (21,81 mmoles) en 20 mL de MTBE anhidro. Esta suspensión se agita a temperatura ambiente durante 1h y se añade el compuesto obtenido en la Etapa A en forma de un polvo. El conjunto se agita a 60°C durante 30h. Se añade una disolución de 100 mL de cloruro de amonio saturada. Esta disolución se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a sequedad. Después de purificar por columna cromatográfica en gel de sílice (diclorometano/MeOH), se obtiene el producto esperado en la forma de un aceite.

15

20

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

A una disolución de 9,5 g (17,97 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa B en 40 mL de dioxano, se añaden gota a gota 20 mL de una disolución de ácido clorhídrico 4M en dioxano. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 48h y la disolución se concentra a sequedad. Después de secar, se obtiene el producto esperado en la forma de un aceite.

25

Etapa D : 3-[(3R)-2-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]-1-(morpholin-4-yl)propan-1-ona

A una disolución de 7,80 g (16,51 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa C en 100 mL de DMSO, se añaden 1,16 g (19,83 mmoles) de cloruro de sodio sólido y gota a gota 5 mL de agua. El conjunto se agita a 130°C durante 1h y la disolución se concentra a $\frac{3}{4}$. El medio de reacción se diluye con diclorometano, se lava sucesivamente con una disolución saturada de cloruro de litio y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad. Después de purificar por columna cromatográfica en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo), se obtiene el producto esperado en la forma de un aceite.

Etapa E : (3R)-2-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina

A una disolución de 6,0 g (14,0 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa D en 60mL de MTBE y 14 mL de diclorometano, se añaden 1,06g (28 mmoles) de LAH por partes durante 5 minutos. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 15 h. Se añaden gota a gota 1,5 mL de agua y se agita durante 15min. A continuación, se añaden gota a gota 1,5mL de sosa 5 M y se agita 15min. El medio de reacción se diluye con MTBE y diclorometano. Después, la suspensión se filtra y el precipitado se lava con MTBE y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad. Después de purificar por columna cromatográfica en gel de sílice (diclorometano/EtOH /NH₄OH), se obtiene el producto esperado en la forma de un aceite.

Etapa F: (3R)-3-[3-(Morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina

A una disolución de 1,50 g (3,62 mmoles) del derivado obtenido en la Etapa E en 20 mL de metanol anhidro, se añaden 2,0 g (82,3 mmoles) de viruta de magnesio por partes. El conjunto se agita en presencia de ultrasonidos durante 96 h. El medio de reacción se filtra, el sólido se lava varias veces con metanol y el filtrado se concentra a sequedad. Después de purificar por columna cromatográfica en gel de sílice (diclorometano/EtOH /NH₄OH), se obtiene el producto esperado en la forma de un aceite.

Preparación 1'' : 4-{{*tert*-Butil(dimetil)silil}oxi}-*N*-fenilánilina

A una disolución de 12 g de 4-anilinoenol (64,7 mmoles) en 200 mL de acetonitrilo se añaden a temperatura ambiente 6,7 g de imidazol (97,05 mmoles) y 11,7 g de *tert*-butil(cloro)dimetilsilano (77,64 mmoles). El conjunto se pone con agitación a 70°C durante 4 horas. Después, el medio de reacción se vierte sobre agua y se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente éter de petróleo / diclorometano). El producto del título se obtiene en la forma de un polvo.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 300°K) : 7,84 (s, 1H NH) ; 7,17 (t, 2H anilina) ; 6,98 (d, 2H fenoxi) ; 6,94 (d, 2H anilina) ; 6,76 (d, 2H fenoxi) ; 6,72 (t, 1H anilina) ; 0,95 (s, 9H *tert*-butilo) ; 0,15 (s, 6H dimetilo)

IR : ν : >NH : 3.403 cm⁻¹ ; >Ar : 1.597 cm⁻¹

Preparación 2'' : *N*-(4-{{*tert*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 5'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por el 5-bromo-1-metil-1*H*-indol.

Preparación 3'' : *N*-(4-{{*tert*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina

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

IR : ν : -NH- : 3.278 cm⁻¹ ; ν : -C=C- aromáticos: 1.605 cm⁻¹

Preparación 4'' : *N*-(4-{{*tert*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)piridin-4-amina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 5'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por la 4-bromopiridina.

IR : ν -NH- : 3.200 y 2.500 cm⁻¹ ; ν -Si-O-: 902 cm⁻¹ ; ν -Si-C-: 820 cm⁻¹

Preparación 5'': *N*-(4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-
amina

Etapa A : 4-{{*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi}anilina

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

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

IR : ν : -NH₂⁺ : 3.300-3.400 cm⁻¹

Etapa B : *N*-[4-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-metil-pirazol-4-amina

A una disolución de 30,8g (0,137 moles) del compuesto de la Etapa A en 525 mL de
tolueno anhidro, se añaden sucesivamente 29,8g de *terc*-butilato de sodio (0,310 moles),
4,55 g de Pd₂(dba)₃ (también denominado tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0))
(4,96 mmoles), 4,81 g de 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo
(9,91 mmoles) y 12,8 mL de 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol (0,124 moles). El conjunto se
desgasea bajo argón durante 30 mn y se calienta a reflujo durante 3 h. Se deja enfriar. El
medio de reacción se concentra a sequedad, se recoge en diclorometano, se filtra sobre
celite y se concentra de nuevo a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel
de sílice (gradiente CH₂Cl₂/AcOEt) para suministrar el producto esperado en la forma de
un sólido.

RMN ¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 300K) : 7,55 (s, 1H, pirazol); 7,23 (s, 1H, pirazol);
7,18 (ancho s, 1H, NH₂-Ph) ; 6,64 (m, 4H, H aromáticos); 3,77 (s, 3H, CH₃-pirazol); 0,90
(s, 9H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂); 0,12 (s, 6H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂)

IR : ν -NH⁺ : 3.275 cm⁻¹; ν Ar y C=N : 1.577 y 1.502 cm⁻¹; ν -Si-C-: 1.236 cm⁻¹; ν -Si-O-:
898 cm⁻¹; ν -Si-C-: 828, 774 cm⁻¹

Preparación 6'': *N*-(4-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)piridin-4-amina

Se procede según el procedimiento de la Preparación 5'' reemplazando el 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol utilizado en la Etapa B por la 4-bromopiridina.

IR : ν -NH- : 3.200 cm^{-1} y 2.500 cm^{-1} ; ν : -Si-O-: 902 cm^{-1} ; ν : -Si-C-: 820 cm^{-1}

Las aminas NHR_3R_4 en las que R_3 y R_4 representan independientemente el uno del otro un grupo arilo o heteroarilo se obtienen según los procedimientos descritos en la bibliografía (Surry D.S. et al., Chemical Science, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. et al., Organic Letters, 2005, 7, 3965-3968). La reacción de protección de la función hidroxil del 4-anilino fenol descrita en la Preparación 1'' puede aplicarse a diversas aminas secundarias NHR_3R_4 (tales como se han definido anteriormente), que contienen una o varias funciones hidroxil, cuando éstas están disponibles comercialmente. Alternativamente, las aminas secundarias que contienen al menos un sustituyente hidroxil pueden sintetizarse directamente en una forma protegida, es decir, a partir de reactivos cuya función hidroxil se ha protegido previamente. Entre los grupos protectores, son particularmente preferidos el *terc*-butilsililoxi y el benciloxi.

Entre las aminas NHR_3R_4 que contienen un sustituyente hidroxil que se utilizan para sintetizar los compuestos de la invención, se pueden citar: 4-(4-toluidino)fenol, 4-(4-cloroanilino)fenol, 4-(3-fluoro-4-metil-anilino)fenol, 4-[4-(trifluorometoxi)anilino]fenol, 4-[4-hidroxianilino]fenol, {4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]fenil}metanol, 4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-6-ilamino)fenol, 4-[(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]ciclohexanol, 4-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil)amino]fenol, 4-[(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)amino]fenol, 4-[4-(dietilamino)anilino]fenol, 4-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilamino)fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indazol-5-il)amino]fenol, 4-[(1'-metil-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)amino]fenol, 4-[(1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il) amino] fenol, 4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)anilino]fenol, 4-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)anilino]fenol, 2-fluoro-4-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-isopropil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-(butilamino)fenol, 3-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-1-propanol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-5-

il)amino]-1-butanol, 4-[(3-fluoro-4-metilfenil)amino]fenol, 4-[(3-cloro-4-metilfenil)amino]fenol, 4-[(4-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)amino]fenol, 4-[(4-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(2-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(3-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(2,4-difluorofenil)amino]fenol, 4-[(3,4-difluorofenil)amino]fenol, 3-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitrilo, 4-[(3-metoxifenil)amino]fenol, 4-[(3,5-difluorofenil)amino]fenol, 4-[(3-metilfenil)amino]fenol, 4-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitrilo, 4-[(3-clorofenil)amino]fenol, 4-(pirimidin-2-ilamino)fenol, 4-[(ciclobutilmetil)amino]fenol, 2-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitrilo, 4-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}fenol, 4-[(ciclopropilmetil)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]amino}fenol, 4-(but-2-in-1-ilamino)fenol, 4-(pirazin-2-ilamino)fenol, 4-(piridin-2-ilamino)fenol, 4-(piridazin-3-ilamino)fenol, 4-(pirimidin-5-ilamino)fenol, 4-(piridin-3-ilamino)fenol, 4-[(3,5-difluoro-4-metoxifenil)amino]fenol, 4-(piridin-4-ilamino)fenol, 4-[(3-fluoro-4-metoxifenil)amino]fenol, 2-(fenilamino)pirimidin-5-ol, 5-[(4-hidroxifenil)amino]-2-metoxi benzonitrilo, 4-[(3-(trifluorometil)fenil)amino]fenol.

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

Ejemplo 1. 4-[[3-(6-[[[(3*S*)-3-(Morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil fosfato de disodio

Etapa A: 3-{6-[[[(3*S*)-3-(4-Morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxilato de metilo

A una disolución de 2 g del compuesto de la Preparación 1 en 20 mL de diclorometano, se añaden a temperatura ambiente 5,5 mL de *N,N,N*-tri-etilamina (6,96 mmoles), 2,12 g del compuesto de la Preparación 1' (6,96 mmoles), 0,94 g de hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1,34 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) (6,96 mmoles). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 noche, se vierte sobre una disolución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de

etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto bruto así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente heptano / AcOEt). El producto del título se obtiene en la forma de un aceite.

RMN¹H : δ (500 MHz ; dmso-d₆ ; 300°K) : 7,2-6,9 (m, 4H, H aromáticos) ; 7,04-7,03-7,00 (m, 1H, H aromático) ; 6,85 (m, 1H, H aromático) ; 6,35-6,26-6,06 (m, 1H, H tetrahydroindolizina) ; 6,15-6,12 (m, 2H, H metilendioxi) ; 5,06-4,84 (m, 1H, H dihidroisoquinolina) ; 4,86-4,17 (m, 2H, H dihidroisoquinolina) ; 3,65-3,6-3,55 (m, 3H, H metil éster) ; 3,43-4,26 (m, 2H, H tetrahydroindolizina) ; 3,58-3,5 (m, 4H, H morfolina) ; 2,37-3,05 (m, 4H, 2H dihidroisoquinolina, 2H tetrahydroindolizina) ; 1,68-2,56 (m, 4H, H morfolina) ; 1,4-2,0 (m, 4H, H tetrahydroindolizina)

IR : ν : >C=O 1.695 cm⁻¹ éster; ν : >C=O 1.625 cm⁻¹ amida ; ν : >C-O-C< 1.214-1.176-1.115 cm⁻¹ ; >CH-Ar 772-744 cm⁻¹

Etapla B : 3-[6-[(3S)-3-(Morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxilato de litio

A una disolución de 4,6 g del compuesto de la Etapa A (8,26 mmoles) en 24 mL de dioxano se añade una disolución de hidróxido de litio (675 mg, 16,1 mmoles). El conjunto se pone en un horno microondas a 140W, 100°C durante una duración de 2h30. El medio de reacción se filtra y se evapora. El sólido así obtenido se seca a 40°C en una estufa en presencia de P₂O₅.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 353°K) : 6,7-7,15 (masivo, 6H, H aromáticos) ; 6,21 (s, 1H, H aromático) ; 6,03 (s, 2H, H metilendioxi) ; 4,0-5,0 (masivo, 3H dihidroisoquinolina) ; 3,4-3,6 (masivo, 3H tetrahydroindolizina, 3H morfolina) ; 2,5-3,1 (masivo, 4H, 2H tetrahydroindolizina, 2H morfolina) ; 1,5-2,4 (masivo, 10H morfolina)

IR : ν :>C=O 1.567 ancho cm⁻¹ acetato ; ν : 1.236 cm⁻¹

Etapas C : *N-(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-{6-[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida*

A una disolución de 2,6 g del compuesto de la Etapa B (4,73 mmoles) en 47 mL de diclorometano se añaden, gota a gota, 1,2 mL de cloruro de oxalilo a 0°C. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 11 horas y se co-evapora varias veces con diclorometano. El producto así obtenido se pone en suspensión en 37 mL de diclorometano y se añade sobre una disolución de 2,1 g del compuesto obtenido en la Preparación 1'' (7,1 mmoles) en 10 mL de diclorometano en presencia de 0,6 mL de piridina (7,1 mmoles). El conjunto se agita a temperatura ambiente durante una noche. El medio de reacción se concentra, se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol). El producto del título se obtiene en forma de una espuma.

RMN¹H : δ (500 MHz ; dms^o-d₆ ; 300°K) : 6,9-7,3 (9H aromáticos) ; 6,88 (2H aromáticos) ; 6,72-6,87 (2H aromáticos) ; 6,64 (2H aromáticos) ; 6,13 (2H metilendioxi) ; 5,05-4,74(1H dihidroisoquinolina) ; 4,25-4,13 (2H dihidroisoquinolina) ; 3,44-3,7 (4H morfolina) ; 3,62-3,52 (2H tetrahidroindolizina) ; 3,0-2,6 (4H, 2H tetrahidroindolizina, 2H dihidroisoquinolina) ; 2,54-1,94 (6H morfolina) ; 1,91-1,53 (4H tetrahidroindolizina) ; 0,92 (9H *terc*-butilo) ; 0,17 (6H dimetilo)

IR : ν : >C=O : 1.632 cm⁻¹ ; ν : >C-O-C< : 1.237 cm⁻¹ ; ν : -Si-O-C- : 1.035 cm⁻¹ ; -Si-C- : 910 cm⁻¹ ; >CH-Ar : 806 cm⁻¹

Etapas D : *Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida*

A una disolución de 1,9 g del compuesto obtenido en la Etapa C (2,3 mmoles) en 4 mL de metanol, se añaden 0,646 g (11,5 mmoles) de hidróxido de potasio solubilizado en 8 mL de metanol. El conjunto se agita a temperatura ambiente durante 30 min. El medio de reacción se diluye en diclorometano y se lava sucesivamente con una disolución de HCl 1N, una disolución de NaHCO₃ saturada, y una disolución de NaCl saturada hasta alcanzar un pH neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto bruto así obtenido se purifica en gel de sílice (gradiente diclorometano/ metanol).

El sólido se solubiliza en diclorometano y se añaden 2 mL de éter clorhídrico 1N. El conjunto se agita durante 1 hora y se evapora a sequedad. El hidrocloreuro así obtenido se disuelve en una mezcla agua / acetonitrilo hasta la solubilización total y se liofiliza.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

5 %C=69,11:68,95; %H=5,8:5,46; %N=7,5:7,51; %Cl=4,74:4,48

Poder rotatorio : $(\alpha)_D^{20} = + 50,8^\circ$ (c = 9 mg/mL, MeOH)

Etapas E : 4-[[[3-(6-[[[(3S)-3-(Morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil] (fenil) amino]]fenil fosfato de dibencilo

10 A una suspensión de 82 mg de hidruro de sodio (2,06 mmoles) en 10 mL de THF anhidro se añaden por partes y a 0°C 700 mg del compuesto de la Etapa D. Después de 30 minutos de agitación a 0°C y 30 min a temperatura ambiente, se añade pirofosfato de tetrabencilo a
15 0°C y el medio de reacción se agita una noche a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente, el bruto de la reacción se diluye con diclorometano (30 mL), se lava con una disolución saturada de NaHCO₃, y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente CH₂Cl₂/MeOH). Se obtiene el producto del título
20 en la forma de un sólido.

RMN ¹H : δ (500 MHz ; DMSO-d₆ ; 300K) : 7.34 (m, 10H, fenilo) ; 7.30-6.71 (m, 15H, arilo) ; 6.06 (s, 1H, metilendioxi) ; 5.30-4.97 (m, 1H, pirrol) ; 5.11 (m, 4H, bencilo) : 5.03-3.64 (m, 1H, Cterciario THIQ) ; 4.91-4.09 (m, 2H, Csecundario THIQ) ; 3.99-3.48 (m, 2H, Csecundario THIQ) ; 3.54-3.44 (m, 4H , morfolina) ; 2.89-2.65 (m, 3H, Csecundario THIQ) ; 2.51-1.87 (m, 4H, Csecundario THIQ) ; 2.36-1.85 (m, 2H, Csecundario THIQ) ; 1.91-1.45 (m, 4H, Csecundario THID)

Etapa F : 4-[[3-(6-[[3S)-3-(Morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil fosfato de disodio

A una disolución del producto obtenido en la Etapa A (505 mg ; 0,52 mmoles) en metanol (10 mL) se añaden 50 mg de Pd(OH)₂, y el medio de reacción se pone bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 5h. Después de filtrar el catalizador y de concentrar a sequedad, el bruto de la reacción se solubiliza en metanol (5 mL) y se trata con 0,95 mL de sosa 1N. Los disolventes se evaporan y el bruto de la reacción se purifica por cromatografía en fase OASIS® (gradiente Acetonitrilo/H₂O) para obtener un sólido blanco.

Microanálisis elemental :

	%C	%H	%N	%Na
Calculado	61,87	4,95	6,71	5,51
Encontrado	61,45	4,46	6,61	5,38

IR : ν : -C=O: 1.628 cm⁻¹ ; ν : C-O-C : 1.234 cm⁻¹ ; ν : P=O : 115 cm⁻¹ ; ν : P-O : 985 cm⁻¹ ; ν : CH-Ar : 876 cm⁻¹

Ejemplo 2. 4-[[3-(6-[[3R)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil fosfato de disodio

Etapa A: N-(4-Hidroxifenil)-3-(6-[[3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxamida

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando en la Etapa A el producto de la Preparación 1' por el de la Preparación 2', entendiéndose que el producto así obtenido no se somete a una etapa de salificación en presencia de éter clorhídrico.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

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

Etapas B: 4-[[3-(6-[[3-(3R)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino] fenil fosfato de disodio

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas E y F del Ejemplo 1.

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

Fórmula bruta : C₃₉H₃₆N₃O₈P

[M+H]⁺ calculada : 706,2313

[M+H]⁺ medida : 706,2324

10 **Ejemplo 3.** 4-[(1-Metil-1H-indol-5-il){[3-(2-[[3-(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}amino]fenil fosfato de disodio

Etapas A: Hidrocloruro de 3-{5-cloro-2-[[3-(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]carbonil}fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida

15 Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 2, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 2''.

Microanálisis elemental:

20		%C	%H	%N	%Cl
	Calculado	68,04	5,72	8,82	4,91
	Encontrado	67,84	5,46	8,64	5,21

Poder rotatorio: (α)_D²⁰ = + 55,9° (c = 7 mg/mL, MeOH)

Etapas B : 4-[(1-Metil-1H-indol-5-il){[3-(2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}amino]fenil fosfato de disodio

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas E y F del Ejemplo 1.

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

Fórmula bruta : $C_{45}H_{44}N_5Na_2O_7P$

$[M-2Na+3H]^+$ calculada : 800,3208

$[M-2Na+3H]^+$ medida: 800,3211

10 **Ejemplo 4.** 4-[[[3-(6-{[(3R)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-il]carbonil}(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-6-il)amino]fenil fosfato de disodio

Etapas A : Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)indolizina-1-carboxamida

15 Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de la Preparación 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos de las Preparaciones 3 y 2', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 3''.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

20 %C=69,14;70,09; %H=4,81;4,55; %N=9,83;10,09; %Cl=4,98;3,26

Etapas B : 4-[[[3-(6-{[(3R)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-il]carbonil}(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-6-il)amino]fenil fosfato de dietilo

25 A una suspensión del compuesto obtenido en la Etapa A (1,5 mmoles) en 10 mL de CH_2Cl_2 anhidro se añade trietilamina (0,42 mL ; 3 mmoles), y dietilcianofosfonato (0,24 mL ; 1,65 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye con CH_2Cl_2 , se lava con una disolución saturada de $NaHCO_3$, y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en

gel de sílice (gradiente CH₂Cl₂/MeOH). Se obtiene el producto del título en la forma de un sólido.

Etapas C : 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]indolizin-1-il]carbonil}(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-6-il)amino]fenil fosfato de disodio

A una disolución del producto obtenido en la Etapa B (0,78 mmoles) en CH₂Cl₂ (12 mL) se añaden 0,4 mL de bromuro de trimetilsililo gota a gota a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 5 h y se añade lentamente una disolución de Na₂CO₃ (580 mg) en agua (4 mL) a 0°C. Después de 30 min de agitación, el medio de reacción se concentra a sequedad, se diluye con metanol anhidro (25 mL), y se filtra μ . El filtrado se lleva a sequedad y se purifica por cromatografía en fase OASIS® (gradiente acetonitrilo/H₂O).

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₄₅H₄₄N₅Na₂O₇P

[M-2Na+3H]⁺ calculada : 800,3211

[M-2Na+3H]⁺ medida: 800,3201

Ejemplo 5. 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]indolizin-1-il]carbonil}(piridin-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Etapas A : Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(piridin-4-il)indolizina-1-carboxamida

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de la Preparación 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos de las Preparaciones 3 y 2', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 4''.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

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

Etapa B : 4-[[3-(6-[[3-(3R)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-il]carbonil}(piridin-4-il)aminofenil fosfato de dietilo

A una suspensión de 950 mg del compuesto obtenido en la Etapa A (1,5 mmoles) en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro se añade trietilamina (0,42 mL ; 3 mmoles), y dietilcianofosfonato (0,24 mL ; 1,65 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye con CH₂Cl₂, se lava con una disolución saturada de NaHCO₃, y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente CH₂Cl₂/MeOH). Se obtiene el producto del título en la forma de un sólido.

RMN ¹H : δ (500 MHz ; DMSO-d₆ ; 300K) : 8,5-8,0 (m, 5H) ; 7,2-7,1 (m, 1H) ; 6,85-6,65 (m, 1H) ; 7,3-6,8 (m, 10H) ; 6,25-6,10 (sl, 1H) ; 6,2 (sl, 2H) ; 5,1-3,7 (6d, 2H) ; 4,7-3,8 (m, 1H) ; 4,15 (m, 4H) ; 3,0-1,7 (m, 2H) ; 1,25 (m, 6H) ; 0,85-0,24 (m, 3H)

Etapa C : 4-[[3-(6-[[3-(3R)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-il]carbonil}(piridin-4-il)aminofenil fosfato de disodio

A una disolución del producto obtenido en la Etapa B (591 mg ; 0,78 mmoles) en CH₂Cl₂ (12 mL) se añaden 0,4 mL de bromuro de trimetilsililo gota a gota a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 5 h y se añade lentamente una disolución de Na₂CO₃ (580 mg) en agua (4 mL) a 0°C. Después de 30 min de agitación, el medio de reacción se concentra a sequedad, se diluye con metanol anhidro (25 mL), y se filtra μ. El filtrado se lleva a sequedad y se purifica por cromatografía en fase OASIS® (gradiente acetonitrilo/H₂O).

RMN ¹H : δ (500 MHz ; D₂O ; 300K) : 8,23-7,98 (m, 2H, piridilo) ; 7,01-6,97 (m, 2H, piridilo) ; 7,88-7,80 (m, 1H, indolizina) ; 7,18-6,57 (m, 13H, aromáticos THIQ+arilo+indolizina+fenol) ; 6,17-6,15 (m, 1H, indolizina) ; 5,96 (m, 2H, metilendioxi) ; 4,61-3,76 (m, 1H, C terciario THIQ) ; 4,16 (m, 2H, Csecundario THIQ) ; 2,86-2,31 (m, 2H, Csecundario THIQ) ; 0,94-0,76 (m, 3H, Cprimario THIQ)

IR : ν : -C=O : 1.620 cm⁻¹ ; ν : C-O-C : 1.218 cm⁻¹ ; ν : P=O : 1.107 cm⁻¹ ; ν : P-O : 981 cm⁻¹
ν : CH-Ar : 881-741 cm⁻¹

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : $C_{38}H_{29}N_4Na_2O_8P$

$[M-2Na+3H]^+$ calculada : 703.1952

$[M-2Na+3H]^+$ medida: 703,1951

5 **Ejemplo 6.** 4-[[[3-(6-[[[(3*S*)-3-(Morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil fosfato de dibencilo

Se procede según el protocolo descrito en las Etapas A-E del Ejemplo 1.

10 RMN ^1H : δ (500 MHz ; DMSO- d_6 ; 300K) : 7,34 (m, 10H, fenilo) ; 7,30-6,71 (m, 15H, arilo) ; 6,06 (s, 1H, metilendioxi) ; 5,30-4,97 (m, 1H, pirrol) ; 5,11 (m, 4H, bencilo) : 5,03-3,64 (m, 1H, Cterciario THIQ) ; 4,91-4,09 (m, 2H, Csecundario THIQ) ; 3,99-3,48 (m, 2H, Csecundario THIQ) ; 3,54-3,44 (m, 4H , morfolina) ; 2,89-2,65 (m, 3H, Csecundario THIQ) ; 2,51-1,87 (m, 4H, Csecundario THIQ) ; 2,36-1,85 (m, 2H, Csecundario THIQ) ; 1,91-1,45 (m, 4H, Csecundario THID)

15 **Ejemplo 7.** 4-[[[3-(6-[[[(3*R*)-3-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-il]carbonil}(piridin-4-il)amino]fenil fosfato de dietilo

Se procede según el protocolo descrito en las Etapas A y B del Ejemplo 5.

20 RMN ^1H : δ (500 MHz ; DMSO- d_6 ; 300K) : 8,5-8, 0 (m, 5H) ; 7,2-7,1 (m, 1H) ; 6,85-6,65 (m, 1H) ; 7,3-6,8 (m, 10H) ; 6,25-6,10 (sl, 1H) ; 6,2 (sl, 2H) ; 5,1-3,7 (6d, 2H) ; 4,7-3,8 (m, 1H) ; 4,15 (m, 4H) ; 3,0-1,7 (m, 2H) ; 1,25 (m, 6H) ; 0,85-0,24 (m, 3H)

Ejemplo 8. Hidrocloruro de 4-[[[3-(6-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil dihidrógeno fosfato

25 A una disolución del producto obtenido en la Etapa E del Ejemplo 1 (500 mg ; 0,51 mmoles) en metanol (10 mL) se añaden 100 mg de $Pd(OH)_2$, y el medio de reacción se pone bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 5 h. Después de filtrar el catalizador y

de concentrar a sequedad, el bruto de la reacción se purifica inmediatamente por cromatografía en fase C18 (gradiente acetonitrilo/H₂O +0,2% HCl) para obtener un sólido.

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₄₃H₄₃N₄O₉P

[M+H]⁺ calculada : 791,2846

[M+H]⁺ medida : 791,2852

Ejemplo 9. 4-[[5-(5-Cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Etapas A: Hidrocloruro de 5-(5-cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de la Preparación 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos de las Preparaciones 4 y 2', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 4''.

Microanálisis elemental : (% teórico: medido)

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

Masa de alta resolución (ESI+):

Fórmula bruta : C₃₅H₃₂ClN₄O₃

[M+H]⁺ calculada : 591,2157

[M+H]⁺ medida : 591,2178

Etapas B: 4-[[5-(5-Cloro-2-[[3R]-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas E y F del Ejemplo 1.

Ejemplo 10. 4-[[[1,2-Dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]fenil fosfato de disodio

Etapas A: *Hidrocloreto de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida*

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 5, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 3''.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

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

Etapas B: 4-[[[1,2-Dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]fenil fosfato de disodio

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas E y F del Ejemplo 1.

Ejemplo 11. 4-[[[1,2-Dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirrazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Etapas A: *Hidrocloreto de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrazol-4-il)-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida*

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte el compuesto de la Preparación 1 utilizado en la Etapa A por el compuesto de la Preparación 4, y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 5''.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

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

Etapas B : 4-[[1,2-Dimetil-5-(6-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas E y F del Ejemplo 1.

Ejemplo 12. 4-[[1,2-Dimetil-5-(6-[[3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)amino]fenil fosfato de disodio

Etapas A : Hidrocloruro de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-5-(6-[[3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas A-D del Ejemplo 1 reemplazando por una parte los compuestos de la Preparación 1 y 1' utilizados en la Etapa A por los compuestos de las Preparaciones 5 y 3', y por otra parte el compuesto de la Preparación 1'' utilizado en la Etapa C por el de la Preparación 3''.

Microanálisis elemental : (%medido (teórico))

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

Masa de alta resolución (ESI+) :

Fórmula bruta : C₃₅H₃₂ClN₄O₃

[M+H]⁺ calculada : 793,3708

[M+H]⁺ medida : 793,3704

Etapas B : 4-[[1,2-Dimetil-5-(6-[[3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)amino]fenil fosfato de disodio

Se procede según un protocolo análogo al descrito en las Etapas E y F del Ejemplo 1.

Los compuestos de los Ejemplos siguientes se sintetizan según el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando: (i) el ácido apropiado obtenido según una de las Preparaciones 1 a 8 y (ii) el derivado de tetrahydroisoquinolina apropiado obtenido según una de las Preparaciones 1' a 3', así como en la Etapa C : (iii) la amina NHR_3R_4 adecuada (una lista no exhaustiva se propone en las Preparaciones 1'' a 6'').

Ejemplo 13. 4-[[[5-(5-Cloro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Ejemplo 14. 4-[[[5-(5-Fluoro-4-metoxi-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil](1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Ejemplo 15. 4-[[[5-(5-Fluoro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil](1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Ejemplo 16. 4-[[[1,2-Dimetil-5-(7-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1*H*-pirrol-3-il]carbonil](1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]fenil fosfato de disodio

Ejemplo 17. 5-[[[5-(5-Fluoro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]pirimidin-2-il fosfato de disodio

Ejemplo 18. 5-[[[5-(5-Cloro-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]pirimidin-2-il fosfato de disodio

ESTUDIOS FARMACOLÓGICOS Y FARMACOCINÉTICOS

EJEMPLO A : Inducción de la actividad caspasa *in vivo* de los compuestos de fórmula (I')

La capacidad de los compuestos de fórmula (I') para activar la caspasa 3 se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células leucémicas RS4 ;11.

Se injertan 1.10^7 células RS4 ;11 por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). 25 a 30 días después del injerto, los animales se tratan por vía oral con los diferentes compuestos. Dieciséis horas después del tratamiento, las masas tumorales se recuperan, se lisan y se mide la actividad caspasa 3 en los lisados tumorales.

Esta medida enzimática se realiza dosificando la aparición de un producto de escisión fluorogénico (actividad DEVDasa, Promega). Ésta se expresa en la forma de un factor de activación correspondiente a la relación entre las dos actividades caspasas : la de los ratones tratados dividida por la de los ratones controles.

Se ensayó la *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida (también denominada fármaco del Ejemplo 1). A la dosis de 100 mg/kg *p.o.*, el factor de activación de las caspasas *in vivo* es de 29,3.

Los resultados obtenidos muestran que los compuestos de fórmula (I') son capaces de inducir apoptosis en las células tumorales RS4;11 *in vivo*.

EJEMPLO B : Solubilidad de los compuestos de fórmula (I)

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) se midió en agua y se comparó con la de los compuestos de fórmula (I').

Más precisamente, se ensayó el 4-[[[3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-

il]carbonil}(fenil)amino]fenil fosfato de disodio (también denominado compuesto del Ejemplo 1) y se comparó con la *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida (también denominada fármaco del Ejemplo 1).

5 La solubilidad del compuesto del Ejemplo 1 en agua es superior o igual a 10 mg/mL mientras que la del fármaco asociado no es más que 40 µg/mL.

Los resultados muestran que los compuestos de fórmula (I) son mucho más solubles que los compuestos de fórmula (I').

10 **EJEMPLO C : Conversión *in vivo* de los compuestos de fórmula (I)**

El perfil farmacocinético de los derivados fosfatos de fórmula (I) se evalúa en una formulación lipídica y en disolución acuosa en ratones SCID hembras. Se compara con el perfil farmacocinético de los compuestos de fórmula (I') en una formulación lipídica. Más precisamente, se ensayó el 4-[[3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil fosfato de disodio (también denominado compuesto del Ejemplo 1) y se comparó con la *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida (también denominada fármaco del Ejemplo 1).

20 ***Formulación lipídica del compuesto del Ejemplo 1***

El compuesto del Ejemplo 1 se prepara en una mezcla etanol anhidro/polietilen glicol 300/agua (10/40/50, v/v/v) destinada a una administración por vía *p.o.* El estudio se realiza en 2 grupos de ratones SCID a los que se administra el compuesto del Ejemplo 1 en las condiciones siguientes:

- Grupo 1 : 3 mg/ kg *p.o.* (sonda nasogástrica, 10 mL/kg),
- Grupo 2 : 25 mg/ kg *p.o.* (sonda nasogástrica, 10 mL/kg).

Se toman muestras de sangre en los tiempos siguientes (3 muestras por animal y 3 animales para cada tiempo): 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 6 h y 24 h después de la administración oral.

Formulación acuosa del compuesto del Ejemplo 1

El compuesto del Ejemplo 1 también se administra por vía oral en medio acuoso a ratones SCID, en las condiciones siguientes:

- Grupo 1 : 30 mg/kg *p.o.* en disolución en carbonato de sodio 1 mM (sonda nasogástrica, 10 mL/kg),
- Grupo 2 : 100 mg/kg *p.o.* en agua (sonda nasogástrica, 10 mL/kg).

Se toman muestras de sangre en los tiempos siguientes (3 animales para cada tiempo y 1 muestra por animal): 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h y 24 h después de la administración oral.

Cualquiera que sea la formulación del compuesto del Ejemplo 1, la sangre así recogida se centrifuga y el plasma se transfiere a tubos que contienen ácido clorhídrico 1 M. Las concentraciones en plasma del derivado fosfato (profármaco) y de su homólogo hidroxilado (fármaco) se determinan simultáneamente utilizando una técnica de cromatografía líquida acoplada a una detección por espectrometría de masas (TFC-LC-MS/MS). El límite de detección para cada una de las dos entidades es de 0,5 ng/mL.

Formulación lipídica del fármaco del compuesto del Ejemplo 1

El fármaco del Ejemplo 1 se prepara en una mezcla etanol anhidro/polietilen glicol 300/agua (10/40/50, v/v/v) destinada a una administración por vía *p.o.* El estudio se realiza en varios grupos de ratones SCID a los que se administra el fármaco del Ejemplo 1 en las condiciones siguientes:

- Grupo 1 : 3 mg/ kg *p.o.* (sonda nasogástrica, 10 mL/kg),
- Grupo 2 : 30 mg/ kg *p.o.* (sonda nasogástrica, 10 mL/kg),
- Grupo 3 : 25 mg/ kg *p.o.* (sonda nasogástrica, 10 mL/kg).
- Grupo 4 : 100 mg/ kg *p.o.* (sonda nasogástrica, 10 mL/kg).

Se toman muestras de sangre en los tiempos siguientes (3 animales para cada tiempo y 3 muestras por animal para los grupos 1-2 ó 1 muestra por animal para los grupos 3 y 4):

- *p.o.* : antes de la administración y 0,25 h, 0,5 h, 0,75 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 16 h y 24 h después de la administración oral a 3 y 30 mg/kg,

- p.o : a 0,5 h, 2 h, 6 h, 16 h y 24 h después de la administración oral a 25 mg/kg y 0,5 h, 1 h, 2 h, 6 h, 16 h, 30 h y 48 h después de la administración oral a 100 mg/kg.

Los plasmas de las muestras de sangre recogidas después de la administración de las formulaciones lipídicas del fármaco del compuesto del Ejemplo 1 se analizan por cromatografía líquida acoplada a una detección por espectrometría de masas. El límite de la cuantificación del fármaco del compuesto del Ejemplo 1 es inferior o igual a 0,5 ng/mL.

Se realiza un análisis farmacocinético no compartimental sobre los valores medios de las concentraciones plasmáticas de los compuestos ensayados. Los resultados se presentan en las tablas 1 y 2 siguientes.

Los resultados muestran que sea cual sea la dosis (de 3 a 100 mg/kg) y el vehículo (formulación de tipo lipídico o acuoso), el profármaco de fórmula (I) se convierte rápidamente y mayoritariamente *in vivo* en el fármaco correspondiente de fórmula (I') (véase la tabla 1). La exposición plasmática del profármaco (C_{max} , AUC) es baja en comparación con la del fármaco correspondiente. Los resultados muestran igualmente que la concentración plasmática del fármaco así medida (después de la administración del profármaco) es equivalente incluso superior a la medida después de una administración directa del fármaco por vía oral (véase la tabla 2).

Tabla 1

Compuesto administrado/Compuesto medido	Ejemplo 1	Fármaco del Ejemplo 1
Ejemplo 1, 3 mg/ kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 16 $T_{\max}$ (h) = 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 5	$C_{\max}$ (ng/mL) = 342 $T_{\max}$ (h) = 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 314
Ejemplo 1, 25 mg/kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 244 $T_{\max}$ (h) = 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 92	$C_{\max}$ (ng/mL) = 6.204 $T_{\max}$ (h) = 0,5 AUC_t (ng.h/mL) = 20.952
Ejemplo 1, 30 mg/kg p.o. <i>Formulación acuosa</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 391 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 879	$C_{\max}$ (ng/mL) = 11.967 $T_{\max}$ (h) = 0,5 AUC_t (ng.h/mL) = 49.416
Ejemplo 1, 100 mg/kg p.o. <i>Formulación acuosa</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 359 $T_{\max}$ (h) = 2,0 AUC_t (ng.h/mL) = 797	$C_{\max}$ (ng/mL) = 28.066 $T_{\max}$ (h) = 2,0 AUC_t (ng.h/mL) = 168.478

Tabla 2

Compuesto administrado/Compuesto medido	Fármaco del Ejemplo 1
Fármaco del Ejemplo 1, 3 mg/ kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 295 $T_{\max}$ (h) = 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 225
Fármaco del Ejemplo 1, 25 mg/ kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 5.070 $T_{\max}$ (h) = 2,0 AUC_t (ng.h/mL) = 20.400
Fármaco del Ejemplo 1, 30 mg/ kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 8.580 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 24.200
Fármaco del Ejemplo 1, 100 mg/ kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 25.878 $T_{\max}$ (h) = 0,5 AUC_t (ng.h/mL) = 148.046

Más precisamente, la administración *p.o.* del profármaco en un vehículo acuoso permite obtener concentraciones plasmáticas de fármaco equivalentes incluso superiores a las obtenidas después de la administración *p.o.* directa del fármaco en un vehículo lipídico. El profármaco ofrece por lo tanto facilidades de formulación respecto al fármaco correspondiente, principalmente en medio acuoso, lo que es muy ventajoso con la perspectiva de un desarrollo clínico. En efecto, como muestra el Ejemplo D, el fármaco del Ejemplo 1 es difícilmente formulable en medio acuoso.

EJEMPLO D : Conversión *in vivo* de los compuestos de fórmula (I')

El perfil farmacocinético de la *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morfolinil metil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizina carboxamida (también denominado fármaco del Ejemplo 1) también se evalúa en una formulación lipídica y acuosa en la rata Wistar.

El fármaco del Ejemplo 1 se prepara en suspensión acuosa en hidroxietilcelulosa al 1 % (m/v) en agua y se compara con una formulación lipídica constituida por una mezcla etanol anhidro/polietilen glicol 400/ fosal 50PG (10/30/60, v/v/v). Las dos formulaciones se administran por vía oral en la rata macho Wistar (3 ratas/formulación) a la dosis de 100 mg/kg *p.o* (sonda nasogástrica, 10 mL/kg).

Se toman muestras de sangre en los tiempos siguientes en cada animal (3 animales/tiempo): 0,25 h, 0,5 h, 0,75 h 1 h, 2 h, 4 h, 8 h y 24 h después de la administración oral.

Las concentraciones del compuesto ensayado se determinan en el plasma después de la extracción seguido de una cromatografía líquida acoplada a una detección por espectrometría de masas. El límite de cuantificación es de 0,1 ng/mL. Los resultados se presentan en la tabla siguiente:

Tabla 3

Compuesto administrado/Compuesto medido	Fármaco del Ejemplo 1	
Fármaco del Ejemplo 1, 100 mg/ kg p.o. <i>Formulación acuosa</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 816 AUC_t (ng.h/mL) = 3.480	
Fármaco del Ejemplo 1, 100 mg/ kg p.o. <i>Formulación lipídica</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 5.070 AUC_t (ng.h/mL) = 42.900	

Los resultados muestran que la formulación lipídica permite una exposición plasmática del fármaco del Ejemplo 1 mucho mejor que la formulación acuosa.

EJEMPLO E : Ensayo in vitro en células humanas Caco-2.

Se estudia el paso celular de A hacia B (Apical hacia Basolateral) de los derivados fosfatos de fórmula (I) y de los compuestos de fórmula (I') (fármacos correspondientes) en células humanas Caco-2. Cada compuesto se deposita en apical a 1 ó 3 μM (en duplicado) y se
5 incuba durante 120 min.

Se efectúan varias tomas a lo largo del experimento;

- En apical : justo después del depósito ($t=0$) y a 120 min
- En basolateral : al final del experimento (120 min)

Las concentraciones del derivado fosfato (profármaco) y/o de su homólogo hidroxilado
10 (fármaco) se determinan por cromatografía líquida acoplada a una detección por espectrometría de masas (LC-MS/MS). El límite de cuantificación para cada una de las dos entidades es de 2 ng/mL.

La permeabilidad aparente (P_{app}) y la fracción absorbida (F_{abs}) predicha en el ser humano se calculan para el profármaco, para el fármaco después de incubación del profármaco y
15 para el fármaco después de incubación del fármaco (Hubatsch *et al*, *Nat Protoc.* 2007; 2(9), 2111-2119).

También se calcula el rendimiento del experimento, que corresponde a la proporción (en porcentaje) de la cantidad total de compuesto recuperado al final del experimento frente a la incubada.

20 Los resultados se han reunido en la tabla 4. Muestran que los profármacos de los ejemplos 1 a 3 se degradan fuertemente a lo largo del experimento (rendimientos del experimento $< 1,5\%$), lo que conlleva así la formación de los fármacos asociados en proporciones importantes.

Al final, la fracción absorbida predicha en el ser humano para los fármacos formados
25 después de incubación de los profármacos es similar a la obtenida después de la incubación de los fármacos.

Tabla 4

Compuesto administrado/Compuesto medido	Ejemplo 1	Fármaco del Ejemplo 1
Ejemplo 1	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,01$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendimiento (%) = 0	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,83$ $F_{abs} (\%) = 71$ Rendimiento (%) = 42
Fármaco del Ejemplo 1		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,65$ $F_{abs} (\%) = 67$ Rendimiento (%) = 37
Ejemplo 4	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,33$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendimiento (%) = 1,3	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,43$ $F_{abs} (\%) = 69$ Rendimiento (%) = 38
Fármaco del Ejemplo 4		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,21$ $F_{abs} (\%) = 46$ Rendimiento (%) = 20
Ejemplo 5	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,26$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendimiento (%) = 1,2	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 2,3$ $F_{abs} (\%) = 86$ Rendimiento (%) = 78
Fármaco del Ejemplo 5		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,7$ $F_{abs} (\%) = 68$ Rendimiento (%) = 34

EJEMPLO F : Actividad anti-tumoral *in vivo*.

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

Se injertan 1.10^7 células RS4 ;11 por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). 25 a 30 días después del injerto, cuando la masa tumoral ha alcanzado aproximadamente 150 mm^3 , los ratones se tratan por vía oral con los diferentes compuestos en 2 esquemas diferentes (tratamiento diario durante cinco días por semana durante dos

semanas, o dos tratamientos por semana durante dos semanas). La masa tumoral se mide 2 veces por semana desde el inicio del tratamiento.

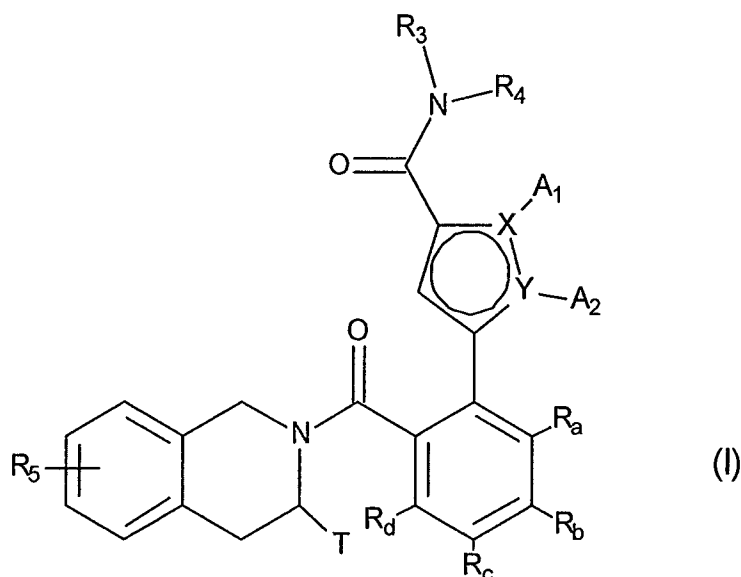
Los compuestos de la invención presentan actividades antitumorales, por vía oral, en el modelo de leucemia RS4 ;11 (leucemia aguda linfoblástica) con $\Delta T/C$ (parámetro de cualificación de la actividad de un producto que se define como la relación volumen tumoral del grupo tratado / volumen tumoral del grupo control no tratado) que van de -15 a -56% en relación con una regresión tumoral en el tercer día del tratamiento. Los resultados obtenidos muestran por lo tanto que los compuestos de la invención son capaces de inducir una regresión tumoral significativa durante el periodo de tratamiento.

EJEMPLO G : Composición farmacéutica : Comprimidos

1.000 comprimidos con dosis de 5 mg de un compuesto elegido entre los ejemplos 1 a 18	5 g
Almidón de trigo	20 g
Almidón de maíz.....	20 g
Lactosa	30 g
15 Estearato de magnesio.....	2 g
Sílice.....	1 g
Hidroxipropilcelulosa.....	2 g

REIVINDICACIONES

1. Compuesto fosfato de fórmula (I):



en la que :

- 5 ♦ X e Y representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, entendiéndose que no pueden representar simultáneamente dos átomos de carbono o dos átomos de nitrógeno,
- 10 ♦ A₁ y A₂ forman junto con los átomos a los que están unidos un heterociclo Het sustituido opcionalmente, aromático o no, constituido por 5, 6 ó 7 eslabones, y que puede contener, además del nitrógeno representado por X o por Y, uno a 3 heteroátomos elegidos independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo -C(O)-O-Alk en el que Alk es un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,
- 15 o bien, A₁ y A₂ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o un cicloalquilo,

- ♦ T representa un átomo de hidrógeno, un alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alquil(C_1-C_4)- NR_1R_2 , o un grupo alquil(C_1-C_4)- OR_6 ,
- ♦ R_1 y R_2 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo,
- ♦ R_3 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alqueno (C_2-C_6) lineal o ramificado, alquino (C_2-C_6) lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquil(C_3-C_{10})alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, arilo o heteroarilo, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores puede(n) estar deuterado(s),
- ♦ R_4 representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o varios átomos de carbono de los grupos anteriores puede(n) estar deuterado(s),
- ♦ R_5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado,
- ♦ R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
- ♦ R_a, R_b, R_c y R_d representan independientemente los unos de los otros R_7 , un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo polihalógenoalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo trifluorometoxi, - NR_7R_7' , nitro, R_7-CO -alquil(C_0-C_6)-, $R_7-CO-NH$ -alquil(C_0-C_6)-, $NR_7R_7'-CO$ -alquil(C_0-C_6)-, R_7-SO_2-NH -alquil(C_0-C_6)-, $R_7-NH-CO-NH$ -alquil(C_0-C_6)-, $R_7-O-CO-NH$ -alquil(C_0-C_6)-, un grupo heterocicloalquilo, o bien los sustituyentes de una de las parejas (R_a, R_b), (R_b, R_c) o (R_c, R_d) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo constituido por 5 a 7 eslabones, que puede contener de uno a 2 heteroátomos elegidos entre oxígeno y azufre, entendiéndose también que uno o varios átomos de carbono del ciclo definido anteriormente puede(n) estar deuterado(s) o sustituidos con uno a 3 grupos elegidos entre halógeno o alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
- ♦ R_7 y R_7' representan independientemente el uno del otro un hidrógeno, un alquilo

(C₁-C₆) lineal o ramificado, un alquenilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un alquinilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un arilo o un heteroarilo,

siendo el compuesto de fórmula (I) tal que al menos uno de los átomos de carbono que lo constituyen está sustituido con uno de los grupos fosfatos siguientes: -OPO(OM)(OM'),
5 -OPO(OM)(O⁻M₁⁺), -OPO(O⁻M₁⁺)(O⁻M₂⁺), -OPO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺,
-OPO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), o -OPO(O⁻M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), en los que M y M' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquenilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquinilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, los dos
10 constituidos por 5 a 6 eslabones, mientras que M₁⁺ y M₂⁺ representan independientemente el uno del otro un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M₃²⁺ representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre 1 y 5,

entendiéndose que:

- 15 - por "arilo", se entiende un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- por "heteroarilo", se entiende cualquier grupo mono o bicíclico constituido por 5 a 10 eslabones, que posee al menos una parte aromática, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno,
- por "cicloalquilo", se entiende cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o
20 bicíclico, que contiene 3 a 10 eslabones,
- por "heterocicloalquilo", se entiende cualquier grupo no aromático mono o bicíclico, fusionado o espiro, que contiene 3 a 10 eslabones, y que puede contener 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, SO, SO₂ o nitrógeno,

25 pudiendo estar sustituidos los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, con 1 a 3 grupos elegidos entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, espiro (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, alquil(C₁-C₆)-S-, hidroxilo, oxo (o N-óxido llegado el caso), nitro, ciano, -COOR', NR'R'', polihalógenoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, trifluorometoxi, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, halógeno, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo, ariloxi,

arilsulfuro, cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente,

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

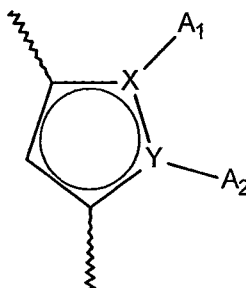
10 sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que R₄ representa un fenilo sustituido en posición *para* con un grupo de fórmula -OPO(OM)(OM'), -OPO(OM)(O⁻M₁⁺), -OPO(O⁻M₁⁺)(O⁻M₂⁺), -OPO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺, -OPO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), o -OPO(O⁻M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), en los que M y M' representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquenoilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquinilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo, los dos constituidos por 5 a 6 eslabones, mientras que M₁⁺ y M₂⁺ representan independientemente el uno del otro un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, M₃²⁺ representa un catión divalente farmacéuticamente aceptable y n es un número entero comprendido entre 1 y 5, entendiéndose que el grupo fenilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que R₄ representa un fenilo sustituido en posición *para* con un grupo de fórmula -OPO(O⁻Na⁺)(O⁻Na⁺).

25 4. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3 en el que X representa un átomo de carbono e Y representa un átomo de nitrógeno.

5. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el grupo:



representa una 5,6,7,8-tetrahidroindolizina, una indolizina o un pirrol dimetilado.

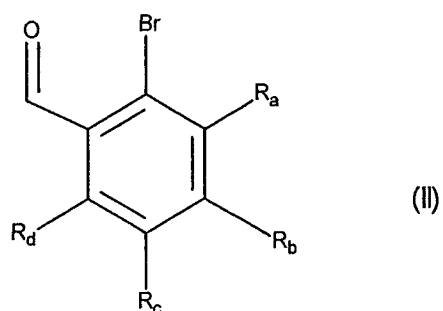
5 6. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3 en el que T representa un grupo metilo, (morfolin-4-il)metilo ó 3-(morfolin-4-il)propilo.

10 7. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3 en el que R_a y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y (R_b, R_c) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo 1,3-dioxolano, o bien R_a , R_c y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno y R_b representa un hidrógeno o un halógeno.

8. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3 en el que R_3 representa un grupo elegido entre fenilo, 1-metil-1*H*-indol, 1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, piridina, 1-metil-1*H*-pirazol.

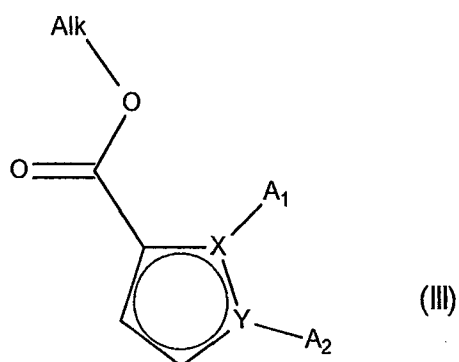
15 9. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es el 4-[[3-(6-[[[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil fosfato de disodio.

10. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) caracterizado porque se utiliza como producto de partida el compuesto de fórmula (II):



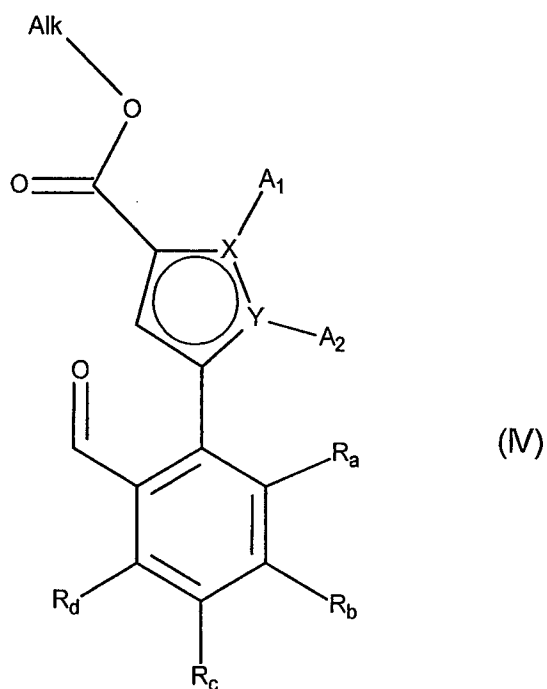
en la que R_a , R_b , R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I'),

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



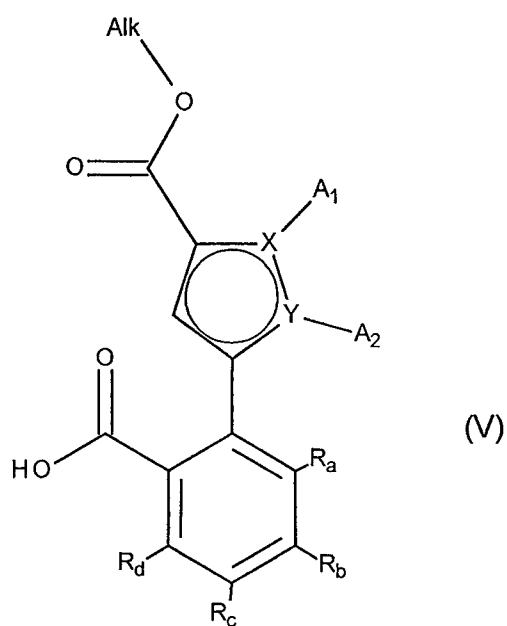
en la que los grupos A_1 , A_2 , X e Y son tales como se han definido en la fórmula (I') y Alk representa un alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado,

para obtener el compuesto de fórmula (IV):



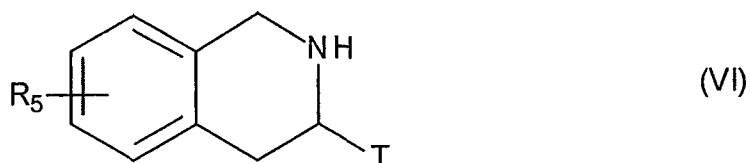
en la que A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I') y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

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



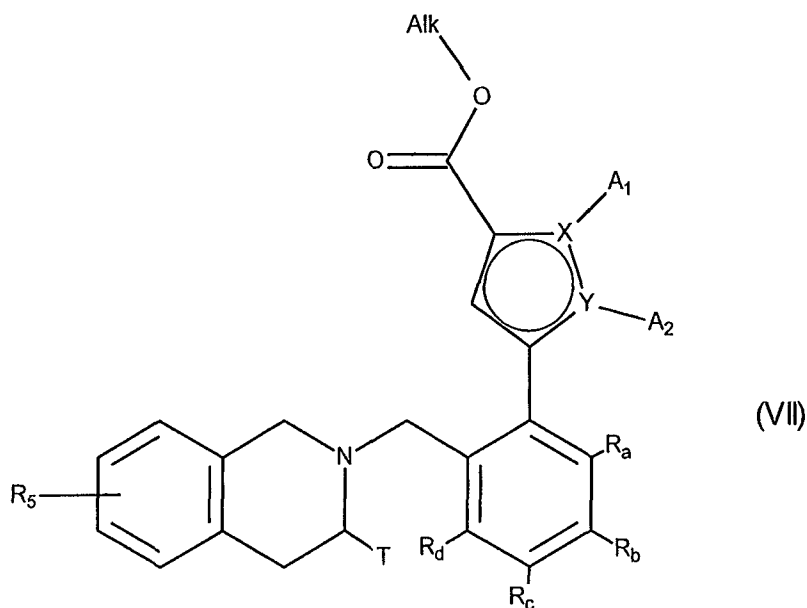
en la que A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c y R_d son tales como se han definido en la fórmula (I') y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

compuesto de fórmula (V) que experimenta un acoplamiento peptídico con un compuesto de fórmula (VI):



en la que T y R₅ son tales como se han definido en la fórmula (I'),

5 para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):



en la que A₁, A₂, X, Y, R_a, R_b, R_c, R_d, T y R₅ son tales como se han definido en la fórmula (I') y Alk es tal como se ha definido anteriormente,

10 compuesto de fórmula (VII) cuya función éster se hidroliza para dar lugar al ácido carboxílico o al carboxilato correspondiente, el cual puede convertirse en un derivado de ácido tal como el cloruro de acilo o el anhídrido correspondiente, antes de acoplarse con una amina NHR₃R₄, en la que R₃ y R₄ tienen el mismo significado que en la fórmula (I'), antes de someterse a la acción de un derivado pirofosfato o fosfonato en condiciones básicas, pudiendo hidrolizarse o hidrogenolizarse opcionalmente el compuesto así
15 obtenido, para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

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

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

10 11. Composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11 para su utilización como profármaco de un agente pro-apoptótico.

15 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 11 para su utilización en el tratamiento de los cánceres, de las enfermedades auto-inmunes y del sistema inmunitario.

20 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 11 para su utilización en el tratamiento de los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas no hodgkinianos, de los melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, del cáncer de ovario, del cáncer de pulmón de células no pequeñas, del cáncer de la próstata y del cáncer de pulmón de células pequeñas.

15. Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 11 para la fabricación de un medicamento útil como agente pro-apoptótico.

25 16. Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 11 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres, de las

enfermedades auto-inmunes y del sistema inmunitario.

17. Utilización de una composición farmacéutica según la reivindicación 11 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas no hodgkinianos, de los melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, del cáncer de ovario, del cáncer de pulmón de células no pequeñas, del cáncer de la próstata y del cáncer de pulmón de células pequeñas.

18. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, para su utilización en el tratamiento de los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas no hodgkinianos, de los melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, del cáncer de ovario, del cáncer de pulmón de células no pequeñas, del cáncer de la próstata y del cáncer de pulmón de células pequeñas.

19. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los cánceres de la vejiga, del cerebro, de mama, del útero, de las leucemias linfoides crónicas, del cáncer colorrectal, de los cánceres del esófago, del hígado, de las leucemias linfoblásticas, de los linfomas no hodgkinianos, de los melanomas, de las hemopatías malignas, de los mielomas, del cáncer de ovario, del cáncer de pulmón de células no pequeñas, del cáncer de la próstata y del cáncer de pulmón de células pequeñas.

20. Asociación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 con un agente anticanceroso elegido entre los agentes genotóxicos, los venenos mitóticos, los anti-metabolitos, los inhibidores del proteasoma, los inhibidores de quinasas o los anticuerpos.

21. Composición farmacéutica que contiene una asociación según la reivindicación 20 en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

22. Asociación según la reivindicación 20 para su utilización en el tratamiento de los cánceres.

5 23. Utilización de una asociación según la reivindicación 20 para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de los cánceres.

24. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su utilización en asociación con una radioterapia en el tratamiento de los cánceres.



d'invention

Certificat d'utilité

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Courbevoie, le **04 MAI 2014**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété Industrielle
Le Directeur des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Philippe CADRE', is located below the text of the official capacity.

Philippe CADRE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI Direct 0820 210 211

Pour déposer par télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

REMISE DES PIÈCES DATE N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI	23/07/2013 1357259	1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Caroline Sultanem 35 rue de Verdun 92284 SURESNES FR
Vos références pour ce dossier 61904-D		

2 NATURE DE LA DEMANDE	
Nature	Brevet d'invention
3 TITRE DE L'INVENTION	
Titre	NOUVEAUX DERIVES PHOSPHATES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT
4 PRIORITE	
5-1 DEMANDEUR	
Personne morale	
Nom	LES LABORATOIRES SERVIER
Affaire suivie par	Caroline Sultanem
Rue	35 rue de Verdun
Code postal et ville	92284 SURESNES
Pays	FR
Nationalité	FR
Forme juridique	Société par actions simplifiées (SAS)
N° SIREN	085 480 796
Code APE-NAF	21.20Z
N° de téléphone	01 55 72 60 00
N° de télécopie	01 55 72 57 72
Courrier électronique	marie .thomas@fr.netgrs.com
5-2 DEMANDEUR	
Personne morale	
Nom	VERNALIS (R&D) Ltd
Affaire suivie par	

Rue	100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire		
Code postal et ville	RG41 5RD WINNERSH		
Pays	GB		
Nationalité			
Forme juridique	Société anglaise		
N° SIREN			
Code APE-NAF			
N° de téléphone			
N° de télécopie			
Courrier électronique			
6 MANDATAIRE			
7 RAPPORT DE RECHERCHE			
Type d'établissement	Établissement immédiat		
8 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES			
9 DÉPÔT DE MATIÈRE BIOLOGIQUE			
10 SÉQUENCES DE NUCLÉOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS			
11 DOCUMENTS ET FICHIERS JOINTS	Fichier électronique	Détails	
Inventeur	Design.PDF		
Fichier corps du texte	textebrevet.pdf	page(s) 65, D 53, R 11, AB 1	
12 MODE DE PAIEMENT			
Mode de paiement	Prélèvement du compte client		
Numéro du compte	3066		
13 REDEVANCES JOINTES	Devise	Taux	Quantité
062 Dépôt d'une demande électronique	EURO	26	1
063 Rapport de recherche	EURO	500	1
068 Revendication à partir de la 11ème	EURO	40	14
Total	EURO		1086
14 ANNOTATION			
15 DATE ET SIGNATURE			
Signé numériquement par	Subject: FR, LES LABORATOIRES SERVIER, Marie THOMAS; Issuer: FR,		



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITE

Réception électronique de la soumission

Il est certifié par la présente qu'une demande de brevet (ou d'un certificat d'utilité) a été reçue par le biais du dépôt électronique sécurisé de l'INPI. Après réception, un numéro d'enregistrement et une date de réception ont été automatiquement attribués.

Numéro de demande	1357259	
Numéro de soumission	1000202102	
Date de réception	23 juillet 2013	
Vos références	61904-D	
Demandeur	LES LABORATOIRES SERVIER	
Pays	FR	
Titre de l'invention	NOUVEAUX DERIVES PHOSPHATES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT	
Documents envoyés	package-data.xml application-body.xml requetefr.pdf (3 p.) comment.pdf (1 p.) design.pdf (3 p.) textebrevet.pdf (65 p.)	requetefr.xml fr-fee-sheet.xml validation-log.xml indication-bio-deposit.xml fr-office-specific-info.xml
Déposé par	EMAIL=marie.thomas@fr.netgrs.com,CN=Marie THOMAS,O=LES LABORATOIRES SERVIER,C=FR	
Méthode de dépôt	Dépôt électronique	
Date et heure de réception électronique	23 juillet 2013, 16:35:36 (CEST)	
Empreinte officielle du dépôt	0C:AA:A0:BB:5E:AE:D5:60:78:35:CB:CA:5C:1C:10:44:99:E4:F4:A6	

47

INPI, INPI-EN-LIGNE 1.1

Date

23 July 2013

Signataire

Mandataire

Conformément aux dispositions de la loi n° 78-17 du 6.01.1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI. Les données à caractère personnel que vous êtes tenu(e) de nous fournir dans ce formulaire sont exclusivement utilisées pour identifier le titulaire de la demande et son éventuel mandataire.

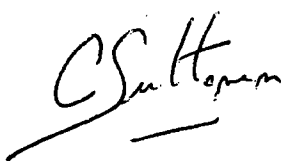
**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Veuillez remplir ce formulaire à l'encre noire

Vos références pour ce dossier (facultatif)		61904-D
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		13/57259
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
"NOUVEAUX DERIVES PHOSPHATES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT"		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, France		
2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Grande-Bretagne		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	LE TIRAN
	Prénoms	Arnaud
Adresse	Rue	14 rue Van Gogh
	Code postal et ville	77 829 0 CROISSY SUR SEINE
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	LE DIGUARHER
	Prénoms	Thierry
Adresse	Rue	2 rue Jean de la Fontaine
	Code postal et ville	92 500 RUEIL MALMAISON, France
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	STARCK
	Prénoms	Jérôme-Benoît
Adresse	Rue	35 rue des Chailles
	Code postal et ville	92 500 RUEIL MALMAISON, France
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE		
Nom :	Caroline Sultanem	
Qualité :	Ingénieur Brevets	
Signature :		

/INPI, section dépôt/

118

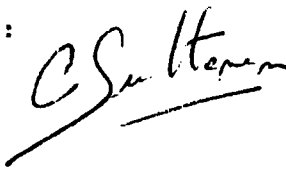
**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Veuillez remplir ce formulaire à l'encre noire

Vos références pour ce dossier (facultatif)		61904-D
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		13/57259
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
"NOUVEAUX DERIVES PHOSPHATES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT"		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, France		
2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Grande-Bretagne		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	HENLIN
	Prénoms	Jean-Michel
Adresse	Rue	50 rue des Carrières
	Code postal et ville	91215 01 SURESNES, France
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	GUILLOUZIC
	Prénoms	Anne-Françoise
Adresse	Rue	52 rue Henri Barbusse
	Code postal et ville	91200 01 NANTERRE, France
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	DE NANTEUIL
	Prénoms	Guillaume
Adresse	Rue	12 rue du Chemin Vert
	Code postal et ville	91215 01 SURESNES, France
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE		
Nom : Caroline Sultanem		Signature : 
Qualité : Ingénieur Brevets		

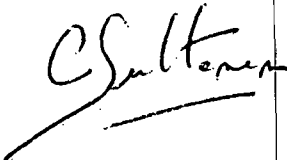
**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Veillez remplir ce formulaire à l'encre noire

Vos références pour ce dossier (facultatif)		61904-D
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		13/57259
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
"NOUVEAUX DERIVES PHOSPHATES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT"		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, France		
2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Grande-Bretagne		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	GENESTE
	Prénoms	Olivier
Adresse	Rue	17 rue Crevel Duval
	Code postal et ville	91250 RUEIL MALMAISON, France
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	DAVIDSON
	Prénoms	James Edward Paul
Adresse	Rue	2 Granta Terrace Great Shelford
	Code postal et ville	CB22 5DJ CAMBRIDGE, Grande-Bretagne
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	MURRAY
	Prénoms	James Brooke
Adresse	Rue	21 Parsonage Way
	Code postal et ville	CB21 4YL LINTON, Grande-Bretagne
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il-y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE		
Nom :	Caroline Sultanem	
Qualité :	Ingénieur Brevets	
Signature :		

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

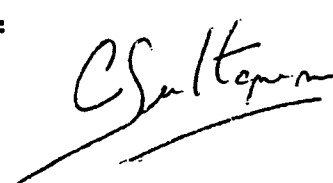
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Veuillez remplir ce formulaire à l'encre noire

DB 113 - 01/2014

Vos références pour ce dossier (facultatif)		61904-D
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		13/57259
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
"NOUVEAUX DERIVES PHOSPHATES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT"		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
1) LES LABORATOIRES SERVIER, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, France		
2) VERNALIS Ltd, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Berkshire, RG41 5RD WINNERSH, Grande-Bretagne		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	CHEN
	Prénoms	I-Jen
Adresse	Rue	51 Natal Road
	Code postal et ville	CB1 3NY CAMBRIDGE, Grande-Bretagne
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE		
Nom : Caroline Sultanem		Signature : 
Qualité : Ingénieur Brevets		

La présente invention concerne de nouveaux dérivés phosphates, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont nouveaux et présentent des caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques très intéressantes pour leur utilisation dans le
5 domaine de l'apoptose et de la cancérologie.

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est un processus physiologique crucial pour le développement embryonnaire et le maintien de l'homéostasie tissulaire.

La mort cellulaire de type apoptotique fait intervenir des changements morphologiques, tels que la condensation du noyau, la fragmentation de l'ADN, ainsi que des phénomènes
10 biochimiques, tels que l'activation des caspases qui vont dégrader des composants structuraux clés de la cellule pour induire son désassemblage et sa mort. La régulation du processus d'apoptose est complexe et implique l'activation ou la répression de plusieurs voies de signalisation intracellulaire (Cory S. *et al.*, Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).

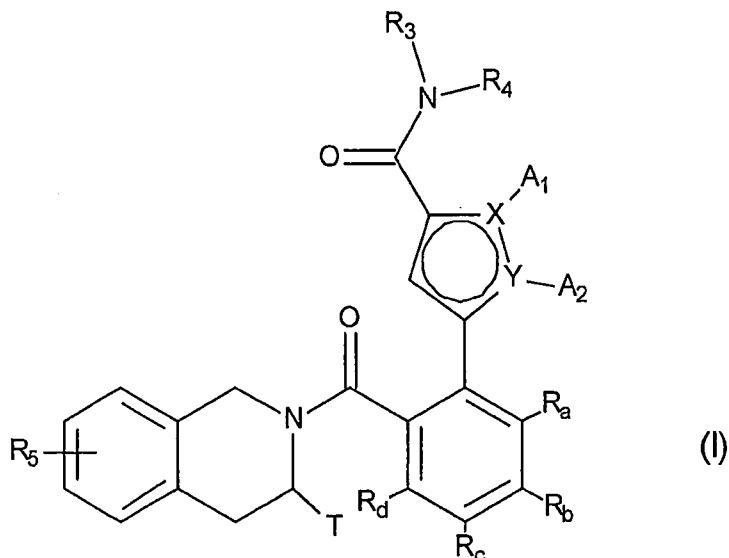
Des dérégulations de l'apoptose sont impliquées dans certaines pathologies. Une apoptose
15 accrue est liée aux maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et l'ischémie. Inversement, des déficiences dans l'exécution de l'apoptose jouent un rôle important dans le développement des cancers et leur chimiorésistance, des maladies auto-immunes, des maladies inflammatoires et des
20 infections virales. Ainsi, l'échappement à l'apoptose fait partie des signatures phénotypiques du cancer (Hanahan D. *et al.*, Cell 2000, 100, 57-70).

Les protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2 sont associées à de nombreuses pathologies. L'implication des protéines de la famille Bcl-2 est décrite dans de nombreux types de cancer, tel que le cancer colorectal, le cancer du sein, le cancer du poumon à
25 petites cellules, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la vessie, le cancer de l'ovaire, le cancer de la prostate, la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome folliculaire, le myélome, le cancer de la prostate... La surexpression des protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2 est impliquée dans la tumorigenèse, dans la résistance à la chimiothérapie et dans le pronostic clinique des patients atteints de cancer. Il existe donc

un besoin thérapeutique de composés inhibant l'activité anti-apoptotique des protéines de la famille Bcl-2.

Les composés de la présente invention outre leur nouveauté, présentent des propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques permettant de les utiliser dans les pathologies impliquant un défaut d'apoptose, comme par exemple dans le traitement du cancer, des maladies auto-immunes et du système immunitaire.

La présente invention concerne plus particulièrement un composé phosphate de formule (I) :



dans laquelle :

- 10 ♦ X et Y représentent un atome de carbone ou un atome d'azote, étant entendu qu'ils ne peuvent représenter simultanément deux atomes de carbone ou deux atomes d'azote,
- 15 ♦ A₁ et A₂ forment ensemble avec les atomes qui les portent un hétérocycle Het éventuellement substitué, aromatique ou non, constitué de 5, 6 ou 7 chaînons, et pouvant contenir, en plus de l'azote représenté par X ou par Y, un à 3 hétéroatomes choisis indépendamment parmi oxygène, soufre et azote, étant entendu que l'azote en question peut être substitué par un groupement représentant un atome

d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou un groupement $C(O)-O-Alk$ dans lequel Alk est un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou bien, A_1 et A_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou un cycloalkyle,

♦ T représente un atome d'hydrogène, un alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un à trois atomes d'halogène, un groupement alkyl(C_1-C_4)- NR_1R_2 , ou un groupement alkyl(C_1-C_4)- OR_6 ,

♦ R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

ou bien R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle,

♦ R_3 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkyl(C_3-C_{10})alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle,

♦ R_4 représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, étant entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone des groupements précédents peut(vent) être deutéré(s),

♦ R_5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, étant entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone des groupements précédents peut(vent) être deutéré(s),

♦ R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

♦ R_a , R_b , R_c et R_d représentent indépendamment les uns des autres R_7 , un atome d'halogène, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupe hydroxy, un groupement polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupe trifluorométhoxy, $-NR_7R_7'$, nitro, $R_7-CO-alkyl(C_0-C_6)-$, $R_7-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-$, $NR_7R_7'-CO-alkyl(C_0-C_6)-$, $R_7-SO_2-NH-alkyl(C_0-C_6)-$, $R_7-NH-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-$, $R_7-O-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-$, un groupement hétérocycloalkyle, ou bien les substituants de l'un des couples (R_a, R_b), (R_b, R_c) ou (R_c, R_d) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle constitué de 5 à 7 chaînons, pouvant contenir de un à 2 hétéroatomes choisis parmi oxygène et soufre, étant aussi

entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone du cycle précédemment défini peut(vent) être deutéré(s) ou substitués par un à 3 groupements choisis parmi halogène ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

- ♦ R_7 et R'_7 représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié ou un aryle,

le composé de formule (I) étant tel qu'au moins un des atomes de carbone qui le constituent est substitué par l'un des groupes phosphates suivants : $-OPO(OM)(OM')$, $-OPO(OM)(O^+M_1)$, $-OPO(O^+M_1)(O^+M_2)$, $-OPO(O^-)(O^-)M_3^{2+}$, $-OPO(OM)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, ou $-OPO(O^+M_1)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, dans lesquels M et M' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un cycloalkyle ou un hétérocycloalkyle, tous deux constitués de 5 à 6 chaînons, tandis que M_1^+ et M_2^+ représentent indépendamment l'un de l'autre un cation monovalent pharmaceutiquement acceptable, M_3^{2+} représente un cation divalent pharmaceutiquement acceptable et n est un nombre entier compris entre 1 et 5,

étant entendu que :

- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphtyle, biphényle ou indényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement mono ou bi-cyclique constitué de 5 à 10 chaînons, possédant au moins une partie aromatique, et contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote,
- par "cycloalkyle", on entend tout groupement carbocyclique non aromatique, mono ou bi-cyclique, contenant 3 à 10 chaînons,
- par "hétérocycloalkyle", on entend tout groupement non aromatique mono ou bi-cyclique, fusionné ou spiro, contenant 3 à 10 chaînons et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre, SO, SO_2 ou azote,

les groupements aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle ainsi définis et les groupements alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, pouvant être substitués par 1 à 3

groupements choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, spiro (C_3-C_6), alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, (C_1-C_6)alkyl-S-, hydroxy, oxo (ou N-oxyde le cas échéant), nitro, cyano, $-COOR'$, $NR'R''$, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trifluorométhoxy, (C_1-C_6)alkylsulfonyl, halogène, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle, aryloxy, arylsulfide, cycloalkyle, hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, étant entendu que R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué,

le groupement Het défini dans la formule (I) pouvant être substitué par un à trois groupements choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, $NR_1'R_1''$, ou halogène, étant entendu que R_1' et R_1'' ont les mêmes définitions que les groupes R' et R'' mentionnés précédemment,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

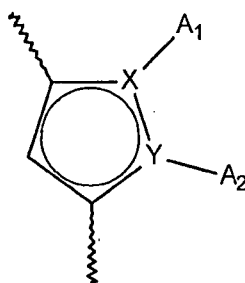
Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

Parmi les composés préférés de l'invention, on trouve les composés de formule (I) pour lesquels R_4 représente un phényle substitué en position *para* par un groupement de formule $-OPO(OM)(OM')$, $-OPO(OM)(O^+M_1)$, $-OPO(O^+M_1)(O^+M_2)$, $-OPO(O^-)(O^-)M_3^{2+}$, $-OPO(OM)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, ou $-OPO(O^+M_1)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, dans lesquels M et M' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un cycloalkyle ou un hétérocycloalkyle,

tous deux constitués de 5 à 6 chaînons, tandis que M_1^+ et M_2^+ représentent indépendamment l'un de l'autre un cation monovalent pharmaceutiquement acceptable, M_3^{2+} représente un cation divalent pharmaceutiquement acceptable et n est un nombre entier compris entre 1 et 5, étant entendu que le groupement phényle peut être optionnellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_4 représente un phényle substitué en position *para* par un groupement de formule $-OPO(O^+M_1)(O^+M_2)$, et plus particulièrement encore par un groupement de formule $-OPO(O^+Na)(O^+Na)$, sont préférés.

De manière avantageuse, X représente un atome de carbone et Y représente un atome d'azote. Plus avantageusement encore, le groupe :



représente une 5,6,7,8-tétrahydroindolizine, une indolizine ou un pyrrole diméthylé.

De manière préférentielle, T représente un groupement méthyle, (morpholin-4-yl)méthyle ou 3-(morpholin-4-yl)propyle.

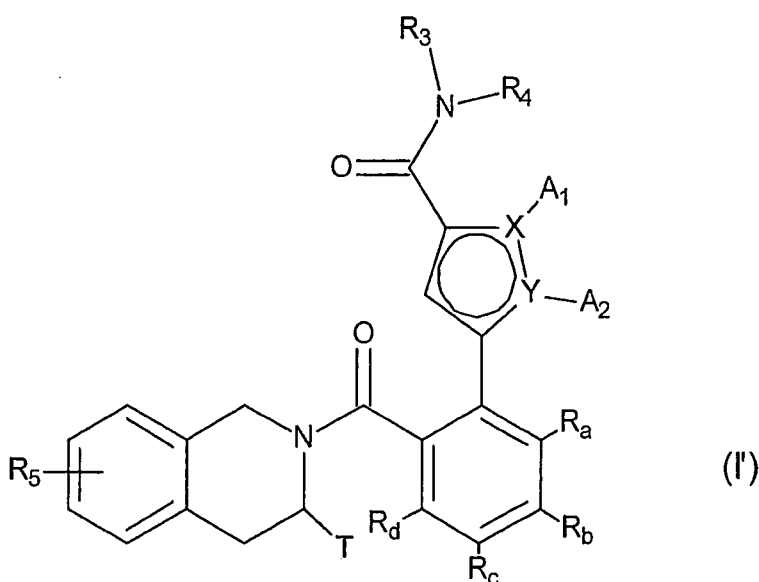
Dans les composés préférés de l'invention, R_a et R_d représentent chacun un atome d'hydrogène et (R_b, R_c) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupe 1,3-dioxolane, ou bien R_a , R_c et R_d représentent chacun un atome d'hydrogène et R_b représente un hydrogène ou un halogène.

Par ailleurs, R_3 représente avantageusement un groupement choisi parmi phényle, 1-méthyl-1*H*-indole, 1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine, pyridine, 1-méthyl-1*H*-pyrazole.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer le 4-[[3-(6-[[3*S*]-3-(morpholin-

4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl}(phényl) amino]phényl phosphate de disodium.

phosphate a été métabolisée en une fonction hydroxy. Les composés de formule (I) se comportent donc comme des prodrogues des composés de formule (I') de formule suivante :



dans laquelle :

- ne peuvent représenter simultanément deux atomes de carbone ou deux atomes d'azote,
- ♦ A₁ et A₂ forment ensemble avec les atomes qui les portent un hétérocycle Het éventuellement substitué, aromatique ou non, constitué de 5, 6 ou 7 chaînons, et pouvant contenir, en plus de l'azote représenté par X ou par Y, un à 3 hétéroatomes choisis indépendamment parmi oxygène, soufre et azote, étant entendu que l'azote en question peut être substitué par un groupement représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement -C(O)-O-Alk dans lequel Alk est un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

ou bien, A_1 et A_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou un cycloalkyle,

- 5 ♦ T représente un atome d'hydrogène, un alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un à trois atomes d'halogène, un groupement alkyl(C_1-C_4)- NR_1R_2 , ou un groupement alkyl(C_1-C_4)- OR_6 ,
- 10 ♦ R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou bien R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle,
- 15 ♦ R_3 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkyl(C_3-C_{10})alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle, étant entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone des groupements précédents peut(vent) être deutéré(s),
- 20 ♦ R_4 représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, étant entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone des groupements précédents peut(vent) être deutéré(s),
- 25 ♦ R_5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- 30 ♦ R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- ♦ R_a , R_b , R_c et R_d représentent indépendamment les uns des autres R_7 , un atome d'halogène, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupe hydroxy, un groupement polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupe trifluorométhoxy, $-NR_7R_7'$, nitro, $R_7-CO-alkyl(C_0-C_6)-$, $R_7-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-$, $NR_7R_7'-CO-alkyl(C_0-C_6)-$, $R_7-SO_2-NH-alkyl(C_0-C_6)-$, $R_7-NH-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-$, $R_7-O-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-$, un groupement hétérocycloalkyle, ou bien les substituants de l'un des couples (R_a, R_b) , (R_b, R_c) ou (R_c, R_d) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle constitué de 5 à 7 chaînons, pouvant contenir de un à 2 hétéroatomes choisis parmi oxygène et soufre, étant aussi entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone du cycle précédemment défini peut(vent) être deutéré(s) ou substitués par un à 3 groupements choisis parmi

halogène ou alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- ♦ R₇ et R'₇ représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, un alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, un aryle ou un hétéroaryle,

5 étant entendu que :

- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphthyle, biphényle ou indényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement mono ou bi-cyclique constitué de 5 à 10 chaînons, possédant au moins une partie aromatique, et contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote,
- 10 - par "cycloalkyle", on entend tout groupement carbocyclique non aromatique, mono ou bi-cyclique, contenant 3 à 10 chaînons,
- par "hétérocycloalkyle", on entend tout groupement non aromatique mono ou bi-cyclique, fusionné ou spiro, contenant 3 à 10 chaînons et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre, SO, SO₂ ou azote,

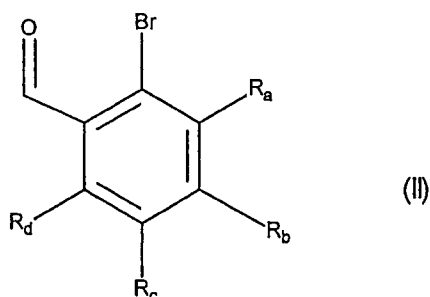
15 les groupements aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle ainsi définis et les groupements alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, spiro (C₃-C₆), alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, (C₁-C₆)alkyl-S-, hydroxy, oxo (ou N-oxyde le cas échéant), nitro, cyano, -COOR', NR'R'', polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire
20 ou ramifié, trifluorométhoxy, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, halogène, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle, aryloxy, arylsulfide, cycloalkyle, hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, étant entendu que R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué,

25 le groupement Het défini dans la formule (I') pouvant être substitué par un à trois groupements choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, NR₁'R₁'', ou halogène, étant entendu que R₁' et R₁'' ont les mêmes définitions que les groupes R' et R'' mentionnés précédemment,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

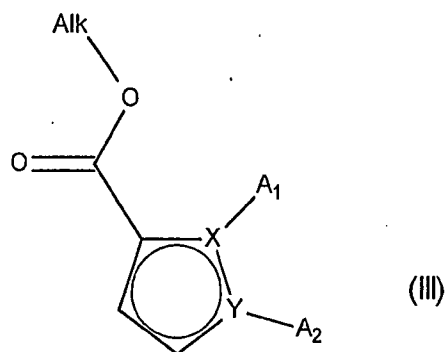
Les composés de formule (I') possèdent des propriétés pro-apoptotiques et présentent de ce fait un intérêt thérapeutique majeur dans le traitement des cancers, des maladies auto-immunes et du système immunitaire. Dans la présente invention, il a été montré qu'en administrant les composés phosphates de formule (I), l'exposition *in vivo* des composés de formule (I') était optimisée. En effet, la solubilité des composés de formule (I) est bien supérieure à celle des composés de formule (I'). Par conséquent, l'utilisation des composés de formule (I) pour la fabrication de compositions pharmaceutiques, est particulièrement avantageuse sur le plan galénique.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



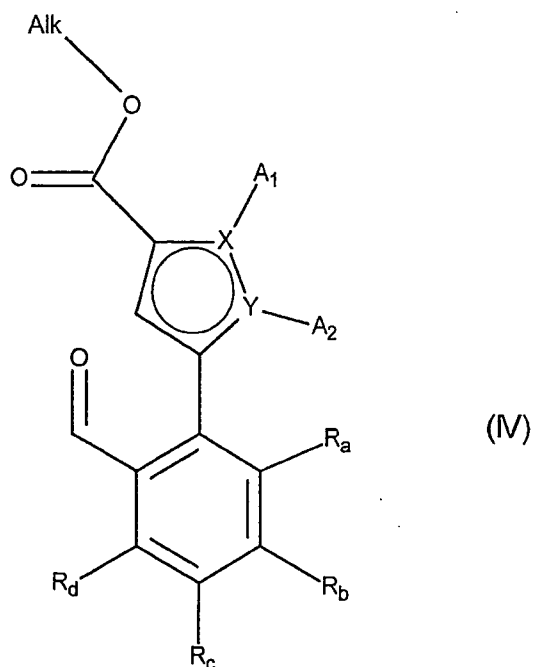
dans laquelle R_a , R_b , R_c et R_d sont tels que définis dans la formule (I'),

composé de formule (II) qui est soumis à une réaction de Heck, en milieu aqueux ou organique, en présence d'un catalyseur au palladium, d'une base, d'une phosphine et du composé de formule (III) :



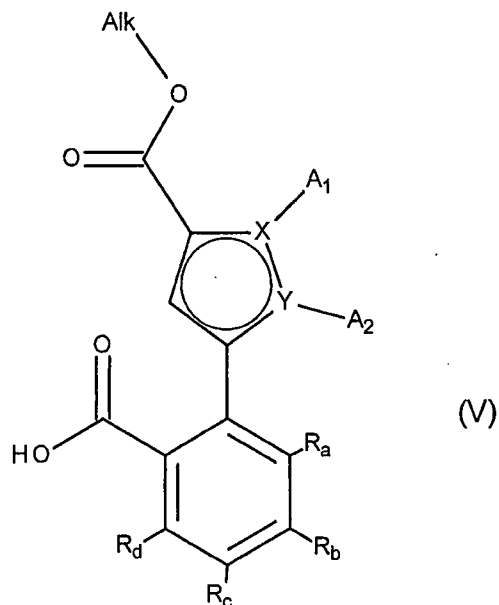
dans laquelle les groupements A_1 , A_2 , X et Y sont tels que définis dans la formule (I') et Alk représente un alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

pour obtenir le composé de formule (IV) :



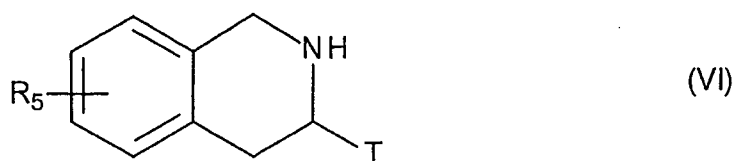
dans laquelle A_1 , A_2 , X, Y, R_a , R_b , R_c et R_d sont tels que définis dans la formule (I') et Alk est tel que défini précédemment,

composé de formule (IV) dont la fonction aldéhyde est oxydée en acide carboxylique pour former le composé de formule (V) :



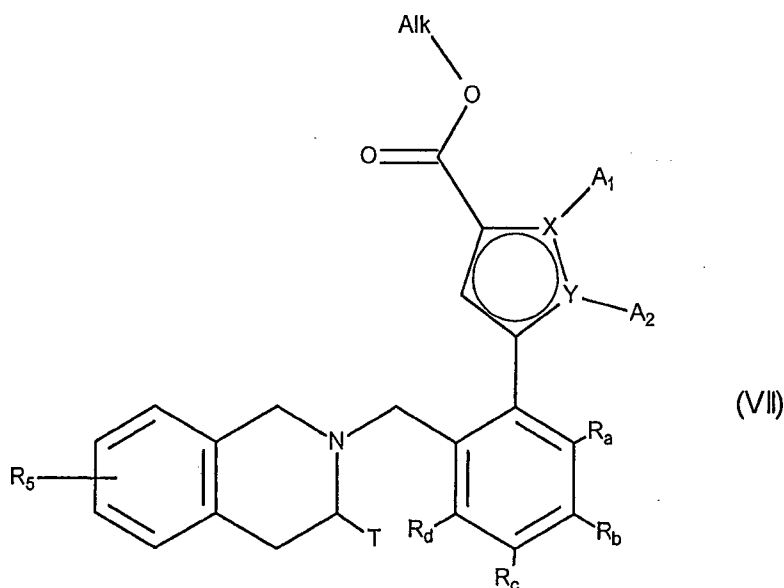
dans laquelle A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c et R_d sont tels que définis dans la formule (I') et Alk est tel que défini précédemment,

composé de formule (V) qui subit ensuite un couplage peptidique avec un composé de
5 formule (VI) :



dans laquelle T et R_5 sont tels que définis dans la formule (I'),

pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c , R_d , T et R_5 sont tels que définis dans la formule (I') et Alk est tel que défini précédemment,

composé de formule (VII) dont la fonction ester est hydrolysée pour conduire à l'acide
 5 carboxylique ou au carboxylate correspondant, lequel peut être converti en un dérivé
 d'acide tel que le chlorure d'acyle ou l'anhydride correspondant, avant d'être couplé avec
 une amine NHR_3R_4 , dans laquelle R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule
 (I'), avant d'être soumis à l'action d'un dérivé pyrophosphate ou phosphonate dans des
 conditions basiques, le composé ainsi obtenu pouvant être optionnellement hydrolysé ou
 10 hydrogénolysé, pour conduire au composé de formule (I),

composé de formule (I) qui peut être purifié selon une technique classique de séparation,
 que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base
 pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une
 technique classique de séparation,

15 étant entendu qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit,
 certains groupements (hydroxy, amino...) des réactifs ou intermédiaires de synthèse
 peuvent être protégés puis déprotégés pour les besoins de la synthèse.

Les composés de formules (II), (III), (VI), ainsi que l'amine NHR_3R_4 , sont soit
 commerciaux, soit accessibles à l'homme du métier par des réactions chimiques classiques

et décrites dans la littérature.

Plus précisément, les composés phosphate de formule (I) selon l'invention seront utiles dans le traitement des cancers chimio ou radorésistants, ainsi que dans les hémopathies malignes et le cancer du poumon à petites cellules.

5 Parmi les traitements des cancers envisagés on peut citer, sans s'y limiter, le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes non hodgkiniens, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites
10 cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules. Parmi les lymphomes non hodgkiniens, on peut citer plus préférentiellement les lymphomes folliculaires, les lymphomes des cellules du manteau, les lymphomes diffus à grandes cellules B, les petits lymphomes lymphocytiques et les lymphomes à cellules B de la zone marginale.

15 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per
20 ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la
25 nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,01 mg et 1 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Par ailleurs, la présente invention concerne également l'association d'un composé de

formule (I) avec un agent anticancéreux choisi parmi les agents génotoxiques, les poisons mitotiques, les anti-métabolites, les inhibiteurs du protéasome, les inhibiteurs de kinase, ou les anticorps, ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant ce type d'association et leur utilisation pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement du cancer.

- 5 Les composés de l'invention peuvent également être utilisés en association avec une radiothérapie dans le traitement du cancer.

Les Préparations et Exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

10 **Préparation 1 : Acide 6-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyll]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique**

Stade A : Acide 1-formyl-2-pipéridine carboxylique

A une solution de 40 g d'un mélange racémique d'acide 2-pipéridine carboxylique (0,310 mmol) dans 300 mL d'acide formique placée à 0°C, on ajoute goutte à goutte 200 mL (2,15 mmol) d'anhydride acétique. L'ensemble est ensuite agité à température ambiante
15 durant une nuit. Puis, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C, hydrolysé par l'addition de 250 mL d'eau, et agité pendant une demi-heure à 0°C avant d'être concentré à sec. L'huile ainsi obtenue est reprise dans 200 mL de méthanol puis concentrée à sec. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile avec un rendement de 98%. Il est utilisé directement, sans autre purification, pour l'étape suivante.

20 **RMN ¹H :** δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 300°K) : 13.0 (m, 1H OH) ; 8.0-8.05 (2s, 1H aldéhyde) ; 4.9-4.5 (2d, 1H α de N et COOH) ; 4.1-2.6 (m, 2H en α du N) ; 2.2-1.2 (m, 6H pipéridine)

IR : ν : -OH : 2000-3000 cm⁻¹ acide ; ν : >C=O 1703 cm⁻¹ bande large

Stade B : 5,6,7,8-Tétrahydro-1-indolizine carboxylate de méthyle

25 A une solution de 10 g d'acide carboxylique obtenu au Stade A (63,6 mmol) dans 65 mL de dichloroéthane sont ajoutés successivement 13,4 g de chlorure de tosyle (70,4 mmol),

11,5 mL de 2-chloroacrylate de méthyle (113,5 mmol), puis, au goutte à goutte, 17,8 mL de *N,N,N*-triéthylamine (127,2 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 1h30. On se place ensuite à température ambiante, puis on ajoute 5 mL de 2-chloroacrylate de méthyle (48,9 mmol) et, au goutte à goutte, 9 mL de *N,N,N*-triéthylamine (64 mmol). L'ensemble est chauffé au reflux pendant une nuit.

Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec du chlorure de méthylène, lavé successivement avec une solution HCl 1N, une solution saturée de NaHCO₃, puis une solution saturée de NaCl jusqu'à obtenir un pH neutre. La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée, concentrée à sec, et purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient heptane/AcOEt). On obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

RMN ¹H : δ (400 MHz ; CDCl₃ ; 300°K) : 6.55-6.40 (d, 2H, tétrahydroindolizine) ; 3.91 (t, 3H méthyl ester) ; 3.78 (s, 3H tétrahydroindolizine) ; 3.08 (t, 2H, tétrahydroindolizine) ; 1.95-1.85 (m, 4H, tétrahydroindolizine)

IR : ν :>C=O 1692 cm⁻¹ ester

Stade C : 3-(6-Formyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxylate de méthyle

A une solution de 6,4 g de l'ester obtenu au Stade B (35,7 mmol) dans 12 mL de *N,N*-diméthylacétamide, on ajoute successivement 12,3g de 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde (53,6 mmol), 7 g d'acétate de potassium (71,4 mmol), puis l'ensemble est agité sous argon pendant 20 minutes. On ajoute alors 1,3 g de catalyseur au palladium PdCl₂(PPh₃)₂ (1,8 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 130°C pendant une heure avant d'y ajouter 139 µL d'H₂O. Le chauffage est maintenu à cette même température pendant la nuit. On laisse le milieu revenir à température ambiante, puis on le dilue avec de l'AcOEt. On ajoute du noir animal (2 g par g de produit) et l'ensemble est agité à température ambiante pendant 1 heure, puis filtré. La phase organique est alors lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec. Le produit brut ainsi obtenu est purifié sur gel de silice (gradient heptane/ ACOEt). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN¹H : δ : (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 353°K) : 9.65 (s, 1H, H aldéhyde) ; 7.3-7.15 (2s, 2H, H aromatiques) ; 6.45 (s, 1H tétrahydroindolizine) ; 6.20 (s, 2H méthylènedioxy) ; 3.70 (s, 3H méthyl ester) ; 3.5-4.0 (m, 2H tétrahydroindolizine) ; 3.05 (m, 2H tétrahydroindolizine) ; 1.85 (m, 4H tétrahydroindolizine)

5 IR : ν : >C=O 1695 cm⁻¹ ester ; ν : >C=O 1674 cm⁻¹

Stade D : Acide 6-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indoliziny]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

On prépare une solution contenant 3,37 g du composé obtenu au Stade C (10,3 mmol) dans 9,3 mL d'acétone et 8,8 mL (80,24 mmol) de 2-méthyl-2-butène, laquelle est placée à 0°C.

10 On ajoute, goutte à goutte, 9,3 mL d'une solution aqueuse contenant un mélange de 3,3 g de NaClO₂ (36,05 mmol) et de 3,6 g de Na₂PO₄ (25,75 mmol). L'ensemble est ensuite agité à température ambiante durant 7 heures. Puis, le milieu réactionnel est concentré pour éliminer l'acétone. Le solide alors obtenu est filtré, lavé à l'eau puis séché sous vide à 40°C pendant une nuit. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide, qui est
15 utilisé pour la suite sans autre purification.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 300°K) : 12.10 (m, 1H, H acide carboxylique) ; 7.40-6.88 (2s, 2H, H aromatiques) ; 6.20 (s, 1H, H tétrahydroindolizine) ; 6.18 (s, 2H, H méthylènedioxy) ; 3.70 (s, 3H, méthyl ester) ; 3.55 (t, 2H tétrahydroindolizine) ; 3.00 (t, 2H tétrahydroindolizine) ; 1.80 (m, 4H, H tétrahydroindolizine)

20 IR : ν : -OH : 3000-2000 cm⁻¹ acide ; ν : >C=O 1686-1676 cm⁻¹ ester+acide ; ν : >C=C< 1608 cm⁻¹

Préparation 2 : Acide 4-chloro-2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indoliziny]benzoïque

25 On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde.

Préparation 3 : Acide 6-[1-(méthoxycarbonyl)-3-indoliziny]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

Stade A : Bromure de 1-(carboxyméthyl)-1,2-dihydropyridinium

A une solution de 16,2 mL de pyridine (200 mmol) dans 120 mL d'acétate d'éthyle, on ajoute par portions 27,8 g (200 mmoles) d'acide bromoacétique. L'ensemble est ensuite agité à température ambiante pendant une nuit. Le précipité ainsi obtenu est filtré, puis lavé avec de l'actétate d'éthyle froid. Après séchage, on obtient le produit du titre sous la forme d'une poudre qui est utilisée directement pour l'étape suivante.

RMN ¹H: δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 300°K) : 9.15 (d, 2H, H aromatiques pyridine) ; 8.7 (t, 1H, H aromatique) ; 8.25 (t, 2H, H aromatique) ; 5.65 (s, 2H, H CH₂COOH)

IR : ν : C=O : 1732 cm⁻¹ ; -OH acide : 2800 cm⁻¹

Stade B : 1-Indolizinecarboxylate de méthyle

A une suspension de 6,55 g du sel de pyridinium obtenu au Stade A (30 mmol) dans 240 mL de toluène, on ajoute successivement 16,7 mL d'acrylate de méthyle (150 mmol), 4,2 mL de triéthylamine (30 mmol), puis par portions 20,9g de MnO₂ (240 mmol). L'ensemble est ensuite chauffé à 90°C durant 3 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré sur un gâteau de célite et concentré à sec. Le produit du titre est alors isolé par purification sur gel de silice (gradient heptane / AcOEt : 0-10%) sous la forme d'une huile qui cristallise à froid.

RMN ¹H: δ (300 MHz ; dmso-d₆ ; 300°K) : 8.5 (d, 1H, H indolizine) ; 8.05 (d, 1H, H indolizine) ; 7.6 (s, 1H, H indolizine) ; 7.15 (m, 2H, H indolizine) ; 6.85 (m, 1H, H indolizine) ; 4.25 (q, 2H, -C(O)CH₂CH₃) ; 1.35 (t, 3H, -C(O)CH₂CH₃)

IR : ν : C=O ester : 1675 cm⁻¹ ; C=C aromatiques : 1634 cm⁻¹

Stade C : Acide 6-[1-(méthoxycarbonyl)-3-indoliziny]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

On procède selon le protocole décrit aux Stades C et D de la Préparation 1.

Préparation 4 : Acide 4-chloro-2-[4-(éthoxycarbonyl)-1,5-diméthyl-1H-pyrrol-2-yl]benzoïque

Stade A : 1,2-Diméthyl-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

A une solution de 10 g de 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle (65,3 mmol) et 8,95 mL (130,6 mmol) d'iodure de méthyle dans 70 mL de diméthylformamide placée à 0°C, on ajoute en trois portions 2,61 g (65,3 mmol) d'hydure de sodium à 60% . L'ensemble est ensuite agité à 0°C pendant 1 heure. Puis, le milieu réactionnel est hydrolysé par l'addition de 420 mL d'eau glacée. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle, lavé successivement avec une solution HCl 0,1 M, une solution saturée de LiCl, puis une solution saturée de NaCl. La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée, concentrée à sec, et purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient éther de pétrole/ AcOEt).

RMN ¹H : δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 300K) : 6.65 (d, 1H pyrrole) ; 6.3 (1d, 1H pyrrole) ; 4.1 (1q, 2H, OCH₂CH₃) ; 3.5 (s, 3H N-pyrrole) ; 2.4 (s, 3H pyrrole) ; 1.5 (1t, 3H OCH₂CH₃)
IR : ν : >C=O: 1688 cm⁻¹ ; ν : C-O-C: 1172 cm⁻¹

Stade B : 5-(5-Chloro-2-formylphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle

A une solution de 10,5 g du composé obtenu au Stade A (62,8 mmol) dans 65 mL de *N,N*-diméthylacétamide, on ajoute successivement 15,2 g de 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde (69 mmol), 12,3 g d'acétate de potassium (125,6 mmol), puis l'ensemble est agité sous argon pendant 20 minutes. On ajoute alors 2,2 g de catalyseur au palladium PdCl₂(PPh₃)₂ (3,14 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 130°C pendant la nuit. On laisse le milieu revenir à température ambiante, puis on le dilue avec du dichlorométhane. On ajoute du noir animal (2 g par g de produit) et l'ensemble est agité à température ambiante pendant 1 heure, puis filtré. La phase organique est alors lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient éther de pétrole/ AcOEt). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide.

RMN ¹H : δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 300K) : 9.8 (s, 1H, formyle) ; 7,91-7,69-7,61 (d, 3H aromatiques) ; 6,5 (s, 1H pyrrole) ; 4,2 (q, 2H, OCH₂CH₃) ; 3,4 (s, 3H, CH₃-N-pyrrole) ; 2,55 (s, 3H pyrrole) ; 1,28 (t, 3H, OCH₂CH₃)

Stade C : Acide 4-chloro-2-[4-(éthoxycarbonyl)-1,5-diméthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]benzoïque

On prépare une solution contenant 12,85 g du composé obtenu au Stade B (42 mmol) et 35,7 mL (336 mmol) de 2-méthyl-2-butène dans un mélange constitué de 20 mL d'acétone et 20 mL de tétrahydrofurane. On ajoute, goutte à goutte, 200 mL d'une solution aqueuse contenant un mélange de 13,3 g de NaClO₂ (147 mmol) et de 14,5 g de NaHPO₄ (105 mmol). L'ensemble est ensuite agité énergiquement à température ambiante durant 7 heures. Puis, le milieu réactionnel est concentré pour éliminer l'acétone. On ajoute de l'acétate d'éthyle et on lave à l'eau la phase organique, puis on concentre à sec. Le résidu est ensuite repris dans un minimum d'éther éthylique. Le solide alors obtenu est filtré, lavé à l'éther puis séché sous vide à 40°C pendant une nuit. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide, qui est utilisé pour la suite sans autre purification.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 300K) : 13 (m, 1H COOH), ; 7.85-7.6-7.41(d,dd,df, 3H, H aromatiques) ; 6.3 (s, 1H, H pyrrole) ; 4.15 (q, 2H, OCH₂CH₃) ; 3.25 (s, 3H, CH₃-N-pyrrole) ; 2.5 (s, 3H, CH₃-pyrrole) ; 1.25 (t, 3H, OCH₂CH₃)

IR : ν : -OH : 3100-2500 cm⁻¹ acide ; ν : >C=O : 1681 cm⁻¹ ester + acide

Préparation 5 : Acide 6-[4-(éthoxycarbonyl)-1,5-diméthyl-1H-pyrrol-2-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique

On procède selon le procédé de la Préparation 4 en remplaçant le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde utilisé au Stade B par le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde.

Préparation 6 : Acide 4-fluoro-3-méthoxy-2-[4-(éthoxycarbonyl)-1,5-diméthyl-1H-pyrrol-2-yl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 4 en remplaçant le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde utilisé au Stade B par le 2-bromo-4-fluoro-3-méthoxybenzaldéhyde.

Préparation 7 : Acide 4-fluoro-2-[4-(éthoxycarbonyl)-1,5-diméthyl-1H-pyrrol-2-yl]benzoïque

On procède selon le procédé de la Préparation 4 en remplaçant le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde utilisé au Stade B par le 2-bromo-4-fluorobenzaldéhyde.

Préparation 8 : Acide 7-[4-(méthoxycarbonyl)-1,5-diméthyl-1H-pyrrol-2-yl]-2,3-

dihydro-1,4-benzodioxine-6-carboxylique

On procède selon le procédé de la Préparation 4 en remplaçant au Stade A le 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle par le 2-méthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate de méthyle, ainsi que le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde utilisé au Stade B par le 7-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carbaldéhyde.

Préparation 1' : (3*S*)-3-(4-Morpholinylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

Stade A : (3*S*)-3-(4-Morpholinylcarbonyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoline carboxylate de benzyle

A une solution de 5 g d'acide (3*S*)-2-[(benzyloxy)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydro-3-isoquinolinecarboxylique (16 mmol) dans 160 mL de dichlorométhane sont ajoutés 1,5 mL de morpholine (17,6 mmol), puis 9 mL de *N,N,N*-triéthylamine (64 mmol), 3,3 g de 1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)-carbodiimide (EDC) (19,2 mmol), et 2,6 g d'hydroxybenzotriazole (HOBT) (19,2 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit, puis il est versé sur une solution de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et évaporée à sec. Le produit brut ainsi obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/ méthanol). Le produit est obtenu sous la forme d'une mousse.

RMN ¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 353°K) : 7.30 (m, 5H benzyl); 7.15 (m, 4H aromatiques); 5.2-5.0 (m, 3H, 2H benzyl, 1H dihydroisoquinoline); 4.75-4.5 (2d, 2H dihydroisoquinoline); 3.55-3.3 (m, 8H morpholine); 3.15-2.9 (2dd, 2H dihydroisoquinoline)

IR : ν : >C=O : 1694 ; 1650 cm⁻¹

Stade B : (3*S*)-3-(4-Morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoline carboxylate de benzyle

A une solution de 5,3 g du produit obtenu au Stade A (13,9 mmol) dans 278 mL de tétrahydrofurane sont ajoutés 14 mL de BH₃Me₂S (27,8 mmol) à température ambiante. Le tout est chauffé pendant 4 heures à 80°C. On laisse revenir à température ambiante, puis on

ajoute 7 mL (14 mmol) de $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$. Le milieu réactionnel est de nouveau chauffé à 80°C pendant 2 heures. On évapore ensuite le tétrahydrofurane, puis on ajoute lentement du méthanol, puis 5,6 mL d'acide chlorhydrique 5N (27,8 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit, puis à 80°C pendant 1h. On ajoute ensuite une solution de NaHCO_3 saturée sur le milieu réactionnel placé à 0°C jusqu'à atteindre un pH=8, puis on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et évaporée à sec. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dmsO-d_6 ; 353°K) : 7.43-7.30 (massif, 5H benzyl) ; 7.19 (m, 4H aromatiques) ; 5.16 (m, 2H, 2H benzyl) ; 4.79-4.29 (d, 2H dihydroisoquinoline) ; 4.58 (m, 1H dihydroisoquinoline) ; 3.50 (m, 4H morpholine) ; 3.02-2.80 (dd, 2H dihydroisoquinoline) ; 2.42-2.28 (massif, 5H, 4H morpholine, 1H morpholine) ; 2.15 (dd, 1H morpholine)

IR : ν : $>\text{CH}$: 2810 cm^{-1} ; ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1694 cm^{-1} ; ν : $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: 1114 cm^{-1} ; ν : $>\text{CH}-\text{Ar}$: 751 ; 697 cm^{-1}

Stade C : (3S)-3-(4-Morpholinylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

A une solution de 4,9 g du composé du Stade B (13,4 mmol) dans 67 mL d'éthanol est ajouté 0,980 g de dihydroxyde de palladium (20% massique) à température ambiante. Le milieu réactionnel est placé sous 1,2 bar de d'hydrogène à température ambiante pendant 4 heures. Il est ensuite passé sur une filtre Wathman, puis le palladium est rincé plusieurs fois avec de l'éthanol. Le filtrat est évaporé à sec. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dmsO-d_6 ; 300°K) : 7.12-7.0 (massif, 4H aromatiques) ; 3.92 (s, 2H tétrahydroisoquinoline) ; 3.60 (t, 4H morpholine) ; 2.98 (m, 1H tétrahydroisoquinoline) ; 2.68 (dd, 1H tétrahydroisoquinoline) ; 2.5-2.3 (massif, 8H, 1H tétrahydroisoquinoline, 6H morpholine, 1H NH)

IR : ν : $>\text{NH}$: 3322 cm^{-1} ; ν : $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: 1115 cm^{-1} ; ν : $>\text{CH}-\text{Ar}$: 742 cm^{-1}

Préparation 2' : Chlorhydrate de (3R)-3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

Stade A : {(3*S*)-2-[(4-Méthylphényl)sulfonyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-yl}méthyl 4-méthylbenzènesulfonate

A une solution de 30,2 g de [(3*S*)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-yl]méthanol (185 mmol) dans 750 mL de dichlorométhane sont ajoutés successivement 91,71 g de chlorure de tosylo (481 mmol), puis, au goutte à goutte, 122,3 mL de *N,N,N*-triéthylamine (740 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante durant 20 h. Il est ensuite dilué avec du dichlorométhane, lavé successivement avec une solution HCl 1M, une solution saturée de NaHCO₃, puis une solution saturée de NaCl jusqu'à neutralité. La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée, concentrée à sec. Le solide obtenu est alors solubilisé dans un volume minimum de dichlorométhane, puis est ajouté du cyclohexane jusqu'à formation d'un précipité. Ce précipité est alors filtré et lavé avec du cyclohexane. Après séchage, le produit du titre est obtenu sous forme de cristaux.

RMN ¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 300°K) : 7.75 (d, 2H , H aromatiques, *ortho* O-tosyle); 7.6 (d, 2H , H aromatiques, *ortho* *N*-tosyle); 7.5 (d, 2H , H aromatiques, *méta* O-tosyle); 7.3 (d, 2H , H aromatiques, *méta* *N*-tosyle); 7.15-6.9 (m, 4H, H aromatiques, tétrahydro isoquinoline); 4.4-4.15 (dd, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 4.25 (m, 1H, H aliphatique, tétrahydroisoquinoline); 4.0-3.8 (2dd, 2H, H aliphatiques, CH₂-O-tosyle) ; 2.7 (2dd, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 2.45 (s, 3H, O-SO₂-Ph- CH₃); 2.35 (s, 3H, *N*-SO₂-Ph- CH₃)

IR : ν : -SO₂ : 1339-1165 cm⁻¹

Stade B : (3*R*)-3-Méthyl-2-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

A une suspension de 8,15 g (214,8 mmol) de LiAlH₄ dans 800 mL de méthyl *tert*-butyl éther (MTBE), on ajoute 101,2 g du dérivé ditosylé obtenu au Stade A (214,8 mmol) en solution dans 200 mL de MTBE. L'ensemble est ensuite chauffé à 50°C pendant 2h. On laisse refroidir et on se place à 0°C, puis on ajoute, goutte à goutte, 12 mL d'une solution de NaOH 5N. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 45 minutes. Le solide ainsi obtenu est alors filtré, lavé avec du MTBE puis avec du dichlorométhane. Le filtrat est ensuite concentré à sec. On obtient alors le produit du titre sous la forme d'un solide

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmso- d_6 ; 300°K) : 7.70 (d, 2H , H aromatiques, *ortho* *N*-tosyle); 7.38 (d, 2H , H aromatiques, *mé*ta *N*-tosyle); 7.2-7.0 (m, 4H, H aromatiques, tétrahydroisoquinoline); 4.4 (m, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 4.3 (m, 1H, H aliphatique, tétrahydroisoquinoline); 2.85-2.51 (2dd, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 2.35 (s, 3H, *N*-SO₂-Ph- **CH**₃) ; 0.90 (d, 3H, , tétrahydroisoquinoline-**CH**₃)

IR : ν : -SO₂ : 1332-1154 cm⁻¹

Stade C : (3*R*)-3-Méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

A une solution de 31,15 g (103,15 mmol) du dérivé monotosylé obtenu au Stade B dans 500 mL de méthanol anhydre, on ajoute 3,92g (161 mmol) de tournure de magnésium par pelletés. L'ensemble est agité en présence d'ultra-sons pendant 96 h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré et le solide est lavé plusieurs fois avec du méthanol. Le filtrat est ensuite concentré à sec. Après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (dichlorométhane /EtOH /NH₄OH), on obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmso- d_6 ; 300°K) : 7.05 (m, 4H, H aromatiques, tétrahydroisoquinoline); 3.90 (m, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 2.85 (m, 1H, H aliphatique, tétrahydroisoquinoline); 2.68-2.4 (2dd, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 1.12 (d, 3H, tétrahydroisoquinoline-**CH**₃) ; 2.9-2.3 (m, large, 1H, **HN**(tétrahydroisoquinoline))

IR : ν : -NH : 3248 cm⁻¹

Stade D : Chlorhydrate de (3*R*)-3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

A une solution de 14,3 g (97.20 mmol) du composé obtenu au Stade C dans 20 mL d'éthanol anhydre, on ajoute ,goutte à goutte, 100 mL d'une solution d'éther chlorhydrique 1M. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 1h, puis filtré. Les cristaux ainsi obtenus sont lavés avec de l'éther éthylique. Après séchage, le produit du titre sous la forme de cristaux.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmso- d_6 ; 300°K) : 9.57 (m, large, 2H, **NH**₂⁺(tétrahydroisoquinoline).7.22 (m, 4H, H aromatiques, tétrahydroisoquinoline); 4.27 (s, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 3.52 (m, 1H, H aliphatique, tétrahydroisoquinoline);

3.03--2.85 (2dd, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 1.39 (d, 3H, tétrahydroisoquinoline-CH₃)

IR : ν : -NH₂⁺ : 3000-2300 cm⁻¹; ν : -CH aromatique : 766 cm⁻¹

Préparation 3' : (3R)-3-[3-(Morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

5 **Stade A : {(3S)-2-[(4-Méthylphényl)sulfonyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-yl}méthyl 4-méthylbenzènesulfonate**

Le procédé est identique à celui du Stade A de la Préparation 2'.

Stade B : 2-[(3R)-2-[(4-Méthylphényl)sulfonyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-yl}méthyl)-3-(morpholin-4-yl)-3-oxopropanoate de tert-butyle

10 A une suspension de 1 g de NaH (60%) (25,08 mmol) dans 30 mL de MTBE, on ajoute goutte à goutte une solution de 5 g de 3-morpholino-3-oxopropanoate de *tert*-butyle (21,81 mmol) dans 20 mL de MTBE anhydre. Cette suspension est agitée à température ambiante pendant 1h, puis on ajoute le composé obtenu au Stade A sous forme d'une poudre. L'ensemble est agité à 60°C pendant 30h. Une solution de 100 mL de chlorure
15 d'ammonium saturée est ajoutée. Cette solution est extraite au dichlorométhane. La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée à sec. Après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (dichlorométhane/MeOH), on obtient le produit attendu sous la forme d'une huile.

20 **Stade C : Acide 2-[(3R)-2-[(4-Méthylphényl)sulfonyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-yl}méthyl)-3-(morpholin-4-yl)-3-oxopropanoïque**

A une solution de 9,5 g (17,97 mmol) du composé obtenu au Stade B dans 40 mL de dioxane, on ajoute goutte à goutte 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 4M dans le dioxane. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 48h, puis la solution est concentrée à sec. Après séchage, on obtient le produit attendu sous la forme d'une huile.

25 **Stade D : 3-[(3R)-2-[(4-Méthylphényl)sulfonyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-yl]-1-(morpholin-4-yl)propan-1-one**

A une solution de 7,80 g (16,51 mmol) du composé obtenu au Stade C dans 100mL de DMSO, on ajoute 1,16 g (19,83 mmol) de chlorure de sodium solide, puis goutte à goutte 5 mL d'eau. L'ensemble est agité à 130°C pendant 1h, puis la solution est concentrée au $\frac{3}{4}$. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec du dichlorométhane, lavé successivement avec
5 une solution saturée de chlorure de lithium, puis une solution saturée de NaCl. La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée, concentrée à sec. Après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle), on obtient le produit attendu sous la forme d'une huile.

Stade E : (3R)-2-[(4-Méthylphényl)sulfonyl]-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline
10

A une solution de 6,0 g (14,0 mmol) du composé obtenu au Stade D dans 60mL de MTBE et 14 mL de dichlorométhane, on ajoute 1,06g (28 mmol) de LAH par portion sur 5 minutes. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 15 h. On ajoute goutte à goutte 1,5 mL d'eau et on agite pendant 15min. Ensuite, on ajoute goutte à goutte 1,5mL de
15 soude 5 M et on agite 15min. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec du MTBE et du dichlorométhane. Puis, la suspension est filtrée et le précipité est lavé avec du MTBE et du dichlorométhane. La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée, et concentrée à sec. Après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (dichlorométhane /EtOH /NH₄OH), on obtient le produit attendu sous la forme d'une huile.

Stade F : (3R)-3-[3-(Morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline
20

A une solution de 1,50 g (3,62 mmol) du dérivé obtenu au Stade E dans 20 mL de méthanol anhydre, on ajoute 2,0 g (82,3 mmol) de tournure de magnésium par pelletés. L'ensemble est agité en présence d'ultrasons pendant 96 h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré, le solide est lavé plusieurs fois avec du méthanol, et le filtrat est concentré à
25 sec. Après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (dichlorométhane /EtOH /NH₄OH), on obtient le produit attendu sous la forme d'une huile.

Préparation 1'' : 4-[[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy]-N-phénylaniline

A une solution de 12 g de 4-anilinophénol (64,7 mmol) dans 200 mL d'acétonitrile sont ajoutés à température ambiante 6,7 g d'imidazole (97,05 mmol) et 11,7 g de *tert*-butyl(chloro)diméthylsilane (77,64 mmol). L'ensemble est mis sous agitation à 70°C pendant 4 heures. Puis, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et extrait avec de l'éther. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et évaporée à sec. Le produit brut ainsi obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient éther de pétrole / dichlorométhane). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une poudre.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 300°K) : 7.84 (s, 1H NH) ; 7.17 (t, 2H aniline) ; 6.98 (d, 2H phénoxy) ; 6.94 (d, 2H aniline) ; 6.76 (d, 2H phénoxy) ; 6.72 (t, 1H aniline) ; 0.95 (s, 9H *tert*-butyl) ; 0.15 (s, 6H diméthyl)

IR : ν : >NH : 3403 cm⁻¹ ; >Ar : 1597 cm⁻¹

Préparation 2'' : *N*-(4-{{*tert*-Butyl(diméthyl)silyl}oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine

On procède selon le procédé de la Préparation 5'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole utilisé au Stade B par le 5-bromo-1-méthyl-1*H*-indole.

Préparation 3'' : *N*-(4-{{*tert*-Butyl(diméthyl)silyl}oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-amine

On procède selon le procédé de la Préparation 5'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole utilisé au Stade B par la 5-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (obtenue selon un protocole de la littérature : *Heterocycles*, 60(4), 865, 2003).

IR : ν : -NH- : 3278 cm⁻¹ ; ν : -C=C- aromatiques: 1605 cm⁻¹

Préparation 4'' : *N*-(4-{{*tert*-Butyl(diméthyl)silyl}oxy}phényl)pyridin-4-amine

On procède selon le procédé de la Préparation 5'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole utilisé au Stade B par la 4-bromopyridine.

IR : ν -NH- : 3200 et 2500 cm⁻¹ ; ν -Si-O-: 902 cm⁻¹ ; ν -Si-C-: 820 cm⁻¹

Préparation 5'': *N*-(4-{{*tert*-Butyl(diméthyl)silyl}oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-amine

Stade A : 4-{{*tert*-Butyl(diméthyl)silyl}oxy}aniline

Le composé du titre est obtenu à partir de la 4-aminophénol dans le THF en présence
5 d'imidazole et de chlorure de *tert*-butyl(diméthyl)silyl selon le protocole décrit dans la littérature (S. Knaggs *et al*, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 3(21), 4002-4010; 2005).

RMN ¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 300K) : 6.45-6.55 (dd, 4H, H aromatiques); 4.60 (m, 2H, NH₂-Ph) ; 0.90 (s, 9H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂); 0.10 (s, 6H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂)

IR : ν : -NH₂⁺ : 3300-3400 cm⁻¹

Stade B : *N*-[4-{{*tert*-Butyl(diméthyl)silyl}oxy}phényl]-1-méthyl-pyrazol-4-amine

A une solution de 30,8g (0,137 mol) du composé du Stade A dans 525 mL de toluène anhydre, on ajoute successivement 29,8g de *tert*-butylate de sodium (0,310 mol), 4,55 g de Pd₂(dba)₃ (aussi appelé tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)) (4,96 mmol), 4,81 g de 2-di-*ter*-butylphosphino-2',4',6'-tri-isopropyl-1,1'-biphényl (9,91 mmol) et 12,8 mL de 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole (0,124 mol). L'ensemble est dégazé sous argon durant 30 mn
15 puis chauffé à reflux pendant 3 h. On laisse refroidir. Le milieu réactionnel est concentré à sec, puis repris dans le dichlorométhane, filtré sur célite, puis de nouveau concentré à sec. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient CH₂Cl₂/AcOEt) pour fournir le produit attendu sous la forme d'un solide.

RMN ¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 300K) : 7.55 (s, 1H, pyrazole); 7.23 (s, 1H, pyrazole); 7.18 (large s, 1H, NH₂-Ph) ; 6.64 (m, 4H, H aromatiques); 3.77 (s, 3H, CH₃-pyrazole); 0.90 (s, 9H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂); 0.12 (s, 6H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂)

IR : ν -NH⁺ : 3275 cm⁻¹; ν Ar et C=N : 1577 et 1502 cm⁻¹; ν -Si-C-: 1236 cm⁻¹; ν -Si-O-: 898 cm⁻¹; ν -Si-C-: 828, 774 cm⁻¹

Préparation 6'': *N*-(4-{{*tert*-Butyl(diméthyl)silyl}oxy}phényl)pyridin-4-amine

On procède selon le procédé de la Préparation 5'' en remplaçant le 4-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole utilisé au Stade B par la 4-bromopyridine.

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

5 Les amines NHR_3R_4 dans lesquelles R_3 et R_4 représentent indépendamment l'une de l'autre un groupement aryle ou hétéroaryle sont obtenues selon les procédés décrits dans la littérature (Surry D.S et al., Chemical Science, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. et al., Organic Letters, 2005, 7, 3965-3968). La réaction de protection de la fonction hydroxy du 4-anilinophénol décrite à la Préparation 1'' peut être appliquée à diverses amines secondaires
10 NHR_3R_4 (telles que définies précédemment), comportant une ou plusieurs fonctions hydroxy, lorsque celles-ci sont disponibles commercialement. Alternativement, les amines secondaires comportant au moins un substituant hydroxy peuvent être synthétisées directement sous une forme protégée, i.e. à partir de réactifs dont la fonction hydroxy a été préalablement protégée. Parmi les groupements protecteurs, le *tert*-butylsilyloxy et le
15 benzyloxy sont particulièrement préférés.

Parmi les amines NHR_3R_4 comportant un substituant hydroxy qui sont utilisées pour synthétiser les composés de l'invention, on peut citer : le 4-(4-toluidino)phénol, le 4-(4-chloroanilino)phénol, le 4-(3-fluoro-4-méthylanilino)phénol, le 4-[4-(trifluorométhoxy)anilino]phénol, le 4-[4-hydroxyanilino]phénol, le {4-[(1-méthyl-1*H*-indol-6-yl)amino]phényl}méthanol, le 4-(2,3-dihydro-1*H*-indol-6-ylamino)phénol, le 4-
20 [(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)amino]phénol, 4-[(1-méthyl-1*H*-indol-6-yl)amino]phénol, le 4-[(1-méthyl-1*H*-indol-6-yl)amino]cyclohexanol, le 4-[(1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinoliny]amino]phénol, le 4-[(4-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)amino]phénol, le 4-[4-(diéthylamino)anilino]phénol, le 4-(2,3-dihydro-1*H*-indén-5-ylamino)phénol, le 4-[(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)amino]phénol, le 4-[(1'-méthyl-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5'-yl)amino]phénol, le 4-[(1,3,3-triméthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl) amino] phénol, le 4-[4-méthoxy-3-(trifluorométhyl)anilino]phénol, le 4-[4-(méthylsulfanyl)-3-(trifluorométhyl)anilino]phénol, le 2-fluoro-4-[(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)amino]phénol, le
25 4-[(1-éthyl-1*H*-indol-5-yl)amino]phénol, le 4-[(1-éthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-

yl)amino]phénol, le 4-[(1-isopropyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)amino]phénol, le 4-(butylamino)phénol, le 3-[(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-1-propanol, le 4-[(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-1-butanol, le 4-[(3-fluoro-4-méthylphényl)amino]phénol, 4-[(3-chloro-4-méthylphényl)amino]phénol, 4-[(4-fluorophényl)amino]phénol, 4-[(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)amino]phénol, 4-[(4-fluorophényl)amino]phénol, 4-[(2-fluorophényl)amino]phénol, 4-[(3-fluorophényl)amino]phénol, 4-[(2,4-difluorophényl)amino]phénol, 4-[(3,4-difluorophényl)amino]phénol, 3-[(4-hydroxyphényl)amino]benzonitrile, 4-[(3-méthoxyphényl)amino]phénol, 4-[(3,5-difluorophényl)amino]phénol, 4-[(3-méthylphényl)amino]phénol, 4-[(4-hydroxyphényl)amino]benzonitrile, 4-[(3-chlorophényl)amino]phénol, 4-(pyrimidin-2-ylamino)phénol, 4-[(cyclobutylméthyl)amino]phénol, 2-[(4-hydroxyphényl)amino]benzonitrile, 4-[[[(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)méthyl]amino]phénol, 4-[(cyclopropylméthyl)amino]phénol, 4-[[[(1-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)méthyl]amino]phénol, 4-(but-2-yn-1-ylamino)phénol, 4-(pyrazin-2-ylamino)phénol, 4-(pyridin-2-ylamino)phénol, 4-(pyridazin-3-ylamino)phénol, 4-(pyrimidin-5-ylamino)phénol, 4-(pyridin-3-ylamino)phénol, 4-[(3,5-difluoro-4-méthoxyphényl)amino]phénol, 4-(pyridin-4-ylamino)phénol, 4-[(3-fluoro-4-méthoxyphényl)amino]phénol, 2-(phénylamino)pyrimidin-5-ol, 5-[(4-hydroxyphényl)amino]-2-méthoxybenzonitrile, 4-[[[3-(trifluorométhyl)phényl]amino]phénol.

La ou les fonction(s) hydroxy des amines secondaires listées ci-dessus est (sont) préalablement protégée(s) par un groupement protecteur adapté avant tout couplage à un dérivé d'acide du composé de formule (VII) tel que défini dans le procédé général précédent.

Exemple 1. 4-[[[3-(6-[[[(3*S*)-3-(Morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl](phényl) amino]phényl phosphate de disodium

Stade A : 3-{6-[[[(3*S*)-3-(4-Morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxylate de méthyle

A une solution de 2 g du composé de la Préparation 1 dans 20 mL de dichlorométhane, on ajoute à température ambiante 5,5 mL de *N,N,N*-triéthylamine (6,96 mmol), 2,12 g du composé de la Préparation 1' (6,96 mmol), puis 0,94 g d'hydroxybenzotriazole (HOBt) et

1,34 g d'1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)-carbodiimide (EDC) (6,96 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 1 nuit, puis il est versé sur une solution de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et évaporée à sec. Le produit brut ainsi obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient heptane/AcOEt). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN¹H : δ (500 MHz ; dmso-d₆ ; 300°K) : 7.2-6.9 (m, 4H, H aromatiques) ; 7.04-7.03-7.00 (m, 1H, H aromatique) ; 6.85 (m, 1H, H aromatique) ; 6.35-6.26-6.06 (m, 1H, H tétrahydroindolizine) ; 6.15-6.12 (m, 2H, H méthylènedioxy) ; 5.06-4.84 (m, 1H, H dihydroisoquinoline) ; 4.86-4.17 (m, 2H, H dihydroisoquinoline) ; 3.65-3.6-3.55 (m, 3H, H méthyl ester) ; 3.43-4.26 (m, 2H, H tétrahydroindolizine) ; 3.58-3.5 (m, 4H, H morpholine) ; 2.37-3.05 (m, 4H, 2H dihydroisoquinoline, 2H tétrahydroindolizine) ; 1.68-2.56 (m, 4H, H morpholine) ; 1.4-2.0 (m, 4H, H tétrahydroindolizine)

IR : ν : >C=O 1695 cm⁻¹ ester ; ν : >C=O 1625 cm⁻¹ amide ; ν : >C-O-C< 1214-1176-1115 cm⁻¹ ; >CH-Ar 772-744 cm⁻¹

Stade B: 3-[6-[(3S)-3-(Morpholinométhyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxylate de lithium

A une solution de 4,6 g du composé du Stade A (8,26 mmol) dans 24 mL de dioxane est ajoutée une solution d'hydroxyde de lithium (675 mg, 16,1 mmol). L'ensemble est placé dans un four à micro-ondes à 140W, 100°C pour une durée de 2h30. Le milieu réactionnel est ensuite filtré et évaporé. Le solide ainsi obtenu est séché à 40°C dans une étuve en présence de P₂O₅.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 353°K) : 6.7-7.15 (massif, 6H, H aromatiques) ; 6.21 (s, 1H, H aromatique) ; 6.03 (s, 2H, H méthylènedioxy) ; 4.0-5.0 (massif, 3H dihydroisoquinoline) ; 3.4-3.6 (massif, 3H tétrahydroindolizine, 3H morpholine) ; 2.5-3.1 (massif, 4H, 2H tétrahydroindolizine, 2H morpholine) ; 1.5-2.4 (massif, 10H morpholine)

IR : ν : >C=O 1567 large cm⁻¹ acétate ; ν : 1236 cm⁻¹

Stade C: N-(4-[[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy]phényl)-3-{6-[(3S)-3-(4-morpholinyl

méthyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-N-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

A une solution de 2,6 g du composé du Stade B (4,73 mmol) dans 47 mL de dichlorométhane sont ajoutés, au goutte à goutte, 1,2 mL de chlorure d'oxalyle à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 11 heures, puis co-éaporé le plusieurs fois avec du dichlorométhane. Le produit ainsi obtenu est mis en suspension dans 37 mL de dichlorométhane, puis est additionné sur une solution de 2,1 g du composé obtenu à la Préparation 1'' (7,1 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane en présence de 0,6 mL de pyridine (7,1 mmol). L'ensemble est agité à température ambiante pendant une nuit. Le milieu réactionnel est concentré, purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/méthanol). Le produit du titre est obtenu sous forme d'une mousse.

RMN¹H : δ (500MHz ; dmso-d₆ ; 300°K) : 6.9-7.3 (9H aromatiques); 6.88 (2H aromatiques); 6.72-6.87 (2H aromatiques); 6.64 (2H aromatiques); 6.13 (2H méthylènedioxy); 5.05-4.74(1H dihydroisoquinoline); 4.25-4.13 (2H dihydroisoquinoline); 3.44-3.7 (4H morpholine); 3.62-3.52 (2H tétrahydroindolizine); 3.0-2.6 (4H, 2H tétrahydroindolizine, 2H dihydroisoquinoline); 2.54-1.94 (6H morpholine); 1.91-1.53 (4H tétrahydroindolizine); 0.92 (9H *tert*-butyl); 0.17 (6H diméthyl)

IR : ν : >C=O : 1632 cm⁻¹ ; ν : >C-O-C< : 1237 cm⁻¹ ; ν : -Si-O-C- : 1035 cm⁻¹ ; -Si-C- : 910 cm⁻¹ ; >CH-Ar : 806 cm⁻¹

Stade D: Chlorhydrate de N-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[(3S)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-N-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

A une solution de 1,9 g du composé obtenu au Stade C (2,3 mmol) dans 4 mL de méthanol, on ajoute 0,646 g (11,5 mmol) d'hydroxyde de potassium solubilisé dans 8 mL de méthanol. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 30 min. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans le dichlorométhane et lavé successivement avec une solution HCl 1N, une solution de NaHCO₃ saturée, puis une solution de NaCl saturée jusqu'à atteindre un pH neutre. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Le produit brut ainsi obtenu est purifié sur gel de silice

(gradient dichlorométhane/méthanol). Le solide est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane et 2 mL d'éther chlorhydrique 1N sont ajoutés. Le tout est agité pendant 1 heure, puis évaporé à sec. Le chlorhydrate ainsi obtenu est dissout dans un mélange eau / acétonitrile jusqu'à solubilisation totale, puis est lyophilisé.

5 *Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)*

%C=69.11:68.95; %H=5.8:5.46; %N=7.5:7.51; %Cl=4.74:4.48

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = + 50.8^\circ$ (c = 9 mg/mL, MeOH)

10 Stade E: 4-[[3-(6-[[3S)-3-(Morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl} (phényl) amino]phényl phosphate de dibenzyle

A une suspension de 82 mg d'hydruure de sodium (2,06 mmol) dans 10 mL de THF anhydre est ajouté par portions et à 0°C 700 mg du composé du Stade D. Après 30 minutes d'agitation à 0°C et 30 min à température ambiante, le pyrophosphate de tétrabenzyle est
15 ajouté à 0°C et le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est dilué au dichlorométhane (30 mL), lavé par une solution saturée de NaHCO₃, puis une solution saturée de NaCl. La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée, concentrée à sec, et purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient CH₂Cl₂/MeOH). On obtient alors le produit du titre sous la forme
20 d'un solide.

RMN ¹H : δ (500 MHz ; DMSO-d₆ ; 300K) : 7.34 (m, 10H, phényl) ; 7.30-6.71 (m, 15H, aryl) ; 6.06 (s, 1H, méthylendioxy) ; 5.30-4.97 (m, 1H, pyrrole) ; 5.11 (m, 4H, benzyle) : 5.03-3.64 (m, 1H, Ctertiaire THIQ) ; 4.91-4.09 (m, 2H, Csecondaire THIQ) ; 3.99-3.48 (m, 2H, Csecondaire THIQ) ; 3.54-3.44 (m, 4H, morpholine) ; 2.89-2.65 (m, 3H, Csecondaire THIQ) ; 2.51-1.87 (m, 4H, Csecondaire THID) ; 2.36-1.85 (m, 2H, Csecondaire THIQ) ;
25 1.91-1.45 (m, 4H, CsecondaireTHID)

Stade F: 4-[[3-(6-[[3S)-3-(Morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl}(phényl) amino]phényl phosphate de disodium

A une solution du produit obtenu au Stade A (505 mg ; 0.52 mmol) dans du méthanol (10 mL) est ajouté 50 mg de Pd(OH)₂, puis le milieu réactionnel est placé sous atmosphère d'hydrogène (1 bar) pendant 5h. Après filtration du catalyseur et concentration à sec, le brut réactionnel est solubilisé dans le méthanol (5 mL) et traité par 0.95 mL de soude 1N. Les solvants sont alors évaporés et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur phase OASIS® (gradient Acétonitrile/H₂O) pour obtenir un solide blanc.

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%Na
Calculé	61.87	4.95	6.71	5.51
Trouvé	61.45	4.46	6.61	5.38

IR : ν : -C=O: 1628 cm⁻¹ ; ν : C-O-C : 1234 cm⁻¹ ; ν : P=O : 115 cm⁻¹ ; ν : P-O : 985 cm⁻¹
 ν : CH-Ar : 876 cm⁻¹

Exemple 2. 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl](phényl)amino]phényl phosphate de disodium

Stade A : N-(4-Hydroxyphényl)-3-(6-[[[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades A-D de l'Exemple 1 en remplaçant au Stade A le produit de la Préparation 1' par celui de la Préparation 2', étant entendu que le produit ainsi obtenu n'est pas soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=74.86:74.88; %H=5.64:5.31; %N=6.72:6.78

Stade B : 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl](phényl)amino]phényl phosphate de disodium

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades E et F de l'Exemple 1.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $C_{39}H_{36}N_3O_8P$

$[M+H]^+$ calculé : 706.2313

$[M+H]^+$ mesuré : 706.2324

5 **Exemple 3.** 4-[(1-Méthyl-1H-indol-5-yl){[3-(2-[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl] amino]phényl phosphate de disodium

Stade A : Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[(3S)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-N-(4-hydroxyphényl)-N-(1-méthyl-1H-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

10 On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades A-D de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 2, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par celui de la Préparation 2''.

15 **Microanalyse élémentaire :**

	%C	%H	%N	%Cl
Calculé	68.04	5.72	8.82	4.91
Trouvé	67.84	5.46	8.64	5.21

Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{20} = +55.9^\circ$ (c = 7 mg/mL, MeOH)

20 **Stade B :** 4-[(1-Méthyl-1H-indol-5-yl){[3-(2-[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl] amino]phényl phosphate de disodium

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades E et F de l'Exemple 1.

Masse haute résolution (ESI+) :

25 Formule brute : $C_{45}H_{44}N_5Na_2O_7P$

$[M-2Na+3H]^+$ calculé : 800.3208

$[M-2Na+3H]^+$ mesuré : 800.3211

Exemple 4. 4-[[[3-(6-[[3-(3R)-3-Méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-yl]carbonyl](1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-6-yl)amino]phényl phosphate de disodium

Stade A : Chlorhydrate de N-(4-hydroxyphényl)-3-(6-[[3-(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)indolizine-1-carboxamide

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades A-D de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparation 1' et 1'' utilisés au Stade A par les composés des Préparations 3 et 2', et d'autre part le composé de la Préparation 1''' utilisé au Stade C par celui de la Préparation 3''.

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=69.14:70.09; %H=4.81:4.55; %N=9.83:10.09; %Cl=4.98:3.26

Stade B : 4-[[[3-(6-[[3-(3R)-3-Méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-yl]carbonyl](1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-6-yl)amino]phényl phosphate de diéthyle

A une suspension du composé obtenu au Stade A (1,5 mmol) dans 10 mL de CH_2Cl_2 anhydre est ajouté de la triéthylamine (0,42 mL; 3 mmol), puis le diéthylcyanophosphonate (0,24 mL; 1,65 mmol) au goutte à goutte à température ambiante. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué avec du CH_2Cl_2 , lavé par une solution saturée de $NaHCO_3$, puis une solution saturée de $NaCl$. La phase organique est alors séchée sur $MgSO_4$, filtrée, concentrée à sec, et purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient $CH_2Cl_2/MeOH$). On obtient alors le produit du titre sous la forme d'un solide.

Stade C : 4-[[[3-(6-[[3-(3R)-3-Méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-yl]carbonyl](1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-6-yl)amino]phényl phosphate de disodium

A une solution du produit obtenu au Stade B (0,78 mmol) dans le CH₂Cl₂ (12 mL) est ajouté 0,4 mL de bromure de triméthylsilyle au goutte à goutte à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité pendant 5 h, puis une solution de Na₂CO₃ (580 mg) dans l'eau (4 mL) est lentement ajoutée à 0°C. Après 30 min d'agitation, le milieu réactionnel est concentré à sec, dilué au méthanol anhydre (25 mL), et μ -filtré. Le filtrat est mis à sec et purifié par chromatographie sur phase OASIS® (gradient acétonitrile/H₂O).

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : C₄₅H₄₄N₅Na₂O₇P

[M-2Na+3H]⁺ calculé : 800.3211

[M-2Na+3H]⁺ mesuré : 800.3201

Exemple 5. 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]indolizin-1-yl]carbonyl](pyridin-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium

Stade A : Chlorhydrate de N-(4-hydroxyphényl)-3-(6-[[[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyridin-4-yl)indolizine-1-carboxamide

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades A-D de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparation 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés des Préparations 3 et 2', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par celui de la Préparation 4''.

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=69.24:69.12; %H=4.74:4.23; %N=8.5:8.45; %Cl=5.38:5.2

Stade B : 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]indolizin-1-yl]carbonyl](pyridin-4-yl)amino]phényl phosphate de diéthyle

A une suspension de 950 mg du composé obtenu au Stade A (1,5 mmol) dans 10 mL de CH₂Cl₂ anhydre est ajouté de la triéthylamine (0,42 mL; 3 mmol), puis le

diéthylcyanophosphonate (0,24 mL ; 1,65 mmol) au goutte à goutte à température ambiante. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué avec du CH₂Cl₂, lavé par une solution saturée de NaHCO₃, puis une solution saturée de NaCl. La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée, concentrée à sec, et purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient CH₂Cl₂/MeOH). On obtient alors le produit du titre sous la forme d'un solide.

RMN ¹H : δ (500 MHz ; DMSO-d₆ ; 300K) : 8.5-8.0 (m, 5H); 7.2-7.1 (m, 1H); 6.85-6.65 (m, 1H); 7.3-6.8 (m, 10H); 6.25-6.10 (sl, 1H); 6.2 (sl, 2H); 5.1-3.7 (6d, 2H); 4.7-3.8 (m, 1H); 4.15 (m, 4H); 3.0-1.7 (m, 2H); 1.25 (m, 6H); 0.85-0.24 (m, 3H)

Stade C : 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-Méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]indolizin-1-yl]carbonyl](pyridin-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium

A une solution du produit obtenu au Stade B (591 mg ; 0,78 mmol) dans le CH₂Cl₂ (12 mL) est ajouté 0,4 mL de bromure de triméthylsilyle au goutte à goutte à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité pendant 5 h, puis une solution de Na₂CO₃ (580 mg) dans l'eau (4 mL) est lentement ajoutée à 0°C. Après 30 min d'agitation, le milieu réactionnel est concentré à sec, dilué au méthanol anhydre (25 mL), et µ-filtré. Le filtrat est mis à sec et purifié par chromatographie sur phase OASIS® (gradient acétonitrile/H₂O).

RMN ¹H : δ (500 MHz ; D₂O ; 300K) : 8.23-7.98 (m, 2H, pyridyl) ; 7.01-6.97 (m, 2H, pyridyl); 7.88-7.80 (m, 1H, indolizine) ; 7.18-6.57 (m, 13H, aromatiques THIQ+aryl+indolizine+phenol); 6.17-6.15 (m, 1H, indolizine); 5.96 (m, 2H, méthylenedioxy); 4.61-3.76 (m, 1H, C tertiaire THIQ); 4.16 (m, 2H, C secondaire THIQ); 2.86-2.31 (m, 2H, C secondaire THIQ); 0.94-0.76 (m, 3H, C primaire THIQ)

IR : ν : -C=O: 1620 cm⁻¹ ; ν : C-O-C : 1218 cm⁻¹ ; ν : P=O : 1107 cm⁻¹ ; ν : P-O : 981 cm⁻¹
ν : CH-Ar : 881-741 cm⁻¹

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : C₃₈H₂₉N₄Na₂O₈P

$[M-2Na+3H]^+$ calculé : 703.1952

$[M-2Na+3H]^+$ mesuré : 703.1951

Exemple 6. 4-[[[3-(6-[[[(3*S*)-3-(Morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-

5 yl]carbonyl](phényl) amino]phényl phosphate de dibenzyle

On procède selon le protocole décrit aux Stades A-E de l'Exemple 1.

RMN ^1H : δ (500 MHz ; DMSO- d_6 ; 300K) : 7.34 (m, 10H, phényl) ; 7.30-6.71 (m, 15H, aryl) ; 6.06 (s, 1H, méthylendioxy) ; 5.30-4.97 (m, 1H, pyrrole) ; 5.11 (m, 4H, benzyle) : 5.03-3.64 (m, 1H, Ctertiaire THIQ) ; 4.91-4.09 (m, 2H, Csecondaire THIQ) ; 3.99-3.48 (m, 10 2H, Csecondaire THIQ) ; 3.54-3.44 (m, 4H, morpholine) ; 2.89-2.65 (m, 3H, Csecondaire THIQ) ; 2.51-1.87 (m, 4H, Csecondaire THID) ; 2.36-1.85 (m, 2H, Csecondaire THIQ) ; 1.91-1.45 (m, 4H, CsecondaireTHID)

Exemple 7. 4-[[[3-(6-[[[(3*R*)-3-Méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-yl]carbonyl](pyridin-4-yl)amino]phényl phosphate de diéthyle

On procède selon le protocole décrit aux Stades A et B de l'Exemple 5.

RMN ^1H : δ (500 MHz ; DMSO- d_6 ; 300K) : 8.5-8.0 (m, 5H) ; 7.2-7.1 (m, 1H) ; 6.85-6.65 (m, 1H) ; 7.3-6.8 (m, 10H) ; 6.25-6.10 (sl, 1H) ; 6.2 (sl, 2H) ; 5.1-3.7 (6d, 2H) ; 4.7-3.8 (m, 1H) ; 4.15 (m, 4H) ; 3.0-1.7 (m, 2H) ; 1.25 (m, 6H) ; 0.85-0.24 (m, 3H)

Exemple 8. Chlorhydrate de 4-[[[3-(6-[[[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl](phényl)amino]phényl dihydrogène phosphate

A une solution du produit obtenu au Stade E de l'Exemple 1 (500 mg ; 0,51 mmol) dans du méthanol (10 mL) sont ajoutés 100 mg de Pd(OH) $_2$, puis le milieu réactionnel est placé sous atmosphère d'hydrogène (1 bar) pendant 5 h. Après filtration du catalyseur et concentration à sec, le brut réactionnel est immédiatement purifié par chromatographie sur phase C18 (gradient acétonitrile/H $_2$ O +0.2% HCl) pour obtenir un solide.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : C₄₃H₄₃N₄O₉P

[M+H]⁺ calculé : 791.2846

[M+H]⁺ mesuré : 791.2852

5 **Exemple 9.** 4-[[5-(5-Chloro-2-[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](pyridin-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium

Stade A : Chlorhydrate de 5-(5-chloro-2-[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-N-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide

10 On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades A-D de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparation 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés des Préparations 4 et 2', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par celui de la Préparation 4''.

15 **Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)**

%C=66.99:66.88; %H=5.14:5.28; %N=8.93:8.87; %Cl=5.65:4.98

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : C₃₅H₃₂ClN₄O₃

[M+H]⁺ calculé : 591.2157

20 [M+H]⁺ mesuré : 591.2178

Stade B : 4-[[5-(5-Chloro-2-[(3R)-3-méthyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](pyridin-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades E et F de l'Exemple 1.

25 **Exemple 10.** 4-[[1,2-Diméthyl-5-(6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrrol-3-

yl]carbonyl}(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)amino]phényl phosphate de disodium

Stade A : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades A-D de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 5, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par celui de la Préparation 3''.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=66.41(66.62);%H=5.08(5.59);%N=10.85(10.84);%Cl=4.68(4.57)

Stade B : 4-[[[1,2-Diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl}(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)amino]phényl phosphate de disodium

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades E et F de l'Exemple 1.

Exemple 11. 4-[[[1,2-Diméthyl-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl}(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium

Stade A : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades A-D de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 4, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par celui de la Préparation 5''.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=64.25(64.59);%H=5.4(5.7);%N=11.41(11.59);%Cl=4.93(4.89)

Stade B : 4-[[[1,2-Diméthyl-5-(6-[[[(3S)-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium

5 On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades E et F de l'Exemple 1.

Exemple 12. 4-[[[1,2-Diméthyl-5-(6-[[[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)amino]phényl phosphate de disodium

10 Stade A : Chlorhydrate de N-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-N-(1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-[[[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-3,4-

dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide

15 On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades A-D de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparation 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés des Préparations 5 et 3', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par celui de la Préparation 3''.

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

%C=67.63(68.06);%H=5.27(5.95);%N=10.08(10.13);%Cl=4.53(4.27)

Masse haute résolution (ESI+) :

20 Formule brute : C₃₅H₃₂ClN₄O₃

[M+H]⁺ calculé : 793.3708

[M+H]⁺ mesuré : 793.3704

Stade B : 4-[[[1,2-Diméthyl-5-(6-[[[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)amino]phényl phosphate de disodium

25

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades E et F de l'Exemple 1.

Les composés des Exemples suivants sont synthétisés selon le procédé de l'Exemple 1 en utilisant : (i) l'acide approprié obtenu selon l'une des Préparations 1 à 8 et (ii) le dérivé de tétrahydroisoquinoline approprié obtenu selon l'une des Préparations 1' à 3', ainsi qu'au Stade C : (iii) l'amine NHR_3R_4 adéquate (une liste non exhaustive est proposée aux Préparations 1'' à 6'').

Exemple 13. 4-[[5-(5-Chloro-2-[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](pyridin-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium

Exemple 14. 4-[[5-(5-Fluoro-4-méthoxy-2-[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium

Exemple 15. 4-[[5-(5-Fluoro-2-[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium

Exemple 16. 4-[[1,2-Diméthyl-5-(7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium

Exemple 17. 5-[[5-(5-Fluoro-2-[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](pyridin-4-yl)amino]pyrimidin-2-yl phosphate de disodium

Exemple 18. 5-[[5-(5-Chloro-2-[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](pyridin-4-yl)amino]pyrimidin-2-yl phosphate de disodium

ETUDES PHARMACOLOGIQUES ET PHARMACOCINETIQUES

EXEMPLE A : Induction de l'activité caspase *in vivo* des composés de formule (I')

La capacité des composés de formule (I') à activer la caspase 3 est évaluée dans un modèle de xénogreffe de cellules leucémiques RS4 ;11.

5 1.10⁷ cellules RS4 ;11 sont greffées par voie sous-cutanée dans des souris immunodéprimées (souche SCID). 25 à 30 jours après la greffe, les animaux sont traités par voie orale par les différents composés. Seize heures après le traitement, les masses tumorales sont récupérées, lysées et l'activité caspase 3 est mesurée dans les lysats tumoraux.

10 Cette mesure enzymatique est réalisée en dosant l'apparition d'un produit de clivage fluorogénique (activité DEVDase, Promega). Elle est exprimée sous la forme d'un facteur d'activation correspondant au rapport entre les deux activités caspases : celle pour les souris traitées divisée par celle pour les souris contrôles.

15 Le *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[[[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide (aussi appelée drogue de l'Exemple 1) a été testé. A la dose de 100 mg/kg *p.o.*, le facteur d'activation des caspases *in vivo* est de 29,3.

Le résultat obtenus montrent que les composés de formule (I') sont capables d'induire l'apoptose dans les cellules tumorales RS4 ;11 *in vivo*.

20 **EXEMPLE B : Solubilité des composés de formule (I)**

La solubilité des composés de formule (I) a été mesurée dans l'eau et comparée à celle des composés de formule (I').

Plus précisément, le 4-[[[3-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl]

(phényl) amino]phényl phosphate de disodium (aussi appelé composé de l'Exemple 1) a été testé et comparé au *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinyl méthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide (aussi appelée drogue de l'Exemple 1).

- 5 La solubilité du composé de l'Exemple 1 dans l'eau est supérieure ou égale à 10 mg/mL alors que celle de la drogue associée n'est que de 40 µg/mL.

Les résultats montrent que les composés de formule (I) sont beaucoup plus solubles que les composés de formule (I').

EXEMPLE C : Conversion *in vivo* des composés de formule (I)

- 10 Le profil pharmacocinétique des dérivés phosphates de formule (I) est évalué dans une formulation lipidique et en solution aqueuse chez des souris SCID femelles. Il est comparé au profil pharmacocinétique des composés de formule (I') dans une formulation lipidique. Plus précisément, le 4-[[[3-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl]
- 15 (phényl) amino]phényl phosphate de disodium (aussi appelé composé de l'Exemple 1) a été testé et comparé au *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinyl méthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide (aussi appelée drogue de l'Exemple 1).

Formulation lipidique du composé de l'Exemple 1

- 20 Le composé de l'Exemple 1 est préparé dans un mélange éthanol anhydre/polyéthylène glycol 300/ eau (10/40/50, v/v/v) destiné à une administration par voie *p.o.* L'étude est réalisée sur 2 groupes de souris SCID dans lesquelles le composé de l'Exemple 1 est administré dans les conditions suivantes :

- Groupe 1 : 3 mg/ kg *p.o.* (gavage, 10 mL/kg),
- 25 - Groupe 2 : 25 mg/kg *p.o.* (gavage, 10 mL/kg).

Des échantillons de sang sont prélevés aux temps suivants (3 échantillons par animal et 3 animaux pour chaque temps): 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 6 h et 24 h après l'administration orale.

Formulation aqueuse du composé de l'Exemple 1

Le composé de l'Exemple 1 est aussi administré par voie orale en milieu aqueux chez la souris SCID, dans les conditions suivantes :

- Groupe 1 : 30 mg/kg *p.o.* en solution dans du carbonate de sodium 1 mM (gavage, 10 mL/kg),
- Groupe 2 : 100 mg/kg *p.o.* dans l'eau (gavage, 10 mL/kg).

Des échantillons de sang sont prélevés au temps suivants (3 animaux pour chaque temps et 1 échantillon par animal): 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h and 24 h après l'administration orale.

Quelle que soit la formulation du composé de l'Exemple 1, le sang ainsi collecté est centrifugé et le plasma est transféré dans des tubes contenant de l'acide chlorhydrique 1 M. Les concentrations dans le plasma du dérivé phosphate (prodrogue) et de son homologue hydroxylé (drogue) sont déterminées simultanément en utilisant une technique de chromatographie liquide couplée à une détection par spectométrie de masse (TFC-LC-MS/MS). La limite de détection pour chacune des deux entités est de 0,5 ng/mL.

Formulation lipidique de la drogue du composé de l'Exemple 1

La drogue de l'Exemple 1 est préparée dans un mélange éthanol anhydre/polyéthylène glycol 300/ eau (10/40/50, v/v/v) destiné à une administration par voie *p.o.* L'étude est réalisée sur plusieurs groupes de souris SCID dans laquelle la drogue de l'Exemple 1 est administrée dans les conditions suivantes :

- Groupe 1 : 3 mg/ kg *p.o.* (gavage, 10 mL/kg),
- Groupe 2 : 30 mg/ kg *p.o.* (gavage, 10 mL/kg),
- Groupe 3 : 25 mg/kg *p.o.* (gavage, 10 mL/kg).
- Groupe 4 : 100 mg/ kg *p.o.* (gavage, 10 mL/kg).

Des échantillons de sang sont prélevés aux temps suivants (3 animaux pour chaque temps et 3 échantillons par animal pour les groupes 1-2 ou 1 échantillon par animal pour les groupes 3 et 4):

- p.o : avant administration puis 0,25 h, 0,5 h, 0,75 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 16 h et 24 h après l'administration orale à 3 et 30 mg/kg,

- p.o : à 0,5 h, 2 h, 6 h, 16 h et 24 h après l'administration orale à 25 mg/kg et 0,5 h, 1 h, 2 h, 6 h, 16 h, 30 h et 48 h après l'administration orale à 100 mg/kg.

- 5 Les plasmas des échantillons de sang collectés après administration des formulations lipidiques de la drogue du composé de l'Exemple 1 sont analysés par chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse. La limite de quantification de la drogue du composé de l'Exemple 1 est inférieure ou égale 0,5 ng/mL.

- 10 Une analyse pharmacocinétique non compartimentale est réalisée sur les valeurs moyennes des concentrations plasmatiques des composés testés. Les résultats sont présentés dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous.

- 15 Les résultats montrent que quels que soient la dose (de 3 à 100 mg/kg) et le véhicule (formulation de type lipidique ou aqueuse), la prodrogue de formule (I) est rapidement et majoritairement convertie *in vivo* en la drogue correspondante de formule (I') (voir tableau 1). L'exposition plasmatique de la prodrogue (C_{max} , AUC) est faible par comparaison à celle de la drogue correspondante. Les résultats montrent également que la concentration plasmatique de la drogue ainsi mesurée (après administration de la prodrogue) est équivalente voire supérieure à celle mesurée après une administration directe de la drogue par voie orale (voir tableau 2).

Tableau 1

Composé administré/Composé mesuré	Exemple 1	Droque de l'Exemple 1
Exemple 1, 3 mg/ kg p.o. <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 16 $T_{\max}$ (h) = 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 5	$C_{\max}$ (ng/mL) = 342 $T_{\max}$ (h) = 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 314
Exemple 1, 25 mg/kg p.o. <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 244 $T_{\max}$ (h) = 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 92	$C_{\max}$ (ng/mL) = 6204 $T_{\max}$ (h) = 0,5 AUC_t (ng.h/mL) = 20952
Exemple 1, 30 mg/kg p.o. <i>Formulation aqueuse</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 391 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 879	$C_{\max}$ (ng/mL) = 11967 $T_{\max}$ (h) = 0,5 AUC_t (ng.h/mL) = 49416
Exemple 1, 100 mg/kg p.o. <i>Formulation aqueuse</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 359 $T_{\max}$ (h) = 2,0 AUC_t (ng.h/mL) = 797	$C_{\max}$ (ng/mL) = 28066 $T_{\max}$ (h) = 2,0 AUC_t (ng.h/mL) = 168478

Tableau 2

Composé administré/Composé mesuré	Droque de l'Exemple 1
Droque de l'Exemple 1, 3 mg/ kg p.o. <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 295 $T_{\max}$ (h) = 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 225
Droque de l'Exemple 1, 25 mg/kg p.o. <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 5070 $T_{\max}$ (h) = 2,0 AUC_t (ng.h/mL) = 20400
Droque de l'Exemple 1, 30 mg/kg p.o. <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 8580 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 24200
Droque de l'Exemple 1, 100 mg/kg p.o. <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 25878 $T_{\max}$ (h) = 0,5 AUC_t (ng.h/mL) = 148046

Plus précisément, l'administration *p.o.* de la prodrogue dans un véhicule aqueux permet d'obtenir des concentrations plasmatiques en drogue équivalentes voire supérieures à celles obtenues après l'administration *p.o.* directe de la drogue dans un véhicule lipidique. La prodrogue offre donc des facilités de formulation par rapport à la drogue correspondante, notamment en milieu aqueux, ce qui est très avantageux dans la perspective d'un développement clinique. En effet, comme le montre l'Exemple D, la drogue de l'Exemple 1 est difficilement formulable en milieu aqueux.

EXEMPLE D : Conversion *in vivo* des composés de formule (I')

Le profil pharmacocinétique du *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinyl méthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide (aussi appelée drogue de l'Exemple 1) est aussi évalué dans une formulation lipidique et aqueuse chez le rat Wistar.

La drogue de l'Exemple 1 est préparée en suspension aqueuse dans l'hydroxyéthylcellulose à 1 % (m/v) dans l'eau et comparée à une formulation lipidique constituée d'un mélange éthanol anhydre/polyéthylène glycol 400/ phosal 50PG (10/30/60, v/v/v). Les deux formulations sont administrées par voie orale chez le rat mâle Wistar (3 rats/formulation) à la dose de 100 mg/kg *p.o.* (gavage, 10 mL/kg).

Des échantillons de sang sont prélevés aux temps suivants chez chaque animal (3 animaux/temps): 0,25 h, 0,5 h, 0,75 h 1 h, 2 h, 4 h, 8 h et 24 h après l'administration orale.

Les concentrations du composé testé sont déterminées dans le plasma après extraction suivie d'une chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse. La limite de quantification est à 0,1 ng/mL. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3

Composé administré/Composé mesuré	Droque de l'Exemple 1
Droque de l'Exemple 1, 100 mg/ kg p.o <i>Formulation aqueuse</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 816 AUC_t (ng.h/mL) = 3480
Droque de l'Exemple 1, 100 mg/ kg p.o <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 5070 AUC_t (ng.h/mL) = 42900

Les résultats montrent que la formulation lipidique permet une bien meilleure exposition plasmatique de la droque de l'Exemple 1 que la formulation aqueuse.

EXEMPLE E : Test in vitro sur cellules humaine Caco-2.

Le passage cellulaire de A vers B (Apical vers Basolatéral) des dérivés phosphates de formule (I) et des composés de formule (I') (drogues correspondantes) est étudié sur cellules humaine Caco-2. Chaque composé est déposé en apical à 1 ou 3 μM (en
5 duplicate), puis incubé pendant 120 min.

Plusieurs prélèvements sont effectués au cours de l'expérience ;

- En apical : juste après le dépôt ($t=0$) et à 120 min
- En basolatéral : à la fin de l'expérience (120 min)

Les concentrations du dérivé phosphate (prodrogue) et/ou de son homologue hydroxylé
10 (drogue) sont déterminées par chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse (LC-MS/MS). La limite de quantification pour chacune des deux entités est de 2 ng/mL.

La perméabilité apparente (P_{app}) et la fraction absorbée (F_{abs}) prédite chez l'homme sont calculées pour la prodrogue, pour la drogue après incubation de la prodrogue et pour la
15 drogue après incubation de la drogue (Hubatsch *et al*, *Nat Protoc.* 2007; 2(9), 2111-2119).

Le rendement de l'expérience, qui correspond au ratio (en pourcentage) de la quantité totale de composé retrouvé en fin d'expérience versus celle incubée, est aussi calculé.

Les résultats ont été rassemblés dans le tableau 4. Ils montrent que les prodrogues des exemples 1 à 3 sont fortement dégradées au cours de l'expérience (rendements
20 d'expérience < 1,5%), entraînant ainsi la formation des drogues associées dans des proportions importantes.

Au final, la fraction absorbée prédite chez l'homme pour les drogues formées après incubation des prodrogues est similaire à celle obtenue après l'incubation des drogues.

Tableau 4

Composé administré/Composé mesuré	Exemple 1	Droque de l'Exemple 1
Exemple 1	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0.01$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendement (%) = 0	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0.83$ $F_{abs} (\%) = 71$ Rendement (%) = 42
Droque de l'Exemple 1		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0.65$ $F_{abs} (\%) = 67$ Rendement (%) = 37
Exemple 4	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0.33$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendement (%) = 1.3	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0.43$ $F_{abs} (\%) = 69$ Rendement (%) = 38
Droque de l'Exemple 4		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0.21$ $F_{abs} (\%) = 46$ Rendement (%) = 20
Exemple 5	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0.26$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendement (%) = 1.2	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 2.3$ $F_{abs} (\%) = 86$ Rendement (%) = 78
Droque de l'Exemple 5		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0.7$ $F_{abs} (\%) = 68$ Rendement (%) = 34

EXEMPLE F : Activité anti-tumorale *in vivo*.

L'activité anti-tumorale des composés de l'invention est évaluée dans un modèle de xénogreffe de cellules leucémiques RS4 ;11.

- 5 1.10⁷ cellules RS4 ;11 sont greffées par voie sous-cutanée dans des souris immunodéprimées (souche SCID). 25 à 30 jours après la greffe, lorsque la masse tumorale a atteint environ 150 mm³, les souris sont traitées par voie orale par les différents composés dans 2 schémas différents (traitement quotidien pendant cinq jours par semaine durant

deux semaines, ou deux traitements par semaine pendant deux semaines). La masse tumorale est mesurée 2 fois par semaine depuis le début du traitement.

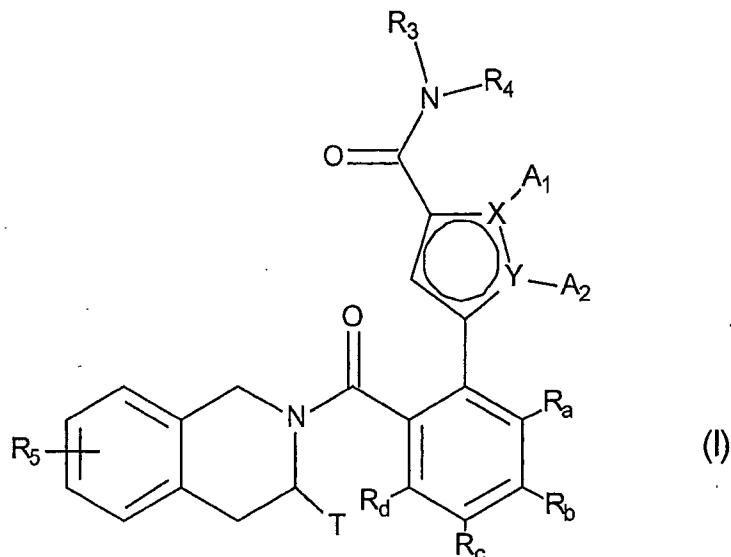
5 Les composés de l'invention présentent des activités antitumorales, par voie orale, dans le modèle de leucémie RS4 ;11 (leucémie aiguë lymphoblastique) avec des $\Delta T/C$ (paramètre de qualification de l'activité d'un produit qui se définit comme le ratio volume tumoral du groupe traité / volume tumoral du groupe contrôle non-traité) allant de -15 à -56% en rapport avec une régression tumorale au troisième jour du traitement. Les résultats obtenus montrent donc que les composés de l'invention sont capables d'induire une régression tumorale significative durant la période de traitement.

10 **EXEMPLE G : Composition pharmaceutique : Comprimés**

	1000 comprimés dosés à 5 mg d'un composé choisi parmi les exemples 1 à 18.....	5 g
	Amidon de blé	20 g
	Amidon de maïs	20 g
	Lactose	30 g
15	Stéarate de magnésium.....	2 g
	Silice.....	1 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g

REVENDICATIONS

1. Composé phosphate de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 ♦ X et Y représentent un atome de carbone ou un atome d'azote, étant entendu qu'ils ne peuvent représenter simultanément deux atomes de carbone ou deux atomes d'azote,
- 10 ♦ A₁ et A₂ forment ensemble avec les atomes qui les portent un hétérocycle Het éventuellement substitué, aromatique ou non, constitué de 5, 6 ou 7 chaînons, et pouvant contenir, en plus de l'azote représenté par X ou par Y, un à 3 hétéroatomes choisis indépendamment parmi oxygène, soufre et azote, étant entendu que l'azote en question peut être substitué par un groupement représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement -C(O)-O-Alk dans lequel Alk est un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 15 ou bien, A₁ et A₂ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un cycloalkyle,
- ♦ T représente un atome d'hydrogène, un alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié

éventuellement substitué par un à trois atomes d'halogène, un groupement alkyl(C₁-C₄)-NR₁R₂, ou un groupement alkyl(C₁-C₄)-OR₆,

- ♦ R₁ et R₂ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

5 ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle,

- ♦ R₃ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkyl(C₃-C₁₀)alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle, étant entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone des groupements précédents

10 peut(vent) être deutéré(s),

- ♦ R₄ représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, étant entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone des groupements précédents peut(vent) être deutéré(s),

- ♦ R₅ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

15 ♦ R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- ♦ R_a, R_b, R_c et R_d représentent indépendamment les uns des autres R₇, un atome d'halogène, un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupe hydroxy, un groupement polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupe trifluorométhoxy, -NR₇R₇', nitro, R₇-CO-alkyl(C₀-C₆)-, R₇-CO-NH-alkyl(C₀-C₆)-, NR₇R₇'-CO-alkyl(C₀-C₆)-, R₇-SO₂-NH-alkyl(C₀-C₆)-, R₇-NH-CO-NH-alkyl(C₀-C₆)-, R₇-O-CO-NH-alkyl(C₀-C₆)-, un groupement hétérocycloalkyle, ou bien les substituants de l'un des couples (R_a,R_b), (R_b,R_c) ou (R_c,R_d) forment ensemble avec

25 les atomes de carbone qui les portent un cycle constitué de 5 à 7 chaînons, pouvant contenir de un à 2 hétéroatomes choisis parmi oxygène et soufre, étant aussi entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone du cycle précédemment défini peut(vent) être deutéré(s) ou substitués par un à 3 groupements choisis parmi halogène ou alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- ♦ R₇ et R'₇ représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, un alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, un aryle ou un hétéroaryle,

30

le composé de formule (I) étant tel qu'au moins un des atomes de carbone qui le constituent est substitué par l'un des groupes phosphates suivants : $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{OM}')$, $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{O}^-\text{M}_1^+)$, $-\text{OPO}(\text{O}^-\text{M}_1^+)(\text{O}^-\text{M}_2^+)$, $-\text{OPO}(\text{O}^-)(\text{O}^-)\text{M}_3^{2+}$, $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_3)$, ou $-\text{OPO}(\text{O}^-\text{M}_1^+)(\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_3)$, dans lesquels M et M' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, un groupement alkényle ($\text{C}_2\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, un groupement alkynyle ($\text{C}_2\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, un cycloalkyle ou un hétérocycloalkyle, tous deux constitués de 5 à 6 chaînons, tandis que M_1^+ et M_2^+ représentent indépendamment l'un de l'autre un cation monovalent pharmaceutiquement acceptable, M_3^{2+} représente un cation divalent pharmaceutiquement acceptable et n est un nombre entier compris entre 1 et 5,

étant entendu que :

- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphthyle, biphényle ou indényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement mono ou bi-cyclique constitué de 5 à 10 chaînons, possédant au moins une partie aromatique, et contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote,
- par "cycloalkyle", on entend tout groupement carbocyclique non aromatique, mono ou bi-cyclique, contenant 3 à 10 chaînons,
- par "hétérocycloalkyle", on entend tout groupement non aromatique mono ou bi-cyclique, fusionné ou spiro, contenant 3 à 10 chaînons et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre, SO, SO_2 ou azote,

les groupements aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle ainsi définis et les groupements alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, spiro ($\text{C}_3\text{-C}_6$), alkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl-S-, hydroxy, oxo (ou N-oxyde le cas échéant), nitro, cyano, $-\text{COOR}'$, $\text{NR}'\text{R}''$, polyhalogénoalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, trifluorométhoxy, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkylsulfonyl, halogène, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle, aryloxy, arylsulfide, cycloalkyle, hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, étant entendu que R' et R'' représentent,

indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué,

le groupement Het défini dans la formule (I) pouvant être substitué par un à trois groupements choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, $NR_1'R_1''$, ou halogène, étant entendu que R_1' et R_1'' ont les mêmes définitions que les groupes R' et R'' mentionnés précédemment,

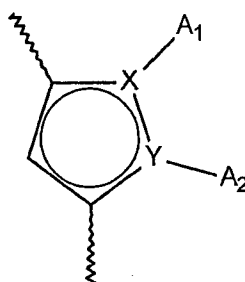
leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R_4 représente un phényle substitué en position *para* par un groupement de formule $-OPO(OM)(OM')$, $-OPO(OM)(O^+M_1)$, $-OPO(O^+M_1)(O^+M_2)$, $-OPO(O^-)(O^-)M_3^{2+}$, $-OPO(OM)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, ou $-OPO(O^+M_1)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, dans lesquels M et M' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un cycloalkyle ou un hétérocycloalkyle, tous deux constitués de 5 à 6 chaînons, tandis que M_1^+ et M_2^+ représentent indépendamment l'un de l'autre un cation monovalent pharmaceutiquement acceptable, M_3^{2+} représente un cation divalent pharmaceutiquement acceptable et n est un nombre entier compris entre 1 et 5, étant entendu que le groupement phényle peut être optionnellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R_4 représente un phényle substitué en position *para* par un groupement de formule $-OPO(O^-Na^+)(O^-Na^+)$.

4. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 3 dans lequel X représente un atome de carbone et Y représente un atome d'azote.

5. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 3 dans lequel le groupe :



représente une 5,6,7,8-tétrahydroindolizine, une indolizine ou un pyrrole diméthylé.

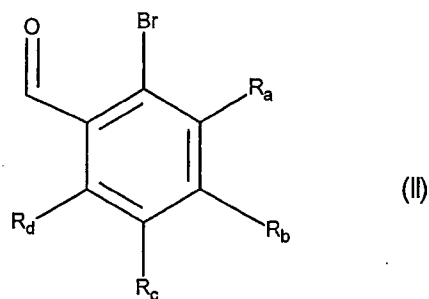
6. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 3 dans lequel T représente un groupement méthyle, (morpholin-4-yl)méthyle ou 3-(morpholin-4-yl)propyle.

7. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 3 dans lequel R_a et R_d représentent chacun un atome d'hydrogène et (R_b, R_c) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupe 1,3-dioxolane, ou bien R_a , R_c et R_d représentent chacun un atome d'hydrogène et R_b représente un hydrogène ou un halogène.

8. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 3 dans lequel R_3 représente un groupement choisi parmi phényle, 1-méthyl-1*H*-indole, 1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine, pyridine, 1-méthyl-1*H*-pyrazole.

9. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 4-[[{3-(6-[[{(3*S*)-3-(morpholin-4-yl)méthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl}(phényl)amino]phényl phosphate de disodium.

10. Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :

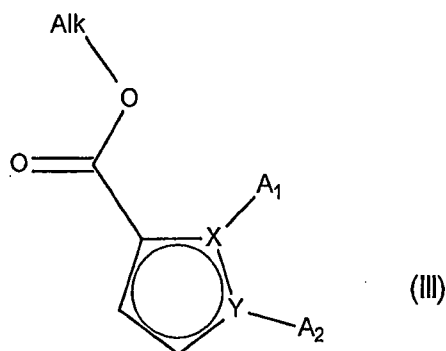


dans laquelle R_a , R_b , R_c et R_d sont tels que définis dans la formule (I'),

composé de formule (II) qui est soumis à une réaction de Heck, en milieu aqueux ou organique, en présence d'un catalyseur au palladium, d'une base, d'une phosphine et du

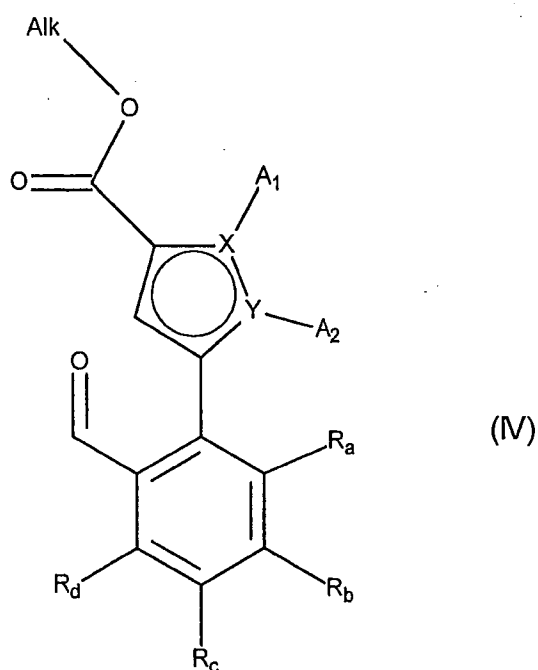
5

composé de formule (III) :



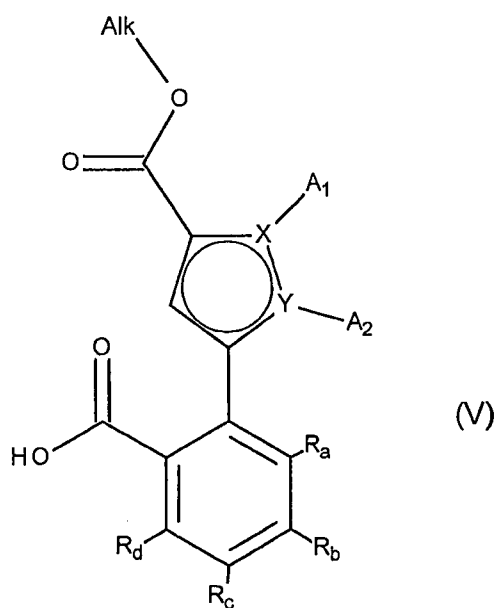
dans laquelle les groupements A_1 , A_2 , X et Y sont tels que définis dans la formule (I') et Alk représente un alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

pour obtenir le composé de formule (IV) :



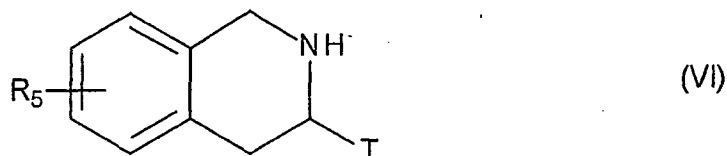
dans laquelle A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c et R_d sont tels que définis dans la formule (I') et Alk est tel que défini précédemment,

composé de formule (IV) dont la fonction aldéhyde est oxydée en acide carboxylique pour former le composé de formule (V) :



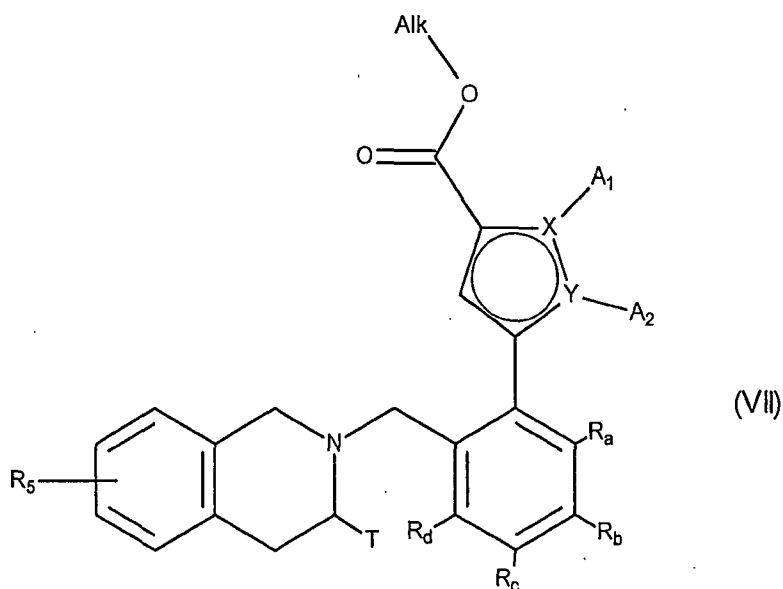
dans laquelle A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c et R_d sont tels que définis dans la formule (I') et Alk est tel que défini précédemment,

composé de formule (V) qui subit ensuite un couplage peptidique avec un composé de formule (VI) :



dans laquelle T et R₅ sont tels que définis dans la formule (I'),

5 pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle A₁, A₂, X, Y, R_a, R_b, R_c, R_d, T et R₅ sont tels que définis dans la formule (I') et Alk est tel que défini précédemment,

composé de formule (VII) dont la fonction ester est hydrolysée pour conduire à l'acide carboxylique ou au carboxylate correspondant, lequel peut être converti en un dérivé d'acide tel que le chlorure d'acyle ou l'anhydride correspondant, avant d'être couplé avec une amine NHR₃R₄, dans laquelle R₃ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I'), avant d'être soumis à l'action d'un dérivé pyrophosphate ou phosphonate dans des conditions basiques, le composé ainsi obtenu pouvant être optionnellement hydrolysé ou hydrogénolysé, pour conduire au composé de formule (I),

composé de formule (I) qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation,

5 étant entendu qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, certains groupements (hydroxy, amino...) des réactifs ou intermédiaires de synthèse peuvent être protégés puis déprotégés pour les besoins de la synthèse.

10 11. Composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 ou un de ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour son utilisation en tant que prodrogue d'un agent pro-apoptotique.

15 13. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour son utilisation dans le traitement des cancers, des maladies auto-immunes et du système immunitaire.

20 14. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour son utilisation dans le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes non hodgkiniens, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules.

15. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour la fabrication d'un médicament utile en tant qu'agent pro-apoptotique.

25 16. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des cancers, des maladies auto-immunes et du système immunitaire.

17. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes non hodgkiniens, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules.

18. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 9, ou un de ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, pour son utilisation dans le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes non hodgkiniens, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules.

19. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 9, ou un de ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes non hodgkiniens, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules.

20. Association d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 avec un agent anticancéreux choisi parmi les agents génotoxiques, les poisons mitotiques, les anti-métabolites, les inhibiteurs du protéasome, les inhibiteurs de kinases ou les anticorps.

21. Composition pharmaceutique contenant une association selon la revendication 20

en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

22. Association selon la revendication 20 pour son utilisation dans le traitement des cancers.

5 23. Utilisation d'une association selon la revendication 20 pour la fabrication d'un médicament utile dans le traitement des cancers.

24. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour son utilisation en association avec une radiothérapie dans le traitement des cancers.