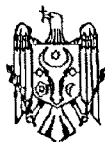




MD 4551 C1 2018.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4551** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *C07D 471/00* (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

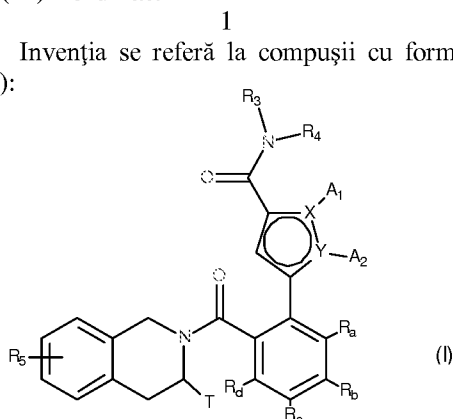
(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2014 0073 (22) Data depozit: 2014.07.15 (31) Nr.: 1357259 (32) Data: 2013.07.23 (33) Țara: FR (41) Data publicării cererii: 2015.01.31, BOPI nr. 1/2015	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2018.02.28, BOPI nr. 2/2018
(71) Solicitanți: LES LABORATOIRES SERVIER, FR; VERNALIS (R&D) LTD, GB (72) Inventatori: LE TIRAN Arnaud, FR; LE DIGUARHER Thierry, FR; STARCK Jerome-Benoit, FR; HENLIN Jean-Michel, FR; GUILLOUZIC Anne-Francoise, FR; DE NANTEUIL Guillaume, FR; GENESTE Olivier, FR; DAVIDSON James Edward Paul, GB; MURRAY James Brooke, NZ; CHEN I-Jen, GB (73) Titulari: LES LABORATOIRES SERVIER, FR; VERNALIS (R&D) LTD, GB (74) Mandatar autorizat: SIMANENKOVA Tatiana	

(54) Derivați pe bază de tetrahidroizochinoline și N-(fenilfosfat)amide, procedeu de obținere a lor și compoziții farmaceutice care îi conțin

(57) Rezumat:

Invenția se referă la compușii cu formula (I):



unde X, Y, A₁, A₂, R_a, R_b, R_c, R_d, R₃, R₄, T și R₅ sunt definiți în descrierea invenției, totodată R₄ reprezintă un fenil sau piridin-5-il, substituit în poziția para cu o grupare fosfat, preferabil cu gruparea -OPO(O-Na⁺)(O-Na⁺).

Invenția se referă, de asemenea, la un procedeu de obținere a compușilor cu formula (I), la compoziții farmaceutice, care conțin un compus cu formula (I) sau o sare de adiție a acestuia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic, și la utilizarea compozițiilor farmaceutice în fabricarea medicamentelor pentru tratarea cancerului, maladiilor autoimune și ale sistemului imunitar.

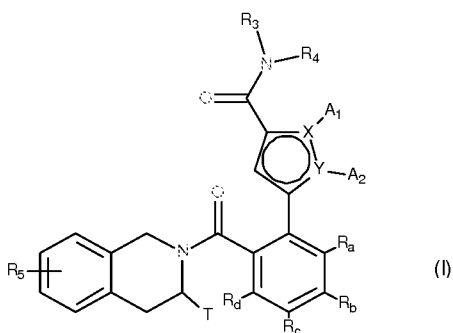
Revendicări: 26

MD 4551 C1 2018.09.30

(54) Derivatives based on tetrahydroisoquinolines and N-(phenylphosphate) amides, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them

(57) Abstract:

1
The invention relates to compounds of formula (I):



2
wherein X, Y, A₁, A₂, R_a, R_b, R_c, R_d, R₃, R₄, T and R₅ are as defined in the description, wherein R₄ is a substituted phenyl or pyridin-5-yl at the para position by a phosphate group, preferably by the -OPO(O-Na⁺)(O-Na⁺) group.

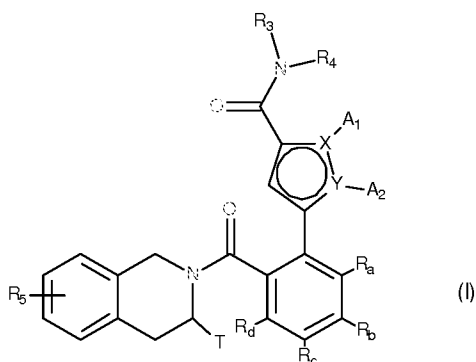
The invention also relates to a process for the preparation of compounds of formula (I), pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I) or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base and use of pharmaceutical compositions in the manufacture of medicaments for the treatment of cancer, autoimmune and immune system-related diseases.

Claims: 26

(54) Производные на основе тетрагидроизохинолинов и N-(фенилфосфат)амидов, способ их получения и содержащие их фармацевтические композиции

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к соединениям формулы (I):



2
где X, Y, A₁, A₂, R_a, R_b, R_c, R_d, R₃, R₄, T и R₅ определены в описании изобретения, при этом R₄ представляет собой замещенный фенил или пиридин-5-ил в пара положении фосфатной группой, предпочтительно группой -OPO(O-Na⁺)(O-Na⁺).

Изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I), к фармацевтическим композициям, включающим соединение формулы (I) или его аддитивную соль с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием, и к применению фармацевтических композиций в производстве медикаментов для лечения рака, аутоиммунных и связанных с иммунной системой болезней.

П. формулы: 26

(Descrierea se publică în redacția solicitantului)

Prezenta invenție se referă, mai indeosebi, la un compus fosfat cu formula (I):



55 A₁ și A₂ împreună cu atomii care îi poartă, formează un heterociclu Het, substituit opțional, aromatic sau nearomatic, compus din 5, 6 sau 7 membri inelari, care pot conține, pe lângă azot reprezentat de X sau Y, între 1 - 3 heteroatomi selectați independent dintre oxigen, sulf și azot, înțelegându-se că azotul în cauză poate fi substituit cu o grupare ce reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată sau o grupare -C(O)-O-Alk, unde Alk este o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată;

A_1 și A_2 , independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen, un polihaloalchil (C_1-C_6) liniar sau ramificat, o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată sau un cicloalchil;

T reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, substituită opțional cu unul - trei atomi de halogen, o grupare alchil(C_1-C_4)- NR_1R_2 , sau o

5 grupare alchil(C_1-C_4)- OR_6 ;

R_1 și R_2 , independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată;

sau R_1 și R_2 formează cu atomul de azot care îi poartă un heterocicloalchil;

10 R_3 reprezintă o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, o grupare alchenil (C_2-C_6) liniară sau ramificată, o grupare alchinil (C_2-C_6) liniară sau ramificată, o grupare cicloalchil, o grupare cicloalchil (C_3-C_{10})alchil(C_1-C_6), în care fracțiunea alchil este liniară sau ramificată, o grupare heterocicloalchil, o grupare aril sau o grupare heteroaril, înțelegându-se că unul sau mai mulți atomi de carbon din grupările precedente, sau ai substituenților posibili ai acestora, pot fi deuterati;

15 R_4 reprezintă o grupare aril, o grupare heteroaril, o grupare cicloalchil sau o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, totodată se va înțelege că unul sau mai mulți atomi de carbon din grupele precedente, sau ai substituenților posibili ai acestora, pot fi deuterati;

R_5 reprezintă un atom de hidrogen sau halogen, o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, sau o grupare alcoxi (C_1-C_6) liniară sau ramificată;

20 R_6 reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată;

R_a , R_b , R_c și R_d , independent unul de celălalt, reprezintă R_7 , un atom de halogen, o grupare alcoxi (C_1-C_6) liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare polihaloalchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, o grupare trifluorometoxi, $-NR_7R_7'$, nitro, R_7-CO -alchil(C_1-C_6)-, $R_7-CO-NH$ -alchil(C_1-C_6)-, $NR_7R_7'-CO$ -alchil(C_1-C_6)-, $NR_7R_7'-CO$ -alchil(C_0-C_6)-O-, R_7-SO_2 -NH-alchil(C_1-C_6)-, $R_7-NH-CO-NH$ -alchil(C_1-C_6)-, $R_7-O-CO-NH$ -alchil(C_1-C_6)-, o grupare heterocicloalchil, sau substituenții uneia dintre perechile (R_a, R_b), (R_b, R_c) sau (R_c, R_d) formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un inel compus din 5 - 7 membri inelari, care pot conține 1- 2 heteroatomi selectați dintre oxigen și sulf, de asemenea, înțelegându-se că unul sau mai mulți atomi de carbon ai inelului defini mai sus poate fi deuterat sau substituit cu 1- 3 grupări selectate dintre halogen sau alchil (C_1-C_6) liniar sau ramificat;

R_7 și R_7' , independent unul de celălalt, reprezintă un hidrogen, un alchil (C_1-C_6) liniar sau ramificat, un alchenil (C_2-C_6) liniar sau ramificat, un alchinil (C_2-C_6) liniar sau ramificat, un aril sau un heteroaril, sau R_7 și R_7' , împreună cu atomul de azot care îi poartă, formează un

35 heterociclu compus din 5 - 7 membri inelari;

compusul cu formula (I) fiind astfel că, cel puțin, unul dintre atomii de carbon pe care îi conținea este substituit cu una dintre următoarele grupări fosfat: $-OPO(OM)(OM')$, $-OPO(OM)(O-M_1^+)$, $-OPO(O-M_1^+)(O-M_2^+)$, $-OPO(O^-)(O^-)M_3^{2+}$, $-OPO(OM)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, sau $-OPO(O-M_1^+)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, unde M și M' ,

40 independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, o grupare alchenil (C_2-C_6) liniară sau ramificată, o grupare alchinil (C_2-C_6) liniară sau ramificată, un cicloalchil sau un heterocicloalchil ambii compuși din 5 sau 6 membri inelari, în timp ce M_1^+ și M_2^+ , independent unul de celălalt, reprezintă un cation monovalent acceptabil farmaceutic, și M_3^{2+} reprezintă un cation bivalent acceptabil farmaceutic și n este un număr integru de la 1 până la 5;

înțelegându-se că:

- "aril" înseamnă o grupare fenil, naftil, bifenil sau indenil;

50 - "heteroaril" înseamnă orice grupare mono- sau bi-ciclică compusă din 5-10 membri inelari, având cel puțin o fracțiune aromatică și conținând 1-4 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot (inclusiv atomi de azot cuaternar);

- "cicloalchil" înseamnă orice grupare mono-sau bi-ciclică, nearomatică, carbociclică care conține 3-10 membri inelari,

- "heterocicloalchil" înseamnă orice grupare mono-sau bi-ciclică, nearomatică, condensată sau spiro compusă din 3 - 10 membri inelari și care conține 1-3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf, SO, SO_2 și azot;

55 fiind posibil ca grupările aril, heteroaril, cicloalchil și heterocicloalchil astfel definite și grupările alchil, alchenil, alchinil și alcoxi să fie substituite cu 1 - 3 grupări selectate dintre alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, substituită opțional, spiro (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_6) liniară sau ramificată, substituită opțional, (C_1-C_6)alchil-S, hidroxi, oxo (sau N-oxid, după caz),

nitro, ciano, $-\text{COOR}'$, $-\text{OCOR}'$, $\text{NR}'\text{R}''$, polihaloalchil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) liniar sau ramificat, trifluormetoxi, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alchilsulfonil, halogen, aril opțional substituită, heteroaril, ariloxi, ariltio, cicloalchil, heterocicloalchil, substituit opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen sau grupări alchil, înțelegându-se că R' și R'' , independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) liniară sau ramificată, substituită opțional;

fiind posibil ca gruparea Het definită în formula (I) să fie substituită cu una - trei grupări selectate dintre alchil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) liniar sau ramificat, hidroxi, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) liniar sau ramificat, $\text{NR}_1'\text{R}_1''$ și halogen, înțelegându-se că R_1' și R_1'' sunt astfel precum sunt definiți pentru grupările R' și R'' menționate mai sus;

la enantiomerii și diastereoizomerii acestuia, și la sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

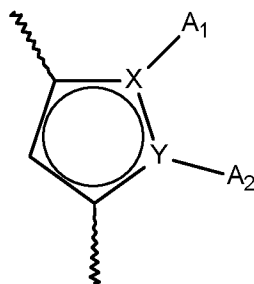
Printre acizii acceptabili farmaceutic pot fi menționați, fără a se limita la acidul clorhidric, bromhidric, sulfuric, fosforic, acetic, trifluoracetic, lactic, piruvic, malonic, succinic, glutaric, fumaric, tartric, maleic, citric, ascorbic, oxalic, metansulfonic, camforic, etc.

Printre bazele acceptabile farmaceutic pot fi menționate, fără a se limita la hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu, hidroxidul de potasiu, trietilamină, terț-butilamină etc.

Compuși preferați ai invenției includ compuși cu formula (I) unde R_4 reprezintă fenil substituit în poziția para cu o grupare cu formula $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{OM}')$, $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{O-M}_1^+)$, $-\text{OPO}(\text{O-M}_1^+)(\text{O-M}_2^+)$, $-\text{OPO}(\text{O}^-)(\text{O}^-)\text{M}_3^{2+}$, $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_3)$, or $-\text{OPO}(\text{O-M}_1^+)(\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_3)$, unde M și M' , independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) liniară sau ramificată, o grupare alchenil ($\text{C}_2\text{-C}_6$) liniară sau ramificată, o grupare alchilil ($\text{C}_2\text{-C}_6$) liniară sau ramificată, un cicloalchil sau un heterocicloalchil, ambii compuși din 5 sau 6 membri inelari, în timp ce M_1^+ și M_2^+ , independent unul de celălalt, reprezintă un cation monovalent acceptabil farmaceutic, și M_3^{2+} reprezintă un cation bivalent acceptabil farmaceutic și n este un număr întreg de la 1 până la 5, înțelegându-se că gruparea fenil poate fi substituită opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen.

Se preferă compuși cu formula (I), unde R_4 reprezintă o grupare fenil sau o grupare pirimidin-5-il, ambele substituite în poziția para cu o grupare cu formula $\text{OPO}(\text{O-M}_1^+)(\text{O-M}_2^+)$, și chiar mai deosebi cu o grupare cu formula $-\text{OPO}(\text{O-Na}^+)(\text{O-Na}^+)$.

În mod avantajos, X reprezintă un atom de carbon și Y reprezintă un atom de azot. Chiar mai avantajos, gruparea:



reprezintă o 5,6,7,8-tetrahidroindolizină, o indolizină sau un pirol dimetilat.

De preferință, T reprezintă o grupare metil, (morfolin-4-il)metil sau 3-(morfolin-4-il)propil.

În compușii preferați ai invenției, R_a și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și (R_b, R_c), împreună cu atomii de carbon care îi poartă, formează o grupare 1,3-dioxolan sau o grupare 1,4-dioxan; sau R_a , R_c și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și R_b reprezintă un hidrogen sau un halogen.

Intr-o altă variantă de executare a invenției, R_a și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen, R_b reprezintă un atom de halogen și R_c o grupare metoxi.

Alternativ, R_a , R_b și R_d reprezintă fiecare în mod avantajos un atom de hidrogen și R_c reprezintă o grupare $\text{NR}_7\text{R}_7'\text{-CO-(C}_0\text{-C}_6\text{)alchil-O-}$, și chiar mai preferabil R_c reprezintă o grupare 2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi.

În plus, R_3 reprezintă în mod avantajos o grupare selectată dintre fenil, 1H-indol, 1H-pirol[2,3-b]piridină, piridină, 1H-pirazol, 1H-pirol și 2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridină,

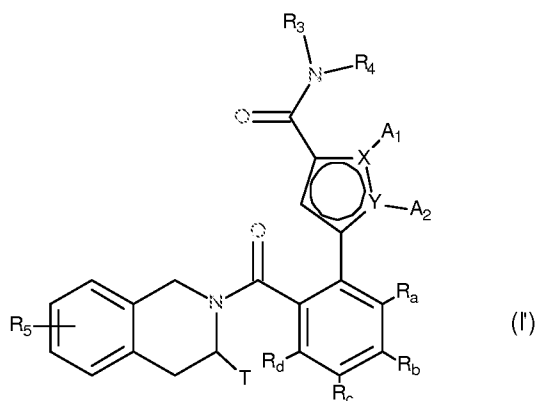
aceste grupări având opțional unul sau mai mulți substituenți selectați dintre alchil (mai preferabil metil) (C₁-C₆) liniar sau ramificat, ciano și trideuteriometil.

Printre compușii preferați ai invenției pot fi menționați:

- 4-[[3-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil fosfat disodic,
- 4-[[5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}(piridin-4-il)amino]fenil fosfat disodic,
- 4-([5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}[1-(trideuteriometil)-1H-pirazol-4-il]amino]fenil fosfat disodic,
- 4-([5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)amino]fenil fosfat disodic,
- 4-([5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}(5-ciano-1-metil-1H-pirol-3-il)amino]fenil fosfat disodic,
- 4-([5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfat disodic,
- 4-[(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il){[5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}amino]fenil fosfat disodic,
- 4-([5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfat disodic,

enantiomerii și diastereoizomerii lor, și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

Studiul farmacocinetic al compușilor fosfați cu formula (I) a arătat că aceștia au fost transformați in vivo în compuși cu formula (I'), caracterizați prin aceea că funcția fosfat a fost metabolizată într-o funcție hidroxi. Compușii cu formula (I) se comportă corespunzător ca promedicamente ale compușilor cu formula (I') având următoarea formulă:



unde:

X și Y reprezintă un atom de carbon sau un atom de azot, înțelegându-se că ei pot să nu reprezinte simultan doi atomi de carbon sau doi atomi de azot;

A₁ și A₂ împreună cu atomii care îi poartă, formează un heterociclu Het substituit opțional, aromatic sau nearomatic, compus din 5, 6 sau 7 membri inelari, care pot conține, pe lângă azot reprezentat de X sau Y, între 1 - 3 heteroatomi selectați independent dintre oxigen, sulf și azot, înțelegându-se că azotul în cauză poate fi substituit cu o grupare ce reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată sau o grupare -C(O)-O-Alk, unde Alk este o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată;

sau A₁ și A₂, independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen, un polihaloalchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată sau un cicloalchil;

T reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, substituită opțional cu unu - trei atomi de halogen, o grupare alchil (C_1-C_4)- NR_1R_2 , sau o grupare alchil (C_1-C_4)- OR_6 ;

5 R_1 și R_2 , independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată;

sau R_1 și R_2 formează cu atomul de azot care îi poartă un heterocicloalchil,

10 R_3 reprezintă o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, o grupare alchenil (C_2-C_6) liniară sau ramificată, o grupare alchinil (C_2-C_6) liniară sau ramificată, o grupare cicloalchil (C_3-C_{10})-alchil(C_1-C_6), în care fracțiunea alchil este liniară sau ramificată, o grupare heterocicloalchil, o grupare aril sau o grupare heteroaril, înțelegându-se că unul sau mai mulți atomi de carbon din grupările precedente, sau ai substituenților posibili ai acestora, pot fi deuterati;

15 R_4 reprezintă o grupare aril, o grupare heteroaril, o grupare cicloalchil sau o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, înțelegându-se că unul sau mai mulți atomi de carbon din grupările precedente, sau ai substituenților posibili ai acestora, pot fi deuterati;

R_5 reprezintă un atom de hidrogen sau halogen, o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, sau o grupare alcoxi (C_1-C_6) liniară sau ramificată;

R_6 reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată;

20 R_a , R_b , R_c și R_d , independent unul de altii, reprezintă R_7 , un atom de halogen, o grupare alcoxi (C_1-C_6) liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare polihaloalchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, o grupare trifluorometoxi, $-NR_7R_7'$, nitro, R_7-CO -alchil(C_0-C_6)-, $R_7-CO-NH$ -alchil(C_1-C_6)-, $NR_7R_7'-CO$ -alchil($C_{01}-C_6$)-, $NR_7R_7'-CO$ -alchil(C_1-C_6)-O-, R_7-SO_2-NH -alchil(C_1-C_6)-, $R_7-NH-CO-NH$ -alchil(C_1-C_6), $R_7-O-CO-NH$ -alchil(C_1-C_6)-, o grupare heterocicloalchil, sau substituenții uneia dintre perechile (R_a, R_b), (R_b, R_c) sau (R_c, R_d) formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un inel compus din 5-7 membri inelari, care pot conține 1-2 heteroatomi selectați dintre oxigen și sulf, de asemenea, înțelegându-se că unul sau mai mulți atomi de carbon ai inelului definiți mai sus poate fi deuterat sau substituit cu 1-3 grupări selectate dintre halogen sau alchil (C_1-C_6) liniar sau ramificat;

30 R_7 and R_7' , independent unul de celălalt, reprezintă un hidrogen, un alchil (C_1-C_6) liniar sau ramificat, un alchenil (C_2-C_6) liniar sau ramificat, un alchinil (C_2-C_6) liniar sau ramificat, un aril sau un heteroaril, sau R_7 și R_7' , împreună cu atomul de azot care îi poartă, formează un heterociclu compus din 5-7 membri inelari;

înțelegându-se că:

35 - "aril" înseamnă o grupare fenil, naftil, bifenil sau indenil;
- "heteroaril" înseamnă orice grupare mono- sau bi-ciclică compusă din 5-10 membri inelari, având cel puțin o fracțiune aromatică și conținând 1-4 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot (inclusiv atomi de azot cuaternar);

- "cicloalchil" înseamnă orice grupare mono-sau bi-ciclică, nearomatică, carbociclică care conține 3 -10 membri inelari;

40 - "heterocicloalchil" înseamnă orice grupare mono-sau bi-ciclică, nearomatică, condensată sau spiro compusă din 3-10 membri inelari și care conține 1-3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf, SO, SO_2 și azot;

45 fiind posibil ca grupările aril, heteroaril, cicloalchil și heterocicloalchil astfel definite și grupările alchil, alchenil, alchinil și alcoxi să fie substituite cu 1 - 3 grupări selectate dintre alchil (C_1-C_6) liniar sau ramificat, substituit opțional, spiro (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_6) liniar sau ramificat, substituit opțional, (C_1-C_6)alchil-S, hidroxi, oxo (sau N-oxid, după caz), nitro, ciano, $-COOR'$, $-OCOR'$, $NR'R''$, polihaloalchil (C_1C_6) liniar sau ramificat, trifluorometoxi, alchilsulfonil (C_1-C_6), halogen, aril opțional substituit, heteroaril, ariloxi, ariltio, cicloalchil, heterocicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen sau grupări alchil, înțelegându-se că R' și R'' , independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, substituită opțional;

50 fiind posibil ca gruparea Het definită în formula (I) să fie substituită cu una - trei grupări selectate dintre alchil (C_1-C_6) liniar sau ramificat, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6) liniar sau ramificat, NR_1R_1' și halogen, înțelegându-se că R_1' și R_1 sunt astfel cum sunt definiți pentru grupările R' și R'' menționate mai sus;

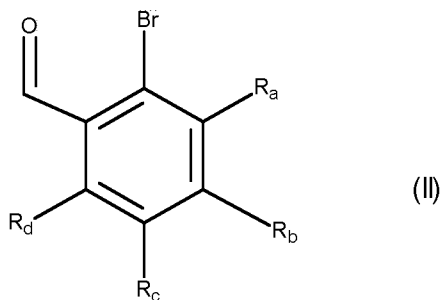
55 enantiomerii și diastereoizomerii lor, și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

Compușii cu formula (I') posedă proprietăți pro-apoptotice și ca rezultat prezintă un interes terapeutic major în tratamentul formelor de cancer, bolilor autoimune și bolilor

sistemului imunitar. În prezenta invenție s-a arătat că prin administrarea compușilor fosfați cu formula (I), a fost optimizată expunerea in vivo la compușii cu formula (I'). Solubilitatea compușilor cu formula (I) este, de fapt, mult mai mare, decât cea a compușilor cu formula (I'). În consecință, utilizarea compușilor cu formula (I) în fabricarea compozițiilor farmaceutice este, în special, avantajoasă din punct de vedere galenic.

5

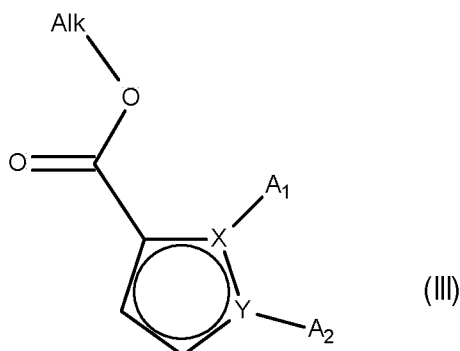
Invenția se referă, de asemenea, la un procedeu de obținere a compușilor cu formula (I), procedeul dat fiind caracterizat prin aceea că în calitate de material inițial este utilizat compusul cu formula (II):



10

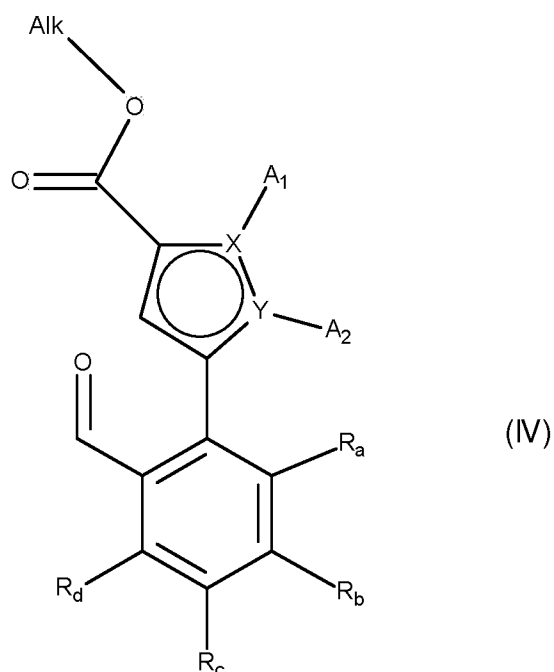
unde R_a , R_b , R_c și R_d sunt definiți ca în formula (I');

compusul cu formula (II) fiind supus unei reacții Heck, într-un mediu apos sau organic, în prezența unui catalizator de paladiu, unei baze, unei fosfine și compusului cu formula (III):



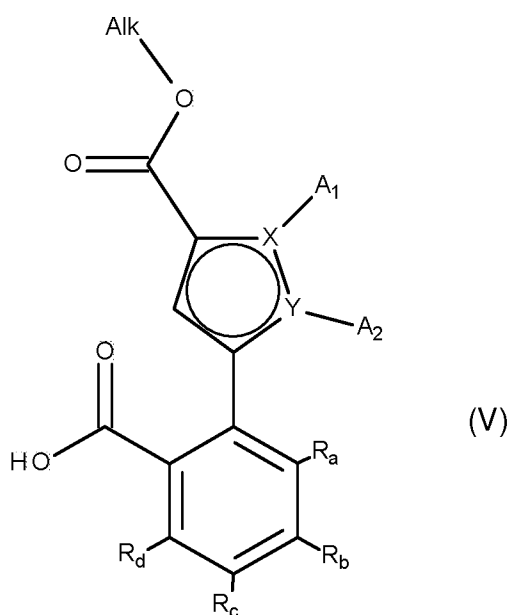
15

unde grupările A_1 și A_2 , X și Y sunt astfel cum au fost definite pentru formula (I') și Alk reprezintă un alchil (C_1 - C_6) liniar sau ramificat;
pentru a obține compusul cu formula (IV):



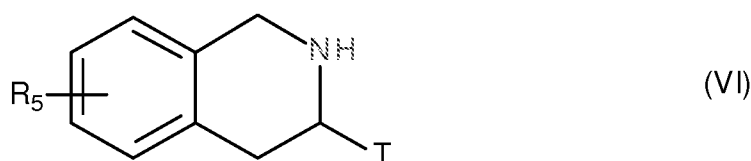
unde A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c și R_d sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I') și Alk este astfel cum a fost definit mai sus;

- 5 compus cu formula (IV), a cărei funcție aldehydă este oxidată în acid carboxilic pentru a forma compusul cu formula (V):

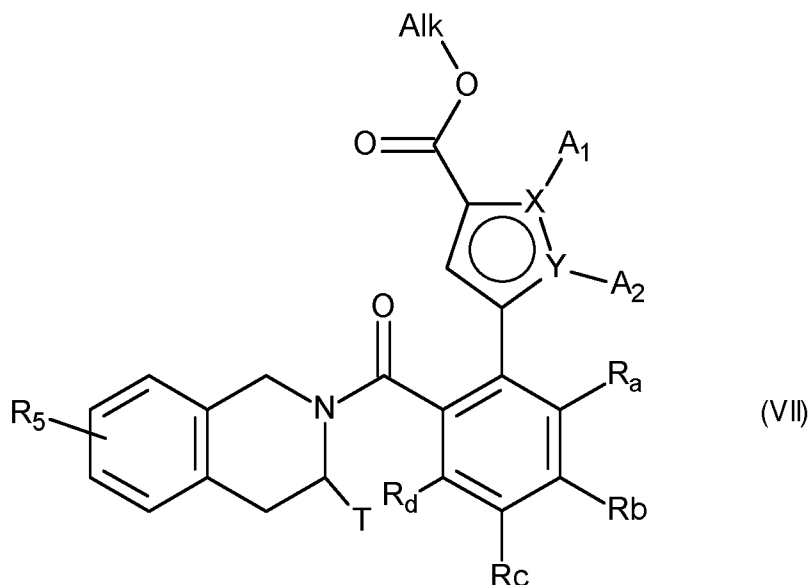


unde A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c și R_d sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I') și Alk este astfel cum a fost definit mai sus;

- 10 compusul cu formula (V) fiind apoi supus cuplării peptidice cu un compus cu formula (VI):



unde T și R₅ sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I');
pentru a obține compusul cu formula (VII):



5 unde A₁, A₂, X, Y, R_a, R_b, R_c, R_d, T și R₅ sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I') și Alk este astfel cum a fost definit mai sus;

compusul cu formula (VII), a cărui funcție ester este hidrolizată pentru a se obține acidul carboxilic sau carboxilatul corespunzător, care poate fi transformat într-un derivat de acid, cum ar fi clorura de acil sau anhidrida corespunzătoare înainte de a fi cuplat cu o amină
10 NHR₃R₄ în care R₃ și R₄ au aceleași semnificații ca pentru formula (I'), înainte de a fi supus acțiunii unui pirofosfat, fosfonat sau unui compus fosforil în condiții bazice, fiind posibil ca compusul obținut astfel să fie opțional hidrolizat sau hidrogenolizat pentru a se obține compusul cu formula (I),

compusul cu formula (I) care poate fi purificat conform unei tehnici de separare
15 convenționale, care este transformat, la dorință, în sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic și care este opțional separat în izomerii săi conform unei tehnici de separare convenționale;

înțelegându-se că în orice moment considerat oportun în cursul procedurii descris mai
20 sus, anumite grupări (ex.: hidroxi, amino) de reactivi sau intermediari de sinteză pot fi protejate și apoi deprotejate în conformitate cu cerințele de sinteză.

Compușii cu formulele (II), (III), (VI) și amina NHR₃R₄ sunt disponibili comercial sau
pot fi obținuți de către specialistul în domeniu prin reacții chimice obișnuite descrise în literatură.

25 Mai exact, compușii fosfați cu formula (I) conform invenției vor fi utili în tratamentul formelor de cancer rezistente la chimio- sau radioterapie și, de asemenea, în hemopatii maligne și cancerul pulmonar cu celule mici.

Printre tratamentele formelor de cancer prevăzute pot fi menționate, fără a se limita la
cancerul vezicii urinare, la creier, de sân și uter, leucemiile limfoide cronice, cancerul colorectal, formele de cancer la esofag și ficat, leucemiile limfoblastice, limfoamele non-Hodgkin, melanoamele, hemopatiile maligne, mieloamele, cancerul ovarian, cancerul
30 pulmonar cu celule non-mici, cancerul de prostată și cancerul pulmonar cu celule mici. Printre limfoamele non-Hodgkin, pot fi menționate mai preferabil limfoamele foliculare, limfoamele cu celule de manta, limfoame difuze cu celule mari B, limfoamele limfocitare mici și limfoamele zonei marginale cu celule B.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la compoziții farmaceutice care cuprind, cel puțin, un compus cu formula (I), în combinație cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

Printre compozițiile farmaceutice conform invenției pot fi menționate, în mod special, cele care sunt adecvate pentru administrarea orală, parenterală, nazală, per- sau transcutanată, rectală, perlinguală, oculară sau respiratorie, în special comprimatele sau drajeurile, comprimatele sublinguale, pliculețele, capsulele, comprimatele sublinguale cu dizolvare lentă (glossettes), tabletele, supozitoarele, cremele, unguentele, gelurile dermice, și fiolele buvabile sau injectabile.

Doza variază în funcție de sexul, vârsta și greutatea pacientului, calea de administrare, natura indicației terapeutice, sau orice tratamente asociate, și variază între 0,01 mg și 1 g pentru 24 ore în una sau mai multe administrări.

Pe lângă aceasta, prezenta invenție se referă, de asemenea, la asocierea unui compus cu formula (I) cu un agent anticanceros selectat dintre agenții genotoxici, toxinele mitotice, anti-metaboliți, inhibitorii de proteazom, inhibitorii de kinază și anticorpii, și, de asemenea, la compoziții farmaceutice care cuprind acest tip de asociere și utilizarea acestora în fabricarea medicamentelor pentru utilizarea în tratamentul cancerului.

Compușii din invenție pot fi, de asemenea, utilizați în asociere cu radioterapia în tratamentul cancerului.

Următoarele Preparări și Exemple ilustrează invenția fără a o limita în vreun oarecare mod.

Prepararea 1: Acidul 6-[1-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinin]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Etapa A: Acidul 1-formil-2-piperidină-carboxilic

La o soluție de 40 g de amestec racemic de acid 2-piperidină-carboxilic (0,310 mmol) în 300 ml de acid formic plasat la 0°C se adaugă, prin picurare, 200 ml (2,15 mmol) de anhidridă acetică. Amestecul se agită apoi la temperatura ambiantă timp de o noapte. Apoi, amestecul de reacție se răcește până la 0°C, se hidrolizează prin adăugarea a 250 ml de apă, și se agită timp de o jumătate de oră la 0°C înainte de a fi concentrat la sec. Uleiul astfel obținut este prelevat în 200 ml de metanol și apoi concentrat la sec. Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei cu un randament de 98%. Acesta este utilizat direct, fără a fi purificat în alt mod, în etapa următoare.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms_o-d₆; 300°K): 13,0 (m, 1H OH); 8,0-8,05 (2s, 1H aldehydă); 4,9-4,5 (2d, 1H α al N și COOH); 4,1-2,6 (m, 2H α al N); 2,2-1,2 (m, 6H piperidină).

IR: ν: -OH: 2000-3000 cm⁻¹ acid; ν: >C=O 1703 cm⁻¹ banda largă.

Etapa B: 5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină-carboxilatul de metil

La o soluție de 10 g de acid carboxilic obținut în Etapa A (63,6 mmol) în 65 ml de dicloretan se adaugă succesiv 13,4 g de clorură de tosil (70,4 mmol), 11,5 ml de 2-cloracrilat de metil (113,5 mmol) și apoi, prin picurare, 17,8 ml de N,N,N-trietilamină (127,2 mmol). Amestecul de reacție este apoi adus la reflux timp de 1 oră 30 minute. Acesta este plasat la temperatura ambiantă, și apoi se adaugă 5 ml de 2-cloracrilat de metil (48,9 mmol) și, prin picurare, 9 ml de N,N,N-trietilamină (64 mmol). Amestecul este încălzit la reflux timp de o noapte.

Amestecul de reacție este apoi diluat cu clorură de metilen, spălat succesiv cu soluție de HCl 1M, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și apoi cu saramură până la obținerea unui pH neutru. Faza organică este ulterior uscată pe MgSO₄, filtrată, concentrată la sec și purificată prin cromatografia pe gel de silice (gradient heptan/AcOEt). Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

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

IR: ν: >C=O 1692 cm⁻¹ ester.

Etapa C: 3-(6-formil-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină-carboxilat metilic

La o soluție de 6,4 g de ester obținut în Etapa B (35,7 mmol) în 12 ml de N,N-dimetilacetamidă se adaugă succesiv 12,3 g de 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă (53,6 mmol) și 7 g de acetat de potasiu (71,4 mmol), și apoi amestecul se agită sub argon timp de 20 de minute. Apoi se adaugă 1,3 g de catalizator de paladiu diclorobis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) (1,8 mmol). Amestecul de reacție este apoi încălzit la 130°C timp de o oră înainte de adăugarea a 139 μl de H_2O la acesta. Încălzirea este menținută la aceeași temperatură timp de noapte. Amestecul este lăsat să revină la temperatura ambiantă și apoi este diluat cu AcOEt. Se adaugă cărbune de origine animală (25 g per g de produs) și amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 1 oră și apoi se filtrează. Faza organică se spală apoi cu apă, se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează la sec. Produsul brut astfel obținut este purificat prin cromatografie pe gel de silice (gradient heptanl/AcOEt). Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN ^1H : δ :(400 MHz; dms O-d_6 ; 353°K): 9,65 (s, 1H, H aldehydă); 7,3-7,15 (2s, 2H, H aromatici); 6,45 (s, 1H tetrahydroindolizină); 6,20 (s, 2H metilenedioxi); 3,70 (s, 3H ester metilic); 3,5-4,0 (m, 2H tetrahydroindolizină); 3,05 (m, 2H tetrahydroindolizină); 1,85 (m, 4H tetrahydroindolizină).

IR: ν : >C=O 1695 cm^{-1} ester; ν : >C=O 1674 cm^{-1} .

Etapa D: Acidul 6-[1-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizinil]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Se prepară o soluție ce conține 3,37 g de compus obținut în Etapa C (10,3 mmol) în 9,3 ml de acetonă și 8,8 ml (80,24 mmol) de 2-metil-2-butenă și se plasează la 0°C. La aceasta se adaugă, prin picurare, 9,3 ml de soluție apoasă care conține un amestec de 3,3 g de clorură de sodiu (NaClO_2) (36,05 mmol) și 3,6 g de monohidrat hidrogenfosfat de sodiu (NaH_2PO_4) (25,75 mmol). Apoi amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 7 ore. Amestecul de reacție este apoi concentrat pentru a înlătura acetona. Solidul obținut se filtrează, se spală cu apă și apoi se usucă la 40°C sub vid timp de o noapte. Produsul din titlu este obținut sub formă de solid, care se utilizează ulterior fără a fi purificat în alt mod.

RMN ^1H : δ (400 MHz; dms O-d_6 ; 300°K): 12,10 (m, 1H, H acid carboxilic); 7,40-6,88 (2s, 2H, H aromatici); 6,20 (s, 1H tetrahydroindolizină); 6,18 (s, 2H metilenedioxi); 3,70 (s, 3H ester metilic); 3,55 (t, 2H tetrahydroindolizină); 3,00 (m, 2H tetrahydroindolizină); 1,80 (m, 4H, H tetrahydroindolizină).

IR: ν : -OH: 3000-2000 cm^{-1} acid; ν : >C=O 1686-1676 cm^{-1} ester+acid; ν : >C=C< 1608 cm^{-1} .

Prepararea 2: Acidul 2-[1-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizinil]benzoic

Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Prepararea 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehida utilizată în Etapa C cu 2-brom-benzaldehidă.

Prepararea 3: Acidul 6-[1-(metoxycarbonil)-3-indolizinil]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Etapa A: Bromură de 1-(carboximetil)-1,2-dihidropiridinium

La o soluție de 16,2 ml de piridină (200 mmol) în 120 ml de acetat de etil se adaugă, în porții, 27,8 g (200 mmoli) de acid bromacetic. Apoi amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de o noapte. Precipitatul astfel obținut se filtrează și apoi se spală cu acetat de etil rece. După uscare, produsul din titlu este obținut sub formă de pudră, care este utilizată direct în următoarea etapă.

RMN ^1H : δ (400 MHz; dms O-d_6 ; 300°K): 9,15 (d, 2H, H aromatici piridină); 8,7 (t, 1H, H aromatic); 8,25 (t, 2H, H aromatic); 5,65 (s, 2H, H CH_2COOH).

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

Etapa B: Metil 1-indolizincarboxilat

La o suspensie de 6,55 g de sare de piridiniu obținută în Etapa A (30 mmol) în 240 ml de toluen se adaugă succesiv 16,7 ml de acrilat de metil (150 mmol), 4,2 ml de trietilamină (30 mmol) și apoi, în porții, 20,9 g de MnO_2 (240 mmol). Amestecul este apoi încălzit la 90°C timp de 3 de ore. După răcire, amestecul de reacție se filtrează pe o turtă de celită și se concentrează la sec. Produsul din titlu se izolează apoi prin purificare pe gel de silice (gradient heptanl/AcOEt: 0-10%) sub formă de ulei care se cristalizează în stare rece.

RMN ^1H : δ (300 MHz; dms o-d_6 ; 300°K): 8,5 (d, 1H, H indolizină); 8,05 (d, 1H, H indolizină); 7,6 (s, 1H, H indolizină); 7,15 (m, 2H, H indolizină); 6,85 (m, 1H, H indolizină); 4,25 (q, 2H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,35 (t, 3H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$).

IR: ν : C=O ester: 1675 cm^{-1} ; fracțiuni aromatice C=C: 1634 cm^{-1} .

5

Etapa C: Acidul 6-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizinil]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic
Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Etapele C și D a Preparării 1.

10

Prepararea 4: Acidul 4-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il]benzoic

Etapa A: 1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxilat de etil

La o soluție de 10 g de 2-metil-1H-pirol-3-carboxilat de etil (65,3 mmol) și 8,95 ml (130,6 mmol) de iodură de metil în 70 ml de dimetilformamidă plasată la 0°C se adaugă, în trei porții, 2,61 g (65,3 mmol) de hidru ră de sodiu de 60%. Amestecul se agită apoi la 0°C timp de o oră. Ulterior, amestecul de reacție este hidrolizat prin adăugarea a 420 ml de apă rece ca gheața. Amestecul de reacție este apoi diluat cu acetat de etil, spălat succesiv cu soluție de HCl 0,1 M, soluție apoasă saturată de LiCl și apoi cu saramură. Faza organică este apoi uscată pe MgSO_4 , filtrată, concentrată la sec și purificată prin cromatografia pe gel de silice (gradient eter de petrol/AcOEt).

20

RMN ^1H : δ (400 MHz; dms o-d_6 ; 300K): 6,65 (d, 1H pirol); 6,3 (1d, 1H pirol); 4,1 (1q, 2H, OCH_2CH_3); 3,5 (s, 3H N-pirol); 2,4 (s, 3H pirol); 1,5 (1t, 3H OCH_2CH_3).

IR: ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1688 cm^{-1} ; ν : C-O-C: 1172 cm^{-1} .

Etapa B: 5-(5-cloro-2-formilfenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxilat de etil

25

La o soluție de 10,5 g de compus obținut în Etapa A (62,8 mmol) în 65 ml de N,N-dimetilacetamidă se adaugă succesiv 15,2 g de 2-bromo-4-clorobenzaldehidă (69 mmol), 12,3 g de acetat de potasiu (125,6 mmol) și apoi amestecul se agită sub argon timp de 20 de minute. Apoi se adaugă 2,2 g de catalizator de paladiu $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3,14 mmol). Amestecul de reacție este apoi încălzit la 130°C timp de o noapte. Amestecul este lăsat să revină la temperatura ambiantă și apoi este diluat cu diclormetan. Se adaugă cărbune de origine animală (30 g) și amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 1 oră și apoi se filtrează. Faza organică se spală apoi cu apă, se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează la sec. Produsul brut obținut astfel este purificat prin cromatografie pe gel de silice (gradient eter de petrol/AcOEt). Produsul din titlu este obținut sub formă de solid.

30

RMN ^1H : δ (400 MHz; dms o-d_6 ; 300K): 9,8 (s, 1H, formil); 7,91-7,69-7,61 (d, 3H, H aromatici); 6,5 (s, 1H pirol); 4,2 (q, 2H, OCH_2CH_3); 3,4 (s, 3H, CH_3 -N-pirol); 2,55 (s, 3H pirol); 1,28 (t, 3H, OCH_2CH_3).

35

Etapa C: Acidul 4-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il]benzoic

40

Se prepară o soluție care conține 12,85 g de compus obținut în Etapa B (42 mmol) și 35,7 ml (336 mmol) de 2-metil-2-butenă într-un amestec care conține 20 ml de acetonă și 20 ml de tetrahidrofuran. Se adaugă, prin picurare, 200 ml de o soluție apoasă care conține un amestec de 13,3 g de clorură de sodiu (NaClO_2) (147 mmol) și 14,5 g de monohidrat hidrogenfosfat de sodiu ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) (105 mmol). Amestecul se agită apoi viguros la temperatura ambiantă timp de 7 ore. Amestecul de reacție este apoi concentrat pentru a înlătura acetona. Se adaugă acetat de etil, iar faza organică se spală cu apă și apoi se concentrează la sec. Reziduul este apoi prelevat într-o cantitate minimă de eter etilic. Solidul obținut se filtrează, se spală cu eter și apoi se usucă sub vid la 40°C timp de o noapte. Produsul din titlu este obținut sub formă de solid, care este ulterior folosit fără a fi purificat în alt mod.

45

RMN ^1H : δ (400 MHz; dms o-d_6 ; 300K): 13 (s, 1H, COOH); 7,85-7,6-7,41 (d,dd, wd, 3H, H aromatici); 6,3 (s, 1H, H pirol); 4,15 (q, 2H, OCH_2CH_3); 3,25 (s, 3H, CH_3 -N-pirol); 2,5 (s, 3H, CH_3 -pirol); 1,25 (t, 3H, OCH_2CH_3).

50

IR: ν : -OH: 3100-2500 cm^{-1} acid; ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1681 cm^{-1} ester + acid.

55

Prepararea 5: Acidul 6-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 4, înlocuind 2-bromo-4-clorobenzaldehidă utilizată în Etapa B cu 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă.

Prepararea 6: Acidul 4-fluoro-3-metoxi-2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il]benzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 4, înlocuind 2-bromo-4-clorobenzaldehida utilizată în Etapa B cu 2-bromo-4-fluoro-3-metoxibenzaldehidă.

5

Prepararea 7: Acidul 4-fluoro-2-[4-(etoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il]benzoic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 4, înlocuind 2-bromo-4-clorobenzaldehida utilizată în Etapa B cu 2-bromo-4-fluorobenzaldehidă.

10

Prepararea 8: Acidul 7-[4-(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirol-2-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxilic

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 4, înlocuind 2-metil-1H-pirol-3-carboxilatul de etil în Etapa A cu 2-metil-1H-pirol-3-carboxilatul de metil și 2-bromo-4-clorobenzaldehida utilizată în Etapa B cu 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehidă.

15

Prepararea 9: Acidul 5-benziloxi-2-(1-metoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)benzoic

20

Etapa A: 3-(4-benziloxi-2-formil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxilat metilic

Se introduce 5-benziloxi-2-bromo-benzaldehidă (12,3 g, 42,2 mmol) într-un balon în prezența acetatului de potasiu (8,3 g; 84,2 mmol) și 120 ml de dimetilacetamidă. După degazare sub argon, se adaugă diclorbis(trifenilfosfină)paladiu (II) (1,04 g, 1,5 mmol) și amestecul este apoi degazat sub argon înainte de a fi încălzit la 100°C timp de 16 ore. După revenirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție se toarnă în 200 ml de acetat de etil, se filtrează pe celită și se spală cu apă și apoi cu saramură. Fazele apoase combinate sunt extrase cu acetat de etil. Fazele organice se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Rezidulul obținut se purifică prin cromatografie pe gel de silice pentru a obține produsul din titlu.

30

Etapa B: Acidul 5-benziloxi-2-(1-metoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il)benzoic

La o soluție de compus obținut în Etapa B (4,63 g, 11,89 mmol) în 300 ml de acetonă se adaugă 2-metil-2-butenă (6,31 ml, 59 mmol). Apoi se toarnă, prin picurare, o soluție de monohidrat hidrogenfosfat de sodiu (6,56 g, 47,6 mmol) și clorură de sodiu (2,69 g, 23,8 mmol) în 40 ml de apă, în timp ce temperatura se menține sub 20°C. După agitare timp de 30 minute la temperatura ambiantă, amestecul este acidulat cu soluție de HCl 2M și apoi fazele sunt separate. Faza apoasă este extrasă cu acetat de etil. Fazele organice combinate se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se evaporă la sec pentru a se obține compusul preconizat.

35

40

Prepararea 1': (3S)-3-[4-(morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Etapa A: (3S)-3-(4-morfolinilcarbonil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolincarboxilat de benzil

La o soluție de 5 g de acid de (3S)-2-[(benziloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-izochinolincarboxilic (16 mmol) în 160 ml de diclormetan se adaugă 1,5 ml de morfolină (17,6 mmol), apoi 9 ml de N,N,N-trietilamină (64 mmol), 3,3 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimidă (EDC) (19,2 mmol) și 2,6 g de hidroxibenzotriazol (HOBt) (19,2 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura ambiantă timp de o noapte; apoi acesta se toarnă în soluție apoasă de clorură de amoniu și se extrage cu acetat de etil. Faza organică se usucă apoi pe sulfat de magneziu, și apoi se filtrează și se evaporă la sec. Produsul brut astfel obținut este apoi purificat prin cromatografie pe gel de silice (gradient diclormetan/metanol). Produsul este obținut sub formă de spumă.

45

50

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmso-d₆; 353K): 7,30 (m, 5H benzil); 7,15 (m, 4H, H aromatici); 5,2-5,0 (m, 3H, 2H benzil, 1H dihidroizochinolin); 4,75-4,5 (2d, 2H dihidroizochinolin); 3,55-3,3 (m, 8H morfolină); 3,15-2,9 (2dd, 2H dihidroizochinolin).

55

IR: ν: >C=O: 1694; 1650 cm⁻¹.

Etapa B: (3S)-3-(4-morfolinilcarbonil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolincarboxilat de benzil

La o soluție de 5,3 g de produs obținut în Etapa A (13,9 mmol) în 278 ml de tetrahidrofuran se adaugă 14 ml de complex boran-dimetilsulfură (BH₃Me₂S) (27,8 mmol) la

temperatura ambiantă. Amestecul este încălzit timp de 4 ore la 80°C. Se lasă să revină la temperatura ambiantă și apoi se adaugă 7 ml (14 mmol) de BH₃Me₂S. Amestecul de reacție este încălzit din nou la 80°C timp de 2 ore. Tetrahidrofuranul este apoi evaporat și se adaugă lent metanol și apoi 5,6 ml de acid clorhidric 5M (27,8 mmol). Amestecul se agită la

5 temperatura ambiantă timp de o noapte și apoi la 80°C timp de 1 oră. Apoi se adaugă soluție apoasă saturată de NaHCO₃ la amestecul de reacție plasat la 0°C până la obținerea unui pH de 8, și ulterior se extrage cu acetat de etil. Faza organică se usucă pe sulfat de magneziu, și apoi se filtrează și se evaporă la sec. Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsO-d₆; 353K): 7,43-7,30 (vârf fără rezoluție, 5H benzil); 7,19 (m, 4H, H aromatici); 5,16 (m, 2H, 2H benzil); 4,79-4,29 (d, 2H dihidroizochinolin); 4,58 (m, 1H dihidroizochinolin); 3,50 (m, 4H morfolină); 3,02-2,80 (dd, 2H dihidroizochinolin); 2,42-2,28 (vârf fără rezoluție, 5H, 4H morfolină, 1H morfolină); 2,15 (dd, 1H morfolină).

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

15 Etapa C: (3S)-3-[4-(morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

La o soluție de 4,9 g de compus din Etapa B (13,4 mmol) în 67 ml de etanol se adaugă 0,980 g de dihidroxid de paladiu (20% în greutate) la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție se plasează sub 1,2 bari de hidrogen la temperatura ambiantă timp de 4 ore. Acesta este apoi trecut printr-un filtru Whatman și paladiul este ulterior clătit de mai multe ori cu

20 etanol. Filtratul este evaporat la sec. Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsO-d₆; 300K): 7,12-7,0 (vârf fără rezoluție, 4H, H aromatici); 3,92 (s, 2H tetrahidroizochinolină); 3,60 (t, 4H morfolină); 2,98 (m, 1H tetrahidroizochinolină); 2,68 (dd, 1H tetrahidroizochinolină); 2,5-2,3 (vârf fără rezoluție, 8H, 1H tetrahidroizochinolină, 6H morfolină, 1H NH).

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

Prepararea 2': Clorhidrat de (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Etapa A: {(3S)-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină-3-il}metil 4-metilbenzensulfonat

30

La o soluție de 30,2 g de [(3S)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină-3-il]metanol (185 mmol) în 750 ml de diclorometan se adaugă succesiv 91,71 g de clorură de tosil (481 mmol) și apoi, prin picurare, 122,3 ml de N,N,N-trietilamină (740 mmol). Amestecul de reacție se agită apoi la temperatura ambiantă timp de 20 ore. Apoi acesta este diluat cu diclorometan, spălat succesiv cu soluție de HCl 1M, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și apoi cu saramură până la neutralitate. Faza organică se usucă apoi pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează la sec. Solidul obținut este apoi dizolvat într-un volum minim de diclorometan și apoi se adaugă ciclohexan până la formarea unui precipitat. Acest precipitat este apoi filtrat și spălat cu ciclohexan. După uscare, produsul din titlu este obținut sub formă de cristale.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsO-d₆; 300°K): 7,75 (d, 2H, H aromatici, orto O-tosil); 7,6 (d, 2H, H aromatici, orto N-tosil); 7,5 (d, 2H, aromatic Hs, meta O-tosil); 7,3 (d, 2H, H aromatici, meta N-tosil); 7,15-6,9 (m, 4H, H aromatici, tetrahidroizochinolină); 4,4-4,15 (dd, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolină); 4,25 (m, 1H, H alifatic, tetrahidroizochinolină); 4,0-3,8 (2dd, 2H, H alifatici, CH₂-O-tosil); 2,7 (2dd, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolină); 2,45 (s, 3H, O-SO₂-Ph-CH₃); 2,35 (s, 3H, N-SO₂-Ph-CH₃).

IR: ν: -SO₂: 1339-1165 cm⁻¹.

Etapa B: (3R)-3-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

La o suspensie de 8,15 g (214,8 mmol) de LiAlH₄ în 800 ml de metil terț-butil eter (MTBE) se adaugă 101,2 g de compus ditosil obținut în Etapa A (214,8 mmol) dizolvat în 200 ml de MTBE. Amestecul este apoi încălzit la 50°C timp de 2 de ore. Acesta este lăsat să se răcească și este plasat la 0°C, și apoi se adaugă, prin picurare, 12 ml de soluție de NaOH 5M. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 45 de minute. Solidul astfel obținut se filtrează și se spală cu MTBE și apoi cu diclorometan. După aceasta filtratul se concentrează la sec. Produsul din titlu este apoi obținut sub formă de solid.

50

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmsO-d₆; 300°K): 7,70 (d, 2H, H aromatici, orto N-tosil); 7,38 (d, 2H, aromatic Hs, meta N-tosil); 7,2-7,0 (m, 4H, H aromatici, tetrahidroizochinolină); 4,4 (m, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolină); 4,3 (m, 1H, H alifatic, tetrahidroizochinolină); 2,85-

55

2,51 (2dd, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolină); 2,35 (s, 3H, N-SO₂-Ph-CH₃); 0,90 (d, 3H, tetrahidroizochinolină-CH₃).

IR : v: -SO₂: 1332-1154 cm⁻¹.

5 Etapa C: (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

La o soluție de 31,15 g (103,15 mmol) de compus monotosil, obținut în Etapa B, în 500 ml de metanol anhidru se adaugă, în porții, 3,92 g (161 mmol) de așchii de magneziu. Amestecul se agită în prezența ultrasunetelor timp de 96 de ore. Apoi amestecul de reacție se filtrează și solidul se spală de mai multe ori cu metanol. După aceasta filtratul se concentrează la sec. După purificare prin cromatografie pe gel de silice (gradient diclormetan/EtOH/NH₄OH), produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300°K): 7,05 (m, 4H, H aromatici, tetrahidroizochinolină); 3,90 (m, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolină); 2,85 (m, 1H, H alifatic, tetrahidroizochinolină); 2,68-2,4 (2dd, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolină); 1,12 (d, 3H, tetrahidroizochinolină-CH₃); 2,9-2,3 (m, larg, 1H, HN (tetrahidroizochinolină)).

IR: v: -NH: 3248 cm⁻¹.

Etapa D: Clorhidrat de (3R)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

La o soluție de 14,3 g (97,20 mmol) de compus, obținut în Etapa C, în 20 ml de etanol anhidru se adaugă, prin picurare, 100 ml de soluție de HCl 1M în eter. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de o oră și apoi se filtrează. Cristalele astfel obținute se spală cu eter etilic. După uscare, produsul din titlu este obținut sub formă de cristale.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300°K): 9,57 (m, larg, 2H, NH₂⁺ (tetrahidroizochinolină); 7,22 (m, 4H, H aromatici, tetrahidroizochinolină); 4,27 (s, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolină); 3,52 (m, 1H, H alifatic, tetrahidroizochinolină); 3,03--2,85 (2dd, 2H, H alifatici, tetrahidroizochinolină); 1,39 (d, 3H, tetrahidroizochinolină-CH₃).

IR: v: -NH₂⁺: 3000-2300 cm⁻¹; v: aromatic -CH: 766 cm⁻¹.

Prepararea 3': (3R)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

30 Etapa A: {(3S)-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină-3-il}metil 4-metilbenzensulfonat

Procedura este identică cu cea din Etapa A a Preparării 2'.

35 Etapa B: 2-((3R)-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină-3-il)metil-3-(morfolin-4-il)-3-oxopropanoat de terț-butil

La o suspensie de 1 g de NaH (60%) (25,08 mmol) în 30 ml de MTBE se adaugă, prin picurare, o soluție de 5 g de 3-morfolino-3-oxopropanoat de terț-butil (21,81 mmol) în 20 ml de MTBE anhidru. Această suspensie se agită la temperatura ambiantă timp de o oră și apoi compusul obținut în Etapa A se adaugă sub formă de pudră. Amestecul se agită la 60°C timp de 30 de ore. Se adaugă 100 ml de soluție apoasă saturată de clorură de amoniu. Soluția rezultată se extrage cu diclormetan. Faza organică se usucă apoi pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează la sec. După purificare prin cromatografie pe gel de silice (gradient diclormetan/MeOH), produsul preconizat este obținut sub formă de ulei.

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

IR (ATR) cm⁻¹: v: >C=O: 1731 (ester); v: >C=O: 1644 (amidă); v: -SO₂: 1334-1156; v: >C-O-C<: 1115; γ: >CH-Ar: 815-746-709.

50 Etapa C: Acidul 2-((3R)-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină-3-il)metil-3-(morfolin-4-il)-3-oxopropanoic

55 La o soluție de 9,5 g (17,97 mmol) de compus obținut în Etapa B în 40 ml de dioxan se adaugă, prin picurare, 20 ml de soluție de HCl 4M în dioxan. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 48 ore și apoi soluția se concentrează la sec. După uscare, produsul preconizat este obținut sub formă de ulei.

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

IR (ATR) cm^{-1} : ν : -OH: 3500 până la 2000; ν : >C=O: 1727 (acid); ν : >C=O: 1634 (amidă); ν : -SO₂: 1330-1155.

5 Etapa D: 3-((3R)-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroizochinolină-3-il)-1-(morfolin-4-il)propan-1-onă

La o soluție de 7,80 g (16,51 mmol) de compus obținut în Etapa C în 100 ml de DMSO se adaugă 1,16 g (19,83 mmol) de clorură de sodiu solidă (NaCl) și apoi, prin picurare, 5 ml de apă. Amestecul se agită la 130°C timp de o oră și apoi soluția se concentrează până la ?. Amestecul de reacție se diluează apoi cu diclormetan și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de clorură de litiu și apoi cu saramură. Faza organică se usucă apoi pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează la sec. După purificare prin cromatografie pe gel de silice (gradient ciclohexan/acetat de etil), produsul preconizat este obținut sub formă de ulei.

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

15 IR (ATR) cm^{-1} : ν : >C=O: 1639; ν : -SO₂: 1331-1156; γ : >CH-Ar: 815-675.

Etapa E: (3R)-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-1,2,3,4-tetrahydroizochinolină

20 La o soluție de 6,0 g (14,0 mmol) de compus obținut în Etapa D în 60 ml de MTBE și 14 ml de diclormetan se adaugă 1,06 g (28 mmol) de LAH în porții timp de 5 minute. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 15 de ore. Se adaugă, prin picurare, 1,5 ml de apă și se agită timp de 15 minute. Apoi se adaugă, prin picurare, 1,5 ml de soluție de hidroxid de sodiu 5M și se agită timp de 15 minute. Amestecul de reacție este apoi diluat cu MTBE și diclormetan. Suspensia se filtrează apoi și precipitatul se spală cu MTBE și diclormetan. Faza organică se usucă apoi pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează la sec. După purificare prin cromatografie pe gel de silice (gradient diclormetan/EtOH/NH₄OH), produsul preconizat este obținut sub formă de ulei.

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

IR (ATR) cm^{-1} : ν : -SO₂: 1333-1158.

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

35 La o soluție de 1,50 g (3,62 mmol) de compus obținut în Etapa E în 20 ml de metanol anhidru se adaugă, în porții, 2,0 g (82,3 mmol) de așchii de magneziu. Amestecul se agită în prezența ultrasunetelor timp de 96 de ore. Apoi amestecul de reacție se filtrează, solidul se spală de mai multe ori cu metanol, iar filtratul se concentrează la sec. După purificare prin cromatografie pe gel de silice (gradient diclormetan/EtOH/NH₄OH), produsul preconizat este obținut sub formă de ulei.

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

45 IR (ATR) cm^{-1} : ν : >NH₂+/NH+: 3500-2300; ν : >C-O-C<: 1115.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-/FIA/HR):

Formula empirică: C₁₆ H₂₄ N₂ O,

[M+H]⁺ calculat 261,1961,

[M+H]⁺ măsurat: 261,1959.

50

Prepararea 4': (3R)-3-[4-(morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolină

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 1', înlocuind acidul (3S)-2-[(benziloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-izochinolincarboxilic folosit în Etapa A cu acidul (3R)-2-[(benziloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-izochinolincarboxilic.

55

Prepararea 1'': 4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]-N-fenilanilină

La o soluție de 12 g de 4-anilino-fenol (64,7 mmol) în 200 ml de acetonitril se adaugă, la temperatura ambiantă, 6,7 g de imidazol (97,05 mmol) și 11,7 g de terț-butil(cloro)dimetilsilan (77,64 mmol). Amestecul se agită la 70°C timp de 4 de ore. Apoi

amestecul de reacție se toarnă în apă și se extrage cu eter. Faza organică se usucă apoi pe sulfat de magneziu, ulterior se filtrează și se evaporă la sec. Produsul brut astfel obținut este purificat prin cromatografie pe gel de silice (gradient eter de petrol/diclorometan). Produsul din titlu este obținut sub formă de pudră.

- 5 RMN ¹H: δ (400 MHz; dms₂O-d₆; 300K): 7,84 (s, 1H NH); 7,17 (t, 2H anilină); 6,98 (d, 2H fenoxi); 6,94 (d, 2H anilină); 6,76 (d, 2H fenoxi); 6,72 (t, 1H anilină); 0,95 (s, 9H terț-butil); 0,15 (s, 6H dimetil).

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

- 10 Prepararea 2": N-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1H-indol-5-amină
Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 5", înlocuind 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizat în Etapa B cu 5-bromo-1-metil-1H-indol.

- 15 Prepararea 3": N-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-amină

Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 5", înlocuind 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizat în Etapa B cu 5-bromo-1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridină (obținută în conformitate cu un protocol din literatură: Heterocycles, 60(4), 865, 2003).

IR: ν: -NH-: 3278 cm⁻¹; ν: fracțiuni aromatice -C=C-: 1605 cm⁻¹.

- 20 Prepararea 4": N-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)piridin-4-amină
Procedura este în conformitate cu procedeul din Prepararea 5", înlocuind 4-bromo-1-metil-1H-pirazol utilizat în Etapa B cu 4-bromopiridină.

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

- 25 Prepararea 5": N-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amină
Etapa A: 4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}anilină

- 30 Compusul din titlu este obținut pornind de la 4-aminofenol în THF în prezența imidazolului și terț-butil(cloro)dimetilsilanului în conformitate cu protocolul descris în literatură (Sarah Knaggs et al. New prodrugs derived from 6-aminodopamine and 4-aminophenol as candidates for melanocyte-directed enzyme prodrug therapy (MDEPT). Organic & Biomolecular Chemistry, 2005, vol. 3, nr. 21, p. 4002-4010).

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms₂O-d₆; 300K): 6,45-6,55 (dd, 4H, H aromatici); 4,60 (m, 2H, NH₂-Ph); 0,90 (s, 9H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂); 0,10 (s, 6H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂).

- 35 IR: ν: -NH₂⁺: 3300-3400 cm⁻¹.

Etapa B: N-[4-[terț-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-metil-pirazol-4-amină

- 40 La o soluție de 30,8 g (0,137 mol) de compus din Etapa A în 525 ml de toluen anhidru se adaugă succesiv 29,8 g de terț-butilat de sodiu (0,310 mol), 4,55 g de Pd₂(dba)₃ (denumit, de asemenea, tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu (0)) (4,96 mmol), 4,81 g de 2-di-terț-butilfosfino-2',4',6'-tri-izopropil-1,1'-bifenil (9,91 mmol) și 12,8 ml de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (0,124 mol). Amestecul este degazat sub argon timp de 30 minute și apoi se încălzește la reflux timp de 3 ore. Se lasă să se răcească. Amestecul de reacție se concentrează la sec și apoi este prelevat în diclorometan, se filtrează pe celită și apoi se concentrează din nou la sec.
- 45 Reziduul este apoi purificat prin cromatografie pe gel de silice (gradient CH₂Cl₂/AcOEt) pentru a se obține produsul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms₂O-d₆; 300K): 7,55 (s, 1H, pirazol); 7,23 (s, 1H, pirazol); 7,18 (s larg, 1H, NH₂-Ph); 6,64 (m, 4H, H aromatici); 3,77 (s, 3H, CH₃-pirazol); 0,90 (s, 9H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂); 0,12 (s, 6H, Si (CH₂)₂CH(CH₃)₂).

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

Prepararea 6": N-{4-[(terț-butildimetilsilil)oxi]fenil}-1-trideuteriometil-1H-pirazol-4-amină

- 55 Etapa A: 4-bromo-1-trideuteriometil-1H-pirazol

Se adaugă 4-bromo-1H-pirazol (9,05 g, 61,6 mmol), în porții, la o suspensie de hidrură de sodiu (60% în ulei) (2,83 g, 70,8 mmol) în tetrahidrofuran (90 ml) răcită într-o baie de gheață. După ce baia de gheață a fost înlăturată, soluția se agită la temperatura ambiantă timp de 0,5 ore. Aceasta este din nou răcită într-o baie de gheață și se adaugă iodmetan-d₃ (5,0 ml,

80,3 mmol). Soluția se agită la temperatura ambiantă timp de 19 de ore. Ulterior suspensia este concentrată. Reziduul de evaporare este triturat cu terț-butil metil eter (90 ml) și se filtrează. Filtratul este concentrat sub vid pentru a se obține compusul preconizat sub formă de ulei.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,37 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H).

Etapa B: N-{4-[(terț-butildimetilsilil)oxi]fenil}-1-trideuteriometil-1H-pirazol-4-amină

Se adaugă 4-bromo-1-trideuteriometil-1H-pirazol (9,6 g, 58,5 mmol), 4-[(terț-butildimetilsilil)oxi]anilină (14,4 g, 64,6 mmol) și toluen (150 ml) într-un balon cu trei gaturi de 500 ml. Soluția este degazată cu azot timp de 15 minute, și apoi se adaugă succesiv terț-butilat de sodiu (11,4 g, 0,12 mol), 2-di-terț-butilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (0,77 g, 1,81 mmol) și tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) (1,64 g, 1,79 mmol). Suspensia este încălzită la 85°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție se răcește apoi până la temperatura ambiantă și se adaugă apă (270 ml). Amestecul se agită timp de 30 minute. Apoi se adaugă celită (30 g) și suspensia se filtrează pe un strat de celită. Fazele filtratului sunt separate și faza apoasă este extrasă cu acetat de etil (3 x 200 ml). Fazele organice combinate sunt uscate pe sulfat de sodiu și sunt filtrate. Produsul este purificat prin cromatografie pe gel de silice (gradient acetat de etil/ heptan). Produsul obținut este recristalizat din heptan (80 ml) pentru a obține compusul preconizat.

20 RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,16 (s, 6 H), 0,97 (s, 9 H), 4,92 (s, 1 H), 6,61 – 6,73 (m, 4 H), 7,25 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,37, 18,28, 25,86, 38,67 (sept., ¹J_{C-D} = 21,0 Hz), 115,12, 120,73, 123,76, 126,52, 134,74, 141,07, 148,43.

MS (ESI): [M+H]⁺ 307,08.

25

Prepararea 7": 4-({4-[(terț-butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1,5-dimetil-1H-pirol-2-carbonitril

Etapa A: 4-bromo-1,5-dimetil-1H-pirol-2-carbonitril

Se adaugă, prin picurare, o soluție de brom (6,58 ml, 0,13 mol) în acid acetic (60 ml) cu ajutorul unei pâlnii picurătoare, la o soluție de 1,5-dimetil-1H-pirol-2-carbonitril (15,0 g, 0,12 mol) în acid acetic (300 ml). Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 24 de ore. Apoi amestecul de reacție se toarnă într-un pahar de laborator care conține 300 ml de apă. Solidul format este filtrat și clătit cu apă. Apoi acesta se dizolvă în diclormetan (300 ml) și faza organică se spală cu saramură, se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează sub vid pentru a se obține produsul preconizat sub formă de solid.

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

Etapa B: 4-({4-[(terț-butildimetilsilil)oxi]fenil}amino)-1,5-dimetil-1H-pirol-2-carbonitril

O soluție de compus din etapa precedentă (1,5 g, 7,53 mmol), 4-[(terț-butildimetilsilil)oxi]anilină (2,02 g, 9,04 mmol), terț-butilat de sodiu (1,45 g, 15,06 mmol) și 2-di-terț-butilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (0,13 g, 0,30 mmol) în toluen (20 ml) este purjată cu azot. Se adaugă tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) (0,28 g, 0,30 mmol), și apoi amestecul de reacție este încălzit la 90°C până la sfârșitul reacției (monitorizată prin TLC). Încălzirea se oprește și se lasă ca amestecul să revină la temperatura ambiantă. Se adaugă apă (75 ml) și amestecul este extras cu acetat de etil (3 x 75 ml). Fazele organice combinate sunt spălate cu saramură și apoi sunt concentrate. Produsul brut este purificat prin cromatografie pe gel de silice (gradient acetat de etil/ heptan). Produsul astfel obținut este dizolvat în heptan în stare caldă și se lasă să se precipite, prin agitare, la temperatura ambiantă, și apoi la 0°C. Solidul este filtrat și procesul se repetă pe filtrat pentru a se obține compusul preconizat sub formă de solid.

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

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

55 MS (ESI+): [M+H]⁺ măsurat: 342,3.

Prepararea 8": 4-[(4-{terț-butil(dimetil)silil}oxi)fenil]amino]-1-metil-1H-pirol-2-carbonitril

Etapa A: 1-metil-1H-pirol-2-carbonitril

Se adaugă N,N-dimetilformamidă (3 ml) și 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (0,49 g, 4,3 mmol) la o soluție de pirol-2-carbonitril (4 g, 43,4 mmol) în dimetil carbonat (56 ml). Soluția se agită la 90°C timp de 15 ore, și apoi se încălzește la 110°C timp de 8 ore. Amestecul se răcește până la temperatura ambiantă, apoi se adaugă acetat de etil (80 ml). Fazele sunt separate și faza organică este spălată cu apă (2 x 80 ml) și soluție apoasă de acid clorhidric 1M (1 x 80 ml). Fazele apoase combinate sunt extrase din nou cu acetat de etil (1 x 80 ml). Fazele organice combinate se spală cu saramură (1 x 80 ml), se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează sub vid pentru a se obține produsul preconizat sub formă de lichid.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,78 (m, 2 H), 6,12 - 6,18 (m, 1 H), 6,74 - 6,82 (m, 1 H).

Etapa B: 4-bromo-1-metil-1H-pirol-2-carbonitril

Se adaugă N-bromosuccinimidă (6,2 g, 34,9 mmol) la o soluție de 1-metil-1H-pirol-2-carbonitril (3,7 g, 34,9 mmol) în N,N-dimetilformamidă (150 ml). Soluția se agită timp de 15 ore la temperatura ambiantă. Se adaugă o altă cantitate de N-bromosuccinimidă (2,0 g, 11 mmol) și amestecul se agită timp de 3 ore. Produsul este purificat prin cromatografie pe gel de silice (gradient acetatul de etil/ heptanul) pentru a se obține compusul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,77 (s, 3 H), 6,75 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 1,7 Hz, 1 H).

Etapa C: 4-[(terț-butildimetilsilil)oxi]fenil]amino)-1-metil-1H-pirol-2-carbonitril

Azotul se barbotează într-o soluție de 4-bromo-1-metil-1H-pirol-2-carbonitril (2,82 g, 15,2 mmol) și 4-[(terț-butildimetilsilil)oxi]anilină (4,08 g, 18,3 mmol) în toluen (55 ml) timp de 5 minute. Apoi la amestecul de reacție se adaugă terț-butilat de sodiu (2,92 g, 30,4 mmol), tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) (556 mg, 0,6 mmol) și 2-di-terț-butilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (255 mg, 0,6 mmol). Amestecul se agită timp de 1 oră la 80°C sub azot. Apoi suspensia se răcește până la temperatura ambiantă și se filtrează pe celită. Ulterior turta de celită se clătește cu acetat de etil. Filtratul se spală cu apă și apoi cu saramură. Faza organică se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează sub vid. Produsul este purificat de două ori prin cromatografie pe gel de silice (gradient (AcOEt/heptan), și apoi prin triturare în heptan pentru a se obține produsul preconizat sub formă de solid.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,16 (s, 6 H), 0,97 (s, 9 H), 3,73 (s, 3 H), 6,57 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 6,64 - 6,66 (m, 1 H), 6,70 (s, 4 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,48, 18,17, 25,72, 35,46, 103,01, 113,56, 113,69, 115,92, 119,55, 120,67, 129,04, 139,94, 148,85.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 328,25.

Aminele NHR₃R₄ în care R₃ și R₄, independent unul de celălalt, reprezintă o grupare aril sau heteroaril, sunt obținute în conformitate cu procedeele descrise în literatură (David S. Surry și Stephen L. Buchwald. Dialkylbiaryl phosphines in Pd-catalyzed amination: a user's guide. Chemical Science, 2011, vol. 2, nr. 1, p. 27-50; Mark D. Charles et al. Efficient Pd-Catalyzed Amination of Heteroaryl Halides. Organic Letters, 2005, vol. 7, nr. 18, p. 3965-3968). Reacția de protecție a funcției hidroxi a 4-anilinofenol descrisă în Prepararea 1' poate fi aplicată diverselor amine secundare NHR₃R₄ (precum sunt definite mai sus), având una sau mai multe funcții hidroxi, atunci când acestea sunt disponibile pe piață. Alternativ, aminele secundare având, cel puțin, un substituent hidroxi pot fi sintetizate direct sub o formă protejată, și anume pornind de la reactivii a căror funcție hidroxi a fost protejată în prealabil. Printre grupările protectoare, terț-butil(dimetil)sililoxi și benziloxi sunt preferate în mod special.

Printre aminele NHR₃R₄ având un substituent hidroxi, care sunt utilizate pentru sintetizarea compușilor invenției, pot fi menționate: 4-(4-toluidino)fenol, 4-(4-cloroanilino)fenol, 4-(3-fluoro-4-metilanilino)fenol, 4-[4-(trifluorometoxi)anilino]fenol, 4-[4-hidroxianilino]fenol, 4-[(1-metil-1H-indol-6-il)amino]fenil]metanol, 4-(2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)fenol, 4-[(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)amino]fenol, 4-[(1-metil-1H-

indol-6-il)amino]fenol, 4-[(1-metil-1H-indol-6-il)amino]ciclohexanol, 4-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-chinolinil)amino]fenol, 4-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)amino]fenol, 4-[4-(dietilamino)anilino]fenol, 4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)fenol, 4-[(1-metil-1H-indazol-5-il)amino]fenol, 4-[(1'-metil-1',2'-dihidrospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-5'-il)amino]fenol, 4-[(1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)amino]fenol, 4-[4-metoxi-3-(trifluorometil)anilino]fenol, 4-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)anilino]fenol, 2-fluoro-4-[(1-metil-1H-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-1H-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-isopropil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)amino]fenol, 4-(butilamino)fenol, 3-[(1-metil-1H-indol-5-il)amino]-1-propanol, 4-[(1-metil-1H-indol-5-il)amino]-1-butanol, 4-[(3-fluoro-4-metilfenil)amino]fenol, 4-[(3-cloro-4-metilfenil)amino]fenol, 4-[(4-fluorofenil)amino]fenol, 4-[(1-metil-1H-pirol-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]benzonitril, 4-[(3-metoxifenil)amino]fenol, 4-[(3,5-difluorofenil)amino]fenol, 4-[(3-metilfenil)amino]fenol, 4-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitril, 4-[(3-clorofenil)amino]fenol, 4-(pirimidin-2-ilamino)fenol, 4-[(ciclobutilmetil)amino]fenol, 2-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitril, 4-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino]fenol, 4-[(ciclopropilmetil)amino]fenol, 4-[(1-metil-1H-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-metoxibenzonitril și 4-[(3-(trifluorometil)fenil)amino]fenol.

Funcția(ile) hidroxi ale aminelor secundare enumerate mai sus este (sunt) protejată(e) în prealabil de o grupare protectoare adecvată înainte de orice cuplare la un derivat de acid al compusului cu formula (VII) astfel cum este definit în procedeul general precedent.

Exemplul 1. 4-[[3-(6-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil)amino]fenil fosfat disodic

Etapa A: 3-{6-[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină-carboxilat de metil

La o soluție de 2 g de compus din Prepararea 1 (5,83 mmol) în 20 ml de diclormetan se adaugă, la temperatura ambiantă, 5,5 ml de N,N,N-trietilamină (6,96 mmol), 2,12 g de compus din Prepararea 1' (6,96 mmol) și apoi 0,94 g de hidroxibenzotriazol (HOBt) și 1,34 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimidă (EDC) (6,96 mmol). Amestecul de reacție se agită apoi la temperatura ambiantă timp de o noapte și apoi acesta se toarnă în soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și se extrage cu acetat de etil. Faza organică se usucă apoi pe sulfat de magneziu, și apoi se filtrează și se evaporă la sec. Produsul brut astfel obținut este purificat prin cromatografie pe gel de silice (gradient heptan/ AcOEt). Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN ¹H: δ (500 MHz; dmsO-d₆; 300°K): 7,2-6,9 (m, 4H, H aromatici); 7,04-7,03-7,00 (m, 1H, H aromatic); 6,85 (m, 1H, H aromatic); 6,35-6,26-6,06 (m, 1H, H tetrahidroindolizină); 6,15-6,12 (m, 2H, H metilenedioxi); 5,06-4,84 (m, 1H, H dihidroizochinolină); 4,86-4,17 (m, 2H, H dihidroizochinolină); 3,65-3,6-3,55 (m, 3H, H ester metilic); 3,43-4,26 (m, 2H, H tetrahidroindolizină); 3,58-3,5 (m, 4H, H morfolină); 2,37-3,05 (m, 4H, 2H dihidroizochinolină, 2H tetrahidroindolizină); 1,68-2,56 (m, 4H, H morfolină); 1,4-2,0 (m, 4H, H tetrahidroindolizină).

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

Etapa B: 3-[6-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină-carboxilat de litiu

La o soluție de 4,6 g de compus din Etapa A (8,26 mmol) în 24 ml de dioxan se adaugă o soluție de hidroxid de litiu (675 mg, 16,1 mmol). Amestecul se plasează într-un cuptor cu microunde la 140W, 100°C pentru o perioadă de 2 ore 30 de minute. Amestecul de reacție se filtrează apoi și se evaporă. Solidul astfel obținut se usucă la 40°C într-un cuptor în prezența P₂O₅.

RMN ¹H: δ (400 MHz; dms_o-d₆; 353°K): 6,7-7,15 (vârf fără rezoluție, 6H, H aromatici); 6,21 (s, 1H, H aromatic); 6,03 (s, 2H, H metilendioxi); 4,0-5,0 (vârf fără rezoluție, 3H dihidroizochinolină); 3,4-3,6 (varf fără rezoluție, 3H tetrahydroindolizină, 3H morfolină); 2,5-3,1 (vârf fără rezoluție, 4H, 2H tetrahydroindolizină, 2H morfolină); 1,5-2,4 (vârf fără rezoluție, 10H morfolină).

5

IR: ν :>C=O larg 1567 cm⁻¹ acetat ; ν : 1236 cm⁻¹.

Etapa C: N-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-{6-[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-1-indolizină carboxamidă

10

La o soluție de 2,6 g compus din Etapa B (4,73 mmol) în 47 ml de diclormetan se adaugă, prin picurare, 1,2 ml de clorură de oxalil (14,2 mmol) la 0°C. Amestecul de reacție se agită la temperatura ambiantă timp de 11 ore și apoi este co-evaporat de mai multe ori cu diclormetan. Produsul astfel obținut se pune în suspensie în 37 ml de diclormetan și apoi se adaugă la o soluție de 2,1 g de compus obținut în Prepararea 1" (7,1 mmol) în 10 ml de diclormetan în prezența a 0,6 ml de piridină (7,1 mmol). Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de o noapte.

15

Amestecul de reacție este concentrat și purificat prin cromatografie pe gel de silice (gradient diclormetan/metanol). Produsul din titlu este obținut sub formă de spumă.

20

RMN ¹H: δ (500MHz; dms_o-d₆; 300°K): 6,9-7,3 (9H, H aromatici); 6,88 (2H, H aromatici); 6,72-6,87 (2H, H aromatici); 6,64 (2H, H aromatici); 6,13 (2H metilendioxi); 5,05-4,74 (1H dihidroizochinolină); 4,25-4,13 (2H dihidroizochinolină); 3,44-3,7 (4H morfolină); 3,62-3,52 (2H tetrahydroindolizină); 3,0-2,6 (4H, 2H tetrahydroindolizină, 2H dihidroizochinolină); 2,54-1,94 (6H morfolină); 1,91-1,53 (4H tetrahydroindolizină); 0,92 (9H terț-butil); 0,17 (6H dimetil).

25

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.

Etapa D: Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-1-indolizină carboxamidă

30

La o soluție de 1,9 g de compus obținut în Etapa C (2,3 mmol) în 4 ml de metanol se adaugă 0,646 g (11,5 mmol) de hidroxid de potasiu dizolvat în 8 ml de metanol. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 30 de minute. Amestecul de reacție este apoi diluat cu diclormetan și spălat succesiv cu soluție de HCl 1M, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și apoi cu saramură, până la obținerea unui pH neutru. Faza organică se usucă apoi pe sulfat de magneziu, se filtrează și se evaporă. Produsul brut astfel obținut este purificat prin cromatografie pe gel de silice (gradient diclormetan/metanol). Solidul este apoi dizolvat în diclormetan, și se adaugă 2 ml de HCl eteric 1M. Amestecul se agită la timp de 1 oră și apoi se evaporă la sec. Clorhidratul astfel obținut este dizolvat într-un amestec de apă/acetonitril până la dizolvarea completă, și apoi este liofilizat.

35

40

Microanaliza elementară: (%), teoretică: măsurată)

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

Rotația optică: (α)_D²⁰ = + 50.8° (c = 9 mg/mL, MeOH).

45

Etapa E: 4-[[3-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil fosfat de dibenzil

50

La o suspensie de 82 mg de hidrură de sodiu (2,06 mmol) în 10 ml de THF anhidru se adaugă, în porții, și la 0°C, 700 mg de compus din Etapa D. După agitare timp de 30 minute la 0°C și timp de 30 minute la temperatura ambiantă, se adaugă pirofosfat de tetrabenzil la 0°C și amestecul de reacție se agită timp de o noapte la temperatura ambiantă. După evaporarea solventului, produsul de reacție brut este diluat cu diclormetan (30 ml), spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și apoi cu saramură. Faza organică este apoi uscată pe MgSO₄, filtrată, concentrată la sec și purificată prin cromatografia pe gel de silice (gradient CH₂Cl₂/MeOH). Produsul din titlu este apoi obținut sub formă de solid.

55

RMN ¹H: δ (500 MHz; dms_o-d₆; 300K): 7,34 (m, 10H, fenil); 7,30-6,71 (m, 15H, aril); 6,06 (s, 1H, metilendioxi); 5,30-4,97 (m, 1H, pirol); 5,11 (m, 4H, benzil); 5,03-3,64 (m, 1H, C terțiar THIQ); 4,91-4,09 (m, 2H, C secundar THIQ); 3,99-3,48 (m, 2H, C secundar THIQ);

3,54-3,44 (m, 4H, morfolină); 2,89-2,65 (m, 3H, C secundar THIQ); 2,51-1,87 (m, 4H, C secundar THID); 2,36-1,85 (m, 2H, C secundar THIQ); 1,91-1,45 (m, 4H, C secundar THID).

5 Etapa F: 4-[[3-(6-[[3-(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil)amino]fenil fosfat disodic

10 Se adaugă 50 mg de Pd(OH)₂ la o soluție de produs obținut în Etapa E (505 mg; 0,52 mmol) în metanol (10 ml), și apoi amestecul de reacție este plasat sub atmosferă de hidrogen (1 bar) timp de 5 ore. După filtrarea catalizatorului și concentrarea la sec, produsul de reacție brut este dizolvat în metanol (5 ml) și tratat cu 0,95 ml de soluție de hidroxid de sodiu 1M. Solvenții sunt apoi evaporati și produsul de reacție brut este purificat prin cromatografie pe o fază OASIS® (gradient acetonitril /H₂O) pentru a se obține un solid de culoare albă.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N	%Na
15 Calculat	61,87	4,95	6,71	5,51
Constatat	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.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

20 Formula empirică: C₄₃ H₄₁ N₄ Na₂ O₉ P

[M+H]⁺ calculat: 835,2479

[M+H]⁺ măsurat: 835,2467.

25 Exemplul 2. 4-[[3-(6-[[3-(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil)amino]fenil fosfat disodic

Etapa A: N-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3-(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

30 Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele A-D din Exemplul 1 înlocuind produsul din Prepararea 1' în Etapa A cu cel din Prepararea 2', înțelegându-se că produsul astfel obținut nu este supus unei etape de transformare în sare în prezența acidului clorhidric în eter.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

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

35 Etapa B: 4-[[3-(6-[[3-(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil)amino]fenil fosfat disodic

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele E și F din Exemplul 1.

40 Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₉H₃₆N₃O₈P

[M+H]⁺ calculat: 706,2313

[M+H]⁺ măsurat: 706,2324

45 Exemplul 3. 4-[(1-metil-1H-indol-5-il){3-(2-[[3-(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}amino]fenil fosfat disodic

50 Etapa A: Clorhidrat de 3-{5-cloro-2-[[3-(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolinil]carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

55 Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele A-D din Exemplul 1 înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 2 și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu cel din Prepararea 2".

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N	%Cl
Calculat	68,04	5,72	8,82	4,91
Constatat	67,84	5,46	8,64	5,21

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

Etapa B: 4-[(1-metil-1H-indol-5-il){[3-(2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}amino]fenil fosfat disodic

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele E și F din Exemplul 1.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: $C_{45}H_{44}N_5Na_2O_7P$

[M-2Na+3H]⁺ calculat: 800,3208

[M-2Na+3H]⁺ măsurat: 800,3211

Exemplul 4. 4-[[3-(6-{[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-il]carbonil}(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)amino]fenil fosfat disodic

Etapa A: Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)indolizină-1-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele A-D din Exemplul 1 înlocuind, pe de o parte, compușii din Preparările 1 și 1' utilizați în Etapa A cu compușii din Preparările 3 și 2' și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu cel din Prepararea 3".

Microanaliza elementară: (%; teoretică; măsurată)

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

Etapa B: 4-[[3-(6-{[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-il]carbonil}(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)amino]fenil fosfat dietilic

La o suspensie de compus obținut în etapa A (1,5 mmol) în 10 ml de CH_2Cl_2 anhidru se adaugă trietilamină (0,42 ml, 3 mmol), și apoi cianofosfonat dietilic (0,24 ml; 1,65 mmol), prin picurare, la temperatura ambiantă. După agitarea timp de o noapte la temperatura ambiantă, amestecul de reacție este diluat cu CH_2Cl_2 , spălat cu soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$ și apoi cu saramură. Faza organică este apoi uscată pe $MgSO_4$, filtrată, concentrată la sec și purificată prin cromatografia pe gel de silice (gradient $CH_2Cl_2/MeOH$). Produsul din titlu este apoi obținut sub formă de solid.

Etapa C: 4-[[3-(6-{[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-il]carbonil}(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)amino]fenil fosfat disodic

Se adaugă, prin picurare, la temperatura ambiantă 0,4 ml de bromură de trimetilsilil (3 mmol) la o soluție de produs obținut în Etapa B (0,78 mmol) în CH_2Cl_2 (12 ml). Amestecul de reacție se agită timp de 5 ore, și apoi se adaugă lent, la 0°C, o soluție de Na_2CO_3 (580 mg) în apă (4 ml). După agitare timp de 30 minute, amestecul de reacție se concentrează la sec, se diluează cu metanol anhidru (25 ml) și este microfiltrat. Filtratul este uscat și purificat prin cromatografie pe o fază OASIS® (gradient acetonitril/ H_2O).

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: $C_{45}H_{44}N_5Na_2O_7P$

[M-2Na+3H]⁺ calculat: 800,3211

[M-2Na+3H]⁺ măsurat: 800,3201

Exemplul 5. 4-[[3-(6-{[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)indolizin-1-il]carbonil}(piridin-4-il)amino]fenil fosfat disodic

Etapa A: Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(piridin-4-il)indolizină-1-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele A-D din Exemplul 1 înlocuind, pe de o parte, compușii din Preparările 1 și 1' utilizați în Etapa A cu compușii din Preparările 3 și 2' și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu cel din Prepararea 4".

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

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

5 Etapa B: 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]indolizin-1-il]carbonil}(piridin-4-il)amino]fenil fosfat dietilic

10 La o suspensie de 950 g de compus obținut în etapa A (1,5 mmol) în 10 ml de CH₂Cl₂ anhidru se adaugă trietilamină (0,42 ml, 3 mmol), și apoi cianofosfonat dietilic (0,24 ml; 1,65 mmol), prin picurare, la temperatura ambiantă. După agitarea timp de o noapte la temperatura ambiantă, amestecul de reacție este diluat cu CH₂Cl₂, spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și apoi cu saramură. Faza organică este apoi uscată pe MgSO₄, filtrată, concentrată la sec și purificată prin cromatografia pe gel de silice (gradient CH₂Cl₂/MeOH). Produsul din titlu este apoi obținut sub formă de solid.

15 RMN ¹H: δ (500 MHz; dmsd-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 (bs, 1H); 6,2 (bs, 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-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]indolizin-1-il]carbonil}(piridin-4-il)amino]fenil fosfat disodic

20 0,4 ml de bromură de trimetilsilil (3 mmol) se adaugă, prin picurare, la temperatura ambiantă, la o soluție de produs obținut în Etapa B (591 mg; 0,78 mmol) în CH₂Cl₂ (12 ml). Amestecul de reacție se agită timp de 5 ore, și apoi se adaugă lent, la 0°C, o soluție de Na₂CO₃ (580 mg) în apă (4 ml). După agitare timp de 30 minute, amestecul de reacție se concentrează la sec, se diluează cu metanol anhidru (25 ml) și este microfiltrat. Filtratul este uscat și purificat prin cromatografie pe o fază OASIS® (gradient acetonitril /H₂O).

25 RMN ¹H: δ (500 MHz; D₂O; 300K): 8,23-7,98 (m, 2H, piridil); 7,01-6,97 (m, 2H, piridil); 7,88-7,80 (m, 1H, indolizină); 7,18-6,57 (m, 13H, H aromatici THIQ+aril+indolizină+fenol); 6,17-6,15 (m, 1H, indolizină); 5,96 (m, 2H, metilenedioxi); 4,61-3,76 (m, 1H, C ternar THIQ); 4,16 (m, 2H, C secundar THIQ); 2,86-2,31 (m, 2H, C secundar THIQ); 0,94-0,76 (m, 3H, C primar THIQ)

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

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₈H₂₉N₄Na₂O₈P

[M-2Na+3H]⁺ calculat: 703,1952

35 [M-2Na+3H]⁺ măsurat: 703,1951

Exemplul 6. 4-[[[3-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil fosfat disodic

40 Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Etapele A-E din Exemplul 1.

45 RMN ¹H: δ (500 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7,34 (m, 10H, fenil); 7,30-6,71 (m, 15H, aril); 6,06 (s, 1H, metilenedioxi); 5,30-4,97 (m, 1H, pirol); 5,11 (m, 4H, benzil); 5,03-3,64 (m, 1H, C terțiar THIQ); 4,91-4,09 (m, 2H, C secundar THIQ); 3,99-3,48 (m, 2H, C secundar THIQ); 3,54-3,44 (m, 4H, morfolină); 2,89-2,65 (m, 3H, C secundar THIQ); 2,51-1,87 (m, 4H, C secundar THID); 2,36-1,85 (m, 2H, C secundar THIQ); 1,91-1,45 (m, 4H, C secundar THID).

Exemplul 7. 4-[[[3-(6-[[[(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]indolizin-1-il]carbonil}(piridin-4-il)amino]fenil dietil fosfat

Procedura este în conformitate cu protocolul descris în Etapele A și B din Exemplul 5.

50 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 (bs, 1H); 6,2 (bs, 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).

Exemplul 8. Clorhidrat de 4-[[[3-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil dihidrogenofosfat

55 Se adaugă 100 mg de Pd(OH)₂ la o soluție de produs obținut în Etapa E din Exemplul 1 (500 mg; 0,51 mmol) în metanol (10 ml), și apoi amestecul de reacție este plasat sub atmosferă de hidrogen (1 bar) timp de 5 ore. După filtrarea catalizatorului și concentrarea la

sec, produsul de reacție brut este purificat imediat prin cromatografie pe o fază C18 (gradient acetonitril /H₂O +HCl 0,2%) pentru a se obține un solid.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₃H₄₃N₄O₉P

5 [M+H]⁺ calculat: 791,2846

[M+H]⁺ măsurat: 791,2852

10 Exemplul 9. 4-[[5-(5-cloro-2-[[3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}(piridin-4-il)amino]fenil fosfat disodic

Etapa A: Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(piridin-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

15 Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele A-D din Exemplul 1 înlocuind, pe de o parte, compușii din Preparările 1 și 1' utilizați în Etapa A cu compușii din Preparările 4 și 2' și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu cel din Prepararea 4".

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

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

20 Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₅H₃₂ClN₄O₃

[M+H]⁺ calculat: 591,2157

[M+H]⁺ măsurat: 591,2178

25 Etapa B: 4-[[5-(5-cloro-2-[[3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}(piridin-4-il)amino]fenil fosfat disodic

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele B și C din Exemplul 4.

30 Exemplul 10. 4-[[1,2-dimetil-5-(6-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)amino]fenil fosfat disodic

35 Etapa A: Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-5-(6-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

40 Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele A-D din Exemplul 1 înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 5 și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu cel din Prepararea 3".

Microanaliza elementară: (% , măsurată(teoretică))

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

45 Etapa B: 4-[[1,2-dimetil-5-(6-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)amino]fenil fosfat disodic

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele B și C din Exemplul 4.

50 Exemplul 11. 4-[[1,2-dimetil-5-(6-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il]-1H-pirol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfat disodic

55 Etapa A: Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele A-D din Exemplul 1 înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu

compusul din Prepararea 5 și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu cel din Prepararea 5".

Microanaliza elementară: (% , măsurată(teoretică))

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

5

Etapa B: 4-[[[1,2-dimetil-5-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfat disodic

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele E și F din Exemplul 1.

IR (cm⁻¹): ν: C=O: 1628; ν: (fosfat; eter): 1238, 1143, 1113, 985; γ: >CH Ar: 740.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N
Calculat	57,64	4,84	10,34
Constatat	56,62	4,54	10,14

15

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA/HR):

Formula empirică: C₃₉H₃₉ClN₆Na₂O₉P

[M-Na+H]⁺ calculat: 791,2565

[M-Na+H]⁺ măsurat: 791,2564

20

Exemplul 12. 4-[[[1,2-dimetil-5-(6-[[[(3R)-3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)amino]fenil fosfat disodic

25

Etapa A: Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-5-(6-[[[(3R)-3-[3(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele A-D din Exemplul 1 înlocuind, pe de o parte, compușii din Preparările 1 și 1' utilizați în Etapa A cu compușii din Preparările 5 și 3' și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu cel din Prepararea 3".

30

Microanaliza elementară: (% , măsurată(teoretică))

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

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

35

Formula empirică: C₃₅H₃₂ClN₄O₃

[M+H]⁺ calculat: 793,3708

[M+H]⁺ măsurat: 793,3704

Etapa B: 4-[[[1,2-dimetil-5-(6-[[[(3R)-3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)amino]fenil fosfat disodic

40

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele E și F din Exemplul 1.

Cu excepția cazului în care se menționează altfel, compușii din următoarele Exemple sunt sintetizați în conformitate cu procedeul din Exemplul 1 folosind: (i) acidul corespunzător obținut conform uneia dintre Preparările 1-9 și (ii) compusul de tetrahidroizochinolină corespunzător obținut conform uneia dintre Preparările 1'-4' și, în Etapa C: (iii) amina adecvată NHR₃R₄ (o listă neexhaustivă este propusă în Preparările 1"-8").

45

Exemplul 13. 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il)carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}(piridin-4-il)amino]fenil fosfat disodic

50

Etapa A: Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il)carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(piridin-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

55

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele A-D din Exemplul 1 înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 4 și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C

cu cel din Prepararea 4". Produsul obținut este supus, la sfârșit, unei etape de transformare în sare în prezența acidului clorhidric 1M în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține compusul preconizat.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

5 Formula empirică: $C_{39}H_{38}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ calculat: 676,2685

$[M+H]^+$ măsurat: 676,2684

10 Etapa B: 4-([5-(5-cloro-2-([(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il)carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil)(piridin-4-il)amino]fenil fosfat disodic

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele B și C din Exemplul 16.

RMN ^{31}P (500 MHz, D_2O) δ ppm: -0,05.

15 IR (cm^{-1}): ν : C=O: 1631; ν : (fosfat; eter): 1243, 1136, 1112, 982; γ : >CH Ar: 883, 745.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N
Calculat	58,54	4,66	8,75
Constatat	58,23	4,51	8,76

20 Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: $C_{39}H_{37}ClN_5Na_2O_7P$

$[M-Na+2H]^+$ calculat: 778,2168

$[M-Na+2H]^+$ măsurat: 778,2169

25 Exemplul 14. 4-([5-(5-fluoro-4-metoxi-2-([(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il)carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfat disodic

30 Exemplul 15. 4-([5-(5-fluoro-2-([(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il)carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfat disodic

35 Etapa A: Clorhidrat de 5-(5-fluoro-2-([(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il)carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele A-D din Exemplul 1 înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 7 și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu cel din Prepararea 5". Produsul obținut este supus, la sfârșit, unei etape de transformare în sare în prezența acidului clorhidric în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține compusul preconizat.

Microanaliza elementară: (% , măsurată (teoretică))

%C=65,69(65,28); %H=5,38(5,77); %N=11,18(12,02); %Cl=5,61(5,07).

45 Etapa B: 4-([5-(5-fluoro-2-([(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il)carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfat disodic

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele B și C din Exemplul 16.

50 RMN ^{31}P (400/500 MHz, CD_3OD) δ ppm: -0,5

IR (cm^{-1}): ν : C=O: 1628; ν : (fosfat; eter): 1238, 1114, 983

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N
Calculat	58,02	4,87	10,68
Constatat	59,03	4,98	10,14

55 Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: $C_{38}H_{38}FN_6Na_2O_7P$

$[M-2Na+3H]^+$ calculat: 743,2752

$[M-2Na+3H]^+$ măsurat: 743,2760

Exemplul 16. 4-[[[1,2-dimetil-5-(7-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirol-3-il]carbonil](1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfat disodic

- 5 Etapa A: Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(7-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

10 Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele A-D din Exemplul 1 înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 8 și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu cel din Prepararea 5". Produsul obținut este supus, la sfârșit, unei etape de transformare în sare în prezența acidului clorhidric 1M în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține compusul preconizat.

- 15 Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)
 %C=64,99;64,67; %H=5,86;5,67; %N=11,37;11,27; %Cl=4,8;4,71
 Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):
 Formula empirică: C₄₀H₄₃N₆O₆
 [M+H]⁺ calculat: 703,3236
 [M+H]⁺ măsurat: 703,3239

- 20 Etapa B: 4-[[[1,2-dimetil-5-(7-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirol-3-il]carbonil](1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidat

25 La o soluție de 125 mg de compus din Etapa A (0,18 mmol) în diclormetan (6 ml) se adaugă 55 μl de diazabaciclo [5,4,0]undec-7-enă (DBU; 0,36 mmol), și apoi 33 μl de clorură de bisdimetilaminofosforil (0,19 mmol) și 2 mg de dimetilamino-4-piridină (0,02 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 15 ore, se diluează cu diclormetan și apoi cu soluție apoasă saturată de carbonat de sodiu. Faza apoasă se extrage cu diclormetan; fazele organice sunt apoi combinate, spălate cu apă și cu saramură și uscate pe sulfat de magneziu. După evaporarea solvenților, produsul de reacție brut este utilizat direct în etapa următoare.

- 30 Etapa C: 4-[[[1,2-dimetil-5-(7-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirol-3-il]carbonil](1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfat disodic

35 4 ml de acid trifluoracetic se adaugă, prin picurare, la o soluție de 125 mg de compus din Etapa B (0,15 mmol) într-un amestec 1:1 de acetonitril și apă (5 ml). După agitare timp de 20 ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacție se evaporă la sec, menținând temperatura băii de apă sub 40°C, și apoi reziduul este tratat cu o soluție de carbonat de sodiu (95 mg; 0,9 mmol) în apă (4 ml). După agitare timp de 2 ore la temperatura ambiantă, amestecul de reacție se evaporă la sec și apoi se adaugă 6 ml de etanol anhidru. Solidul se filtrează, iar filtratul se concentrează la sec, și apoi se purifică pe o fază OASIS® (gradient acetonitril/apă).

- 40 RMN ³¹P (500 MHz, D₂O) δ ppm: 0,9.
 IR (cm⁻¹): ν: C=O: 1623; ν: (fosfat; eter): 1235, 1162, 1115, 1065, 985; γ: >CH Ar:745.
 45 Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):
 Formula empirică: C₄₀H₄₁N₆Na₂O₉P
 [M-2Na+3H]⁺ calculat: 783,2902
 [M-2Na+3H]⁺ măsurat: 783,2907

- 50 Exemplul 17. 5-[[[5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il)carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]pirimidin-2-il fosfat disodic

- 55 Exemplul 18. 5-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il)carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]pirimidin-2-il fosfat disodic

Exemplul 19. 4-([5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil)[1-(trideuteriometil)-1H-pirazol-4-il]amino]fenil fosfat disodic

5 Etapa A: Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(4-morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-[1-(trideuteriometil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele A-D din Exemplul 1 înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 4 și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu cel din Prepararea 6". Produsul obținut este supus, la sfârșit, unei etape de transformare în sare în prezența acidului clorhidric 1M în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține compusul preconizat.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)
 15 %C=63,51:63,41; %H=5,63:5,42; %N=11,69:11,61; %Cl=4,93:4,85.
 Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):
 Formula empirică: C₃₈ H₃₆ Cl D₃ N₆ O₄
 [M+H]⁺ calculat: 682,2982
 [M+H]⁺ măsurat: 682,2986

20 Etapa B: 4-([5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil)[1-(trideuteriometil)-1H-pirazol-4-il]amino]fenil fosfat disodic

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele B și C din Exemplul 16.

25 RMN ³¹P (500 MHz, D₂O) δ ppm: 4,8.
 IR (cm⁻¹): ν: C=O: 1626; ν: (fosfat; eter): 1243, 1141, 1115, 982; γ: >CH Ar :880, 831.
 Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS):
 Formula empirică: C₃₈ H₃₅ Cl D₃ N₆ Na₂ O₇ P
 30 [M+H]⁺ calculat 806,2285
 [M+H]⁺ măsurat: 806,2280

Exemplul 20. 4-([5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil)(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)amino]fenil fosfat disodic

Etapa A: Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

40 Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele A-D din Exemplul 1 înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 4 și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu cel din Prepararea 7". Produsul obținut este supus, la sfârșit, unei etape de transformare în sare în prezența acidului clorhidric 1M în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține compusul preconizat.

45 RMN ¹H (500 MHz, dmsd-d₆) δ ppm: 11,2 (bs, 1H), 9,39 (bs, 1H), 7,83 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 7 (m, 2 H), 6,8 (d, 2 H), 6,62 (d, 2 H), 6,57 (bs, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 4,64/4,03 (AB, 2 H), 4,01/3,92 (2m, 4 H), 3,75/3,43/3,15/3,02 (4m, 4 H), 3,59 (s, 3 H), 3,3/3,15 (2m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,69/2,52 (dd+d, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,91 (s, 3 H).

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)
 %C=65,34:65,50; %H=5,62:5,15; %N=11,15:10,84 %Cl=4,70:4,44.
 Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):
 Formula empirică: C₄₁H₄₁N₆O₄
 55 [M+H]⁺ calculat: 717,2952
 [M+H]⁺ măsurat: 717,2951

Etapa B: 4-[[5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)amino]fenil fosfat disodic

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele B și C din Exemplul 16.

RMN ³¹P (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 3,7.

IR (cm⁻¹): ν: -CN: 2210 cm⁻¹; ν: C=O: 1623; ν: (fosfat; eter): 1227, 1133, 1110, 982; γ: >CH Ar: 884-741.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N
Calculat	58,54	4,79	9,99
Constatat	58,75	4,71	10,18

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA/HR):

Formula empirică: C₄₁ H₄₀ Cl N₆ Na₂ O₇ P

[M-2Na+H]⁺ calculat: 797,2614

[M-2Na+H]⁺ măsurat: 797,2618

Exemplul 21. 4-[[5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}(5-ciano-1-metil-1H-pirol-3-il)amino]fenil fosfat disodic

Etapa A: Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(5-ciano-1-metil-1H-pirol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele A-D din Exemplul 1 înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 4 și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu cel din Prepararea 8". Produsul obținut este supus, la sfârșit, unei etape de transformare în sare în prezența acidului clorhidric 1M în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține compusul preconizat.

Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=64,95; %H=65,09; %H=5,45; %N=11,36; %Cl=4,79; %Cl=4,62.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/+):

Formula empirică: C₄₀ H₃₉ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 703,2794

[M+H]⁺ măsurat: 703,2789

Etapa B: 4-[[5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}(5-ciano-1-metil-1H-pirol-3-il)amino]fenil fosfat disodic

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele B și C din Exemplul 16.

RMN ³¹P (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 4,5.

IR (cm⁻¹): ν: -CN: 2215 cm⁻¹; ν: C=O 1626; ν: (Fosfat; eter): 1227, 1141, 1112, 982; γ: >CH Ar: 826-742.

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-FIA/HR):

Formula empirică: C₄₀ H₃₈ Cl N₆ Na₂ O₇ P

[M-2Na+3H]⁺ calculat: 783,2457

[M-2Na+3H]⁺ măsurat: 783,2462

Exemplul 22. 4-[[3-(6-[[[(3R)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil fosfat disodic

Etapa A: Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[[(3R)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele A-D din Exemplul 1 înlocuind compusul din Prepararea 1' utilizat în Etapa A cu compusul din

Prepararea 4'. Solidul este apoi dizolvat în diclormetan, și se adaugă 2 ml de HCl 1M în eter. Amestecul se agită timp de 1 oră și apoi se evaporă la sec. Clorhidratul astfel obținut este dizolvat într-un amestec de apă/acetonitril până la dizolvarea completă, și apoi este liofilizat.

Microanaliza elementară:

5		%C	%H	%N	%Cl
	Calculat	69,11	5,80	7,50	4,74
	Constatat	68,89	5,23	7,41	4,62

Rotația optică: $(\alpha)_D^{20} = -45,1^\circ$ ($c = 9$ mg/mL, MeOH).

10 Etapa B: 4-[[3-(6-[[3-(3R)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil](fenil)amino]fenil fosfat disodic

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele B și C din Exemplul 16.

15 RMN ^{31}P (400/500 MHz, dmsd-d6) δ ppm: 2,6.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N
Calculat	61,87	4,95	6,71
Constatat	61,33	4,93	7,14

20 Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+/-/FIA/HR):

Formula empirică: $\text{C}_{43}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{Na}_2\text{O}_9\text{P}$

[M-2Na+H] $^+$ calculat: 791,2840

[M-2Na+H] $^+$ măsurat: 791,2845

25 Exemplul 23. 4-[(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirololo[2,3-b]piridin-5-il){[3-(2-[[3-(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il]carbonil]-4-[2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi]fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil]amino]fenil fosfat disodic

30 Etapa A: 3-[4-benziloxi-2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-izochinolină-2-carbonil]fenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxilat de metil

La o soluție de 14,19 g (35,0 mmol) de compus obținut în Prepararea 9 în 200 ml de dimetilformamidă se adaugă succesiv 4-[[3-(3S)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-il]metil]morfolină (Prepararea 1'; 8,13 g; 35,0 mmol), hidroxibenzotriazol (6,15 g; 45,5 mmol), clorhidrat de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimidă (6,70 g; 45,5 mmol) și trietilamină (21,95 ml; 0,16 mol). Apoi amestecul se agită timp de o noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție se toarnă apoi în 400 ml de acetat de etil și apoi se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 , apă și saramură. Fazele apoase combinate sunt extrase cu acetat de etil. Fazele organice rezultate se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Produsul obținut se purifică prin cromatografie pe gel de silice pentru a se obține compusul din titlu.

40 RMN ^1H (500 MHz, dmsd-d6, 300K) δ ppm: 7,5-7,3 (m, 5 H), 7,38 (d, 1 H), 7,2-6,9 (m, 4 H), 7,15 (dd, 1 H), 6,9 (d, 1 H), 6,35/6,25/6,08 (3*s, 1 H), 5,21/5,12 (3*s, 2 H), 5,09/4,85/3,7 (3*m, 1 H), 4,9-3,8 (8*d, 2 H), 4,2-3,4 (m, 2 H), 3,65/3,6/3,55 (3*s, 3 H), 3,6-3,4 (m, 4 H), 3-2,4 (m, 2 H), 2,9-1,8 (6*dd, 2 H), 2,5-1,95 (4*m, 4 H), 2,35-1,7 (6*m, 2 H), 2-1,45 (6*m, 4 H).

Etapa B: Acidul 3-[4-benziloxi-2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-izochinolină-2-carbonil]fenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxilic

50 Se adaugă 40,1 ml de soluție apoasă de LiOH 1M la o soluție de 12,7 g (20 mmol) de compus obținut în etapa precedentă în 40 ml de dioxan. Amestecul este încălzit la 100°C timp de o noapte. Amestecul de reacție se toarnă în apă și apoi se extrage cu eter etilic. Faza eterică se extrage încă o dată cu apă. Fazele apoase combinate se acidulează la pH 4 prin adăugarea acidului citric sub formă de pudră, și apoi se extrag cu diclormetan. Faza în diclormetan se spală cu saramură, se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează la sec. Produsul din titlu este obținut sub formă de beza.

55 RMN ^1H (500 MHz, dmsd-d6, 300K) δ ppm: 11,35 (bs, 1 H), 7,5-7,3 (m, 5 H), 7,38 (m, 1 H), 7,2-6,9 (m, 4 H), 7,15 (m, 1 H), 6,9 (m, 1 H), 6,31/6,25/6,1 (3*s, 1 H), 5,22/5,2/5,15 (3*s, 2 H), 5,1/4,82/3,7 (3*m, 1 H), 4,85-3,8 (8*d, 2 H), 4,2-3,4 (m, 2 H), 3,6-3,45 (m, 4 H), 3-2,3 (m, 2 H), 2,9-1,8 (m, 2 H), 2,5-1,9 (6*m, 4 H), 2,35-1,8 (6*m, 2 H), 1,9-1,3 (m, 4 H).

Etapa C: 3-[4-benziloxi-2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-izochinolină-2-carbonil]fenil]-N-[4-[terț-butil(dimetil)silil]oxifenil]-N-(1-metilpirolo[2,3-b]piridin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

- 5 Acidul obținut în Etapa B (9 g; 11,8 mmol) este dizolvat în 90 ml de 1,2-dicloroetan. La acesta se adaugă 1,9 ml de 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamină (14 mmol). După agitare timp de 3 ore la temperatura ambiantă, se adaugă 90 ml de toluen și 4,62 g de N-[4-[terț-butil(dimetil)silil]oxifenil]-1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-amină (Prepararea 3", 13 mmol). Amestecul de reacție este încălzit la 110°C timp de 20 de ore. După revenirea la temperatura ambiantă, amestecul de reacție se spală cu saramură, se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează la sec. Reziduul obținut se purifică prin cromatografie pe gel de silice (gradient diclorometan/etanol) pentru a se obține produsul preconizat.

- 15 RMN ¹H (500 MHz, dmsd-d₆, 300K) δ ppm: 7,95/7,8/7,75 (3*d, 1 H), 7,68/7,65/7,4 (3*d, 1 H), 7,4/7,3 (2*d, 1 H), 7,25-6,8 (m, 9 H), 7,05/6,9 (2*m, 1 H), 7-6,6 (3*bd, 2 H), 6,9 (m, 1 H), 6,75-6,45 (3*bd, 2 H), 6,7 (m, 1 H), 6,3 (2*d, 1 H), 5,15-4,95 (m, 2 H), 5,15/5,1/4,8 (3*s, 1 H), 4,95/4,6/3,5 (3*m, 1 H), 4,9-3,7 (8*d, 2 H), 3,8-3,3 (3*m, 2 H), 3,75/3,7/3,5 (3*s, 3 H), 3,45/3,3 (2*m, 4 H), 3-2,5 (3*m, 2 H), 3-2,3 (m, 2 H), 2,4-1,75 (5*m, 4 H), 2,25-1,7 (6*m, 2 H), 1,75-1,3 (m, 4 H), 0,7 (bs, 9 H), 0,1 (m, 6 H).

- 20 Etapa D: N-[4-[terț-butil(dimetil)silil]oxifenil]-3-[4-hidroxi-2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-izochinolină-2-carbonil]fenil]-N-(1-metilpirolo[2,3-b]piridin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

- 25 Se adaugă 0,9 g de Pd/C 10% la o soluție, în 100 ml de etanol, de 8,88 g (8,4 mmol) de compus obținut în Etapa C, în timp ce se barbotează în argon. Amestecul de reacție se plasează sub 1,2 bari de hidrogen la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Catalizatorul este filtrat și solventul este evaporat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu.

- 30 RMN ¹H (500 MHz, dmsd-d₆, 300K) δ ppm: 8,06/7,92/7,87 (3*d, 1 H), 7,75/7,5/7,39 (3*d, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,28-6,9 (m, 5 H), 6,87/6,7 (2*m, 2 H), 6,76 (m, 1 H), 6,75/6,67/6,62 (3*m, 2 H), 6,67/6,46 (m, 1 H), 6,4/6,36 (2*m, 1 H), 5,19/5,13/4,9 (3*bs, 1 H), 5,06/4,7/3,6 (3*m, 1 H), 4,97/4,2/4,15/4,07 (4*m, 2 H), 4,87/4,81 (bs, 1H), 3,86/3,56/3,39 (3*m, 2 H), 3,78/3,57 (2*m, 3 H), 3,59/3,44 (2*m, 4 H), 2,96-2,61 (2*m, 2 H), 2,88/2,6 (2*m, 2 H), 2,59-1,81 (m, 6 H), 1,87-1,42 (m, 4 H), 0,89 (s, 9 H), 0,12 (m, 6 H).

- 35 Etapa E: N-[4-[terț-butil(dimetil)silil]oxifenil]-N-(1-metilpirolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-[2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-izochinolină-2-carbonil]-4-[2-oxo-2-(1-piperidil)etoxi]fenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

- 40 Compusul din Etapa D (3,0 g; 2,9 mmol) este dizolvat în 100 ml de toluen. La acesta se adaugă 1,53 g (5,8 mmol) de trifenilfosfină și 0,62 g (4,3 mmol) de 2-hidroxi-1-(1-piperidil)etanonă. Amestecul se încălzește la 50°C, apoi se adaugă 1,01 g (4,3 mmol) de di-terț-butil azodicarboxilat. Amestecul de reacție se agită la 50°C timp de 1 oră și apoi este lăsat să revină la temperatura ambiantă înainte de adăugarea a 1 ml de acid trifluoroacetic. După agitarea timp de o noapte la temperatura ambiantă, amestecul este spălat succesiv cu apă, soluție saturată de NaHCO₃ și saramură. Fazele apoase combinate sunt extrase cu acetat de etil. Fazele organice rezultate se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut obținut se purifică prin cromatografie pe gel de silice (diclorometan/etanol 98/2) pentru a se obține compusul preconizat.

- 45 RMN ¹H (500 MHz, dmsd-d₆, 300K) δ ppm: 8,06/7,92/7,87 (3*d, 1 H), 7,75/7,51/7,4 (3*d, 1 H), 7,49 (2*d, 1 H), 7,29-6,89 (m, 5 H), 6,93 (m, 1 H), 6,88/6,7 (m, 2 H), 6,75/6,67 (m, 1 H), 6,75/6,68/6,59 (3*m, 2 H), 6,4/6,36 (2*m, 1 H), 5,2/5,16/4,92 (3*m, 1 H), 5,06/4,69/3,58 (3*m, 1 H), 4,97/4,25/4,16/4,03 (4*d, 2 H), 4,89/4,81 (2*m, 2 H), 3,79/3,59 (2*m, 3 H), 3,59/3,43/3,4 (3*m, 6 H), 3,58/3,43 (2*m, 4 H), 3,03-2,61 (m, 2 H), 2,97-2,65 (m, 2 H), 2,57-1,74 (m, 6 H), 1,89-1,3 (m, 10 H), 0,89 (2bs, 9 H), 0,11 (m, 6 H).

- 55 Etapa F: N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metilpirolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-[2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-izochinolină-2-carbonil]-4-[2-oxo-2-(1-piperidil)etoxi]fenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Se adaugă o soluție 1M de fluorură de tetrabutilamoniu (3,14 ml, 3 mmol) în tetrahidrofuran, la temperatura ambiantă, la o soluție, în 30 ml de tetrahidrofuran, de compus obținut în Etapa E (2,92 g, 2,9 mmol). După agitare timp de 5 minute, amestecul de reacție se

toamnă într-un amestec 50/50 de acetat de etil și soluție apoasă saturată de NaHCO₃. Faza organică separată se spală cu apă și apoi cu saramură. Fazele apoase combinate sunt extrase cu acetat de etil. Fazele organice rezultate se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut obținut se purifică prin cromatografie pe gel

- 5 de silice (gradient diclormetan/etanol/amoniac) pentru a se obține compusul din titlu.
 NMR ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300K) δ ppm: 9,4 (m, OH), 8,1-7,8 (3*d, 1 H), 7,7-7,3 (2*m, 1 H), 7,5/7,4 (2*m, 1 H), 7,3-6,9 (m, 4 H), 7,2 (m, 1 H), 6,9 (m, 1 H), 6,8-6,5 (m, 2 H), 6,7-6,5 (m, 2 H), 6,7 (m, 1 H), 6,4 (m, 1 H), 5,3-5 (m, 1 H), 5,1/4,7/3,6 (3*m, 1 H), 5-3,6 (m, 2 H), 5-3,6 (m, 2 H), 4,8 (m, 2 H), 3,8-3,6 (m, 3 H), 3,6/3,4 (m, 2 H), 3,4 (m, 6 H), 3,1-2,5 (m, 2 H), 2,9-1,9 (m, 2 H), 2,5-1,7 (m, 4 H), 1,8-1,4 (m, 6 H), 1,6-1,3 (m, 4 H).

Etapa A: N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-2,3-dihidropirol[2,3-b]piridin-5-il)-3-[2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-izochinolină-2-carbonil]-4-[2-oxo-2-(1-piperidil)etoxi]fenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

- 15 0,71 g (11 mmol) de cianoborohidru de sodiu se adaugă la o soluție, în 20 ml de acid acetic, de compus obținut în Etapa F (2,0 g, 2,2 mmol). După agitare timp de 14 ore la temperatura ambiantă, se adaugă din nou 0,36 g (5,5 mmol) de cianoborohidru de sodiu, și apoi amestecul de reacție este încălzit la 50°C timp de 3 ore înainte de a doua adăugare a 0,1 echiv. de cianoborohidru de sodiu pentru a sfârși reacția în 30 de minute la 50°C. Acidul
 20 acetic este evaporat sub presiune redusă, și apoi reziduul este prelevat în diclormetan și spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃, apă și saramură. Fazele apoase combinate sunt extrase cu diclormetan. Fazele organice rezultate se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut obținut se purifică prin cromatografie pe gel de silice (gradient diclormetan/etanol/amoniac) pentru a se obține compusul din titlu sub
 25 formă de beza.

- NMR ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300K) δ ppm: 9,3 (bs, 1 H), 7,5/7,4/7,3 (3*m, 1 H), 7,2/6,7 (2*m, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,1-6,8 (m, 4 H), 6,9/6,7 (m, 1 H), 6,9 (m, 1 H), 6,8-6,5 (m, 2 H), 6,7-6,5 (m, 2 H), 5,3-5,1 (2*d, 1 H), 5,1/4,7/3,6 (3*m, 1 H), 4,9/4,2-3,5 (2*m, 1 H), 4,9/4,2-3,5 (2*, 1 H), 4,9-4,8 (m, 2 H), 3,6/3,4 (2*m, 4 H), 3,4/3,3 (m, 2 H), 3,4 (m, 6 H), 3,1-2,5 (m, 4 H), 3-2,4 (m, 2 H), 2,8/2,6 (m, 3 H), 2,6-1,7 (m, 6 H), 1,9-1,3 (m, 10 H).

Etapa H: Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-2,3-dihidropirol[2,3-b]piridin-5-il)-3-[2-[(3S)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1H-izochinolină-2-carbonil]-4-[2-oxo-2-(1-piperidil)etoxi]fenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

- 35 Baza obținută în Etapa G (0,60 g; 0,69 mmol) este dizolvată în acetonitril și apoi transformată în sare folosind 0,7 mL (0,7 mmol) de soluție de HCl 1N. Soluția este filtrată, congelată și apoi liofilizată pentru a se obține compusul din titlu sub formă de pudră.
 Microanaliza elementară: (%; teoretică: măsurată)
 %C=68,02;68,06; %H=6,49;6,21; %N=10,89;10,87; %Cl=4,14;3,94
 40 Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):
 Formula empirică: C₅₁ H₅₇ N₇ O₆
 [M+H]⁺ calculat: 864,4445
 [M+H]⁺ măsurat: 864,4443

Etapa I: 4-[(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il){[3-(2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-4-[2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi]fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil]amino]fenil fosfat disodic

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele B și C din Exemplul 16.

- 50 IR (cm⁻¹): ν: C=O: 1625; ν: (fosfat; eter): 1229, 1138, 1115, 982; γ: >CH Ar: 880-748-745.

Microanaliza elementară:

- | | %C | %H | %N |
|-----------|-------|------|------|
| Calculat | 62,00 | 5,71 | 9,92 |
| Constatat | 61,45 | 5,53 | 9,96 |

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₅₁H₅₆N₇Na₂O₉P

[M-2Na+3H]⁺ calculat: 944,4106

[M-2Na+3H]⁺ măsurat: 944,4116

Exemplul 24. 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil](1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfat disodic

- 5 Etapa A: Clorhidrat de 5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă

10 Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele A-D din Exemplul 1 înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 4 și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu cel din Prepararea 5". Produsul obținut este supus, la sfârșit, unei etape de transformare în sare în prezența acidului clorhidric în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține compusul preconizat.

15 Microanaliza elementară: (% , teoretică: măsurată)

%C=63,77;62,83; %H=5,63;5,83; %N=11,74;11,29; %Cl=4,95;5,42.

Etapa B: 4-[[[5-(5-cloro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil](1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfat disodic

- 20 Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele B și C din Exemplul 16.

IR (cm⁻¹): ν: C=O: 1625; ν: (fosfat; eter): 1241, 1146, 1112, 983.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N
25 Calculat	56,83	4,77	10,46
Constatat	56,82	4,58	10,43

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₃₈ H₃₈ Cl N₆ Na₂ O₇ P

[M-2Na+3H]⁺ calculat: 759,2457

- 30 [M-2Na+3H]⁺ măsurat: 759,2465

Exemplul 25. 4-[(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il){[5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil]amino]fenil fosfat disodic

- 35 Etapa A: Clorhidrat de N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)-5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă

40 Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele A-D din Exemplul 1 înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 7 și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu cel din Prepararea 7". Produsul obținut este supus, la sfârșit, unei etape de transformare în sare în prezența acidului clorhidric în eter. După filtrare și liofilizare într-un amestec de acetonitril/apă, se obține compusul preconizat.

- 45 Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI/FIA/HR și MS/MS):

Formula empirică: C₄₁ H₄₁ F N₆ O₄

[M+H]⁺ calculat: 701,3246

[M+H]⁺ măsurat: 701,3282

- 50 Etapa B: 4-[(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il){[5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil]amino]fenil fosfat disodic

Procedura este în conformitate cu un protocol similar celui descris în Etapele B și C din Exemplul 16.

- 55 RMN ³¹P (400/500 MHz, CD₃OD) δ ppm: -0,5.

IR (cm⁻¹): ν: -CN: 2211 cm⁻¹; ν: C=O: 1629; ν: (fosfat; eter): 1236, 1114, 984.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N
Calculat	59,71	4,89	10,19
Constatat	60,09	4,95	9,88

5 Spectrometria de masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₁ H₄₀ F N₆ Na₂ O₇ P

[M-2Na+3H]⁺ calculat: 781,2909

[M-2Na+3H]⁺ măsurat: 781,2898.

10 STUDII FARMACOLOGICE ȘI FARMACOCINETICE

În scopuri de clarificare, și în cele ce urmează, compușii cu formula (I') vor fi denumiți "medicament din Exemplul x" din care aceștia au fost obținuți. De exemplu, N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă va fi denumit "medicament din Exemplul 1".

EXEMPLUL A1: Inducerea activității caspaze in vivo a compușilor cu formula (I')

Capacitatea compușilor cu formula (I') de a activa caspaza 3 este evaluată într-un model de xenogrefă a celulelor leucemice RS4;11.

20 1x10⁷ celule RS4;11 sunt grefate subcutanat în șoareci cu imunodepresie (tulpina SCID). 25 - 30 de zile după grefă, animalele sunt tratate oral cu diverși compuși. Șaisprezece ore după tratament, masele tumorale sunt recuperate și lizate, iar activitatea caspazei 3 este măsurată în lizatele tumorale.

25 Această măsurare enzimatică este realizată prin analiza aspectului exterior al unui produs de clivaj fluorigenic (activitatea DEVDase, Promega). Ea este exprimată sub forma unui factor de activare ce corespunde raportului dintre cele două activități caspaze: activitatea pentru șoarecii tratați divizată de activitatea pentru șoarecii de control.

30 A fost testată N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamida (denumită, de asemenea, medicament din Exemplul 1). La o doză de 100 mg / kg p.o., factorul de activare a caspazelor in vivo este de 29,3.

Rezultatele obținute arată că compușii cu formula (I') sunt capabili să inducă apoptoza în celulele tumorale RS4;11 in vivo.

35 EXEMPLUL A2: Cuantificarea formei clivate a caspazei 3 in vivo determinată de compușii cu formula (I').

Capacitatea compușilor cu formula (I') de a activa caspaza 3 este evaluată într-un model de xenogrefă a celulelor leucemice RS4;11.

40 1x10⁷ celule RS4;11 sunt grefate subcutanat în șoareci cu imunodepresie (tulpina SCID). 25 - 30 de zile după grefă, animalele sunt tratate oral cu diverși compuși. După tratament, masele tumorale sunt recuperate și lizate, iar forma clivată (activată) a caspazei 3 este cuantificată în lizatele tumorale.

45 Cuantificarea se efectuează cu ajutorul testului "Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform", care testează în mod specific forma clivată a caspazei 3. Aceasta este exprimată sub forma unui factor de activare ce corespunde raportului dintre cantitatea caspazei clivate 3 în șoarecii tratați împărțită la cantitatea caspazei clivate 3 în șoarecii de control.

Rezultatele arată că compușii cu formula (I') sunt capabili să inducă apoptoza în celulele tumorale RS4;11 in vivo.

50 Tabelul 1: Factori de activare a caspazelor (testul MSD a caspazei clivate 3 în tumorile șoarecilor tratați comparativ cu șoarecii de control) in vivo, după tratament pe cale orală

Compusul testat	Doza (mg/kg)	Timpul de prelevare a probelor	Factorul de activare +/- S.E.M.
Medicamentul din Exemplul 13	12,5	2 ore	24,5 +/- 7,5
Medicamentul din Exemplul 19	12,5	2 ore	13,5 +/- 1,2
Medicamentul din Exemplul	12,5	2 ore	52,0 +/- 8,6

20			
Medicamentul din Exemplul 21	12,5	2 ore	22,6 +/- 2,4
Medicamentul din Exemplul 24	25	2 ore	45,7 +/- 2,0
Medicamentul din Exemplul 25	12,5	2 ore	38,7 +/- 10,7
Medicamentul din Exemplul 15	25	2 ore	29,8 +/- 4,0

EXEMPLUL A3: Cuantificarea formei clivate a caspazei 3 in vivo determinată de compuşii cu formula (I).

- 5 Capacitatea compuşilor cu formula (I) de a activa caspaza 3 este evaluată într-un model de xenogrefă a celulelor leucemice RS4;11 în conformitate cu protocolul prezentat în Exemplul A2.

Tabelul 2: Factori de activare a caspazelor (testul MSD a caspazei clivate 3 in tumorile șoarecilor tratați comparativ cu șoarecii de control) in vivo, după tratament pe cale orală

Compusul testat	Doza (mg/kg)	Timpu de prelevare a probelor	Factorul de activare +/- S.E.M.
Exemplul 13	12,5	2 ore	58,6 +/- 4,6
Exemplul 1	50	2 ore	21,2 +/- 1,3
Exemplul 19	12,5	2 ore	27,5 +/- 3,5
Exemplul 20	12,5	2 ore	62,1 +/- 3,4
Exemplul 21	25	2 ore	55,2 +/- 6,2
Exemplul 24	25	2 ore	60,5 +/- 4,5
Exemplul 25	12,5	2 ore	61,8 +/- 8,9
Exemplul 15	25	2 ore	12,1 +/- 1,1

10

EXEMPLUL B: Solubilitatea compuşilor cu formula (I)

Solubilitatea compuşilor cu formula (I) în apă a fost măsurată și comparată cu cea a compuşilor cu formula (I').

- 15 Mai exact, 4-[[3-(6-[[3-(3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil fosfatul disodic (denumit, de asemenea, compusul din Exemplul 1) a fost testat și comparat cu N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[3-(3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină
- 20 carboxamidă (denumită, de asemenea, medicamentul din Exemplul 1).

Solubilitatea compusului din Exemplul 1 în apă este mai mare sau egală cu 10 mg/ml (12,6mM), în timp ce solubilitatea medicamentului asociat este de doar 40 µg/ml (56,2µM). Solubilitățile compuşilor au fost măsurate, de asemenea, într-un mediu tamponat la pH-ul fiziologic (a se vedea Tabelul 3).

25

Tabelul 3: Solubilitățile în mediu apos (soluție tampon: fosfat 0,33M, pH = 7,4) ale compuşilor cu formula (I) și ale compuşilor asociați cu formula (I'), măsurate la patru concentrații: 10µM, 20µM, 50µM și 100µM

Compusul testat	Solubilitatea la 10µM	Solubilitatea la 20µM	Solubilitatea la 50µM	Solubilitatea la 100µM
Exemplul 19	Solubil	Solubil	Solubil	Solubil
Medicamentul din Exemplul 19	Solubil	Solubil	Solubil	Insolubil
Exemplul 20	Solubil	Solubil	Solubil	Solubil
Medicamentul din Exemplul 20	Solubil	Insolubil	Insolubil	Insolubil

Exemplul 25	Solubil	Solubil	Solubil	Solubil
Medicamentul din Exemplul 25	Solubil	Solubil	Insolubil	Insolubil
Exemplul 1	Solubil	Solubil	Solubil	Solubil
Medicamentul din Exemplul 1	Insolubil	Insolubil	Insolubil	Insolubil

Rezultatele arată că compușii cu formula (I) sunt mult mai solubili decât compușii cu formula (I'). Doar compușii cu formula (I) prezintă solubilități mai mari sau egale cu 100μM.

5 EXEMPLUL C: Transformarea in vivo a compușilor cu formula (I)

Profilul farmacocinetic al compușilor fosfați cu formula (I) este evaluat într-o formulă lipidică și în soluție apoasă în șoarecii SCID femele. Acesta este comparat cu profilul farmacocinetic al compușilor cu formula (I') într-o formulă lipidică. Mai exact, 4-[[[3-(6-
10 {[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil fosfatul disodic (denumit, de asemenea, compusul din Exemplul 1) a fost testat și comparat cu N-(4-hidroxifenil)-3-{6-
15 {[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă (denumită, de asemenea, medicamentul din Exemplul 1).

15 Formula lipidică a compusului din Exemplul 1

Compusul din Exemplul 1 se prepară într-un amestec de etanol anhidru/polietilen glicol 300/apă (10/40/50, v/v/v) destinat administrării pe cale orală p.o. Studiul se realizează în 2 grupuri de șoareci SCID cărora le este administrat compusul din Exemplul 1 în următoarele condiții:

- 20
- Grupul 1: 3 mg/kg p.o. (gavaj, 10 ml/kg),
 - Grupul 2: 25 mg/kg p.o. (gavaj, 10 ml/kg).

Probele de sânge sunt prelevate la următoarele intervale de timp (3 probe per animal și 3 animale pentru fiecare interval de timp): 0,25 ore, 0,5 ore, 1 oră, 2 ore, 6 ore și 24 ore după administrarea orală.

25 Formula apoasă a compusului din Exemplul 1

Compusul din Exemplul 1 este, de asemenea, administrat pe cale orală într-un mediu apos șoarecilor SCID, în următoarele condiții:

- 30
- Grupul 1: 30 mg/kg p.o. dizolvat în soluție de carbonat de sodiu 1mM (gavaj, 10 ml/kg),
 - Grupul 2: 100 mg/kg p.o. în apă (gavaj, 10 ml/kg).

Probele de sânge sunt prelevate la următoarele intervale de timp (3 animale pentru fiecare interval de timp și 1 probă per animal): 0,25 ore, 0,5 ore, 1 oră, 2 ore, 4 ore, 6 ore și 24 ore după administrarea orală.

35 Pentru toate formulele compusului din Exemplul 1, sangele colectat astfel este centrifugat și plasma este transferată în eprubete care conțin acid clorhidric 1M. Concentrațiile plasmatiche ale compusului fosfat (promedicament) și omologului său hidroxilat (medicament) sunt determinate simultan folosind o metodă de cromatografie lichidă cuplată cu detecția prin spectrometrie de masă (TFC-LC-MS/MS). Limita detecției pentru ambele entități este de 0,5 ng/ml.

40 Formula lipidică a medicamentului din compusul din Exemplul 1

Medicamentul din Exemplul 1 se prepară într-un amestec de etanol anhidru/polietilen glicol 300/apă (10/40/50, v/v/v) destinat administrării pe cale orală p.o. Studiul se realizează în câteva grupuri de șoareci SCID cărora li se administrează medicamentul din Exemplul 1 în următoarele condiții:

- 45
- Grupul 1: 3 mg/kg p.o. (gavaj, 10 ml/kg),
 - Grupul 2: 30 mg/kg p.o. (gavaj, 10 ml/kg),
 - Grupul 3: 25 mg/kg p.o. (gavaj, 10 ml/kg),
 - Grupul 4: 100 mg/kg p.o. (gavaj, 10 ml/kg).

50 Probele de sânge sunt prelevate la următoarele intervale de timp (3 animale pentru fiecare interval de timp și 3 probe per animal pentru Grupurile 1-2 și 1 probă per animal pentru Grupurile 3 și 4):

- p.o.: înainte de administrare și apoi 0,25 ore, 0,5 ore, 0,75 ore, 1 oră, 2 ore, 4 ore, 6 ore, 8 ore, 16 ore și 24 ore după administrarea orală la 3 și 30 mg/kg,

- p.o.: 0,5 ore, 2 ore, 6 ore, 16 ore și 24 ore după administrarea orală la 25 mg/kg și 0,5 ore, 1 oră, 2 ore, 6 ore, 16 ore, 30 ore și 48 ore după administrarea orală la 100 mg/kg.

- 5 Plasma din probele de sânge colectate după administrarea formulelor lipidice ale medicamentului din compusul din Exemplul 1 sunt analizate prin cromatografie lichidă cuplată cu detecția prin spectrometrie de masă. Limita de cuantificare a medicamentului din compusul din Exemplul 1 este mai mică sau egală cu 0,5 ng/ml.

Analiza farmacocinetică necompartimentală se realizează pe valorile medii ale concentrațiilor plasmatice ale compuşilor testați. Rezultatele sunt prezentate în Tabelele 4 și 5 de mai jos.

- 10 Rezultatele arată că, indiferent de doză (de la 3 până la 100 mg/kg) și purtător (formula lipidică sau apoasă), cea mai mare parte a promedicamentului cu formula (I) este transformată rapid in vivo în medicamentul corespunzător cu formula (I') (a se vedea Tabelul 4). Expunerea plasmatică a promedicamentului (C_{max} , AUC) este joasă în comparație cu cea a medicamentului corespunzător. De asemenea, rezultatele arată că concentrația plasmatică a medicamentului astfel măsurată (după administrarea promedicamentului) este echivalentă sau chiar mai mare decât cea măsurată după administrarea directă a medicamentului pe cale orală (a se vedea Tabelul 5).

Tabelul 4

Compusul administrat	Compusul măsurat	
	Exemplul 1	Medicamentul din Exemplul 1
Exemplul 1, 3 mg/kg p.o. Formula lipidică	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
Exemplul 1, 25 mg/kg p.o. Formula lipidică	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
Exemplul 1, 30 mg/kg p.o. Formula apoasă	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
Exemplul 1, 100 mg/kg p.o. Formula apoasă	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

20 Tabelul 5

Compusul administrat	Compusul măsurat
	Medicamentul din Exemplul 1

Medicamentul din Exemplul 1, 3 mg/kg p.o. Formula lipidică	$C_{\max}$ (ng/mL) = 295 $T_{\max}$ (h) = 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 225
Medicamentul din Exemplul 1, 25 mg/kg p.o. Formula lipidică	$C_{\max}$ (ng/mL) = 5070 $T_{\max}$ (h) = 2,0 AUC_t (ng.h/mL) = 20400
Medicamentul din Exemplul 1, 30 mg/kg p.o. Formula lipidică	$C_{\max}$ (ng/mL) = 8580 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 24200
Medicamentul din Exemplul 1, 100 mg/kg p.o. Formula lipidică	$C_{\max}$ (ng/mL) = 25878 $T_{\max}$ (h) = 0,5 AUC_t (ng.h/mL) = 148046

- 5 Mai exact, administrarea pe cale orală a promedicamentului într-un purtător apos face posibilă obținerea concentrațiilor plasmatice ale medicamentului care sunt echivalente sau chiar mai mari decât cele obținute după administrarea directă pe cale orală a medicamentului într-un purtător lipidic. Prin urmare, promedicamentul oferă avantajul facilitării tehnologiei de preparare comparativ cu medicamentul corespunzător, în special într-un mediu apos, ceea ce este foarte avantajos în vederea dezvoltării clinice. Într-adevăr, după cum arată Exemplul D, medicamentul din Exemplul 1 este dificil de preparat într-un mediu apos.

Formula apoasă a compușilor din Exemplele 20 și 25

- 10 Compușii din Exemplele 20 și 25 sunt administrați pe cale orală într-un mediu apos șoarecilor SCID, în următoarele condiții:

- Grupul 1: 3 mg/kg p.o. în soluție de carbonat de sodiu 1M (gavaj, 10 ml/kg),
- Grupul 2: 25 mg/kg p.o. în soluție de carbonat de sodiu 1M (gavaj, 10 ml/kg).

- 15 Probele de sânge sunt prelevate la următoarele intervale de timp (3 animale pentru fiecare interval de timp): 0,25 ore, 0,5 ore, 1 oră, 2 ore, 6 ore și 24 de ore după administrarea orală.

- 20 Sangele colectat astfel este centrifugat și plasma este transferată în eprubete care conțin acid clorhidric 1M. Concentrațiile plasmatice ale compusului fosfat (promedicament) și omologului său hidroxilat (medicament) sunt determinate simultan folosind o metodă de cromatografie lichidă cuplată cu detecția prin spectrometrie de masă (TFC-LC-MS/MS). Limita detecției pentru ambele entități este de 0,5 ng/ml.

Formula lipidică a medicamentului din compușii din Exemplele 20 și 25

- 25 Medicamentele din Exemplele 20 și 25 se prepară într-un amestec de polietilen glicol 300/etanol/Phosal 50PG (30/10/60, v/v/v) destinat administrării pe cale orală șoarecilor SCID, în următoarele condiții:

- Grupul 1: 3 mg/kg p.o. (gavaj, 10 ml/kg),
- Grupul 2: 25 mg/kg p.o. (gavaj, 10 ml/kg).

- 30 Probele de sânge sunt prelevate la următoarele intervale de timp (3 animale pentru fiecare interval de timp): 0,25 ore, 0,5 ore, 1 oră, 2 ore, 6 ore și 24 de ore după administrarea orală.

- 30 Sangele astfel colectat este centrifugat și plasma este transferată în eprubete care conțin acid clorhidric 1M. Concentrațiile plasmatice ale medicamentului sunt determinate cu ajutorul unei metode de cromatografie lichidă cuplată cu detecție prin spectrometrie de masă (TFC-LC-MS/MS). Limita cuantificării este de 0,5 ng/ml.

- 35 Se efectuează analiza farmacocinetică necompartimentală. Rezultatele medii sunt prezentate în Tabelele 6, 7, 8 și 9 de mai jos.

Tabelul 6, Exemplul 20

Compusul administrat	Compușii măsurați	
	Exemplul 20	Medicamentul din Exemplul 20
Exemplul 20, 3 mg/kg p.o. Formula apoasă	$C_{\max}$ (ng/mL) = SLC $T_{\max}$ (h) = ND AUC_t (ng.h/mL) = ND	$C_{\max}$ (ng/mL) = 56 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 51
Exemplul 20, 25 mg/kg p.o. Formula apoasă	$C_{\max}$ (ng/mL) = 127 $T_{\max}$ (h) = 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 106	$C_{\max}$ (ng/mL) = 3701 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 8724

ND: nedeterminat

SLC: sub limita de cuantificare

5 Tabelul 7, Exemplul 20

Compusul administrat	Compusul măsurat
	Medicamentul din Exemplul 20
Medicamentul din Exemplul 20, 3 mg/kg p.o. Formula lipidică	$C_{\max}$ (ng/mL) = 39 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 55
Medicamentul din Exemplul 20, 25 mg/kg p.o. Formula lipidică	$C_{\max}$ (ng/mL) = 5524 $T_{\max}$ (h) = 2,0 AUC_t (ng.h/mL) = 10172

Tabelul 8, Exemplul 25

Compusul administrat	Compușii măsurați	
	Exemplul 25	Medicamentul din Exemplul 25
Exemplul 25, 3 mg/kg p.o. Formula apoasă	$C_{\max}$ (ng/mL) = 17 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 14	$C_{\max}$ (ng/mL) = 29 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 31
Exemplul 25, 25 mg/kg p.o. Formula apoasă	$C_{\max}$ (ng/mL) = 106 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 114	$C_{\max}$ (ng/mL) = 2232 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 3965

Tabelul 9, Exemplul 25

Compusul administrat	Compusul măsurat
	Medicamentul din Exemplul 25
Medicamentul din Exemplul 25, 3 mg/kg p.o. Formula lipidică	$C_{\max}$ (ng/mL) = 33 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 37
Medicamentul din Exemplul 25, 25 mg/kg p.o. Formula lipidică	$C_{\max}$ (ng/mL) = 3004 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 5704

- 5 Rezultatele arată că, indiferent de doză (3 sau 25 mg/kg), cea mai mare parte a promedicamentelor cu formula (I) este transformată rapid in vivo în medicamentele corespunzătoare cu formula (I') (a se vedea Tabelele 6, 7, 8 și 9). Expunerile plasmatice ale promedicamentelor ($C_{\max}$, AUC) sunt joase în comparație cu expunerile medicamentelor corespunzătoare. De asemenea, rezultatele arată că concentrațiile plasmatice ale medicamentelor astfel măsurate (după administrarea promedicamentelor) sunt echivalente cu
- 10 cele măsurate după administrarea directă a medicamentelor pe cale orală (a se vedea Tabelele 7 și 9).

EXEMPLUL D: Profilul farmacocinetic in vivo al compușilor cu formula (I')

- 15 Profilul farmacocinetic al N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[((3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă (denumită, de asemenea, medicament din Exemplul 1) este, de asemenea, evaluat într-o formulă lipidică și apoasă în șobolanul de rasă Wistar.

- 20 Medicamentul din Exemplul 1 se prepară într-o suspensie apoasă în hidroxietilceluloză 1% (greutate/volum) în apă și este comparat cu o formulă lipidică compusă dintr-un amestec de etanol anhidru/polietilen glicol 400/Phosal 50PG (10/30/60, v/v/v). Cele două preparate sunt administrate pe cale orală șobolanilor masculi de rasă Wistar (3 șobolani per formulă) în doză de 100 mg/kg p.o. (gavaj, 10 ml/kg).

- 25 Probele de sange sunt prelevate la următoarele intervale de timp de la fiecare animal (3 animale/interval de timp): 0,25 ore, 0,5 ore, 0,75 ore, 1 oră, 2 ore, 4 ore, 8 ore și 24 de ore după administrarea orală.

Concentrațiile plasmatice ale compusului testat sunt determinate după extragere, urmată de cromatografia lichidă cuplată cu detecția prin spectrometrie de masă. Limita cuantificării este de 0,1 ng. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul de mai jos:

Tabelul 10

Compusul administrat	Compusul măsurat
	Medicamentul din Exemplul 1
Medicamentul din Exemplul 1, 100 mg/kg p.o. Formula apoasă	$C_{\max}$ (ng/mL) = 816 AUC_t (ng.h/mL) = 3480
Medicamentul din Exemplul 1, 100 mg/kg p.o. Formula lipidică	$C_{\max}$ (ng/mL) = 5070 AUC_t (ng.h/mL) = 42900

Rezultatele arată că formula lipidică face posibilă o mai bună expunere plasmatică a medicamentului din Exemplul 1 decât formula apoasă.

5

EXEMPLUL E: Test in vitro pe celulele umane Caco-2.

Transportul celular de la A la B (Apical spre Bazolateral) a compușilor fosfați cu formula (I) și compușilor cu formula (I') (medicamentele corespunzătoare) este studiat în celulele umane Caco-2. Fiecare compus se depozitează apical la 1 sau 3 μ m (în duplicat) și apoi sunt

10

incubați timp de 120 min.

Mai multe probe sunt prelevate în timpul experimentului;

- apical: imediat după depozitare ($t=0$) și la 120 minute
- bazolateral: la sfârșitul experimentului (120 minute)

15

Concentrațiile compusului fosfat (promedicamentului) și/sau ale omologului hidroxiat al acestuia (medicamentului) sunt determinate prin cromatografie lichidă cuplată cu detecția prin spectrometrie de masă (LC-MS/MS). Limita cuantificării pentru ambele entități este de 2 ng/mL.

20

Permeabilitatea evidentă (P_{app}) și fracția absorbită (F_{abs}) prezisă la om sunt calculate pentru promedicament, pentru medicament după incubarea promedicamentului și pentru medicament după incubarea medicamentului (Hubatsch et al, Nat Protoc. 2007; 2(9), 2111-2119).

De asemenea, se calculează randamentul experimentului, care corespunde raportului (în procente) cantității totale a compusului constatat la sfârșitul experimentului comparativ cu cea incubată.

25

Rezultatele au fost adunate în Tabelul 11. Acestea arată că promedicamentele compușilor cu formula (I) sunt descompuse considerabil în cursul experimentului (randamentele experimentului <1,5%), determinând astfel formarea medicamentelor asociate în cantități substanțiale.

30

La final, fracțiunea absorbită prezisă la om pentru medicamentele formate după incubarea promedicamentelor este similară cu cea obținută după incubarea medicamentelor.

Tabelul 11

Compusul administrat	Compușii măsurați	
	Exemplul 1	Medicamentul din Exemplul 1
Exemplul 1	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,01$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ $\text{Randament} (\%) = 0$	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,83$ $F_{abs} (\%) = 71$ $\text{Randament} (\%) = 42$
Medicamentul din Exemplul 1		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,65$ $F_{abs} (\%) = 67$ $\text{Randament} (\%) = 37$
	Exemplul 4	Medicamentul din Exemplul 4
Exemplul 4	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,33$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ $\text{Randament} (\%) = 1,3$	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,43$ $F_{abs} (\%) = 69$ $\text{Randament} (\%) = 38$
Medicamentul din Exemplul 4		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,21$ $F_{abs} (\%) = 46$ $\text{Randament} (\%) = 20$
	Exemplul 5	Medicamentul din Exemplul 5
Exemplul 5	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,26$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ $\text{Randament} (\%) = 1,2$	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 2,3$ $F_{abs} (\%) = 86$ $\text{Randament} (\%) = 78$
Medicamentul din Exemplul 5		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,7$ $F_{abs} (\%) = 68$ $\text{Randament} (\%) = 34$
	Exemplul 20	Medicamentul din Exemplul 20
Exemplul 20	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ $\text{Randament} (\%) = 0,94$	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,16$ $F_{abs} (\%) = 16$ $\text{Randament} (\%) = 100$
Medicamentul din Exemplul 20		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,29$ $F_{abs} (\%) = 25$ $\text{Randament} (\%) = 91$

	Exemplul 21	Medicamentul din Exemplul 21
Exemplul 21	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Randament (%) = 0,83	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,21$ $F_{abs} (\%) = 19$ Randament (%) = 100
Medicamentul din Exemplul 21		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,27$ $F_{abs} (\%) = 24$ Randament (%) = 82
	Exemplul 25	Medicamentul din Exemplul 25
Exemplul 25	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Randament (%) = 33	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,22$ $F_{abs} (\%) = 20$ Randament (%) = 48
Medicamentul din Exemplul 25		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,49$ $F_{abs} (\%) = 40$ Randament (%) = 100

ND: nedeterminat

EXEMPLUL F: Activitatea anti-tumorală in vivo.

- 5 Activitatea anti-tumorală a compușilor invenției este evaluată într-un model de xenogrefă a celulelor leucemice RS4;11.

- 1x10⁷ celule RS4;11 sunt grefate subcutanat în șoareci cu imunodepresie (tulpina SCID). 25 - 30 de zile după grefă, atunci când masa tumorală a ajuns la circa 150 mm³, șoarecii sunt tratați oral cu diferiți compuși în două regimuri diferite (tratament zilnic timp de cinci zile pe săptămână în decursul a două săptămâni, sau două tratamente pe săptămână în decursul a două săptămâni). Masa tumorală este măsurată de două ori pe săptămână de la începutul tratamentului.

- 10 Compușii din invenție posedă activitate antitumorală, pe cale orală, în modelul de leucemie RS4;11 (leucemie limfoblastică acută). Rezultatele obținute arată că compușii din invenție sunt capabili să inducă regresia semnificativă a tumorii.

15

EXEMPLUL G: Compoziție farmaceutică: Comprimate

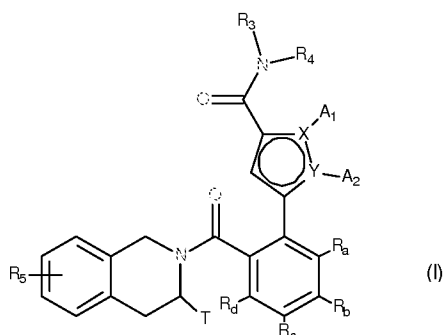
1000 de comprimate conținând o doză de 5 mg de un compus selectat din Exemplele 1-25	5 g
Amidon de grau	20 g
Amidon de porumb	20 g
Lactoză	30 g
Stearat de magneziu	2 g
Silice	1 g
Hidroxipropilceluloză	2 g

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. John Porter et al. Atropisomeric small molecule Bcl-2 ligands: Determination of bioactive conformation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, vol. 19, nr. 6, p. 1767-1772 (regăsit în internet la data de 2017.12.12 URL: <<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X09000912>>>>)

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula (I):



unde X și Y reprezintă un atom de carbon sau un atom de azot, înțelegându-se că aceștia pot să nu reprezinte simultan doi atomi de carbon sau doi atomi de azot;

A₁ și A₂ împreună cu atomii care îi poartă, formează un heterociclu (Het), substituit opțional, aromatic sau nearomatic, compus din 5, 6 sau 7 membri inelari, care pot conține, pe lângă azot reprezentat de X sau Y, între 1...3 heteroatomi selectați independent dintre oxigen, sulf și azot, înțelegându-se că azotul în cauză poate fi substituit cu o grupare ce reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată sau o grupare -C(O)-O-Alk, unde Alk este o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată,

sau A₁ și A₂, independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen, un polihaloalchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată sau un cicloalchil;

T reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, substituită opțional cu 1...3 atomi de halogen, o grupare alchil (C₁-C₄)-NR₁R₂, sau o grupare alchil (C₁-C₄)-OR₆;

R₁ și R₂, independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată;

sau R₁ și R₂ formează cu atomul de azot care îi poartă un heterocicloalchil;

R₃ reprezintă o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, o grupare alchenil (C₂-C₆) liniară sau ramificată, o grupare alchinil (C₂-C₆) liniară sau ramificată, o grupare cicloalchil, o grupare cicloalchil(C₃-C₁₀)alchil (C₁-C₆), în care fracțiunea alchil este liniară sau ramificată, o grupare heterocicloalchil, o grupare aril sau o grupare heteroaril, înțelegându-se că unu sau mai mulți atomi de carbon din grupările precedente, sau ai substituenților posibili ai acestora, pot fi deuterați;

R₄ reprezintă fenil substituit în poziția para cu una dintre următoarele grupări fosfatice: -OPO(OM)(OM'), -OPO(OM)(O-M₁⁺), -OPO(O-M₁⁺)(O-M₂⁺), -OPO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺, -OPO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), sau -OPO(O-M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), sau R₄ reprezintă o grupare pirimidin-5-il substituită în poziția para cu o grupare cu formula -OPO(O-M₁⁺)(O-M₂⁺), unde M și M', independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, o grupare alchenil (C₂-C₆) liniară sau ramificată, o grupare alchinil (C₂-C₆) liniară sau ramificată, un cicloalchil sau un heterocicloalchil, ambii fiind compuși din 5 sau 6 membri inelari, în timp ce M₁⁺ și M₂⁺, independent unul de celălalt, reprezintă un cation monovalent acceptabil farmaceutic, iar M₃²⁺ reprezintă un cation bivalent acceptabil farmaceutic și n este un număr întreg de la 1 până la 5, înțelegându-se că gruparea fenil poate fi substituită opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen;

R₅ reprezintă un atom de hidrogen sau halogen, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, sau o grupare alcoxi (C₁-C₆) liniară sau ramificată;

R₆ reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată;

R_a, R_b, R_c și R_d, independent unul de alții, reprezintă R₇, un atom de halogen, o grupare alcoxi (C₁-C₆) liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare polihaloalchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, o grupare trifluorometoxi, -NR₇R_{7'}, nitro, R₇-CO-alchil(C₀-C₆)-, R₇-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-, NR₇R_{7'}-CO-alchil(C₀-C₆)-, NR₇R_{7'}-CO-alchil(C₀-C₆)-O-, R₇-SO₂-NH-alchil(C₀-C₆)-, R₇-NH-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-, R₇-O-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-, o grupare heterocicloalchil, sau substituții uneia dintre perechile (R_a,R_b), (R_b,R_c) sau (R_c,R_d) formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un inel compus din 5...7 membri inelari, care pot conține 1...2 heteroatomi selectați dintre oxigen și sulf, înțelegându-se, de asemenea, că unul sau mai mulți atomi de carbon ai inelului definit mai sus poate fi deuterat sau substituit cu 1...3 grupări selectate dintre halogen sau alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat;

R₇ și R_{7'}, independent unul de celălalt, reprezintă un hidrogen, un alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, un alchenil (C₂-C₆) liniar sau ramificat, un alchinil (C₂-C₆) liniar sau ramificat, un aril sau un heteroaril, sau R₇ și R_{7'}, împreună cu atomul de azot care îi poartă, formează un heterociclu compus din 5...7 membri inelari;

înțelegându-se că:

- "aril" înseamnă o grupare fenil, naftil, bifenil sau indenil,
- "heteroaril" înseamnă orice grupare mono sau biciclică compusă din 5...10 membri inelari, având, cel puțin, o fracțiune aromatică și conținând 1...4 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot inclusiv atomi de azot cuaternari,
- "cicloalchil" înseamnă orice grupare mono-sau biciclică, nearomatică, carbociclică care conține 3 - 10 membri inelari,
- "heterocicloalchil" înseamnă orice grupare mono-sau biciclică, nearomatică, condensată sau spiro compusă din 3...10 membri inelari și care conține 1...3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf, SO, SO₂ și azot;

fiind posibil ca grupările aril, heteroaril, cicloalchil și heterocicloalchil astfel definite și grupările alchil, alchenil, alchinil și alcoxi să fie substituite cu 1...3 grupări selectate dintre alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, substituit opțional, spiro (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) liniar sau ramificat, substituit opțional, (C₁-C₆)alchil-S-, hidroxi, oxo sau N-oxid, nitro, ciano, -COOR', -OCOR', NR'R'', polihaloalchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, trifluorometoxi, (C₁-C₆)alchilsulfonil, halogen, aril opțional substituit, heteroaril, ariloxi, ariltio, cicloalchil, heterocicloalchil, substituit opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen sau grupări alchil, înțelegându-se că R' și R'', independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, substituită opțional;

fiind posibil ca gruparea Het definită în formula (I) să fie substituită cu 1...3 grupări selectate dintre alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, hidroxi, alcoxi (C₁-C₆) liniar sau ramificat, NR₁'R₁' și halogen, înțelegându-se că R₁' și R₁ sunt astfel cum au fost definiți pentru grupările R' și R'' menționate mai sus;

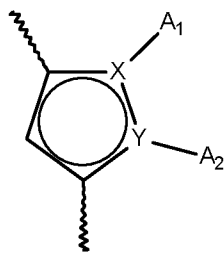
enantiomerii și diastereoizomerii lor, și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

2. Compus, conform revendicării 1, unde R₄ reprezintă fenil substituit în poziția para cu o grupare cu formula -OPO(OM)(OM'), -OPO(OM)(O-M₁⁺), -OPO(O-M₁⁺)(O-M₂⁺), -OPO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺, -OPO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃) sau -OPO(O-M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), unde M și M', independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, o grupare alchenil (C₂-C₆) liniară sau ramificată, o grupare alchinil (C₂-C₆) liniară sau ramificată, un cicloalchil sau un heterocicloalchil, ambii fiind compuși din 5 sau 6 membri inelari, în timp ce M₁⁺ și M₂⁺, independent unul de celălalt, reprezintă un cation monovalent acceptabil farmaceutic, iar M₃²⁺ reprezintă un cation bivalent acceptabil farmaceutic și n este un număr întreg de la 1 până la 5, înțelegându-se că gruparea fenil poate fi substituită opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen.

3. Compus, conform revendicării 1, unde R₄ reprezintă un fenil substituit în poziția para cu o grupare cu formula -OPO(O-Na⁺)(O-Na⁺).

4. Compus, conform uneia dintre revendicările 1 - 3, unde X reprezintă un atom de carbon și Y reprezintă un atom de azot.

5. Compus, conform uneia dintre revendicările 1 - 3, unde grupa:



reprezintă o 5,6,7,8-tetrahidroindolizină, o indolizină sau un pirol dimetilat.

6. Compus, conform uneia dintre revendicările 1 - 5, unde T reprezintă o grupare metil, (morfolin-4-il)metil sau 3-(morfolin-4-il)propil.

7. Compus, conform uneia dintre revendicările 1 - 6, unde R_a și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și (R_b, R_c), împreună cu atomii de carbon care îi poartă formează o grupă 1,3-dioxolan sau o grupă 1,4-dioxan; sau R_a , R_c și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și R_b reprezintă un hidrogen sau un halogen.

8. Compus, conform uneia dintre revendicările 1 - 6, unde R_a și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen, R_b reprezintă un atom de halogen și R_c o grupare metoxi.

9. Compus, conform uneia dintre revendicările 1 - 6, unde R_a , R_b și R_d reprezintă fiecare, în mod avantajos, un atom de hidrogen și R_c reprezintă o grupare $NR_7R_7'-CO-(C_0-C_6)$ alchil-O-.

10. Compus, conform uneia dintre revendicările 1 - 9, unde R_3 reprezintă, în mod avantajos, o grupare selectată dintre fenil, 1H-indol, 1H-pirol[2,3-b]piridină, piridină, 1H-pirazol, 1H-pirol și 2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridină, aceste grupări având opțional unul sau mai mulți substituenți selectați dintre alchil, ciano și trideuteriometil (C_1-C_6) liniar sau ramificat.

11. Compus, conform revendicării 1, selectat din următoarea listă:

4-([3-(6-([[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-1-il]carbonil}(fenil)amino]fenil fosfat disodic,

4-([5-(5-cloro-2-([[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}(piridin-4-il)amino]fenil fosfat disodic,

4-([5-(5-cloro-2-([[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}[1-(trideuteriometil)-1H-pirazol-4-il]amino]fenil fosfat disodic,

4-([5-(5-cloro-2-([[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)amino]fenil fosfat disodic,

4-([5-(5-cloro-2-([[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}(5-ciano-1-metil-1H-pirol-3-il)amino]fenil fosfat disodic,

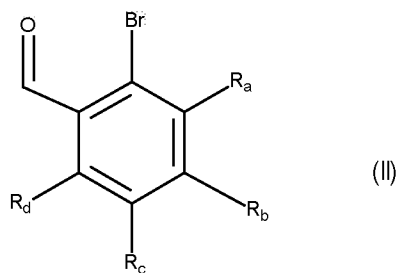
4-([5-(5-cloro-2-([[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfat disodic,

4-([5-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il){[5-(5-fluoro-2-([[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}amino]fenil fosfat disodic,

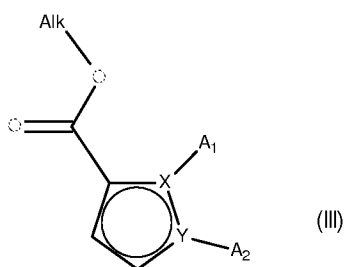
4-([5-(5-fluoro-2-([[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H-il]carbonil}fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil}(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfat disodic;

enantiomerii și diastereoizomerii lor, și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

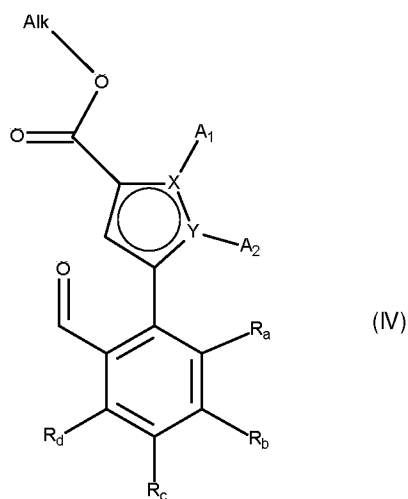
12. Procedeu de obținere a compușilor cu formula (I) conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că în calitate de material inițial este utilizat compusul cu formula (II):



unde R_a , R_b , R_c și R_d sunt astfel cum au fost definiți în revendicarea 1, compusul cu formula (II) fiind supus unei reacții Heck, într-un mediu apos sau organic, în prezența unui catalizator de paladiu, unei baze, unei fosfine și a compusului cu formula (III):

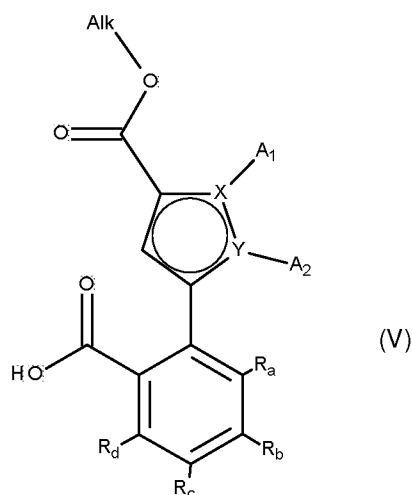


unde A_1 și A_2 , X și Y sunt astfel cum au fost definiți în revendicarea 1 și Alk reprezintă o grupare alchil (C_1 - C_6) liniară sau ramificată, pentru a obține compusul cu formula (IV):



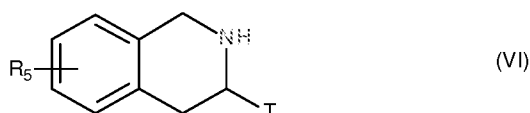
unde A_1 , A_2 , X, Y, R_a , R_b , R_c și R_d sunt astfel cum au fost definiți în revendicarea 1 și Alk este astfel precum a fost definit mai sus,

funcția aldehydă a compusului cu formula (IV) fiind oxidată în acid carboxilic pentru a forma compusul cu formula (V):

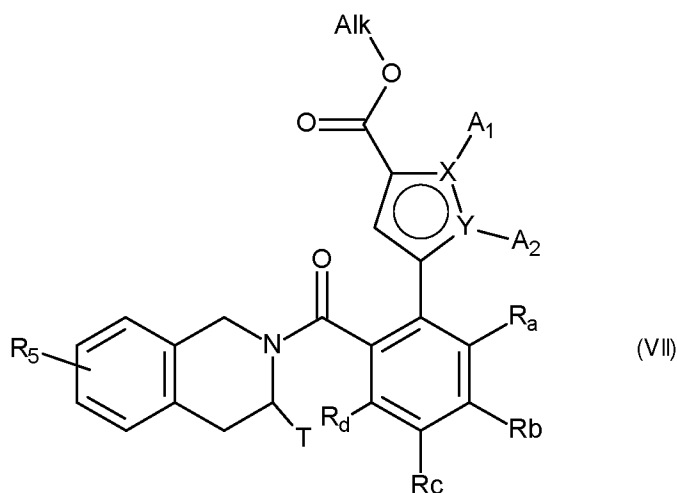


unde A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c și R_d sunt astfel cum au fost definiți în revendicarea 1 și Alk este astfel precum a fost definit mai sus,

compusul cu formula (V) fiind supus apoi cuplării peptidice cu un compus cu formula (VI):



unde T și R_5 sunt astfel cum au fost definiți în revendicarea 1, pentru a obține compusul cu formula (VII):



unde A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c , R_d , T și R_5 sunt astfel cum au fost definiți în revendicarea 1 și Alk este astfel precum a fost definit mai sus,

funcția esterică a compusului cu formula (VII) fiind hidrolizată pentru a se obține acidul carboxilic sau carboxilatul corespunzător, care poate fi transformat într-un derivat de acid, cum ar fi clorura de acil sau anhidrida corespunzătoare înainte de a fi cuplat cu o amină NHR_3R_4 unde R_3 și R_4 au aceleași semnificații ca în revendicarea 1, înainte de a fi supus acțiunii unui compus pirofosfat, fosfonat sau fosforil în condiții bazice, fiind posibil ca compusul astfel obținut să fie opțional hidrolizat sau hidrogenolizat pentru a se obține compusul cu formula (I),

compusul cu formula (I) care poate fi purificat conform unei tehnici de separare obișnuite, care este transformat, la dorință, în sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic și care este opțional separat în izomerii săi conform unei tehnici de separare obișnuite,

înțelegându-se că în orice moment considerat oportun în cursul procedurii descris mai sus, anumite grupări (hidroxi, amino...) de reactivi sau intermediari de sinteză pot fi protejate și apoi deprotejate conform cerințelor de sinteză.

13. Compoziție farmaceutică care conține un compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 11 sau o sare de adiție a acestuia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic în combinație cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

14. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 13 pentru utilizarea în calitate de promedicament a unui agent proapoptotic.

15. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 13 pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.

16. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 15 pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer la vezica urinară, cerebral, de sân și uter, leucemiilor limfoide cronice, cancerului colorectal, formelor de cancer la esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor non-Hodgkin, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.

17. Utilizarea unei compoziții farmaceutice conform revendicării 13 în fabricarea unui medicament pentru utilizarea în calitate de agent proapoptotic.

18. Utilizarea unei compoziții farmaceutice conform revendicării 13 în fabricarea unui medicament destinat tratamentului formelor de cancer, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.

19. Utilizarea, conform revendicării 18, a unei compoziții farmaceutice în fabricarea unui medicament destinat tratamentului formelor de cancer la vezica urinară, cerebral, de sân și uter, leucemiilor limfoide cronice, cancerului colorectal, formelor de cancer la esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor non-Hodgkin, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.

20. Compus, conform uneia dintre revendicările 1 - 11, sau o sare de adiție a acestuia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic, pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer la vezica urinară, cerebral, de sân și uter, leucemiilor limfoide cronice, cancerului colorectal, formelor de cancer la esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor non-Hodgkin, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.

21. Utilizarea unui compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 11, sau a unei sări de adiție a acestuia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic, în fabricarea unui medicament destinat tratamentului formelor de cancer la vezica urinară, cerebral, de sân și uter, leucemiilor limfoide cronice, cancerului colorectal, formelor de cancer la esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor non-Hodgkin, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.

22. Asocierea unui compus cu formula (I) conform oricăreia dintre revendicările 1 - 11 cu un agent anticanceros selectat dintre agenții genotoxici, toxinele mitotice, anti-metaboliți, inhibitorii de proteazom, inhibitorii de kinază și anticorpi.

23. Compoziție farmaceutică care conține o asociere conform revendicării 22 în combinație cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

24. Asociere, conform revendicării 22 pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer.

25. Utilizarea unei asocieri conform revendicării 22 în fabricarea unui medicament pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer.

26. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1 - 11 pentru utilizarea în asociere cu radioterapia în tratamentul formelor de cancer.

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2014 0073 (32) Data de prioritate recunoscută: 2013.07.23 (22) Data depozit: 2014.07.15 Raport de documentare internațională: None (71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR; VERNALIS (R&D) LTD, GB (54) Titlul: Derivați pe bază de tetrahidroizochinoline și N-(fenilfosfat)amide, procedeu de obținere a lor și compoziții farmaceutice care îi conțin		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: <i>C07D 471/00</i> (2006.01) <i>C07F 9/6561</i> (2006.01) <i>C07F 9/09</i> (2006.01) <i>A61K 31/675</i> (2006.01) <i>C07F 9/6558</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): a) <i>C07D 401/10 A61K 31/4725 A61P 35/00 A61P 37/00</i> b) termeni caracteristici în limba română: izochinolin, dihidroizochinolin, tetrahidroizochinolin, fenilfosfat, Bcl-2 "Worldwide" (Espacenet): a) <i>C07D 401/10 A61K 31/4725 A61P 35/00 A61P 37/00</i> b) termeni caracteristici în limba engleză: isoquinoline, dihydroisoquinoline, tetrahydroisoquinoline, phenyl phosphate, Bcl-2 EA, CIS (Eapatis), FIPS(RU), SU: a) <i>C07D 401/10 A61K 31/4725 A61P 35/00 A61P 37/00</i> b) termeni caracteristici în limba rusă: изохинолин, дигидроизохинолин, тетрагидроизохинолин, фенилфосфат, Bcl-2		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
http://www.cjm.asm.md/ http://studiamsu.eu/ https://www.sciencedirect.com		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categorია*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	WO 03093297 A2 2003.11.13	1-24
A	WO 2008131000 A2 2008.10.30	1-24
A	WO 2009102468 A1 2009.08.20	1-24
A	RU 2468010 C2 2012.11.27	1-26
A	US 2009042862 A1 2009.02.12	1-11
A	US 2010210622 A1 2010.08.19	1-26
A, E	WO 2013110890 A1 2013.08.01	1-26
A	John Porter et al. Tetrahydroisoquinoline amide substituted phenyl pyrazoles as selective Bcl-2 inhibitors. Bioorganic	1-26

	& Medicinal Chemistry Letters, 2009, vol. 19, nr. 1, p. 230-233 (regăsit în internet la data de 2017.12.12 URL: << https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X08013310 >>)	
A, C	John Porter et al. Atropisomeric small molecule Bcl-2 ligands: Determination of bioactive conformation. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, vol. 19, nr. 6, p. 1767-1772 (regăsit în internet la data de 2017.12.12 URL: << https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X09000912 >>)	1-26
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată	
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet	
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție	
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete	
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri	
Data finalizării documentării		2017.12.14
Examinator		STAFI Radu