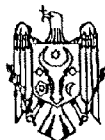




MD 4490 B1 2017.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4490** (13) **B1**
(51) Int.Cl: *C07D 471/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

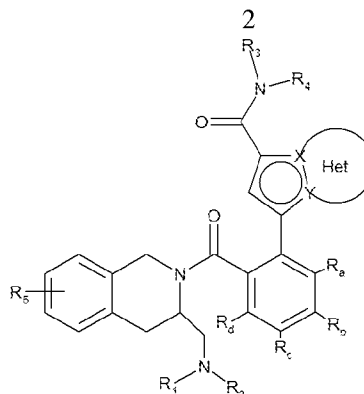
In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: a 2014 0084 (22) Data depozit: 2013.01.23 (31) Nr.: 1200193 (32) Data: 2012.01.24 (33) Țara: FR (41) Data publicării cererii: 2014.12.31, BOPI nr. 12/2014	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.06.30, BOPI nr. 6/2017 (85) 2014.08.19 (86) PCT/FR2013/050136, 2013.01.23 (87) WO 2013/110890 A1, 2013.08.01
(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR; VERNALIS (R&D) LTD, GB (72) Inventatori: LE DIGUARHER Thierry, FR; CASARA Patrick, FR; STARCK Jerome-Benoit, FR; HENLIN Jean-Michel, FR; DAVIDSON James Edward Paul, GB; MURRAY James Brooke, GB; GRAHAM Christopher John, GB; CHEN I-Jen, GB; GENESTE Olivier, FR; HICKMAN John, FR; DEPIL Stephane, FR; LE TIRAN Arnaud, FR; NYERGES Miklos, HU; DE NANTEUIL Guillaume, FR (73) Titular: LES LABORATOIRES SERVIER, FR; VERNALIS (R&D) LTD, GB (74) Mandatar autorizat: SIMANENKOVA Tatiana	

(54) Noi compuși de indolizină, procedeu de obținere a lor și compoziții
farmaceutice care îi conțin

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la noi compuși indolizini care pot fi utilizați în tratamentul bolilor oncologice și celor legate de apoptoză.

Se revendică compuși cu formula (I) și un procedeu de obținere a lor:



(I)

MD 4490 B1 2017.06.30

unde $R_a, R_b, R_c, R_d, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, X, Y$ și Het sunt definiți în descriere.

De asemenea se revendică 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 utilizarea compozițiilor farmaceutice respective în fabricarea medicamentelor.

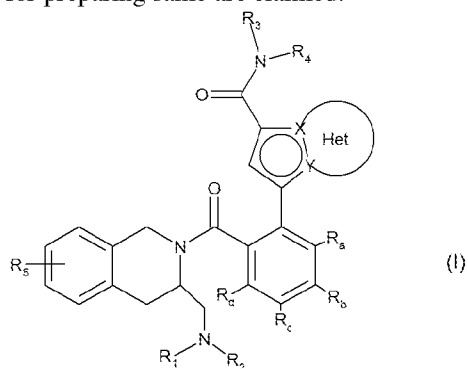
Revendicări: 24

(54) New indolizine derivatives, method for preparing same and pharmaceutical compositions containing same

(57) Abstract:

The invention relates to new indolizine derivatives that can be used in the treatment of oncologic and apoptosis related diseases.

Compounds of formula (I) and a method for preparing same are claimed:



wherein $R_a, R_b, R_c, R_d, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, X, Y$ and Het are as defined in the description.

Pharmaceutical compositions containing a compound of formula (I) or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base; and use of pharmaceutical compositions in the production of drugs are also claimed.

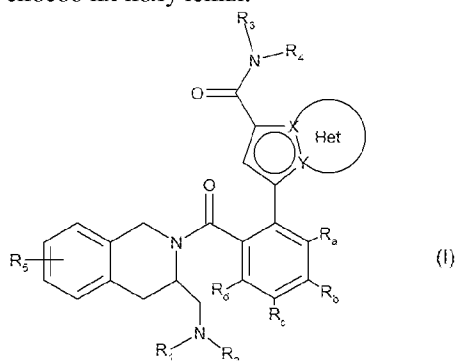
Claims: 24

(54) Новые индолизиновые соединения, способ их получения и содержащие их фармацевтические композиции

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым индолизиновым соединениям, которые могут быть использованы в лечении онкологических и связанных с апоптозом заболеваний.

Заявляются соединения формулы (I) и способ их получения:



где $R_a, R_b, R_c, R_d, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, X, Y$ и Het определены в описании.

Также заявляются фармацевтические композиции, включающие соединение формулы (I) или его аддитивные соли с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием; и применение соответствующих фармацевтических композиций в производстве медикаментов.

П. формулы: 24

Descriere:

Prezenta invenție se referă la noi compuși indoliziniici, la un procedeu de obținere a lor și la compoziții farmaceutice care îi conțin.

5 Compușii din prezenta invenție sunt noi și posedă caracteristici farmacologice foarte valoroase în domeniul apoptozei și oncologiei.

Apoptoza, sau moartea programată a celulelor, este un proces fiziologic, care este crucial pentru dezvoltarea embrionară și menținerea homeostazei tisulare.

10 Moartea de tip apoptotic a celulelor implică modificări morfologice, cum ar fi condensarea nucleului, fragmentarea ADN-ului și, de asemenea, fenomene biochimice, cum ar fi activarea caspazelor care deteriorează componentele structurale cheie ale celulei, cauzând astfel dezasamblarea și moartea acesteia. Reglarea procesului de apoptoză este complexă și implică activarea sau reprimarea mai multor căi de semnalizare intracelulară [1].

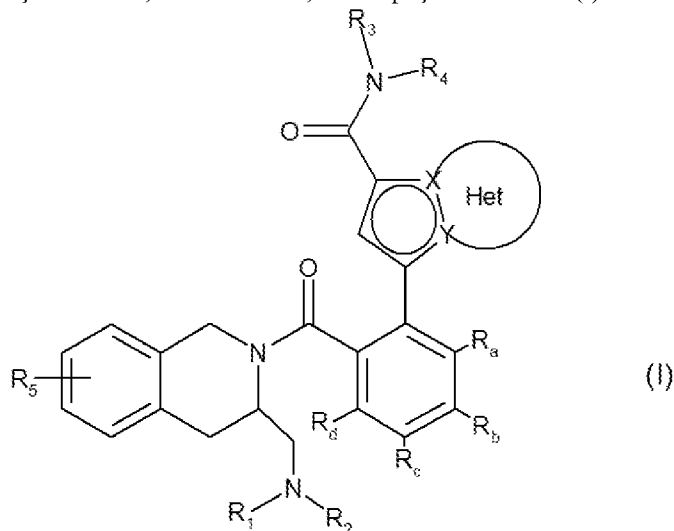
15 Dereglarea apoptozei este implicată în anumite patologii. Apoptoza sporită este asociată cu bolile neurodegenerative, cum ar fi boala Parkinson, boala Alzheimer și ischemia. Dimpotrivă, deficitul în executarea apoptozei joacă un rol semnificativ în dezvoltarea formelor de cancer și chimioresistența acestora, în bolile autoimune, bolile inflamatorii și infecțiile virale. În consecință, absența apoptozei este una dintre caracteristicile fenotipice ale cancerului [2].

20 Proteinele anti-apoptotice din familia Bcl-2 sunt asociate cu numeroase patologii. Implicarea proteinelor din familia Bcl-2 este descrisă în numeroase tipuri de cancer, cum ar fi cancerul de colon, cancerul mamar, cancerul pulmonar cu celule mici, cancerul pulmonar cu celule non-mici, cancerul vezicii urinare, cancerul ovarian, cancerul de prostată, leucemia cronică limfoidă, limfomul folicular, mielomul, cancerul de prostată etc. Supra-expresia proteinelor anti-apoptotice din familia Bcl-2 este implicată în tumorigeneză, în rezistența la chimioterapie și în

25 pronosticul clinic al pacienților afectați de cancer. Prin urmare, există o necesitate terapeutică de compuși care inhibă activitatea anti-apoptotică a proteinelor din familia Bcl-2.

Pe lângă faptul că sunt noi, compușii din prezenta invenție au proprietăți pro-apoptotice, fapt ce permite utilizarea lor în patologii care implică un defect în apoptoză, cum ar fi, de exemplu, în

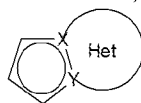
30 Prezenta invenție se referă, mai îndeosebi, la compușii cu formula (I):



unde:

35 ♦ 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,

♦ componenta Het a grupării



40 reprezintă un ciclu aromatic sau nearomatic, substituit opțional, compus din 5, 6 sau 7 membri ai ciclului, 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 (C_1-C_6) liniară sau ramificată sau o grupare $-C(O)-O-Alk$, unde Alk este o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată,

♦ 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, compus din 4 - 7 membri ai ciclului, care pot conține, pe lângă atomul de azot, un alt heteroatom selectat dintre oxigen, sulf, SO_2 și NR, unde R reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, o grupare alchilsulfonil (C_1-C_6), o grupare polihaloalchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată sau o grupare $-C(O)-O-Alk$, unde Alk este o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată,

♦ R_3 reprezintă o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, o grupare alchenil (C_2-C_6), o grupare alchinil (C_2-C_6), o grupare cicloalchil, o grupare cicloalchil (C_4-C_{10})-alchil(C_1-C_6), în care gruparea alchil poate fi liniară sau ramificată, o grupare aril sau o grupare heteroaril,

♦ R_4 reprezintă o grupare aril, heteroaril, cicloalchil sau alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată,

♦ R_5 reprezintă un atom de hidrogen sau un atom de halogen,

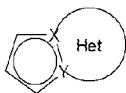
♦ R_a , R_b , R_c și R_d , independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, o grupare alcoxi (C_1-C_6) liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare polihaloalchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, sau o grupare trifluormetoxi, 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 ciclu compus din 5 - 7 membri ai ciclului, care pot conține 1- 3 heteroatomi selectați 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 (C_1-C_6) liniară sau ramificată sau o grupare $-C(O)-O-Alk$ unde Alk este o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, înțelegându-se, de asemenea, că unul sau mai mulți atomi de carbon ai ciclului definiți mai sus poate(pot) fi deuterat(ți),

înțelegându-se că:

- "aril" înseamnă o grupare fenil, naftil, bifenil sau indenil,
 - "heteroaril" înseamnă orice grupă mono- sau biciclică compusă din 5 - 10 membri ai ciclului, având cel puțin o componentă aromatică și conținând 1 - 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot,
 - "cicloalchil" înseamnă orice grupă mono-sau biciclică, nearomatică, carbociclică care conține 4 -10 membri ai ciclului,

fiind posibil ca grupările alchil, aril, heteroaril, cicloalchil și heterocicloalchil astfel definite 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, (C_1-C_6)alchil-S-, hidroxi, oxo (sau N-oxid, după caz), nitro, ciano, $-COOR'$, $NR'R''$, polihaloalchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, trifluormetoxi, alchilsulfonil (C_1-C_6) sau halogen, 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, fiind posibil ca componenta Het a grupării

definită mai sus să fie substituită cu o grupare selectată dintre alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, hidroxi, $NR_1'R_1''$ și halogen, înțelegându-se că R_1' și R_1'' sunt definiți ca și grupările R' și R'' menționate mai sus,

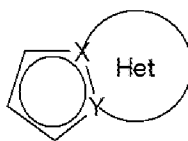


la enantiomerii și diastereoizomerii lor, și la sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

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, *terf*-butilamină etc.

Gruparea:



5 reprezintă, în mod avantajos, una dintre următoarele grupări: 5,6,7,8-tetrahidroindolizină substituită opțional cu un hidroxi, o indolizină, 1,2,3,4-tetrahidropirol[1,2-*a*]pirazină, 3,4-dihidropirol[1,2-*a*]pirazină-2(1*H*)-carboxilat de *terț*-butil, 3,4-dihidro-1*H*-pirol[2,1-*c*][1,4]oxazină, 2,3-dihidro-1*H*-pirolizină substituită opțional cu un hidroxi, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirol[1,2-*a*]azepină sau pirol[1,2-*a*]pirazină.

10 În compușii preferați ai invenției, R_1 și R_2 reprezintă fiecare o grupare alchil, substituită opțional cu un metoxi, sau R_1 și R_2 formează cu atomul de azot care îi poartă un heterociclu selectat dintre următoarele grupări: morfolină substituită opțional cu unul sau mai mulți alchil(i) (C_1 - C_6) liniari sau ramificați, oxidomorfolină, tiomorfolină, 1,1-dioxid, 1,4-oxazepan, 3-metoxipirolidină, 3,3-difluorpirolidină, 3-metoxiazetidină, 3-fluorazetidină, oxopiperazină sau
15 piperazină, ultimele două grupări fiind substituite cu o grupare alchil (C_1 - C_6) liniară și ramificată, o grupare polihaloalchil (C_1 - C_6) liniară și ramificată sau o grupare metilsulfonil.

De preferință, R_a și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și (R_b, R_c) formează, împreună cu atomii de carbon care îi poartă, o grupare 1,3-dioxolan, în care unul dintre atomii de carbon
20 este deuterat opțional, o grupare 1,4-dioxan, o grupare 1,4-dioxepan, sau R_a , R_c și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și R_b reprezintă un halogen, un metil, un metoxi, un etoxi, un trifluormetil sau un trifluormetoxi.

25 Gruparea preferată R_4 este un 4-hidroxifenil, 3-fluor-4-hidroxifenil sau 5-hidroxipirimidină.

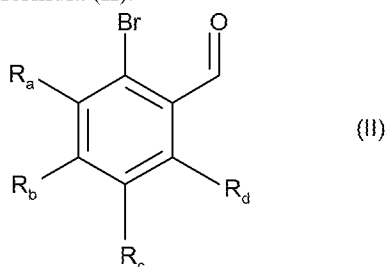
În compușii preferați, R_3 reprezintă o grupare selectată dintre fenil, indol, indolină, 1,2,3,4-tetrahidrochinolină, 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazină, indan, 1*H*-indazol, 1*H*-pirol[2,3-*b*]piridină, pirimidină, ciclobutilmetil, ciclopropilmetil, 1*H*-pirazol, piridină, piridazină, grupările
30 respective având opțional unul sau mai mulți substituenți selectați dintre halogen, alchil (C_1 - C_6) liniar sau ramificat, ciano și alcoxi (C_1 - C_6) liniară sau ramificată.

Compușii preferați ai invenției sunt enumerați mai jos:

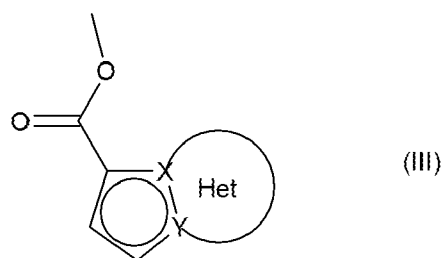
- N -(4-hidroxifenil)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}- N -fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină
35 carboxamidă,
- 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}- N -(4-hidroxifenil)- N -(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
- N -(4-hidroxifenil)- N -(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{2,2-dideuterio-6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
- N -(4-hidroxifenil)- N -(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{6-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă,
- 45 - N -(4-hidroxifenil)-3-{7-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}- N -fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
- N -(4-hidroxifenil)- N -(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizină
50 carboxamidă,
- N -[4-(hidroxi)fenil]- N -(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
- N -(4-hidroxifenil)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}- N -fenil-1-indolizină carboxamidă,
- 55 izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}- N -fenil-1-indolizină carboxamidă,

- 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizină carboxamidă,
 - 6-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(3-fluor-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]oxazină-8-carboxamidă,
 - 3-(5-clor-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă,
 - *N*-(3-fluor-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
 - *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
 - 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
 - *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizină carboxamidă,
 - 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1-indolizină carboxamidă,
 - 6-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]oxazină-8-carboxamidă,
 - *N*-(3-fluorfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă,
- enantiomerii și diastereoizomerii lor, și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

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 se utilizează compusul
cu formula (II):

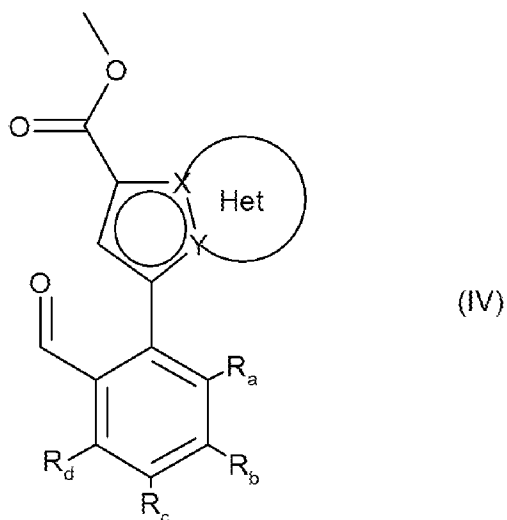


unde R_a , R_b , R_c și R_d sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),
compusul cu formula (II) fiind supus unei reacții Heck, într-un mediu apos sau organic, în
prezența unui catalizator de paladiu, unei baze, unei fosfine și a compusului cu formula (III):



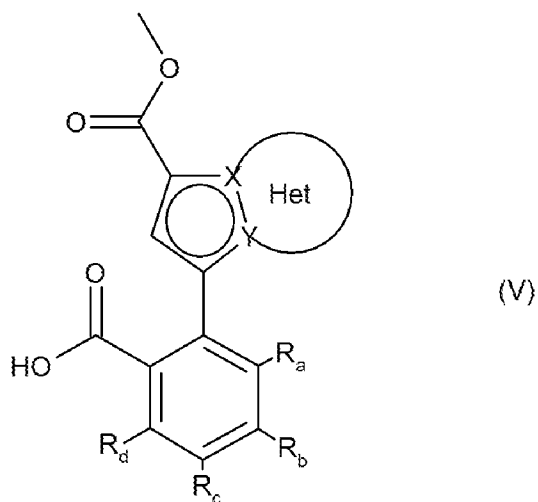
unde grupările X, Y și Het sunt astfel cum au fost definite pentru formula (I),

pentru a obține compusul cu formula (IV):



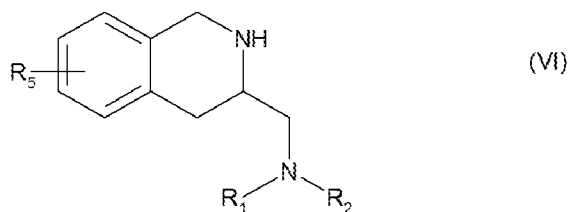
unde R_a , R_b , R_c , R_d , X, Y și Het sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I), funcția aldehidă a compusului cu formula (IV) fiind oxidată în acid carboxilic pentru a forma compusul cu formula (V):

5



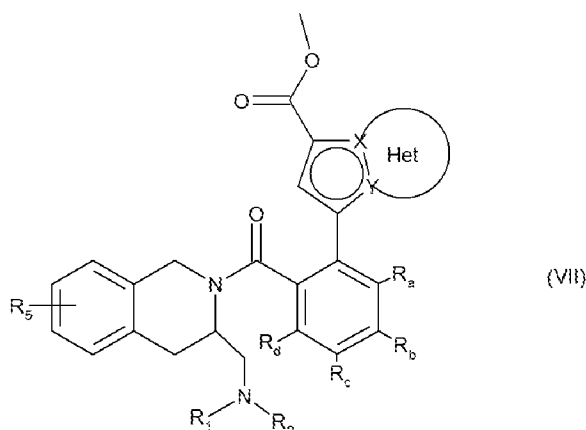
unde R_a , R_b , R_c , R_d , X, Y și Het sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I), compusul respectiv cu formula (V) fiind apoi supus cuplării peptidice cu un compus cu formula (VI):

10



unde R_1 , R_2 și R_5 sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),

pentru a obține compusul cu formula (VII):



unde R_a , R_b , R_c , R_d , R_1 , R_2 , R_5 , X , Y și Het sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),

funcția ester 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 , în care R_3 și R_4 au aceleași semnificații ca și pentru formula (I), 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, unele grupări (hidroxi, amino ...) de reactivi inițiali sau intermediari de sinteză pot fi protejate și apoi deprotejate conform cerințelor de sinteză,

Mai exact, atunci când una dintre grupările R_3 sau R_4 ale aminei NHR_3R_4 este substituită cu o funcție hidroxi, aceasta din urmă poate fi supusă în prealabil unei reacții de protecție înainte de cuplarea cu acidul carboxilic format din compusul cu formula (VII), sau cu un derivat al acidului corespunzător al acestuia, compusul rezultat protejat cu formula (I) este supus ulterior unei reacții de deprotejare și apoi este transformat opțional într-una din sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

Compușii cu formulele (II), (III), (VI) și amina NHR_3R_4 sunt disponibili comercial sau pot fi obținuți de către specialistul în domeniu prin reacții chimice obișnuite descrise în literatură.

Studiul farmacologic al compuşilor din invenție a arătat că aceștia posedă proprietăți pro-apoptotice. Capacitatea de a reactiva procesul apoptotic în celulele canceroase prezintă un interes terapeutic major în tratamentul formelor de cancer, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.

În special, compușii conform invenției vor fi utili în tratamentul formelor de cancer rezistent la chimio- sau radioterapie, și în hemopatii maligne și cancerul pulmonar cu celule mici.

Printre tratamentele formelor de cancer prevăzute pot fi menționate, fără a se limita la formele de cancer la vezica urinară, cancerul cerebral, mamar și uterin, leucemiile limfoide cronice, cancerul de colon, esofag și ficat, leucemiile limfoblastice, limfoamele foliculare, melanoamele, hemopatiile maligne, mieloamele, cancerul ovarian, cancerul pulmonar cu celule non-mici, cancerul de prostată și cancerul pulmonar cu celule mici.

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.

- 5 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.

- 10 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 anticorpi, și, de asemenea, la compoziții farmaceutice care cuprind acest tip de asociere și utilizarea acestora în fabricarea medicamentelor pentru utilizarea în tratamentul cancerului.

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

Următoarele Preparări și Exemple ilustrează invenția, însă nu o limitează în vreun oarecare mod.

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

Etapă A: Acidul 1-formil-2-piperidinăcarboxilic

- 25 La o soluție de 40 g de amestec racemic de acid 2-piperidinăcarboxilic (0,310 mmol) în 300 ml de acid formic 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 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 este concentrat la sec. Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei cu un randament de 98%. Acesta este utilizat direct, fără purificare ulterioară, pentru următoarea etapă.

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

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

Etapă B: 5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizinăcarboxilat de metil

- 35 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 încălzit la reflux timp de 1,5 ore. Acesta este adus apoi la temperatura ambiantă, și 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 se încălzește la reflux timp de o noapte.

- 40 Amestecul de reacție este ulterior diluat cu clorură de metilen, spălat succesiv cu soluție de HCl 1N, soluție saturată de NaHCO₃ și apoi cu soluție saturată de NaCl 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.

- 50 **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

- 55 ***Etapă C: 3-(6-formil-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizinăcarboxilat de metil***

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-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehydă (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. Ulterior se adaugă 1,3 g de catalizator de paladiu PdCl₂(PPh₃)₂ (1,8 mmol). Apoi

amestecul de reacție se încălzește la 130°C timp de o oră înainte de adăugarea a 139 μ l de H₂O. Încălzirea se menține la aceeași temperatură timp de o noapte. Amestecul este lăsat să revină la temperatura ambiantă și apoi este diluat cu AcOEt. Se adaugă cărbune de origine animală (2 g per g de produs) și amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de o 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 pe gel de silice (gradient heptan/AcOEt). Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN-¹H: δ : (400 MHz; dms_o-d₆; 353°K): 9,65 (s, 1H, H aldehydă); 7,3-7,15 (2s, 2H, H aromatic); 6,45 (s, 1H tetrahydroindolizină); 6,20 (s, 2H metilendioxi); 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

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

Se prepară o soluție care 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, soluția dată fiind plasată la 0°C. Se adaugă, prin picurare, 9,3 ml de soluție apoasă care conține un amestec de 3,3 g de NaClO₂ (36,05 mmol) și 3,6 g de Na₂PO₄ (25,75 mmol). Ulterior 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 *sub vid* la 40°C timp de noapte. Produsul din titlu este obținut sub formă de solid, care se utilizează ulterior fără a fi purificat suplimentar.

25 **RMN-¹H: δ (400 MHz; dms_o-d₆; 300°K): 12,10 (m, 1H, H acid carboxilic); 7,40-6,88 (2s, 2H, H aromatic); 6,20 (s, 1H, H tetrahydroindolizină); 6,18 (s, 2H metilendioxi); 3,70 (s, 3H ester metilic); 3,55 (t, 2H tetrahydroindolizină); 3,00 (m, 2H tetrahydroindolizină); 1,80 (m, 4H, H tetrahydroindolizină)**

30 **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 4-brom-2-[1-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizinil]benzoic

35 Procedura este similară celei din Prepararea 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehida utilizată în Etapa C cu 2,4-dibrombenzaldehydă. Se obține un amestec de doi regioizomeri, care sunt separați prin cromatografie.

Prepararea 3: Acidul 4-clor-2-[1-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizinil]benzoic

40 Procedura este similară celei din Prepararea 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehida utilizată în Etapa C cu 2-brom-4-clorbenzaldehydă.

Prepararea 4: Acidul 4-fluor-2-[1-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizinil]benzoic

45 Procedura este similară celei din Prepararea 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehida utilizată în Etapa C cu 2-brom-4-fluorbenzaldehydă.

Prepararea 5: Acidul 8-[1-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizinil]-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepină-7-carboxilic

50 Procedura este similară celei din Prepararea 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehida utilizată în Etapa C cu 8-brom-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepină-7-carbaldehydă.

Prepararea 6: Acidul 4-metoxi-2-[1-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizinil]benzoic

55 Procedura este similară celei din Prepararea 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehida utilizată în Etapa C cu 2-brom-4-metoxibenzaldehydă.

Prepararea 7: Acidul 7-[1-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinin]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxină-6-carboxilic

Procedura este similară celei din Prepararea 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehida utilizată în Etapa C cu 7-brom-2,3-dihidro-1,4-benzodioxină-6-carbaldehidă.

Prepararea 8: Acidul 4-etoxi-2-[1-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinin]benzoic

Procedura este similară celei din Prepararea 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehida utilizată în Etapa C cu 2-brom-4-etoxibenzaldehidă.

Prepararea 9: Acidul 2,2-dideuterio-6-[1-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinin]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic**Etapa A: 2,2-dideuterio-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă**

La o soluție de 30 g de 3,4-dihidroxibenzaldehidă (217 mmol) în 110 ml de DMF anhidru se adaugă succesiv 114 g de carbonat de cesiu (347 mmol) și 22 ml de clorură de metilen dideuterat (347 mmol). Amestecul de reacție se agită apoi la temperatura ambiantă timp de o noapte. După filtrarea porțiunii insolubile pe celită, filtratul rezidual este apoi hidrolizat prin adăugarea a 200 ml de apă și apoi se extrage cu acetat de etil. Fazele organice sunt apoi combinate, spălate cu soluție saturată de LiCl și apoi uscate pe MgSO₄. După concentrarea la sec, reziduul este purificat prin cromatografie pe gel de silice (gradient eter de petrol/AcOEt). Produsul din titlu este obținut sub formă de solid.

RMN-¹H: δ: (400 MHz; dmsd-d₆; 300°K): 9,8 (s, 1H, H aldehydă); 7,4-6,95 (m, 3H, H aromatic)

IR: ν: C=O aldehydă: 1670 cm⁻¹

Etapa B: 6-brom-2,2-dideuterio-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă

La o soluție de 10 g de compus obținut în Etapa A (65,7 mmol) în 100 ml de metanol răcit până la 0°C se adaugă, prin picurare, 3,7 ml de soluție de brom (1,1 echivalenți molari) în 10 ml de metanol. Amestecul se agită apoi la temperatura ambiantă timp de o noapte. Amestecul de reacție se concentrează la sec și apoi este prelevat în apă. După agitare, solidul rezultat se filtrează ulterior și se usucă.

RMN-¹H: δ (400 MHz; dmsd-d₆; 300°K): 10,2 (s, 1H, H aldehydă); 7,4 (s, 1H, H aromatic); 7,05 (s, 1H, H aromatic)

IR: ν: C=O aldehydă: 1670 cm⁻¹; C=C aromatic: 1611 cm⁻¹

Etapa C: Acidul 2,2-dideuterio-6-[1-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinin]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Procedura este ca în protocolul descris în Etapele C și D din Prepararea 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehida utilizată în Etapa C cu 6-brom-2,2-dideuterio-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă.

Prepararea 10: Acidul 2-[1-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinin]-4-(trifluormetil)benzoic

Procedura este ca în protocolul descris în Prepararea 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehida utilizată în Etapa C cu 2-brom-4-(trifluormetil)benzaldehydă.

Prepararea 11: Acidul 2-[1-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinin]-4-(trifluormetoxi)benzoic

Procedura este ca în protocolul descris în Prepararea 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehida utilizată în Etapa C cu 2-brom-4-(trifluormetoxi)benzaldehydă.

Prepararea 12: Acidul 2-[1-(methoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinin]benzoic

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

Prepararea 13: Acidul 6-[1-(metoxycarbonil)-3-indolizinin]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

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

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 mmol) de acid bromacetic. Amestecul se agită apoi la temperatura ambiantă timp de o noapte. Precipitatul astfel obținut se filtrează și apoi se spală cu acetat de etil rece. După

5

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

10

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

Etapa B: 1-indolizînăcarboxilat de metil

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 MnO₂ (240 mmol). Ulterior amestecul se încălzește la 90°C timp de 3 ore. După răcire, amestecul de reacție se filtrează pe o turtă de celită și se concentrează la sec. Produsul din titlu este apoi izolat prin purificare pe gel de silice (gradient heptan/AcOEt: 0-10%) sub formă de ulei, care se cristalizează când este răcit.

15

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

20

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

25

Etapa C: Acidul 6-[1-(metoxycarbonil)-3-indolizininil]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Procedura este ca în protocolul descris în Etapele C și D din Prepararea 1.

Prepararea 14: Acidul 4-clor-2-[1-(metoxycarbonil)-3-indolizininil]benzoic

1-indolizînăcarboxilatul de metil este format conform procedurii descris în Etapele A și B din Prepararea 13. Produsul din titlu este obținut ulterior conform protocolului descris în Etapele C și D din Prepararea 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă utilizată în Etapa C cu 2-brom-4-clorbenzaldehydă.

30

Prepararea 15: Acidul 7-[1-(metoxycarbonil)-3-indolizininil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxină-6-carboxilic

35

1-indolizînăcarboxilatul de metil este format conform procedurii descris în Etapele A și B din Prepararea 13. Produsul din titlu este obținut ulterior conform protocolului descris în Etapele C și D din Prepararea 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă utilizată în Etapa C cu 7-brom-2,3-dihidro-1,4-benzodioxină-6-carbaldehydă.

40

Prepararea 16: Acidul 4-metoxi-2-[1-(metoxycarbonil)-3-indolizininil]benzoic

1-indolizînăcarboxilatul de metil este format conform procedurii descris în Etapele A și B din Prepararea 13. Produsul din titlu este obținut ulterior conform protocolului descris în Etapele C și D din Prepararea 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă utilizată în Etapa C cu 2-brom-4-metoxibenzaldehydă.

45

Prepararea 17: Acidul 6-[2-(terț-butoxicarbonil)-8-(metoxycarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirolo[1,2-a]pirazin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic**Etapa A: 1-terț-butil 3-metil 4-formil-1,3-piperazinădicarboxilat**

50

La o soluție de pentafluorfenol în 520 ml de eter anhidru la 0°C se adaugă succesiv 49 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimidă (286 mmol) în porții și 12 ml de acid formic (312 mmol). Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 2 de ore. Ulterior se adaugă un amestec de 32 g de 1-terț-butil 3-metil 1,3-piperazinădicarboxilat (130 mmol) și 18 ml de trietilamină (130 mmol) în soluție de 520 ml de CH₂Cl₂. Amestecul se agită timp de o noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție se hidrolizează cu o soluție apoasă 1N de HCl și se extrage cu CH₂Cl₂. Fazele organice sunt ulterior combinate și apoi spălate cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și apoi cu soluție apoasă saturată de NaCl până la neutralitate. După uscarea

55

pe MgSO_4 , filtrarea și concentrarea la sec, produsul este izolat prin cromatografie pe gel de silice (gradient eter de petrol/AcOEt: 0-30%). Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

5 **IR:** ν : C=O: 1674-1745 cm^{-1}
m/z ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$): 272,1(M+); 295,121 (M+Na)⁺; 567,253 (2M+Na)⁺

Etapă B: 4-(terț-butoxicarbonil)-1-formil-2-piperazinăcarboxilat de litiu

10 La o soluție de 28 g de compus obținut în Etapa A (103 mmol) în 515 ml de dioxan se adaugă 4,8 g de LiOH (113 mmol) în soluție de 100 ml de H_2O . Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 4 de ore. Amestecul de reacție este ulterior concentrat la sec și apoi este coevaporat de câteva ori cu acetat de etil. Produsul din titlu este obținut sub formă de solid și este folosit direct pentru următoarea etapă de ciclizare.

15 **RMN- ^{13}C :** δ (500 MHz; dmsO-d_6 ; 300°K): 46 (s, C piperazină); 42-38 (m, C piperazină); 58-53 (s, C piperazină); 28,5 (s, C 'Bu).

IR: ν : C=O: 1650 cm^{-1} ; 2800 cm^{-1}

Etapă C: 2-terț-butil 8-metil 3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazină-2,8(1H)-dicarboxilat

20 La o suspensie de 29 g de compus obținut în Etapa B (103 mmol) în 800 ml de dicloretan se adaugă succesiv 24 g de clorură de tosil (124 mmol), 12,6 ml de 2-cloracrilat de metil (124 mmol) și apoi 35 ml de trietilamină (247 mmol). Amestecul se agită la reflux timp de 2 de ore. După răcire, amestecul de reacție este diluat cu acetat de etil, iar faza organică este spălată cu soluție saturată de NaCl până la neutralitate. După uscarea pe MgSO_4 , filtrarea și concentrarea la sec, produsul din titlu este izolat prin cromatografie pe gel de silice (gradient eter de petrol/AcOEt: 0-20%) sub formă de solid.

RMN- ^1H : δ (400 MHz; dmsO-d_6 ; 300°K): 6,8-6,43 (m, 2H, H pirol); 4,75-3,75 (m, 6H, H piperazină); 3,73 (s, 3H, H COOCH_3); 1,48 (s, 9H, H 'Bu).

IR: ν : C=O (ester conjugat): 1712 cm^{-1} ; C=O (carbamat): 1677 cm^{-1}

Etapă D: Acidul 6-[2-(terț-butoxicarbonil)-8-(metoxycarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirol[1,2a]pirazin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Procedura este ca în protocolul descris în Etapele C și D din Prepararea 1.

35 **Prepararea 18: Acidul 6-[7-(metoxycarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirolizin-5-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic**

Procedura este ca în protocolul descris în Prepararea 1, înlocuind acidul 2-piperidinăcarboxilic utilizat în Etapa A cu prolină.

40 **Prepararea 19: Acidul 4-clor-2-[7-(metoxycarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirolizin-5-il]benzoic**

Procedura este ca în protocolul descris în Prepararea 1, înlocuind acidul 2-piperidinăcarboxilic utilizat în Etapa A cu prolină, în timp ce 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă utilizată în Etapa C este înlocuită cu 2-brom-4-clorbenzaldehidă.

45 **Prepararea 20: Acidul 4-clor-2-[8-(metoxycarbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il]benzoic**

50 Procedura este ca în protocolul descris în Prepararea 1, înlocuind acidul 2-piperidinăcarboxilic cu acidul 3-morfolinăcarboxilic, în timp ce 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă utilizată în Etapa C este înlocuită cu 2-brom-4-clorbenzaldehidă.

Prepararea 21: Acidul 6-[8-(metoxycarbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

55 Procedura este ca în protocolul descris în Prepararea 1, înlocuind acidul 2-piperidinăcarboxilic cu acidul 3-morfolinăcarboxilic.

Prepararea 22: Acidul 4-clor-2-[1-(metoxycarbonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirol[1,2-a]azepin-3-il]benzoic

Procedura este ca în protocolul descris în Prepararea 1, înlocuind acidul 2-piperidinăcarboxilic cu acidul 2-azepancarboxilic, în timp ce 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehida utilizată în Etapa C este înlocuită cu 2-brom-4-clorbenzaldehydă.

5 **Prepararea 23:** Acidul 6-[1-(metoxycarbonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirol[1,2-a]azepin-3-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Procedura este ca în protocolul descris în Prepararea 1, înlocuind acidul 2-piperidinăcarboxilic cu acidul 2-azepancarboxilic.

10 **Prepararea 24:** Acidul 4-clor-2-[3-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizinil]benzoic

Etapă A: 1-(4-brombutil)-1H-pirol-2-carboxilatul de metil

15 La o suspensie de 6,7 g (241,7 mmol) de NaH (60%) în 400 ml de THF anhidru la 0°C se adaugă 20 g (161,13 mmol) de 1H-pirol-2-carboxilat de metil (a se vedea *Tetrahedron* **2008**, 64, 7745). Ulterior amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de o oră. Apoi, se adaugă 95 ml de 1,4-dibrombutan. După adăugare, amestecul de reacție se încălzește la reflux timp de 12 ore. Precipitatul obținut se filtrează și apoi se spală cu THF. Ulterior filtratul se concentrează la sec. Compusul este apoi izolat prin cromatografie pe gel de silice (gradient ciclohexan/acetat de etil: 0 - 20%) sub formă de ulei.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N	%Br	
25	Calculat	46,17	5,42	5,38	30,72
	Constatat	46,76	5,56	5,29	30,77

IR: ν : -C=O: 1700 cm^{-1} ; ν : C-O-C: 1238 cm^{-1}

Etapă B: 5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizinăcarboxilat de metil

30 O soluție de 8 g (30,8 mmol) de derivat bromurat obținut în Etapa A în 700 ml de acetonitril este adusă la reflux. La aceasta se adaugă o soluție de un amestec de 25 g de azobisisobutironitril (151 mmol) și 30 g de Bu_3SnH (100 mmol) în 500 ml de toluen. Amestecul este încălzit la reflux timp de 120 ore. Ulterior amestecul de reacție se concentrează la sec. Compusul este apoi izolat prin cromatografie pe gel de silice (gradient ciclohexan/acetat de etil 5 - 10%) sub formă de ulei.

35 **RMN- ^1H :** δ (400 MHz; CDCl_3 ; 300°K): 6,90 (d, 1H, H pirol); 5,85 (d, 1H, H pirol); 4,30 (t, 2H, CH_2 indolizină); 3,80 (s 3H, Me); 2,80 (t, 2H, CH_2 indolizină); 1,95 (m, 2H, CH_2 indolizină); 1,80 (m, 2H, CH_2 indolizină)

IR: ν : -C=O: 1695 cm^{-1}

40 **Etapă C:** Acidul 4-clor-2-[3-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizinil]benzoic

Procedura este ca în protocolul descris în Etapele C și D din Prepararea 1.

45 **Prepararea 25:** Acidul 2-[1-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il]-4-metilbenzoic

Procedura este similară celei din Prepararea 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehida utilizată în Etapa C cu 2-brom-4-clorbenzaldehydă.

50 **Prepararea 26:** Acidul 4-fluor-2-[8-(metoxycarbonil)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il]benzoic

Procedura este ca în protocolul descris în Prepararea 1, înlocuind acidul 2-piperidinăcarboxilic cu acidul 3-morfolinăcarboxilic, în timp ce 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehida utilizată în Etapa C este înlocuită cu 2-brom-4-fluorbenzaldehydă.

55 **Prepararea 27:** Acidul 4-fluor-2-[1'-(metoxycarbonil)-5',6'-dihidro-8'H-spiro[1,3-dioxolan-2,7'-indolizin]-3'-il]benzoic

Etapă A: 8-formil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-7-carboxilat de metil

24 g de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-9-carboxilat de metil (111 mmol) se dizolvă în 80 ml de acetat de etil și 80 ml de diclormetan. Se adaugă 26 g de (4-nitrofenil) formiat (155 mmol), și

amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de o oră. Amestecul de reacție este evaporat la sec și prelevat în acetat de etil. Faza organică este ulterior spălată succesiv cu o soluție 1N de NaOH, apă, și apoi cu o soluție saturată de NH_4Cl până la atingerea unui pH neutru. Apoi aceasta se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează la sec. Uleiul astfel obținut este purificat prin cromatografie rapidă (gradient heptan/acetat de etil). Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN ^1H : δ (400 MHz; dmsO-d_6 ; 300°K): 8,15 (s, 1H, CHO); 5,0-4,75 (m, 1H, H terțiar); 4,3-3,7 (m, 5H, 4H etilendioxi + 1H piperidină alifatică); 3,70 (s, 3H, Me); 3,4-2,9 (2m, 1H, H piperidină alifatică); 2,3-1,75 (m, 2H, H piperidină alifatică); 1,7-1,5 (m, 2H, H piperidină alifatică)

Etapă B: Acidul 8-formil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-7-carboxilic

15 15,25 g de compus obținut în Etapa A (62,7 mmol) se dizolvă în 160 ml de dioxan. O soluție de 125 ml de KOH 1M se adaugă prin picurare, și amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de o oră. Se adaugă ulterior 125 ml de HCl 1M, iar compusul este extras cu diclormetan. Faza organică se usucă apoi pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează la sec. Produsul din titlu este obținut sub formă de pudră.

RMN- ^1H : δ (400 MHz; dmsO-d_6 ; 300°K) 13,5-12 (m, 1H, OH); 8,1 + 8,0 (2s, 1H, CHO); 4,9 + 4,6 (2m, 1H, H terțiar); 4,0-3,8 (m, 4H, etilenedioxi); 4,2 + 3,7 (2ms, 1H, H piperidină alifatică); 3,4 + 2,9 (2m, 1H, H piperidină alifatică); 2,4-1,5 (m, 4H, H piperidină alifatică)

IR: ν : OH: 3500-2000 cm^{-1} ; $-\text{C}=\text{O}$ (acid + aldehydă): 1731 + 1655 cm^{-1}

Etapă C: 5',6'-dihidro-8'H-spiro[1,3-dioxolan-2,7'-indolizină]-1'-carboxilat de metil

La o soluție de 13,5 g (62,7 mmol) de acid obținut în Etapa B, în 380 ml de dicloretan se adaugă succesiv 39,5 ml (238,4 mmol) de trietilamină și apoi, cu spatula, 12,5 g (65,6 mmol) de clorură de *para*-toluensulfonil și 23,7 ml (238,4 mmol) de cloracrilat de metil. Amestecul se agită la 80°C timp de 18 de ore. Ulterior amestecul de reacție se filtrează pe celită. Filtratul este apoi spălat cu o soluție saturată de NaHCO_3 și apoi cu o soluție saturată de NH_4Cl . Faza organică se usucă apoi pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează la sec. Uleiul astfel obținut este purificat prin cromatografie rapidă (gradient heptan/acetat de etil). Produsul este obținut sub formă de solid.

RMN- ^1H : δ (400 MHz; dmsO-d_6 ; 300°K) 6.70 (d, 1H, pirol); 6.40 (d, 1H, pirol); 4.05 (t, 2H, H alifatic, piperidină); 4.00 (m, 4H, etilendioxi); 3.70 (s, 3H, metil); 3.15 (s, 2H, H piperidină alifatică); 2.05 (t, 2H, H piperidină alifatică).

IR: ν : $-\text{C}=\text{O}$ (ester): 1689 cm^{-1}

Etapă D: 3'-(5-fluor-2-formilfenil)-5',6'-dihidro-8'H-spiro[1,3-dioxolan-2,7'-indolizină]-1'-carboxilat de metil

Procedura este similară celei din Etapa C a Preparării 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehida cu 2-brom-4-fluorbenzaldehida.

Etapă E: Acidul 4-fluor-2-[1'-(metoxicarbonil)-5',6'-dihidro-8'H-spiro[1,3-dioxolan-2,7'-indolizină]-3'-il]benzoic

Procedura este similară celei din Etapa D a Preparării 1.

Prepararea 28: Acidul 4-fluor-2-[(2R)-2-hidroxi-7-(metoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirolizin-5-il]benzoic

Etapă A: (4R)-4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}-L-prolinat de metil

Protecția funcției alcool a (4R)-4-hidroxi-L-prolinat de metil printr-o grupare terț butildimetilsilil se efectuează conform protocolului descris în documentul WO 2012040242.

Etapă B: (4R)-4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}-1-formil-L-prolinat de metil

13,7 g (52,8 mmol) de compus din Etapa A se dizolvă în 100 ml de acetonitril. La acesta se adaugă 13,2 g (79,3 mmol) de (4-nitrofenil) formiat și 39 ml (238 mmol) de diizopropiletilamină. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 6 ore. Amestecul de reacție este evaporat la

sec și prelevat în acetat de etil. Faza organică este ulterior spălată succesiv cu o soluție 1N de NaOH, cu apă, și apoi cu soluție saturată de NH_4Cl până la neutralitate. Apoi aceasta se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează la sec. Uleiul astfel obținut este purificat prin cromatografie rapidă (gradient diclormetan/metanol amoniacal). Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN ^1H : δ (400 MHz; dms $\text{O}-d_6$; 300°K): 8,15 și 8,12 (s, 1H, formil); 4,62 și 4,25 (t, 1H, H ester α); 4,40 (m, 1H, SiOCH_3); 3,65 și 3,6 (s, 3H, OMe); 3,5 și 3,3 (m, 2H, 2H prolină); 2,12 și 1,95 (m, 2H, 2H prolină); 0,8 (s, 9H, Si^tBu); 0,05 (s, 6H, SiMe_2).

IR: ν : C=O ester: 1749 cm^{-1} ; C=O formil: 1659 cm^{-1}

Etapă C: (2S,4R)-4-{terț-butil(dimetil)silil}oxi-1-formilpirolidină-2-carboxilat de litiu

Compusul din Etapa B (26,2 g; 91,1 mmol) este dizolvat în 450 ml de dioxan. Se adaugă o soluție de hidroxid de litiu (4,2 g; 100 mmol) în apă (90 ml). Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 7 ore. Amestecul de reacție este evaporat la sec și este utilizat așa cum este pentru următoarea etapă.

Etapă D: (2R)-2-{terț-butil(dimetil)silil}oxi-2,3-dihidro-1H-pirolizină-7-carboxilat de metil

La o soluție de 22,4 g (80,2 mmol) de carboxilat de litiu obținut în Etapa D în 640 ml de dicloretan se adaugă succesiv 27 ml (192 mmol) de trietilamină și apoi, în porții, 18 g (96 mmol) de clorură de *para*-toluensulfonil și 9,7 ml (96,2 mmol) de cloracrilat de metil. Amestecul de reacție este încălzit la reflux timp de 18 ore și apoi este răcit și diluat în acetat de etil. Faza organică este spălată cu apă și apoi cu saramură, înainte de a fi uscată pe MgSO_4 . După filtrarea și concentrarea amestecului, uleiul obținut este purificat prin cromatografia rapidă (gradient: heptan/acetat de etil). Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN- ^1H : δ (400 MHz; dms $\text{O}-d_6$; 300°K): 6,7 (d, 1H, H pirol); 6,4 (d, 1H, H pirol); 5,0 (m, 1H, SiOCH_3); 4,2-3,75 (ABx, 2H, 2H dihidropirolizină); 3,3+2,8 (ABx, 2H, 2H dihidropirolizină); 3,70 (s, 3H, CO_2CH_3); 0,9 (s, 9H, ^tBu); 0,10 (ABx, 6H, SiMe_2)

IR: ν : -C=O (ester): 1701 cm^{-1} ; SiCH_3 : 1249 cm^{-1} ; Si-O: 1118-1090 cm^{-1} ; Si-C: 835-777 cm^{-1}

Etapă E: (2R)-2-{terț-butil(dimetil)silil}oxi-5-(5-fluor-2-formilfenil)-2,3-dihidro-1H-pirolizină-7-carboxilat de metil

Procedura este similară celei din Etapa C a Preparării 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă cu 2-brom-4-fluorbenzaldehidă.

Etapă F: Acidul 2-[(2R)-2-{terț-butil(dimetil)silil}oxi]-7-(metoxycarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirolizin-5-il]-4-fluorbenzoic

Procedura este similară celei din Etapa D a Preparării 1.

Prepararea 29: Acidul 4-fluor-2-[(2S)-2-hidroxi-7-(metoxycarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirolizin-5-il]benzoic

Procedura este similară celei din Prepararea 28, înlocuind (4R)-4-hidroxi-L-prolinatul de metil utilizat în Etapa A cu (4S)-4-hidroxi-L-prolinatul de metil.

Prepararea 30: Acidul 4-fluor-2-[7-hidroxi-1-(metoxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-3-il]benzoic

Procedura este similară celei din Prepararea 27, înlocuind 2-brom-4-fluorbenzaldehidă utilizată în Etapa D cu 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehidă.

Prepararea 31: Acidul 6-[8-(metoxycarbonil)pirolo[1,2-a]pirazin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic

Etapă A: Pirolo [1,2-a]pirazină-8-carboxilat de metil

La o soluție de 10 g (65,7 mmol) de pirazin-2-ilacetat de metil în 263 ml de acetonă anhidră (4 ml/mmol) se adaugă succesiv 5,7 g de bromură de litiu (65,7 mmol), 22,1 g de bicarbonat de sodiu (263 mmol) și apoi 9,4 ml de cloracetaldehidă (soluție 50% în apă) (72,6 mmoli). Amestecul se încălzește ulterior la reflux timp de o noapte. Amestecul de reacție este apoi concentrat la sec și apoi prelevat în acetat de etil. Faza organică se spală cu soluție saturată de

clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și apoi se concentrează la sec. Se obține un ulei, care este purificat prin cromatografie pe gel de silice (gradient CH_2Cl_2 /acetat de etil). După concentrare, produsul din titlu este obținut sub formă de solid.

- 5 **RMN- ^1H :** δ (400 MHz; dms O - d_6 ; 300°K): 9,36 (m, 1H, H pirazină); 8,50 (dd, 1H, H pirazină); 7,8 (m, 2H, 1H pirazină, 1H pirol); 7,31 (m, 1H, H pirol). 3,88 (s, 3H, OCH_3)
IR: v: $\text{C}=\text{O}$ (ester conjugat): 1686 cm^{-1}

10 **Etapă B: Acidul 6-[8-(metoxicarbonil)pirolo[1,2-a]pirazin-6-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxilic**

Procedura este similară celei din Etapele C și D ale Preparării 1.

Prepararea 32: Acidul 4-fluor-2-[1-(metoxicarbonil)-3-indolizininil]benzoic

- 15 1-indolizinăcarboxilatul de metil este format conform procedurii descris în Etapele A și B din Prepararea 13. Produsul din titlu este obținut ulterior conform protocolului descris în Etapele C și D din Prepararea 1, înlocuind 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehida utilizată în Etapa C cu 2-brom-4-fluorbenzaldehydă.

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

Etapă A: (3S)-3-(4-morfolinilcarbonil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolină carboxilat de benzil

- 25 La o soluție de 5 g de acid (3S)-2-[(benziloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-izochinolinăcarboxilic (16 mmol) în 160 ml de diclormetan se adaugă 1,5 ml de morfolină (17,6 mmol), și apoi 9 ml de *N,N,N*-triethylamină (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 și apoi acesta se toarnă în soluție de clorură de amoniu și se extrage cu acetat de etil. Faza organică se usucă ulterior 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.

- 35 **RMN- ^1H :** δ (400 MHz; dms O - d_6 ; 353°K): 7,30 (m, 5H benzil); 7,15 (m, 4H aromatic); 5,2-5,0 (m, 3H, 2H benzil, 1H dihidroizochinolină); 4,75-4,5 (2d, 2H dihidroizochinolină); 3,55-3,3 (m, 8H morfolină); 3,15-2,9 (2dd, 2H dihidroizochinolină)

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

Etapă B: (3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolină carboxilat de benzil

- 40 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 $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (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 $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$. Amestecul de reacție este încălzit din nou la 80°C timp de 2 ore. Tetrahidrofuranul este ulterior evaporat, și apoi se adaugă lent metanol și apoi 5,6 ml de acid clorhidric 5N (27,8 mmol). Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de o noapte și apoi la 80°C timp de o oră. Ulterior se adaugă soluție saturată de NaHCO_3 la amestecul de reacție la 0°C până la obținerea unui pH de 8, și apoi se extrage cu acetat de etil. Faza organică se usucă ulterior pe sulfat de magneziu, și apoi se filtrează și se evaporă la sec. Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

- 50 **RMN- ^1H :** δ (400 MHz; dms O - d_6 ; 353°K): 7,43-7,30 (varf fără rezoluție, 5H benzil); 7,19 (m, 4H aromatic); 5,16 (m, 2H, 2H benzil); 4,79-4,29 (d, 2H dihidroizochinolină); 4,58 (m, 1H dihidroizochinolină); 3,50 (m, 4H morfolină); 3,02-2,80 (dd, 2H dihidroizochinolină); 2,42-2,28 (varf fără rezoluție, 5H, 4H morfolină, 1H morfolină); 2,15 (dd, 1H morfolină)

- 55 **IR:** v: CH : 2810 cm^{-1} ; v: $\text{C}=\text{O}$: 1694 cm^{-1} ; v: $\text{C}-\text{O}-\text{C}$: 1114 cm^{-1} ; v: $\text{CH}-\text{Ar}$: 751; 697 cm^{-1}

Etapă 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 ulterior

trecut printr-un filtru Whatman și apoi paladiul este clătit de mai multe ori cu etanol. Filtratul este evaporat la sec. Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN-¹H: δ (400 MHz; dms_o-d₆; 300°K): 7,12-7,0 (vârf fără rezoluție, 4H aromatic); 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: v: >NH: 3322 cm⁻¹; v: >C-O-C<: 1115 cm⁻¹; v: >CH-Ar: 742 cm⁻¹

10 Prepararea 2': (3R)-3-(4-(morfolinilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind acidul (3S)-2-[(benziloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-izochinolinăcarboxilic utilizată în Etapa A cu acidul (3R)-2-[(benziloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-izochinolinăcarboxilic.

15 Prepararea 3': (3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu 1-metil-piperazină.

20 Prepararea 4': (3S)-3-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu 1,4-oxazepan.

25 Prepararea 5': (3S)-3-[(3R)-3-metilmorfolinil]metil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu (3R)-3-metilmorfolină.

30 Prepararea 6': (3S)-3-[(3S)-3-metilmorfolinil]metil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu (3S)-3-metilmorfolină.

35 Prepararea 7': (3S)-3-[(3S,5S)-3,5-dimetilmorfolinil]metil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu (3S,5S)-3,5-dimetilmorfolină.

40 Prepararea 8': N,N-dimetil[(3S)-1,2,3,4-tetrahidro-3-izochinolinil]metanamină

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu N,N-dimetilamină.

45 Prepararea 9': (3S)-3-[[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu 1-(2-metoxietil)piperazină.

50 Prepararea 10': 1-metil-4-[(3S)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-ilmetil]piperazin-2-onă

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu 1-metilpiperazin-2-onă.

55 Prepararea 11': 2-metoxi-N-metil-N-[(3S)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-ilmetil]etanamină

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu 2-metoxi-N-metiletanamină.

60 Prepararea 12': N-etil-2-metoxi-N-[(3S)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-ilmetil]etanamină

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu N-etil-2-metoxietanamină.

65 Prepararea 13': (3S)-3-[[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu 1-(metilsulfonil)piperazină.

Prepararea 14': (3S)-3-[[4-(2,2,2-trifluoretil)piperazin-1-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu 1-(2,2,2-trifluoretil)piperazină.

Prepararea 15': (3S)-3-[(1,1-dioxidtiomorfolin-4-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu 1,1-dioxid de tiomorfolină.

Prepararea 16': (3S)-3-[(3-metoxipirolidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu 3-metoxipirolidină.

Prepararea 17': (3S)-3-[(3,3-difluorpirolidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu 3,3-difluorpirolidină.

Prepararea 18': (3S)-3-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu 3-metoxiazetidină.

Prepararea 19': (3S)-3-[(3-fluorazetidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Procedura este similară celei din Prepararea 1', înlocuind morfolina utilizată în Etapa A cu 3-fluorazetidină.

Prepararea 1'': 4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi]-*N*-fenilamină

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 *terf*-butil(clor)dimetilsilan (77,64 mmol). Amestecul se agită la 70°C timp de 4 ore. Ulterior amestecul de reacție se toarnă în apă și se extrage cu eter. Faza organică se usucă ulterior 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 eter de petrol/diclorometan). Produsul din titlu este obținut sub formă de pudră.

RMN-¹H: δ (400 MHz; dms_o-d₆; 300°K): 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 *terf*-butil); 0,15 (s, 6H dimetil).

IR: v: >NH: 3403 cm⁻¹; >Ar: 1597 cm⁻¹

Aminele NHR₃R₄, unde R₃ și R₄, independent unul de celălalt, reprezintă o grupare aril sau heteroaril, sunt obținute conform procedurilor cunoscute descrise în literatură (Surry D.S et al., Chemical Science, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. et al., Organic Letters, 2005, 7, 3965-3968). Reacția de protecție a funcției hidroxi a 4-anilino-fenol 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, *terf*-butilsililoxi 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-cloranilino)fenol, 4-(3-fluor-4-metilanolino)fenol, 4-[4-(trifluormetoxi)anilino]fenol, 4-[4-hidroxianilino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]fenol, 4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-6-ilamino)fenol, 4-[(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]ciclohexanol, 4-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-chinolinil)amino]fenol, 4-[(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)amino]fenol, 4-[4-(dietilamino)anilino]fenol, 4-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilamino)fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indazol-5-il)amino]fenol, 4-[(1'-metil-1',2'-

- dihidrospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-5'-il)amino]fenol, 4-[(1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[4-metoxi-3-(trifluormetil)anilino]fenol, 4-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluormetil)anilino]fenol, 2-fluor-4-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-izopropil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-(butilamino)fenol, 3-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-1-propanol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-1-butanol, 4-[(3-fluor-4-metilfenil)amino]fenol, 4-[(3-clor-4-metilfenil)amino]fenol, 4-[(4-fluorfenil)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-5-il)amino]fenol, 4-[(4-fluorfenil)amino]fenol, 4-[(2-fluorfenil)amino]fenol, 4-[(3-fluorfenil)amino]fenol, 4-[(2,4-difluorfenil)amino]fenol, 4-[(3,4-difluorfenil)amino]fenol, 3-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitril, 4-[(3-metoxifenil)amino]fenol, 4-[(3,5-difluorfenil)amino]fenol, 4-[(3-metilfenil)amino]fenol, 4-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitril, 4-[(3-clorfenil)amino]fenol, 4-(pirimidin-2-ilamino)fenol, 4-[(ciclobutilmetil)amino]fenol, 2-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitril, 4-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}fenol, 4-[(ciclopropilmetil)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]amino}fenol, 4-(but-2-in-1-ilamino)fenol, 4-(pirazin-2-ilamino)fenol, 4-(piridin-2-ilamino)fenol, 4-(piridazin-3-ilamino)fenol, 4-(pirimidin-5-ilamino)fenol, 4-(piridin-3-ilamino)fenol, 4-[(3,5-difluor-4-metoxifenil)amino]fenol, 4-(piridin-4-ilamino)fenol, 4-[(3-fluor-4-metoxifenil)amino]fenol, 2-(fenilamino)pirimidin-5-ol, 5-[(4-hidroxifenil)amino]-2-metoxi benzonitril, 4-[(3-(trifluormetil)fenil)amino]fenol.
- Funcția(ile) hidroxi ale aminelor secundare enumerată(e) mai sus este (sunt) protejată(e) în prealabil de o grupare protectoare adecvată înainte de cuplarea cu un derivat acid al compusului cu formula (VII) astfel cum este definit în procedeul general anterior.

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

Etapă A: 3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizinăcarboxilat de metil

La o soluție de 2 g de compus din Prepararea 1 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 ulterior la temperatura ambiantă timp de o noapte, și apoi acesta se toarnă în soluție de clorură de amoniu și se extrage cu acetat de etil. Faza organică se usucă ulterior 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 heptan/AcOEt). Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

RMN-¹H: δ (500 MHz; dmsd-d₆; 300°K): 7,2-6,9 (m, 4H, H aromatic); 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 metilendioxi); 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

Etapă B: 3-{6-[(3*S*)-3-(morfolinometil)-3,4-dihidro-1*H*-izochinolină-2-carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizinăcarboxilat 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 de 140 W la 100°C timp de 2,5 ore. Ulterior amestecul de reacție se filtrează și se usucă Solidul astfel obținut se usucă la 40°C într-un dulap de încălzire în prezența a P₂O₅.

RMN-¹H: δ (400 MHz; dmsd-d₆; 353°K): 6,7-7,15 (vârf fără rezoluție, 6H, H aromatic); 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 (vârf fără rezoluție, 3H tetrahidroindolizină, 3H morfolină); 2,5-3,1

(vârf fără rezoluție, 4H, 2H tetrahidroindolizină, 2H morfolină); 1,5-2,4 (vârf fără rezoluție, 10H morfolină)

IR: ν :>C=O 1567 larg cm^{-1} acetat; ν : 1236 cm^{-1}

5 **Etapă 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-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă*

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 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. 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; dmsd-d6; 300°K): 6,9-7,3 (9H aromatic); 6,88 (2H aromatic); 6,72-6,87 (2H aromatic); 6,64 (2H aromatic); 6,13 (2H metilendioxo); 5,05-4,74 (1H dihidroizochinolină); 4,25-4,13 (2H dihidroizochinolină); 3,44-3,7 (4H morfolină); 3,62-3,52 (2H tetrahidroindolizină); 3,0-2,6 (4H, 2H tetrahidroindolizină, 2H dihidroizochinolină); 2,54-1,94 (6H morfolină); 1,91-1,53 (4H tetrahidroindolizină); 0,92 (9H terț-butil); 0,17 (6H dimetil)

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}

25 **Etapă 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-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă*

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 ulterior diluat în diclormetan și spălat succesiv cu soluție de HCl 1N, soluție saturată de NaHCO₃ și apoi cu soluție saturată de NaCl 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 pe gel de silice (gradient diclormetan/metanol). Solidul se dizolvă ulterior în diclormetan, și se adaugă 2 ml de clorură de hidrogen eteric 1N. Amestecul se agită timp de o 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:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	69,11	5,8	7,5	4,74
Constatat	68,95	5,46	7,51	4,48

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

45 **Exemplul 2:** *Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-N-(4-metilfenil)-3-{6-[[[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă*

50 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu 4-{terț-butil(dimetil)silil}oxi-N-(4-metilfenil)anilină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	%Cl	
Calculat	69,42	5,96	7,36	4,66	4,66
Constatat	69,19	5,76	7,19	4,62	4,48

Exemplul 3: Clorhidrat de *N*-(4-clorfenil)-*N*-(4-hidroxfenil)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

- 5 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu 4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}-*N*-(4-clorfenil)anilină.

10 **Microanaliza elementară:**

%C	%H	%N	%Cl	%Cl	
Calculat	66,07	5,42	7,17	9,07	4,54
Constatat	65,74	5,14	7,08	9,02	4,48

15 **Rotația specifică:** $(\alpha)_D^{20} = + 80,9^\circ$ (c = 2,5 mg/mL, MeOH)

Exemplul 4: Clorhidrat de *N*-(3-fluor-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxfenil)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

- 20 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu 4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}-*N*-(3-fluor-4-metilfenil)anilină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₄H₄₃FN₄O₆

[M+H]⁺ calculat: 743,3245

25 [M+H]⁺ măsurat: 743,3250

Capacitatea de rotație: $(\alpha)_D^{20} = + 40,7^\circ$ (c = 2,5 mg/mL, MeOH)

30 **Exemplul 5:** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxfenil)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-[4-(trifluormetoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu 4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}-*N*-(4-trifluormetoxifenil)anilină.

35 **Microanaliza elementară:**

%C	%H	%N	%Cl-	
Calculat	63,57	5,09	6,74	4,26
Constatat	63,38	4,95	6,88	4,23

40 **Exemplul 6:** Clorhidrat de *N,N*-bis(4-hidroxfenil)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

- 45 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu 4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}-*N*-(4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)anilină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl-	
Calculat	67,66	5,68	7,34	4,64
Constatat	67,11	5,49	7,31	4,74

Rotația specifică: $(\alpha)_D^{20} = + 50,8^\circ$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

55 **Exemplul 7:** Clorhidrat de *N*-[4-(hidroximetil)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-[4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}metil]fenil]-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	69,32	5,94	8,6	4,35
Constatat	69,63	5,75	8,59	4,13

Exemplul 8: Bis(clorhidrat) de *N*-(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-*N*-[4-(hidroxi)fenil]-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-indolinamină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	65,53	5,74	8,49	8,60
Constatat	65,47	5,69	8,43	7,82

Capacitatea de rotație: (α)_D²⁰ = + 40,9° (c = 3,5 mg/mL, MeOH)

Exemplul 9: Clorhidrat de *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₆H₄₇N₅O₆

[M+H]⁺ calculat: 766,3605

[M+H]⁺ măsurat: 766,3601

Exemplul 10: Clorhidrat de *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară: (teorie pentru HCl 1.1)

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	68,72	5,78	8,71	4,85
Constatat	68,39	5,55	8,66	4,33

Rotația specifică: (α)_D²⁰ = + 37,6° (c = 7 mg/mL, MeOH)

Exemplul 11: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(3*R*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea' utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 2'.

Microanaliza elementară:

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

Rotația specifică: (α)_D²⁰ = - 45.1° (c = 9 mg/mL, MeOH)

Exemplul 12: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxiciclohexil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(*(3S)*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

5 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₆H₅₁N₅O₆
 10 [M+H]⁺ calculat: 770,3918
 [M+H]⁺ măsurat: 770,3928

Exemplul 13: Bis(clorhidrat) de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(*(3S)*)-3-(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1' utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3', și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N	%Cl	%Cl ⁻	
25	Calculat	66,43	5,93	9,89	8,34	8,34
	Constatat	66,36	5,79	9,83	8,11	7,67

Rotația specifică: (α)_D²⁰ = + 60,1° (c = 6 mg/mL, MeOH)

Exemplul 14: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(*(3S)*)-3-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei 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 *N*-(4-{[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N	%Cl	%CL ⁻	
40	Calculat	69,32	5,94	8,60	4,35	4,35
	Constatat	69,24	5,56	8,52	4,47	4,44

Exemplul 15: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(*(3S)*)-3-[(*(3R)*)-3-metilmorfolinil]metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei 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 *N*-(4-{[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N	%Cl	
55	Calculat	69,32	5,94	8,60	4,35
	Constatat	69,10	5,68	8,52	4,29

Exemplul 16: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(*(3S)*)-3-[(*(3S)*)-3-metilmorfolinil]metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1' utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 6', și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1'' utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

5

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	69,32	5,94	8,60	4,35
Constatat	68,97	5,55	8,44	3,73

10

Exemplul 17: Clorhidrat de 3-{6-[(3*S*)-3-[(3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolinil]metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

15

Procedura este similară celei 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 *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

20

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	69,59	6,08	8,45	4,28
Constatat	69,29	5,52	8,46	4,09

25

Exemplul 18: Clorhidrat de 3-{5-brom-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

30

Procedura este similară celei 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 *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

35

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):Formula empirică: C₄₅H₄₄⁷⁹BrN₅O₄[M+H]⁺ calculat: 798,2655[M+H]⁺ măsurat: 798,2626

40

Exemplul 19: Clorhidrat de 3-{5-brom-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

45

Procedura este similară celei 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 *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-5-indolinamină.

50

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):Formula empirică: C₄₅H₄₆⁷⁹BrN₅O₄[M+H]⁺ calculat: 800,2811[M+H]⁺ măsurat: 800,2791

55

Exemplul 20: Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N	%Cl
Calculat	68,38	5,74	7,59	4,81
Constatat	67,89	5,71	7,72	4,68

5

Rotația specifică: $(\alpha)_D^{20} = +53,7^\circ$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Exemplul 21: Bis(clorhidrat) de 3-{5-clor-2-[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolinil]carbonil]fenil}-N-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

10

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-indolinamină.

15

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₄H₄₄³⁵ClN₅O₄

[M+H]⁺ calculat: 742,3160

[M+H]⁺ măsurat: 742,3120

20

Exemplul 22: Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(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

25

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1H-indol-5-amină.

30

Microanaliza elementară:

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

35

Rotația specifică: $(\alpha)_D^{20} = +55,9^\circ$ (c = 7 mg/mL, MeOH)

Exemplul 23: Bis(clorhidrat) de 3-{5-clor-2-[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolinil]carbonil]fenil}-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

40

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamină.

45

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N	%Cl	%S
Calculat	65,18	5,83	8,45	12,83	8,55
Constatat	65,75	5,45	8,39	11,71	7,54

50

Rotația specifică: $(\alpha)_D^{20} = +56,6^\circ$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

Exemplul 24: Clorhidrat de 3-{5-fluor-2-[(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 similară celei 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 *N*-(4-{[*ter*]-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară:

5	%C	%H	%N	%Cl	
	Calculat	69,80	5,86	9,04	4,58
	Constatat	69,57	5,62	8,76	4,47

Rotația specifică: $(\alpha)_D^{20} = + 55,0^\circ$ (c = 5 mg/mL, MeOH)

10

Exemplul 25: Clorhidrat de 3-{5-fluor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

15 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 4.

Microanaliza elementară:

20	%C	%H	%N	%Cl	
	Calculat	69,94	5,87	7,77	4,92
	Constatat	69,70	5,32	7,72	4,80

Exemplul 26: Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-chinolinil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

25

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[*ter*]-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-chinolinamină.

30

Microanaliza elementară: (teorie pentru HCl 1.5)

35	%C	%H	%N	%Cl	
	Calculat	66,97	6,05	8,49	6,45
	Constatat	66,80	5,55	8,32	6,23

Exemplul 27: Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

40

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[*ter*]-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-amină.

45

Microanaliza elementară: (teorie pentru HCl 1.1)

50	%C	%H	%N	%Cl	
	Calculat	66,53	5,84	8,62	4,80
	Constatat	66,59	5,39	8,47	4,80

50

Exemplul 28: Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-[4-(dietilamino)fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

55

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*¹-(4-{[*ter*]-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-*N*⁴,*N*⁴-dietil-1,4-benzendiamină.

Microanaliza elementară: (teorie pentru HCl 1.6)

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	66,51	6,26	8,43	6,83
Constatat	66,71	5,58	8,39	7,08

5

Exemplul 29: Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolinil]carbonil}fenil}-N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

10 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-indanamină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	69,49	5,96	7,20	4,56
Constatat	69,47	5,43	7,21	4,21

20 **Exemplul 30:** Bis(clorhidrat) de 3-{5-clor-2-[(3S)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-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

25 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compușii din Preparările 1 și 1' utilizați în Etapa A cu compușii respectivi din Preparările 3 și 3', și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1H-indol-5-amină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₆H₄₇³⁵ClN₆O₃

30 [M+H]⁺ calculat: 767,3476

[M+H]⁺ măsurat: 767,3476

35 **Exemplul 31:** Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-3-{8-[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolinil]carbonil}-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il}-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 5.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₅H₄₆N₄O₆

[M+H]⁺ calculat: 739,3496

[M+H]⁺ măsurat: 739,3479

45 **Exemplul 32:** Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-3-{8-[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolinil]carbonil}-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

50 Procedura este similară celei 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 N-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1H-indol-5-amină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	69,59	6,08	8,45	4,78
Constatat	69,23	5,46	8,41	4,16

55

Exemplul 33: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{5-metoxi-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

- 5 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 6, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

10 **Microanaliza elementară:**

	%C	%H	%N	%Cl
Calculat	70,26	6,15	8,91	4,51
Constatat	69,78	5,36	8,90	4,29

- 15 **Rotația specifică:** $(\alpha)_D^{20} = +42,1^\circ$ (*c* = 6 mg/mL, MeOH)

Exemplul 34: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{7-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

- 20 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 7.

25 **Microanaliza elementară:**

	%C	%H	%N	%Cl
Calculat	69,42	5,96	7,36	4,66
Constatat	69,39	5,56	7,30	4,49

- 30 **Rotația specifică:** $(\alpha)_D^{20} = +34,5^\circ$ (*c* = 6 mg/mL, MeOH)

Exemplul 35: *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{7-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

- 35 Procedura este similară celei 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 *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină, înțelegându-se că produsul astfel obținut nu este supus unei etape de formare a sării în prezența clorurii de hidrogen eteric.

40 **Microanaliza elementară:**

	%C	%H	%N	
Calculat	72,57	6,09	9,00	
Constatat	73,11	5,70	8,95	

- 45 **Rotația specifică:** $(\alpha)_D^{20} = +88,2^\circ$ (*c* = 7 mg/mL, MeOH)

Exemplul 36: Clorhidrat de 3-{5-etoxi-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

- 50 Procedura este similară celei 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 *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

55 **Microanaliza elementară:**

	%C	%H	%N	%Cl
Calculat	70,53	6,30	8,75	4,43

Constatat 70,77 5,59 8,66 4,22

Exemplul 37: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{2,2-dideuterio-6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 9, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₆H₄₃N₅O₆D₂

[M+H]⁺ calculat: 766,3573

[M+H]⁺ măsurat: 766,3533

Capacitatea de rotație: (α)_D²⁰ = + 35,5° (c = 3,5 mg/mL, MeOH)

Exemplul 38: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{2,2-dideuterio-6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

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

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 9, înțelegându-se că etapa de formare a sării în prezența clorurii de hidrogen eteric este realizată doar în următoarea Etapă B.

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

Produsul obținut în Etapa A se dizolvă în diclormetan, și se adaugă 2 ml de clorură de hidrogen eteric 1*N*. Amestecul se agită timp de o oră și apoi se evaporă la sec. Clorhidratul astfel obținut se dizolvă într-un amestec de apă/acetoneitril până la dizolvarea completă, și apoi este liofilizat.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	%Cl	%Cl
Calculat	68,93	5,80	7,48	4,73	4,73
Constatat	68,45	5,49	7,57	4,63	4,54

Exemplul 39: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{7-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei 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 *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	%Cl	%Cl
Calculat	67,76	5,81	10,31	4,35	4,35
Constatat	67,82	5,25	9,87	4,18	4,18

Rotația specifică: (α)_D²⁰ = + 42,6° (c = 5 mg/mL, MeOH)

Exemplul 40: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-chinolinil)-3-{7-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

- 5 Procedura este similară celei 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 *N*-(4-[[*ter*ț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-chinolinamină.

10 **Microanaliza elementară:**

%C	%H	%N	%Cl	%Cl ⁻	
Calculat	66,51	6,16	8,08	8,18	8,18
Constatat	66,85	5,88	8,04	6,47	6,25

- 15 **Exemplul 41:** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-3-{7-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

- 20 Procedura este similară celei 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 *N*-(4-[[*ter*ț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-amină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI⁺):

- 25 Formula empirică: C₄₇H₄₉N₅O₇
[M+H]⁺ calculat: 796,3710
[M+H]⁺ măsurat: 796,3687

- 30 **Exemplul 42:** Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

- 35 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*ter*ț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amină.

Microanaliza elementară:

40

%C	%H	%N	%Cl	%Cl ⁻	
Calculat	66,75	5,60	10,61	8,96	4,48
Constatat	66,63	5,06	10,42	8,83	4,46

- 45 **Exemplul 43:** Clorhidrat de 1-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-3-indolizină carboxamidă

- 50 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 24, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*ter*ț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară:

55

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	68,35	5,74	8,86	8,97
Constatat	68,29	5,21	8,76	9,04

Exemplul 44: Clorhidrat de 3-{5-fluor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei 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 *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amină.

5

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	68,16	5,72	10,84	4,57
Constatat	67,93	5,01	10,89	4,24

10

Exemplul 45: 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1'-metil-1',2'-dihidrospiro [ciclopropan-1,3'-indol]-5'-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

15

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-(1'-metil-1',2'-dihidrospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-5'-il)amină.

20

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	
Calculat	72,15	6,18	8,95
Constatat	71,86	5,76	8,85

25

Exemplul 46: Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

30

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compușii din Preparările 1 și 1' utilizați în Etapa A cu compușii respectivi din Preparările 3 și 4', și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

35

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	
Calculat	68,65	5,89	8,70
Constatat	68,33	5,45	8,54

40

Capacitatea de rotație: (α)_D²⁰ = + 13,6° (c = 4 mg/mL, MeOH)

Exemplul 47: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-[2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-5-(trifluormetil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

45

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 10, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

50

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	67,02	5,50	8,50	4,30
Constatat	67,01	5,11	8,47	4,21

55

Exemplul 48: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-[2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-5-(trifluorometoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 11, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*ter*ț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

5

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	%Cl	
Calculat	65,75	5,40	8,33	4,22	4,22
Constatat	65,78	5,00	8,35	4,33	4,50

10

Exemplul 49: 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

15

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*ter*ț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1,3,3-trimetil-5-indolinamină, înțelegându-se că produsul astfel obținut nu este supus unei etape de formare a sării în prezența clorurii de hidrogen eteric.

20

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	
Calculat	71,97	6,42	8,93
Constatat	71,87	6,22	8,94

25

Exemplul 50: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{2,2-dideuterio-6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

30

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 9, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*ter*ț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amină.

35

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	67,28	5,66	10,46	4,41
Constatat	66,77	5,07	10,25	3,92

40

Exemplul 51: Clorhidrat de *N*-(3-fluor-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{2,2-dideuterio-6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

45

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 9, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*ter*ț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3-fluor-4-metilanilină.

50

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	67,64	5,69	7,17	4,54
Constatat	67,08	5,18	7,04	4,28

55

Exemplul 52: Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compușii din Preparările 1 și 1' utilizați în Etapa A cu compușii respectivi din Preparările 3 și 8', și, pe de altă

parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

- 5 Formula empirică: C₄₃H₄₂³⁵ClN₅O₃
[M+H]⁺ calculat: 712,3054
[M+H]⁺ măsurat: 712,3060

Rotația specifică: (α)_D²⁰ = + 35,8° (c = 6 mg/mL, MeOH)

10

Exemplul 53: Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-[4-metoxi-3-(trifluormetil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

- 15 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-4-metoxi-3-(trifluormetil)anilină.

20

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	63,23	5,19	6,70	4,24
Constatat	63,08	4,68	6,79	3,92

25

Exemplul 54: Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-[4-metilsulfanil]-3-(trifluormetil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

- 30 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-4-(metilsulfanil)-3-(trifluormetil)anilină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%S	%Cl	
Calculat	62,04	5,09	6,58	3,76	4,16
Constatat	62,10	4,90	6,61	3,37	3,99

40

Exemplul 55: Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(3-fluor-4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

- 45 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}-3-fluorfenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	66,83	5,48	8,66	4,38
Constatat	66,84	4,92	8,68	3,63

55

Exemplul 56: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 12, și, pe de altă parte, compusul din

Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară:

5		%C	%H	%N	%Cl
	Calculat	71,84	5,63	9,31	4,71
	Constatat	71,74	5,25	9,24	4,38

Exemplul 57: Bis(clorhidrat) de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[[((3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compușii din Preparările 1 și 1' utilizați în Etapa A cu compușii respectivi din Preparările 13 și 3', și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară:

20		%C	%H	%N	%Cl
	Calculat	66,74	5,48	9,94	8,38
	Constatat	66,69	5,25	9,80	8,03

Rotația specifică: (α)_D²⁰ = + 113,2° (c = 6 mg/mL, MeOH)

Exemplul 58: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-fenil-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 13.

Microanaliza elementară:

30		%C	%H	%N	%Cl
	Calculat	69,49	5,29	7,54	4,77
	Constatat	69,41	5,00	7,61	4,45

Rotația specifică: (α)_D²⁰ = + 111,4° (c = 6 mg/mL, MeOH)

Exemplul 59: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 13, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară:

45		%C	%H	%N	%Cl
	Calculat	69,38	5,32	8,79	4,45
	Constatat	68,95	5,12	8,57	3,92

Rotația specifică: (α)_D²⁰ = + 116,8° (c = 5 mg/mL, MeOH)

Exemplul 60: Clorhidrat de *N*-(1-etil-1*H*-indol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 13, și, pe de altă parte, compusul din

Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-etil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară:

5		%C	%H	%N	%Cl
	Calculat	69,66	5,47	8,64	4,38
	Constatat	69,81	5,13	8,64	4,30

10 **Exemplul 61:** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1-indolizină carboxamidă

15 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 13, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-5-indolinamină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₆H₄₃N₅O₆

[M+H]⁺ calculat: 762,3292

20 [M+H]⁺ măsurat: 762,3284

Exemplul 62: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-izopropil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1-indolizină carboxamidă

25 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 13, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-izopropil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară: (teorie pentru HCl 1.3)

30		%C	%H	%N	%Cl
	Calculat	69,94	5,62	8,50	4,30
	Constatat	69,66	5,50	8,42	4,28

35 **Exemplul 63:** Clorhidrat de *N*-(1-etil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1-indolizină carboxamidă

40 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 13, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-etil-5-indolinamină.

Microanaliza elementară: (teorie pentru HCl 1.3)

45		%C	%H	%N	%Cl
	Calculat	68,57	5,67	8,51	5,60
	Constatat	68,11	5,23	8,36	5,65

50 **Exemplul 64:** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-izopropil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1-indolizină carboxamidă

55 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 13, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-izopropil-5-indolinamină.

Microanaliza elementară: (teorie pentru HCl 1.3)

	%C	%H	%N	%Cl
Calculat	68,85	5,81	8,36	5,50
Constatat	68,58	5,68	8,49	5,10

5

Exemplul 65: Bis(clorhidrat) de 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizină carboxamidă

10 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compușii din Preparările 1 și 1' utilizați în Etapa A cu compușii respectivi din Preparările 14 și 3', și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

15 **Microanaliza elementară:** (teorie pentru HCl 1.9)

	%C	%H	%N	%Cl
Calculat	66,36	5,44	10,09	8,09
Constatat	66,35	5,38	9,86	7,70

20 **Exemplul 66:** Bis(clorhidrat) de 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1-indolizină carboxamidă

25 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 14, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamină.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N	%Cl
Calculat	65,50	5,37	8,49	12,89
Constatat	66,02	4,91	8,50	12,11

35 **Rotația specifică:** (α)_D²⁰ = + 142,2° (c = 3,5 mg/mL, MeOH)

Exemplul 67: Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizină carboxamidă

40 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 14, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N	%Cl
Calculat	68,70	5,25	8,90	4,51
Constatat	68,43	4,88	8,83	4,13

50 **Rotația specifică:** (α)_D²⁰ = + 133,3° (c = 3,5 mg/mL, MeOH)

Exemplul 68: Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-fluorfenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizină carboxamidă

55

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 14, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-fluorfenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină, înțelegându-se că Etapa D este apoi limitată la o etapă de formare a clorhidratului.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N	%Cl
Calculat	68,53	5,11	8,88	4,49
Constatat	68,48	4,71	9,09	4,28

5

Exemplul 69: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-chinolinil)-3-{7-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-1-indolizină carboxamidă

10 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 15, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-chinolinamină.

15 **Masă de înaltă rezoluție (ESI+):**Formula empirică: C₄₈H₄₇N₅O₆[M+H]⁺ calculat: 790,3605[M+H]⁺ măsurat: 790,3591

20 **Exemplul 70:** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{7-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-1-indolizină carboxamidă

25 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 15, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

30 **Microanaliza elementară:**

	%C	%H	%N	%Cl	%Cl
Calculat	69,66	5,47	8,64	4,38	4,38
Constatat	69,45	4,68	8,56	4,64	4,21

35 **Exemplul 71:** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-3-{5-metoxi-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizină carboxamidă

40 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 16, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

45 **Masă de înaltă rezoluție (ESI+):**Formula empirică: C₄₆H₄₃N₅O₅[M+H]⁺ calculat: 746,3342[M+H]⁺ măsurat: 746,3348

50 **Exemplul 72:** 8-{[4-hidroxi(1-metil-1*H*-indol-5-il)anilino]carbonil}-6-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-3,4-dihidropirol[1,2-*a*]pirazină-2(1*H*)-carboxilat de terț-butil

55 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 17, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină, înțelegându-se că produsul astfel obținut nu este supus unei etape de formare a sării în prezența clorurii de hidrogen eteric.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N
----	----	----

<i>Calculat</i>	69,43	6,06	9,72
<i>Constatat</i>	69,41	5,84	9,68

5 **Exemplul 73:** 8-[[4-hidroxi(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)anilino]carbonil]-6-{6-
[[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-
3,4-dihidropirol[1,2-*a*]pirazină-2(1*H*)-carboxilat de *terț*-butil

10 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din
Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 17, și, pe de altă parte, compusul din
Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-5-
indolinamină, înțelegându-se că produsul astfel obținut nu este supus unei etape de formare a
sării în prezența clorurii de hidrogen eteric.

15 **Microanaliza elementară:**

	%C	%H	%N
<i>Calculat</i>	69,27	6,28	9,69
<i>Constatat</i>	69,20	6,11	9,77

20 **Exemplul 74:** Bis(clorhidrat) de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-6-{6-[(3*S*)-
3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1,2,3,4-
tetrahidropirol[1,2-*a*]pirazină-8-carboxamidă

25 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din
Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 17, și, pe de altă parte, compusul din
Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-
amină, înțelegându-se că produsul astfel obținut nu este supus unei etape de formare a sării în
prezența clorurii de hidrogen eteric așa cum a fost descris în Exemplul 1, Etapa D. Compusul
astfel obținut este deprotejat în prezența a 10 echivalenți de acid trifluoracetic în diclormetan (10
ml/mmol) la temperatura ambiantă timp de o noapte. Apoi, produsul este izolat prin concentrarea
30 amestecului de reacție la sec. Aceste este supus, în cele din urmă, unei etape de formare a sării în
prezența clorurii de hidrogen eteric.

35 **Microanaliza elementară:** (teorie pentru HCl 1.9)

	%C	%H	%N	%Cl
<i>Calculat</i>	64,80	5,55	10,08	8,08
<i>Constatat</i>	64,48	5,41	9,85	7,84

40 **Exemplul 75:** Tris(clorhidrat) de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-
il)-6-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-
benzodioxol-5-il}-1,2,3,4-tetrahidropirol[1,2-*a*]pirazină-8-carboxamidă

45 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din
Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 17, și, pe de altă parte, compusul din
Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-5-
indolinamină, înțelegându-se că produsul astfel obținut nu este supus unei etape de formare a
sării în prezența clorurii de hidrogen eteric așa cum a fost descris în Exemplul 1, Etapa D.
Compusul astfel obținut este deprotejat în prezența a 10 echivalenți de acid trifluoracetic în
diclormetan (10 ml/mmol) la temperatura ambiantă timp de o noapte. Apoi, produsul este izolat
prin concentrarea amestecului de reacție la sec. Aceste este supus, în cele din urmă, unei etape de
50 formare a sării în prezența clorurii de hidrogen eteric.

55 **Microanaliza elementară:**

	%C	%H	%N	%Cl
<i>Calculat</i>	61,68	5,64	9,59	12,14
<i>Constatat</i>	61,65	5,35	9,45	11,72

Exemplul 76: Bis(clorhidrat) de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-{6-[(3*S*)-
3-(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-
il}-2,3-dihidro-1*H*-pirolizină-7-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compușii din Preparările 1 și 1' utilizați în Etapa A cu compușii respectivi din Preparările 18 și 3', și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

5

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₆H₄₆N₆O₅

[M+H]⁺ calculat: 763,3608

[M+H]⁺ măsurat: 763,3594

10

Exemplul 77: Bis(clorhidrat) de 5-{5-clor-2-[(3*S*)-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirolizină-7-carboxamidă

15

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compușii din Preparările 1 și 1' utilizați în Etapa A cu compușii respectivi din Preparările 19 și 3', și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară: (teorie pentru HCl 1.9)

20

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	65,70	5,75	10,22	8,19
Constatat	65,46	5,55	10,68	7,65

25

Exemplul 78: Clorhidrat de 6-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]oxazină-8-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 20.

30

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	66,57	5,45	7,57	4,79
Constatat	66,22	5,23	7,53	4,57

35

Exemplul 79: Bis(clorhidrat) de 6-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]oxazină-8-carboxamidă

40

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 20, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-indolinamină.

Microanaliza elementară:

45

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	63,20	5,43	8,57	8,68
Constatat	62,64	5,19	8,39	8,03

50

Exemplul 80: *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-6-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-3,4-dihidro-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]oxazină-8-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 21, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină, înțelegându-se că produsul astfel obținut nu este supus unei etape de formare a sării în prezența clorurii de hidrogen eteric.

55

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	
Calculat	70,57	5,66	9,14
Constatat	69,99	5,53	9,04

- 5 **Exemplul 81:** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-6-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-3,4-dihidro-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]oxazină-8-carboxamidă

10 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 21, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-5-indolinamină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	67,20	5,76	8,71	4,41
Constatat	66,67	5,60	8,66	5,10

- 20 **Exemplul 82:** Clorhidrat de 6-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(3-fluor-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]oxazină-8-carboxamidă

25 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 20, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluor-4-metilamină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	%Cl	
Calculat	65,37	5,35	7,26	9,19	4,59
Constatat	65,49	4,67	7,45	9,18	4,40

Capacitatea de rotație: (α)_D²⁰ = + 35,0° (c = 6 mg/mL, MeOH)

- 35 **Exemplul 83:** Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-6-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirolo[1,2-*a*]azepină-1-carboxamidă

40 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 22, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

45 Formula empirică: C₄₆H₄₆³⁵ClN₅O₄
[M+H]⁺ calculat: 768,3317
[M+H]⁺ măsurat: 768,3254

- 50 **Exemplul 84:** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-6-il)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirolo[1,2-*a*]azepină-1-carboxamidă

55 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 23, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl
----	----	----	-----

<i>Calculat</i>	69,32	5,94	8,60	4,35
<i>Constatat</i>	69,42	5,52	8,74	4,05

Rotația specifică: $(\alpha)_D^{20} = +86,6^\circ$ ($c = 8$ mg/mL, MeOH)

5

Exemplul 85: Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(3-tienil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

10 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[*ter*]-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-3-tiofenamină.

Microanaliza elementară:

15	%C	%H	%N	%S	%Cl	
	<i>Calculat</i>	64,60	5,42	7,53	4,31	4,77
	<i>Constatat</i>	64,67	5,05	7,37	3,90	4,19

20 **Exemplul 86:** Clorhidrat de 6-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]oxazină-8-carboxamidă

25 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 20, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[*ter*]-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

30 Formula empirică: C₄₄H₄₂³⁵ClN₅O₅
[M+H]⁺ calculat: 756,2953
[M+H]⁺ măsurat: 756,2936

35 **Exemplul 87:** Clorhidrat de *N*-butil-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-butil-4-{[*ter*]-butil(dimetil)silil}oxi}anilină.

40 **Microanaliza elementară:**

	%C	%H	%N	%Cl	
	<i>Calculat</i>	67,71	6,51	7,70	4,87
	<i>Constatat</i>	67,48	6,30	7,74	5,01

45 **Exemplul 88:** Clorhidrat de *N*-butil-*N*-[(3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizinil)metil]-1-butanamină

50 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N,N*-dibutilamină, înțelegându-se că Etapa D este apoi limitată la o etapă de formare a clorhidratului.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

55 Formula empirică: C₃₉H₅₀N₄O₅
[M+H]⁺ calculat: 655,3859
[M+H]⁺ măsurat: 655,3826

Exemplul 89: Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolinil]carbonil}fenil}-N-(3-hidroxiopropil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

- 5 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(3-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}propil)-1-metil-1H-indol-5-amină.

10 **Microanaliza elementară:**

%C	%H	%N	%Cl	%Cl	
Calculat	66,66	6,26	9,25	9,37	4,68
Constatat	66,51	5,87	9,25	9,12	4,21

15 **Exemplul 90:** Clorhidrat de 3-{5-clor-2-[(3S)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1H)-izochinolinil]carbonil}fenil}-N-(4-hidroxiutil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă

- 20 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(3-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}butil)-1-metil-1H-indol-5-amină.

25 **Microanaliza elementară:**

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	67,01	6,41	9,09	4,60
Constatat	66,93	5,88	9,23	4,30

30 **Exemplul 91:** Clorhidrat de N-(3-fluor-4-metilfenil)-3-(5-fluor-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxiutil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

- 35 Procedura este similară celei 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 N-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluor-4-metilamină.

40 **Microanaliza elementară:**

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	68,56	5,75	7,44	4,71
Constatat	68,57	5,23	7,53	4,74

45 **Exemplul 92:** Clorhidrat de N-(3-fluor-4-metilfenil)-N-(4-hidroxiutil)-6-({[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oxazină-8-carboxamidă

- 50 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 21, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluor-4-metilamină.

55 **Microanaliza elementară:**

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	66,11	5,42	7,17	4,54
Constatat	66,02	4,92	7,13	4,26

Exemplul 93: Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[(3R)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxiutil)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei 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 *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

5

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	%Cl ⁻	
Calculat	68,35	5,74	8,86	8,97	4,48
Constatat	68,27	5,14	8,92	8,70	4,08

10

Exemplul 94: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

15 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	67,45	5,66	10,49	4,42
Constatat	67,40	5,19	10,40	4,11

20

Exemplul 95: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-(5-metil-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

25

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 25, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

30

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	71,72	6,28	9,09	4,60
Constatat	71,17	5,66	8,85	4,47

35

Exemplul 96: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirolizină-7-carboxamidă

40

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 18, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

45

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	68,74	5,64	8,91	4,51
Constatat	68,41	4,96	8,84	4,31

50

Exemplul 97: Clorhidrat de *N*-(3-clor-4-metilfenil)-3-(5-clor-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

55

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3-clor-4-metilanilină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	65,69	5,51	7,13	4,51
Constatat	65,58	5,03	7,05	4,25

5

Exemplul 98: Clorhidrat de *N*-(3-fluor-4-metilfenil)-6-(5-fluor-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]oxazină-8-carboxamidă

10 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 26, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluor-4-metilanilină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

15 Formula empirică: C₄₂H₄₀F₂N₄O₅

[M+H]⁺ calculat: 719,3045

[M+H]⁺ măsurat: 719,3030

20 **Exemplul 99:** Clorhidrat de 6-(5-fluor-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-fluorfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]oxazină-8-carboxamidă

25 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 26, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu 4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(4-fluorfenil)anilină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

30 Formula empirică: C₄₁H₃₈F₂N₄O₅

[M+H]⁺ calculat: 705,2889

[M+H]⁺ măsurat: 705,2882

35 **Exemplul 100:** Clorhidrat de 3-(5-fluor-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-7-hidroxi-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Etapa A: 3'-(5-fluor-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-5',6'-dihidro-8'*H*-spiro[1,3-dioxolan-2,7'-indolizină]-1'-carboxilat de metil

40 Procedura este similară celei din Etapa A a Exemplului 1, înlocuind compusul din Prepararea 1 cu compusul din Prepararea 27.

Etapa B: 3-(5-fluor-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-7-(prop-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxilat de metil

Procedura este similară celei din Etapele B, C și D ale Exemplului 113.

45 **Etapa C:** *N*-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-(5-fluor-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-fenil-7-(prop-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Etapele B și C ale Exemplului 1.

50 **Etapa D:** *N*-(4-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-(5-fluor-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-fenil-7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

55 Ulterior se efectuează o reacție de deprotejare a grupării alil în prezența 1,3-dimetilpirimidină-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trionei (denumită, de asemenea, barbiturat dimetilic) și a tetrakis(trifenilfosfină)paladiului într-un amestec de metanol și diclormetan.

Etapa E: Clorhidrat de 3-(5-fluor-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-7-hidroxi-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Deprotejarea grupării *terț*-butilsililoxi se realizează conform procedurii din Etapa D a Exemplului 1.

Microanaliza elementară:

5	%C	%H	%N	
	Calculat	71,98	5,90	7,99
	Constatat	71,18	5,98	7,18

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

10 Formula empirică: C₄₂H₄₂FN₄O₅
 [M+H]⁺ calculat: 701,3139
 [M+H]⁺ măsurat: 701,3134

15 **Exemplul 101:** Clorhidrat de 6-(5-clor-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]oxazină-8-carboxamidă

20 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 20, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1H-indazol-5-amină.

Microanaliza elementară:

25	%C	%H	%N	
	Calculat	65,07	5,33	10,59
	Constatat	65,54	4,86	10,57

30 **Exemplul 102:** Clorhidrat de (2R)-5-(5-fluor-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-2-hidroxi-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-2,3-dihidro-1H-pirolizină-7-carboxamidă

Etapa A: (2R)-2-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]-5-(5-fluor-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-2,3-dihidro-1H-pirolizină-7-carboxilat de metil

35 Procedura este similară celei din Etapa A a Exemplului 1, înlocuind compusul din Prepararea 1 cu compusul din Prepararea 28.

Etapa B: (2R)-5-(5-fluor-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirolizină-7-carboxilat de metil

40 La o soluție de compus din Etapa A (1 g; 1,54 mmol) în THF (8 ml) se adaugă o soluție de fluorură de tetrabutilamoniu 1M (1,7 ml; 1,7 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 3 ore la temperatura ambiantă, și apoi THF-ul este evaporat și înlocuit cu acetat de etil. Faza organică se spală cu apă și apoi cu saramură, înainte de a fi uscată pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează la sec. Produsul brut obținut (830 mg) este utilizat așa cum este în următoarea etapă.

45 **RMN-¹H:** δ (500 MHz; dmsd-d₆; 300°K) 7,55-6,9 (m, 7H, H aromatic); 6,55-6,35 (m, 1H, H aromatic dihidropirolizină); 5,5-5,3 (m, 1H, alcool); 5,25-4,6 (m, 1H, H terțiar tetrahidroizochinolină); 5,0-4,2 (m, 2H, H alifatic tetrahidroizochinolină); 4,95-4,62 (m, 1H, HCOH); 3,7-3,6 (sl, 3H, OMe); 3,6-3,2 (m, 2H, 2H, H alifatic dihidropirolizină); 3,7-3,5 (m, 4H, H morfolină); 3,0-2,4 (m, 2H, H alifatic tetrahidroizochinolină); 2,6-1,96 (m, 4H, H morfolină); 2,6-1,96 (m, 2H, H alifatic dihidropirolizină).

Etapa C: (2R)-5-(5-fluor-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-2-(prop-2-en-1-iloxi)-2,3-dihidro-1H-pirolizină-7-carboxilat de metil

55 La o suspensie de 62 mg (1,54 mmol) de hidru de sodiu în 8 ml de THF anhidru răcit până la 0°C se adaugă o soluție de compus din Etapa B (820 mg; 1,54 mmol) în THF (6 ml). Suspensia se agită timp de 15 minute la 0°C. Ulterior se adaugă, prin picurare, 0,15 ml (1,69 mmol) de bromură de alil. Amestecul de reacție se agită timp de 5 ore la temperatura ambiantă, și apoi este hidrolizat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și se extrage cu diclormetan. Faza organică se usucă apoi pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează la sec. Uleiul

astfel obținut este purificat prin cromatografia rapidă (gradient: diclormetan/metanol amoniacal) pentru a se obține produsul din titlu sub formă solidă.

RMN-¹H: δ (500 MHz; dms_o-d₆; 300°K): 7,5-6,8 (m, 7H, H aromatic); 6,55-6,3 (m, 1H, H aromatic dihidropirolizină); 5,9 (s, 1H, H alil); 5,3-5,2 (m, 2H, H alil); 5,2-5,0 (m, 1H, H terțiar tetrahidroizochinolină); 5,0-4,2 (m, 2H, H alifatic tetrahidroindolizină); 4,7-4,42 (m, 1H, HCOalil); 4,6-3,85 (m, 2H, H alifatic dihidropirolizină); 4,6-3,85 (m, 2H, CH₂ alilic); 3,7-3,5 (m, 3H, OMe); 3,65-3,5 (m, 4H, morfolină); 3,3-2,4 (m, 4H, morfolină și H alifatic dihidropirolidină); 2,4-1,7 (m, 6H, morfolină și CH₂N).

Etapă D: (2R)-N-(4-{terț-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-5-(5-fluor-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-fenil-2-(prop-2-en-1-iloxi)-2,3-dihidro-1H-pirolizină-7-carboxamidă

Procedura este similară celei din Etapele B și C ale Exemplului 1.

Etapă E: (2R)-N-(4-{terț-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-5-(5-fluor-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-hidroxi-N-fenil-2,3-dihidro-1H-pirolizină-7-carboxamidă

Ulterior se efectuează o reacție de deprotecare a grupării alil în prezența 1,3-dimetilpirimidină-2,4,6(1H,3H,5H)-trionei (denumită, de asemenea, barbiturat dimetilic) și a tetrakis(trifenilfosfină)paladiului (Synlett, 2007, 21, p. 3136).

Etapă F: Clorhidrat de (2R)-5-(5-fluor-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-2-hidroxi-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-2,3-dihidro-1H-pirolizină-7-carboxamidă

Deprotejarea grupării terț-butilsililoxi se realizează conform procedurii din Etapa D a Exemplului 1.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	68,09	5,57	7,75	4,90
Constatat	67,73	5,10	7,54	4,84

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₁FH₃₉N₄O₅

[M+H]⁺ calculat: 687,2983

[M+H]⁺ măsurat: 687,2958

Exemplul 103: 3-(5-clor-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-{terț-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-amină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₄ClH₄₄N₆O₄

[M+H]⁺ calculat: 755,3113

[M+H]⁺ măsurat: 755,3088

Exemplul 104: Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-3-(5-metoxi-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(1-metil-1H-indazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 6, și, pe de altă parte, compusul din

Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amină.

Microanaliza elementară:

5	%C	%H	%N	%Cl	
	Calculat	68,65	6,02	10,67	4,50
	Constatat	67,91	5,52	10,53	4,08

10 **Exemplul 105:** Bis(clorhidrat) de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[*(3S)*-3-[[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1' utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 9'.

Microanaliza elementară:

15	%C	%H	%N	
	Calculat	65,71	6,11	8,33
	Constatat	66,57	6,16	8,44

20 **Exemplul 106:** Clorhidrat de (*2S*)-5-(5-fluor-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-2-hidroxi-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirolizină-7-carboxamidă

25 Procedura este similară celei din Exemplul 102, înlocuind compusul din Prepararea 28 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 29.

Microanaliza elementară:

30	%C	%H	%N	%Cl	
	Calculat	68,09	5,57	7,75	4,90
	Constatat	68,16	5,13	7,74	4,97

35 **Exemplul 107:** Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[*(3S)*-3-[(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

40 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compușii din Preparările 1 și 1' utilizați în Etapa A cu compușii respectivi din Preparările 3 și 10', și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară:

45	%C	%H	%N	%Cl	%Cl	
	Calculat	67,56	5,67	10,28	8,67	4,34
	Constatat	67,31	5,14	10,18	8,27	3,76

45 **Exemplul 108:** Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[*(3S)*-3-[[2-metoxietil](metil)amino]metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

50 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compușii din Preparările 1 și 1' utilizați în Etapa A cu compușii respectivi din Preparările 3 și 11', și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

Microanaliza elementară:

55	%C	%H	%N	%Cl	
	Calculat	68,18	5,98	8,83	4,47
	Constatat	68,30	5,61	8,78	4,46

Exemplul 109: *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[*(3S)*-3-[(4-oxidomorfolin-4-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

5 La o soluție de compus din Exemplul 1, luată sub formă de bază liberă, în 10 ml de CH₂Cl₂ se adaugă în porții acid *meta*-clorperbenzoic (0,242 mg; 1,4 mmol). Amestecul se agită apoi la temperatura ambiantă timp de o noapte. Amestecul de reacție este apoi concentrat la sec, și apoi reziduul este purificat prin cromatografie rapidă cu fază inversă (gradient: acetonitril/apă/acid trifluoracetic). După concentrare se obține produsul din denumire sub formă de solid.

10

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	
Calculat	71,06	5,82	7,71
Constatat	70,59	5,36	7,69

15

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₃H₄₂N₄O₇

[M+H]⁺ calculat: 727,3132

[M+H]⁺ măsurat: 727,3110

20

Exemplul 110: Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[*(3S)*-3-{etil(2-metoxietil)amino}metil]}-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

25 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compușii din Preparările 1 și 1' utilizați în Etapa A cu compușii respectivi din Preparările 3 și 12', și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amină.

30

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	68,48	6,12	8,68	4,39
Constatat	68,40	5,78	8,61	4,23

35

Exemplul 111: Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-fluorfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

40 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu 4-{[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-(4-fluorfenil)anilină.

45

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₂H₄₀ClN₄O₄

[M+H]⁺ calculat: 719,2722

[M+H]⁺ măsurat: 719,2806

50

Exemplul 112: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(5-metoxi-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 6.

55

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	70,43	6,19	7,64	4,83
Constatat	70,17	5,79	7,60	4,69

Exemplul 113: Clorhidrat de 7-hidroxi-N-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

5 **Etapă A:** 3'-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5',6'-dihidro-8'H-spiro[1,3-dioxolan-2,7'-indolizina]-1'-carboxilat de metil

Procedura este similară celei din Etapa A a Exemplului 1, înlocuind compusul din Prepararea 1 cu compusul din Prepararea 30.

10

Etapă B: 3-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxilat de metil

2,75 g de compus din Etapa A (4,47 mmol) în soluție în 75 ml de THF se agită în prezența a 37 mL de HCl 1M la reflux timp de 15 ore. La amestecul de reacție se adaugă 100 ml de apă și 100 ml de acetat de etil. Ulterior se adaugă 4 g de NaHCO₃ (4,7 mmol) sub formă de pulbere până la atingerea unui pH bazic. Compusul se extrage cu acetat de etil, și faza organică se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează la sec. Produsul din titlu este obținut sub formă de ulei.

20 **RMN ¹H:** δ (500MHz; dmsd-d6; 300°K): 7,9-7,2 (m, 4H, H aromatic); 7,02 (m, 1H, H aromatic); 6,88 (m, 1H, H aromatic); 6,44-5,87 (m, 1H, H aromatic tetrahidroindolizina); 6,17 (d, 2H, CH₂ metilendioxi); 5,07/4,85/3,79 (m, 1H, H terțiar tetrahidroizochinolină); 4,88/4,27/4,24 (m, 2H, H alifatic tetrahidroizochinolină); 4,22-3,43 (m, 4H, H alifatic tetrahidroindolizina); 3,59-3,49 (m, 4H, H alifatic morfolină); 3,75-3,52 (s, 3H, Me); 2,93-2,49 (m, 2H, H alifatic tetrahidroindolizina); 2,75-2,28 (m, 2H, H alifatic tetrahidroindolizina); 2,68-1,68 (m, 6H, H alifatic morfolină + CH₂).

25

Etapă C: 7-hidroxi-3-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxilat de metil

La o soluție de 2,55 g de compus obținut în Etapa B (4,47 mmol) în 30 ml de metanol se adaugă, în porții, 558 mg (14,75 mmol) de borohidru de sodiu. Amestecul de reacție se agită timp de o oră la temperatura ambiantă. Apoi se adaugă 50 ml de HCl 1M, și metanolul se evaporă. Faza apoasă se neutralizează ulterior cu NaHCO₃ și apoi se extrage cu diclormetan. Faza organică se spală succesiv cu H₂O, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează la sec. Uleiul astfel obținut este purificat prin cromatografie rapidă (gradient diclormetan/etanol-amoniac). Produsul din titlu este obținut sub formă de solid.

35

40 **RMN-¹H:** δ (500MHz; dmsd-d6; 300°K): 7,22-6,97 (m, 4H, H aromatic tetrahidroizochinolină); 7,05 (s, 1H, H aromatic); 6,89 (s, 1H, H aromatic); 6,37/6,3/6,07 (m, 1H, H aromatic tetrahidroindolizina); 6,16 (d, 2H, CH₂ metilendioxi); 5,09 (m, 1H, H terțiar tetrahidroizochinolină); 4,87-4,21 (m, 2H, H alifatic tetrahidroindolizina); 4,20-3,67 (m, 2H, H alifatic tetrahidroindolizina); 4,10-3,86 (m, 1H, H terțiar tetrahidroindolizina); 3,69-3,58 (s, 3H, Me); 3,69-3,52 (m, 4H, H alifatic morfolină); 2,96 + 2,43 (m, 2H, H alifatic tetrahidroizochinolină); 2,55-2,0 (m, 6H, H alifatic morfolină + CH₂); 2,4-1,5 (m, 4H, H alifatic tetrahidroindolizina)

45

IR: OH: 3239 cm⁻¹; -C=O (ester): 1696 cm⁻¹; -C=O (amidă): 1624 cm⁻¹; C-C-OH (alcool secundar): 1034 cm⁻¹

Etapă D: 3-(6-[[[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-7-(prop-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-1-carboxilat de metil

50

La o suspensie de 331 mg (8,26 mmol) de hidru de sodiu în 15 ml de THF anhidru răcit până la 0°C se adaugă 2,37 g (4,13 mmol) de compus obținut în Etapa C. Suspensia se agită timp de 15 minute la 0°C, și apoi se adaugă lent o soluție de 790 μl (9,1 mmol) de bromură de alil în 10 ml de THF (timp de 15 minute). Amestecul de reacție se agită timp de o oră la 0°C, iar apoi timp de 15 ore la temperatura ambiantă. Soluția se hidrolizează cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl. Compusul se extrage cu acetat de etil; faza organică se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează la sec. Uleiul astfel obținut este purificat prin cromatografie rapidă (gradient ciclohexan/acetat de etil). Produsul din titlu este obținut sub formă de solid.

55

RMN-¹H: δ (500 MHz; dmsd-d6; 300°K): 7,2-6,9 (m, 4H, H aromatic tetrahidroizochinolină); 7,2-6,8 (m, 2H, H aromatic); 6,4-6,0 (m, 1H, H aromatic tetrahidroindolizină); 6,10 (d, 2H, CH₂ metilendioxi); 5,9 (m, 1H, alil); 5,35-5,10 (m, 2H, alil); 5,1+4,75 (m, 1H, H terțiar tetrahidroizochinolină); 4,15-3,9 (m, 2H, CH₂ alil); 3,9-3,6 (m, 1H, H terțiar tetrahidroindolizină); 4,1-3,4 (m, 4H, H alifatic morfolină); 4,9-3,4 (m, 4H, 2H alifatic tetrahidroindolizină+ 2H alifatic tetrahidroizochinolină); 3,8-3,6 (s, 3H, Me); 2,55-1,6 (m, 6H, H alifatic morfolină+ CH₂); 3,3-1,5 (m, 6H, 4H alifatic tetrahidroindolizină + 2H alifatic tetrahidroizochinolină)

- 10 **Etapă E:** *N-(4-{terț-butil(dimetil)silil}oxi)fenil)-3-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-7-(prop-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă*

Procedura este similară celei din Etapele B și C ale Exemplului 1.

- 15 **Etapă F:** *N-(4-{terț-butil(dimetil)silil}oxi)fenil)-7-hidroxi-3-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă*

- 20 Ulterior se efectuează o reacție de deprotecare a grupării alil în prezența 1,3-dimetilpirimidină-2,4,6(1H,3H,5H)-trionei (denumită, de asemenea, barbiturat dimetilic) și a tetrakis(trifenilfosfină)paladiului într-un amestec de metanol și diclormetan.

- 25 **Etapă G:** *Clorhidrat de 7-hidroxi-N-(4-hidroxi)fenil)-3-(6-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă*

Deprotejarea grupării sililoxi se realizează conform procedurii din Etapa D a Exemplului 1.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N	%Cl	
30	Calculat	67,66	5,68	7,34	4,64
	Constatat	67,02	5,27	7,36	4,61

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

35	Formula empirică: C ₄₃ H ₄₃ N ₄ O ₇
	[M+H] ⁺ calculat: 727,3132
	[M+H] ⁺ măsurat: 727,3121

- 40 **Exemplul 114:** *Clorhidrat de N-(3-fluor-4-metilfenil)-N-(4-hidroxi)fenil)-3-(5-metoxi-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă*

- 45 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 6, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N-(4-{terț-butil(dimetil)silil}oxi)fenil)-3-fluor-4-metilanilină*.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N	%Cl	
50	Calculat	69,05	6,06	7,32	4,63
	Constatat	68,90	5,56	7,33	4,41

- 55 **Exemplul 115:** *Clorhidrat de 3-(5-clor-2-{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(2-fluorfenil)-N-(4-hidroxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă*

- Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *4-{terț-butil(dimetil)silil}oxi)-N-(2-fluorfenil)anilină*.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):Formula empirică: C₄₂H₄₀ClN₄O₄[M+H]⁺ calculat: 719,2722[M+H]⁺ măsurat: 719,2802

5

Exemplul 116: Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(3-fluorfenil)-N-(4-hidroxfenil)-5,6,7,8-tetrahydroindolizină-1-carboxamidă

10 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu 4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]-N-(3-fluorfenil)anilină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):Formula empirică: C₄₂H₄₀ClN₄O₄[M+H]⁺ calculat: 719,2722[M+H]⁺ măsurat: 719,2819

15

20 **Exemplul 117:** Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(2,4-difluorfenil)-N(4-hidroxfenil)-5,6,7,8-tetrahydroindolizină-1-carboxamidă

25 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-2,4-difluoranilină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):Formula empirică: C₄₂H₃₉ClF₂N₄O₄[M+H]⁺ calculat: 737,2628[M+H]⁺ măsurat: 737,2660

30

Exemplul 118: Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(3,4-difluorfenil)-N(4-hidroxfenil)-5,6,7,8-tetrahydroindolizină-1-carboxamidă

35 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3,4-difluoranilină.

Microanaliza elementară:

40

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	65,20	5,21	7,24	4,58
Constatat	65,26	5,01	6,90	4,57

45 **Exemplul 119:** Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(3-cianofenil)-N(4-hidroxfenil)-5,6,7,8-tetrahydroindolizină-1-carboxamidă

50 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu 3-[(4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)amino]benzonitril.

Microanaliza elementară:

55

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	67,71	5,42	9,18	4,65
Constatat	67,00	5,20	8,89	4,54

Exemplul 120: Clorhidrat de N-(4-hidroxfenil)-6-(6-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenilpirolo[1,2-a]pirazină-8-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 31.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

5 Formula empirică: $C_{42}H_{37}N_5O_6$
 [M+H]⁺ calculat: 708,2822
 [M+H]⁺ măsurat: 708,2788

10 **Exemplul 121:** Clorhidrat de *N*-(3-fluorfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-6-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)pirolo[1,2-*a*]pirazină-8-carboxamidă

15 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 31, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu 4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi]-*N*-(3-fluorfenil)anilină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

20 Formula empirică: $C_{42}H_{36}FN_5O_6$
 [M+H]⁺ calculat: 726,2728
 [M+H]⁺ măsurat: 726,2723

25 **Exemplul 122:** Clorhidrat de *N*-(3-fluorfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)--5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu 4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi]-*N*-(3-fluorfenil)anilină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

30 Formula empirică: $C_{43}H_{41}FN_4O_6$
 [M+H]⁺ calculat: 729,3088
 [M+H]⁺ măsurat: 729,3068

35 **Exemplul 123:** Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[*(3S)*-3-[[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

40 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1' utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 13'.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%S	%Cl	
Calculat	64,11	5,62	8,50	3,89	4,30
Constatat	64,19	5,07	8,52	3,87	4,02

45 **Exemplul 124:** Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

50 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3-metoxianilină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	67,27	5,78	7,30	4,62
Constatat	67,54	5,35	7,32	4,62

Exemplul 125: Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(3,5-difluorfenil)-N(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

- 5 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3,5-difluoranilină.

Microanaliza elementară:

10	%C	%H	%N	%Cl	
	Calculat	65,20	5,21	7,24	4,58
	Constatat	65,85	4,93	7,04	4,76

Exemplul 126: Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N(3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

- 15 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3-metilanilină.

Microanaliza elementară:

25	%C	%H	%N	%Cl	
	Calculat	68,70	5,90	7,45	4,72
	Constatat	68,94	5,72	7,21	4,84

Exemplul 127: Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-3-(6-[[3S]-3-[[4-(2,2,2-trifluoretil)piperazin-1-il]metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

- 30 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1' utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 14'.

Microanaliza elementară:

35	%C	%H	%N	%Cl	
	Calculat	65,25	5,48	8,45	4,28
	Constatat	64,91	5,23	8,37	4,96

Exemplul 128: Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3S]-3-[[4-metil-3-oxopiperazin-1-il]metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

- 40 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1' utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 10'.

Microanaliza elementară:

45	%C	%H	%N	%Cl	
	Calculat	68,25	5,73	9,04	4,58
	Constatat	68,04	5,09	8,82	4,64

Exemplul 129: Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-cianofenil)-N(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

- 50 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu 4-[[4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil]amino]benzonitril.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	
Calculat	67,71	5,42	9,18
Constatat	68,17	5,15	8,71

5

Exemplul 130: Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N,N-difenil-5,6,7,8-tetrahydroindolizină-1-carboxamidă

10 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-fenilanilină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

15 Formula empirică: C₄₂H₄₀Cl₂N₄O₄
[M+H]⁺ calculat: 735,2427
[M+H]⁺ măsurat: 735,2524

20 **Exemplul 131:** Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(3-clorfenil)-N-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroindolizină-1-carboxamidă

25 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3-cloranilină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	65,33	5,35	7,26	4,59
Constatat	64,08	5,29	6,92	4,59

30

Exemplul 132: Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroindolizină-1-carboxamidă

35

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-pirimidin-2-amină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	
Calculat	64,95	5,45	11,36
Constatat	64,62	5,07	10,92

40

45 **Exemplul 133:** Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[3S]-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil]fenil)-N-(ciclobutilmetil)-N(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroindolizină-1-carboxamidă

50 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu 4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]-N-(ciclobutilmetil)anilină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	68,16	6,39	7,76	3,93
Constatat	68,69	5,93	7,45	3,81

55

Exemplul 134: Clorhidrat de 3-(5-clor-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(2-cianofenil)-N(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

- 5 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu 2-[[4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)amino]benzonitril.

Microanaliza elementară:

10	%C	%H	%N	
	Calculat	67,71	5,42	9,18
	Constatat	67,34	4,95	8,73

- 15 **Exemplul 135:** Clorhidrat de 3-(5-clor-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

- 20 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amină.

Microanaliza elementară:

25	%C	%H	%N	%Cl	
	Calculat	64,77	5,71	11,33	4,78
	Constatat	64,62	5,33	10,71	4,10

- 30 **Exemplul 136:** Clorhidrat de 3-(5-clor-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(ciclopropilmetil)-N(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

- 35 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu 4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]-N-(ciclopropilmetil)anilină.

Microanaliza elementară:

40	%C	%H	%N	%Cl	
	Calculat	67,13	6,20	7,83	4,95
	Constatat	67,58	5,79	7,36	4,16

- 45 **Exemplul 137:** Clorhidrat de 3-(5-clor-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

- 50 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-amină.

Microanaliza elementară:

55	%C	%H	%N	%Cl	
	Calculat	64,77	5,71	11,33	4,78
	Constatat	64,20	5,47	10,78	5,27

- Exemplul 138:** Clorhidrat de N-(but-2-in-1-il)-3-(5-clor-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu 4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi]-*N*-(but-2-in-1-il)anilină.

5 **Microanaliza elementară:**

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	64,95	5,45	11,36	4,79
Constatat	65,53	5,19	10,88	5,38

10 **Exemplul 139:** Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

15 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)piridin-2-amină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	
Calculat	66,66	5,59	9,48
Constatat	67,12	5,37	9,11

25 **Exemplul 140:** Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*(piridazin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

30 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)piridazin-3-amină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₂H₃₉ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculat: 703,2721

[M+H]⁺ măsurat: 703,2783

35 **Exemplul 141:** Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*(pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

40 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)pirimidin-5-amină.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	68,32	5,59	11,95	5,04
Constatat	68,05	5,52	11,83	5,50

50 **Exemplul 142:** Bis(clorhidrat) de 3-(5-clor-2-[[*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(*1H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*(piridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

55 Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-[[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)piridin-3-amină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₁H₄₀ClN₅O₄

[M+H]⁺ calculat: 702,2769

[M+H]⁺ măsurat: 702,2858

Exemplul 143: Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(3,5-difluor-4-metoxifenil)-N(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3,5-difluor-4-metoxianilină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₃H₄₁ClF₂N₄O₅

[M+H]⁺ calculat: 767,2734

[M+H]⁺ măsurat: 767,2804

Exemplul 144: Bis(clorhidrat) de 3-(5-clor-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-N(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)piridin-4-amină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₁H₄₀ClN₅O₄

[M+H]⁺ calculat: 702,2842

[M+H]⁺ măsurat: 702,2842

Exemplul 145: Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil)-N-(3-fluor-4-metoxifenil)-N(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-fluor-4-metoxianilină.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₃H₄₂ClFN₄O₅

[M+H]⁺ calculat: 749,2828

[M+H]⁺ măsurat: 749,2878

Exemplul 146: Clorhidrat de N-(4-hidroxifenil)-3-(6-[(3S)-3-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1' utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 11'.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	%Cl	
Calculat	68,93	6,05	7,48	4,73
Constatat	68,84	5,85	7,56	4,60

Exemplul 147: Clorhidrat de 3-(6-[(3S)-3-[(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1' utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 15'.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N	%S	%Cl	
5	Calculat	64,94	5,45	7,04	4,03	4,46
	Constatat	65,27	5,13	7,14	3,90	4,30

Exemplul 148: Trifluoracetat de *N*-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-3-(6-[[3-(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Etapa A: *N*-[5-(benziloxi)pirimidin-2-il]-3-(6-[[3-(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este ca în Etapele A, B și C ale procedurii din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1" folosit în Etapa C cu 5-(benziloxi)-*N*-fenilpirimidin-2-amină.

Etapa B: Trifluoracetat de *N*-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-3-(6-[[3-(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Compusul din Etapa A (150 mg; 0,2 mmol) se dizolvă în 8 ml de metanol, și se adaugă 30 mg de Pd/C (10% în greutate paladiu). Amestecul de reacție se agită sub atmosferă de hidrogen (1,2 bari) timp de 15 ore și apoi este filtrat printr-un filtru Whatman, concentrat în vid și purificat prin cromatografie în fază inversă (gradient: acetonitril/apă în prezența acidului trifluoracetic). Produsul dorit este obținut sub formă de sare de trifluoracetat.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₁H₄₀N₆O₆

[M+H]⁺ calculat: 713,3082

[M+H]⁺ măsurat: 713,3080

Exemplul 149: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[[3-(3S)-3-[(3-metoxipirolidin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1' utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 16'.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N	%Cl	
40	Calculat	69,42	5,96	7,36	4,66
	Constatat	70,19	5,48	7,22	4,53

Exemplul 150: Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[3-(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(3-ciano-4-metoxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu 5-[(4-{[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)amino]-2-metoxibenzonitril.

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₄H₄₂ClN₅O₅

[M+H]⁺ calculat: 756,2874

[M+H]⁺ măsurat: 756,2917

Exemplul 151: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(5-metoxi-2-[[3-(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 6, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amină.

5

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₁H₄₄N₆O₅

[M+H]⁺ calculat: 701,3446

[M+H]⁺ măsurat: 701,3446

10

Exemplul 152: Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-[3-(trifluormetil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

15

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 3, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu *N*-(4-{[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-(trifluormetil)anilină.

20

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₃H₄₀ClF₃N₄O₄

[M+H]⁺ calculat: 769,2690

[M+H]⁺ măsurat: 769,2718

25

Exemplul 153: Clorhidrat de 3-(6-[(3*S*)-3-[(3,3-difluorpirolidin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

30

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1' utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 17'.

Microanaliza elementară:

%C	%H	%N	
Calculat	67,31	5,39	7,30
Constatat	68,07	5,60	7,23

35

Exemplul 154: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(7-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

40

Procedura este similară celei 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 *N*-(4-{[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amină.

45

Exemplul 155: Clorhidrat de *N*-(4-hidroxifenil)-3-(7-[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-*N*-(pirimidin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

50

Procedura este similară celei 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 *N*-(4-{[*terf*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)pirimidin-5-amină.

55

Exemplul 156: *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-[(3*S*)-3-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1' utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 18'.

Microanaliza elementară:

	%C	%H	%N	
5	Calculat	72,66	5,96	7,88
	Constatat	72,32	5,51	7,96

Masă de înaltă rezoluție (ESI+):

Formula empirică: C₄₃H₄₂N₄O₆
 [M+H]⁺ calculat: 711,3177
 [M+H]⁺ măsurat: 711,3178

Exemplul 157: Clorhidrat de 3-(6-[[3-(3-fluorazetidin-1-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(4-hidroxifenil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind compusul din Prepararea 1' utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 19'.

Exemplul 158: Clorhidrat de 3-(5-fluor-2-[[3-(3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei 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 N-(4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amină.

Exemplul 159: Clorhidrat de 3-(5-fluor-2-[[3-(3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)indolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 32, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amină.

Exemplul 160: Clorhidrat de 3-(5-clor-2-[[3-(3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil)fenil]-N-(4-hidroxifenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)indolizină-1-carboxamidă

Procedura este similară celei din Exemplul 1, înlocuind, pe de o parte, compusul din Prepararea 1 utilizat în Etapa A cu compusul din Prepararea 14, și, pe de altă parte, compusul din Prepararea 1" utilizat în Etapa C cu N-(4-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amină.

STUDIU FARMACOLOGIC**EXEMPLUL A: Inhibarea Bcl-2 prin tehnica de polarizare fluorescentă**

Testele de polarizare fluorescentă au fost efectuate pe microplăci (384 godeuri). Proteina Bcl-2, într-o concentrație finală de 2,50×10⁻⁸ M, se amestecă cu o peptidă fluorescentă (Fluorescein-REIGAQLRRMADDLNAQY), într-o concentrație finală de 1,00×10⁻⁸ M într-o soluție tampon (Hepes 10 mM, NaCl 150 mM, Tween20 0,05%, pH 7,4), în prezența sau absența concentrațiilor crescânde de compuși de testat. După incubare timp de 2 ore, polarizarea fluorescentă este măsurată.

Rezultatele sunt exprimate în IC₅₀ (concentrația compusului care inhibă polarizarea fluorescentă cu 50%) și sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos.

Rezultatele arată că compușii din invenție inhibă interacțiunea dintre proteina Bcl-2 și peptida fluorescentă descrisă mai sus.

EXEMPLUL B: Citotoxicitatea *in vitro*

Studiile de citotoxicitate au fost efectuate pe linia tumorală de leucemie RS4;11.

Celulele sunt distribuite pe microplăci și expuse compușilor de testat timp de 48 ore.

- 5 Viabilitatea celulară este apoi cuantificată printr-o analiză colorimetrică, the Microculture Tetrazolium Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Rezultatele sunt exprimate în IC_{50} (concentrația de compus care inhibă viabilitatea celulară cu 50%) și sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos.

- 10 Rezultatele arată că compușii din invenție sunt citotoxici.

Tabelul 1: IC_{50} a inhibării Bcl-2 (testul de polarizare fluorescentă) și a citotoxicității pentru celulele RS4;11

	IC_{50} (nM) Bcl-2 FP	IC_{50} (nM) MTT RS4;11		IC_{50} (nM) Bcl-2 FP	IC_{50} (nM) MTT RS4;11
Exemplul 1	18	60,1	Exemplul 32	34	71,3
Exemplul 2	20	49,8	Exemplul 33	23	12,2
Exemplul 3	20	44,7	Exemplul 34	27	65,8
Exemplul 4	19	27,1	Exemplul 35	15	11,7
Exemplul 5	51	98	Exemplul 36	43	135
Exemplul 6	15	30	Exemplul 37	19	11,6
Exemplul 8	15	25,6	Exemplul 38	21	61,8
Exemplul 9	13	16,1	Exemplul 39	16	14,1
Exemplul 10	18	11	Exemplul 40	15	32,2
Exemplul 13	12	8,63	Exemplul 41	26	44
Exemplul 14	16	10,7	Exemplul 42	13	53,6
Exemplul 15	17	20,4	Exemplul 43	110	142
Exemplul 16	18	23,4	Exemplul 44	14	45
Exemplul 17	81	120	Exemplul 45	47	76,8
Exemplul 18	32	24,9	Exemplul 46	21	56,8
Exemplul 19	27	42,3	Exemplul 47	58	194
Exemplul 20	35	105	Exemplul 48	130	229
Exemplul 21	22	34,6	Exemplul 49	45	169
Exemplul 22	27	19,1	Exemplul 50	13	4,01
Exemplul 23	14	23	Exemplul 51	32	26
Exemplul 24	17	29,8	Exemplul 52	16	19,8
Exemplul 25	29	143	Exemplul 53	180	138
Exemplul 26	17	40	Exemplul 54	180	106
Exemplul 27	17	35,4	Exemplul 55	34	19,4

MD 4490 B1 2017.06.30

63

Exemplul 28	25	76,1	Exemplul 56	20	25,9
Exemplul 29	35	85,5	Exemplul 57	12	8,62
Exemplul 30	13	8,59	Exemplul 58	22	40,1
Exemplul 31	33	340	Exemplul 59	13	8,13
	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11		IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11
Exemplul 60	19	11,7	Exemplul 98	12	73,5
Exemplul 61	22	14,5	Exemplul 99	25	213
Exemplul 62	22	19,3	Exemplul 100	22	856
Exemplul 63	21	18,8	Exemplul 101	5	22,1
Exemplul 64	31	23,3	Exemplul 103	6	16,8
Exemplul 65	14	9,19	Exemplul 104	7	21,6
Exemplul 66	16	21,7	Exemplul 105	10	28,9
Exemplul 67	24	17,7	Exemplul 107	7	8,29
Exemplul 69	26	16,7	Exemplul 108	9	36,4
Exemplul 70	19	14	Exemplul 109	30	483
Exemplul 71	21	24,4	Exemplul 110	29	129
Exemplul 72	220	270	Exemplul 111	15	81,5
Exemplul 74	24	241	Exemplul 112	9	139
Exemplul 76	17	49	Exemplul 113	16	190
Exemplul 77	23	70,4	Exemplul 114	9	43,1
Exemplul 78	31	101	Exemplul 115	8	58,1
Exemplul 79	31	67,5	Exemplul 116	10	43,6
Exemplul 80	18	18,8	Exemplul 117	15	194
Exemplul 81	28	39,3	Exemplul 118	15	71
Exemplul 82	33	21,9	Exemplul 119	9	31,6
Exemplul 83	18	41,2	Exemplul 121	34	445
Exemplul 84	18	20,6	Exemplul 122	16	43,5
Exemplul 85	41	246	Exemplul 123	22	92,1
Exemplul 86	22	29,5	Exemplul 124	28	101
Exemplul 87	27	121	Exemplul 125	38	81,8
Exemplul 91	8	65,5	Exemplul 126	26	115
Exemplul 92	5	40,2	Exemplul 127	26	129

Exemplul 94	3	8,16	Exemplul 128	10	63,4
Exemplul 95	6	13,5	Exemplul 129	9	46,7
Exemplul 96	11	58,8	Exemplul 131	30	88,4
Exemplul 97	20	45,4	Exemplul 134	37	305
	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11		IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11
Exemplul 135	6	37,4	Exemplul 144	nedeterminată	59,9
Exemplul 141	nedeterminată	72,5	Exemplul 145	nedeterminată	28,9
Exemplul 142	nedeterminată	66,1	Exemplul 146	nedeterminată	153
Exemplul 143	nedeterminată	43,8	Exemplul 147	nedeterminată	74,2

EXEMPLUL C: Inducerea activității caspazelor *in vivo*

5 Capacitatea compușilor din invenție de a activa caspaza 3 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, animalele sunt tratate oral cu diverși compuși. Șaisprezece ore după tratament, masele tumorale sunt recuperate și se lizează, iar activitatea caspazei 3 este măsurată în lizatele tumorale.

10 Această măsurare enzimatică este realizată prin analiza aspectului exterior al unui produs de clivaj fluorogenic (activitatea DEVDase, Promega). Ea este exprimată sub forma unui factor de activare ce corespunde raportului dintre cele două activități ale caspazelor: activitatea șoarecilor tratați împărțită la activitatea șoarecilor de control.

15 Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 2 și arată că compușii din invenție sunt capabili să inducă apoptoza în celulele tumorale RS4;11 *in vivo*.

Tabelul 2: Factorii de activare a caspazelor (activitatea DEVDase în tumorile șoarecilor tratați față de șoarecii de control) *in vivo*, după tratamentul pe cale orală (dozele exacte sunt indicate între paranteze)

20

Compușul testat	Factorul de activare (față de control)
Exemplul 1	29,3 (100 mg/kg)
Exemplul 2	27,8 (100 mg/kg)
Exemplul 3	5,7 (50 mg/kg)
Exemplul 4	29,2 (50 mg/kg)
Exemplul 8	9,8 (50 mg/kg)
Exemplul 9	20,6 (50 mg/kg)
Exemplul 10	13,8 (50 mg/kg)
Exemplul 22	11,3 (50 mg/kg)
Exemplul 23	22,7 (50 mg/kg)
Exemplul 58	23,3 (50 mg/kg)
Exemplul 59	23 (50 mg/kg)

Exemplul 66	24,7 (50 mg/kg)
Exemplul 67	18,9 (50 mg/kg)

EXEMPLUL D: Cuantificarea formei clivate a caspazei 3 *in vivo*

5 Capacitatea compușilor din invenție de a activa caspaza 3 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, animalele sunt tratate oral cu diverși compuși. După tratament, masele tumorale sunt recuperate și se lizează, iar forma clivată (activată) a caspazei 3 este cuantificată în lizatele tumorale.

10 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.

15 Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 3 și arată că compușii din invenție sunt capabili să inducă apoptoza în celulele tumorale RS4;11 *in vivo*.

Tabelul 3: Factorii de activare a caspazelor (testul MSD a caspazei clivate 3 în tumorile șoarecilor tratați față de șoarecii de control) *in vivo*, după tratamentul pe cale orală (dozele exacte sunt indicate între paranteze)

Compusul testat	Factorul de activare (față de control)
Exemplul 78	10,4 (25 mg/kg)
Exemplul 87	18,3 (50 mg/kg)
Exemplul 122	17,4 (25 mg/kg)
Exemplul 135	60 (50 mg/kg)

EXEMPLUL E: Activitatea anti-tumorală *in vivo*.

25 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, 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.

35 Compușii din invenție posedă activități antitumorale, pe cale orală, în modelul de leucemie RS4;11 (leucemie limfoblastică acută) cu $\delta T/C$ (parametru de cuantificare a activității unui produs, care este definit ca raportul dintre volumul tumorii în grupul tratat și volumul tumorii în grupul de control netratat) variind între -15 și -56% raportat la regresia tumorii. În consecință, rezultatele obținute arată că compușii din invenție sunt capabili să inducă regresia semnificativă a tumorii în timpul perioadei de tratament.

EXEMPLUL F: Compoziție farmaceutică: Comprimate

1000 de comprimate conținând o doză de 5 mg de un compus selectat din Exemplele 1 – 160	5g
Amidon de grau	20 g
Amidon de porumb	20 g
45 Lactoză	30 g
Stearat de magneziu	2 g Silice

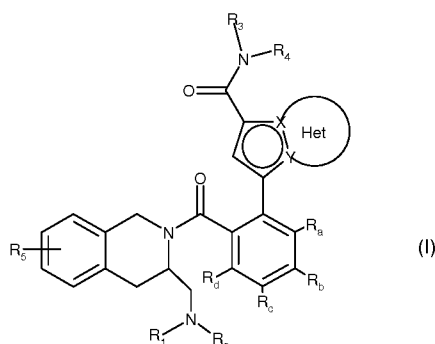
Notă: descrierea se publică în redacția solicitantului

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. S. Cory et al. Nature Review cancer, 2002, **2**, 647-656
2. D. Hanahan et al. Cell, 2000, **100**, 57-70

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula (I):



unde:

- ♦ X și Y reprezintă un atom de carbon sau un atom de azot, înțelegându-se că ei nu pot să reprezinte simultan doi atomi de carbon sau doi atomi de azot,
- ♦ componenta Het a grupării



reprezintă un ciclu aromatic sau nearomatic, substituit opțional, compus din 5, 6 sau 7 membri ai ciclului, 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 (C_1-C_6) liniară sau ramificată sau o grupare $-C(O)-O-Alk$, unde Alk este o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată,

- ♦ 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, compus din 4...7 membri ai ciclului, care pot conține, pe lângă atomul de azot, un alt heteroatom selectat dintre oxigen, sulf, SO_2 și NR, unde R reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, o grupare alchilsulfonil (C_1-C_6), o grupare polihaloalchil(C_1-C_6) liniară sau ramificată sau o grupare $-C(O)-O-Alk$, unde Alk este o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată,

- ♦ R_3 reprezintă o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, o grupare alchenil (C_2-C_6), o grupare alchinil (C_2-C_6), o grupare cicloalchil, o grupare cicloalchil (C_4-C_{10})-alchil(C_1-C_6), în care gruparea alchil poate fi liniară sau ramificată, o grupare aril sau o grupare heteroaril,

- ♦ R_4 reprezintă o grupare aril, heteroaril, cicloalchil sau alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată,

- ♦ R_5 reprezintă un atom de hidrogen sau un atom de halogen,

- ♦ R_a , R_b , R_c și R_d , independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, o grupare alcoxi (C_1-C_6) liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare polihaloalchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, sau o grupare trifluorometoxi, sau substituenții unici 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 ciclu compus din 5...7 membri ai ciclului, care pot conține 1...3 heteroatomi selectați 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 (C_1-C_6) liniară sau ramificată sau o grupare $-C(O)-O-Alk$, unde Alk este o grupare alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, înțelegându-se, de asemenea, că unul sau mai mulți atomi de carbon ai ciclului definiți mai sus poate(pot) fi deuterat(ți), înțelegându-se că:

- "aril" înseamnă o grupare fenil, naftil, bifenil sau indenil,
 - "heteroaril" înseamnă orice grupă mono- sau biciclică compusă din 5...10 membri ai ciclului, având cel puțin o componentă aromatică și conținând 1...3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot,
 - "cicloalchil" înseamnă orice grupă mono- sau biciclică nearomatică, carbociclică care conține 4...10 membri ai ciclului,
- fiind posibil ca grupările alchil, aril, heteroaril, cicloalchil și heterocicloalchil astfel definite 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, (C_1-C_6)alchil-S-, hidroxi, oxo (sau *N*-oxid, după caz), nitro, ciano, $-COOR'$, $NR'R''$, polihaloalchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, trifluormetoxi, (C_1-C_6)alchilsulfonil sau halogen, 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, fiind posibil ca componenta Het a grupării



definită mai sus, să fie substituită cu o grupare selectată dintre alchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată, hidroxi, $NR'R''$ și halogen, înțelegându-se că R_1' și R_1'' sunt astfel precum 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 cu formula (I) conform, revendicării 1, unde gruparea



reprezintă una dintre următoarele grupări: 5,6,7,8-tetrahidroindolizină substituită opțional cu un hidroxi, indolizină, 1,2,3,4-tetrahidropirol[1,2-*a*]pirazină, 3,4-dihidropirol[1,2-*a*]pirazină-2(1*H*)-carboxilat de *terț*-butil, 3,4-dihidro-1*H*-pirol[2,1-*c*][1,4]oxazină, 2,3-dihidro-1*H*-pirolizină substituită opțional cu un hidroxi, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirol[1,2-*a*]azepină sau pirol[1,2-*a*]pirazină.

3. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, unde R_1 și R_2 reprezintă fiecare o grupare alchil, substituită opțional cu un metoxi, sau R_1 și R_2 formează cu atomul de azot care îi poartă un heterocicloalchil selectat dintre următoarele grupări: morfolină substituită opțional cu unul sau mai mulți alchil(i) (C_1-C_6) liniar(i) sau ramificat(ți), oxidomorfolină, tiomorfolină, 1,1-dioxid, 1,4-oxazepan, 3-metoxipirolidină, 3,3-difluorpirolidină, 3-metoxiazetidină, 3-fluorazetidină, oxopiperazină sau piperazină, ultimele două grupări fiind substituite cu o grupare alchil (C_1-C_6) liniară și ramificată, o grupare polihaloalchil (C_1-C_6) liniară sau ramificată sau o grupare metilsulfonil.

4. Compus cu formula (I), conform revendicării 1, unde R_a și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen, (R_b, R_c) formează, împreună cu atomii de carbon care îi poartă, o grupare 1,3-dioxolan, în care unul dintre atomii de carbon este deuterat opțional, o grupare 1,4-dioxan, o grupare 1,4-dioxepan, sau R_a, R_c și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și R_b reprezintă un halogen, un metil, un metoxi, un etoxi, un trifluormetil sau un trifluormetoxi.

5. Compus cu formula (I), conform revendicării 1, unde R_4 reprezintă o grupare 4-hidroxifenil, o grupare 3-fluor-4-hidroxifenil sau o grupare 5-hidroxipirimidină.

6. Compus cu formula (I), conform revendicării 1, unde R_3 reprezintă o grupare selectată din fenil, indol, indolină, 1,2,3,4-tetrahidrochinolină, 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazină, indan, 1*H*-indazol, 1*H*-pirol[2,3-*b*]piridină, pirimidină, ciclobutilmetil, ciclopropilmetil, 1*H*-pirazol,

piridină, piridazină, grupările respective având opțional unul sau mai mulți substituenți selectați dintre halogen, alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, ciano și alcoxi (C₁-C₆) liniar sau ramificat.

7. Compus cu formula (I), conform revendicării 1, selectat din următoarea grupă:

- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
- 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{2,2-dideuterio-6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{7-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizină carboxamidă,
- *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-1-indolizină carboxamidă,
- 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizină carboxamidă,
- 6-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(3-fluor-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]oxazină-8-carboxamidă,
- 3-(5-clor-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă,
- *N*-(3-fluor-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
- *N*-[4-(hidroxi)fenil]-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
- 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizină carboxamidă,
- 3-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1-indolizină carboxamidă,
- 6-{5-clor-2-[(3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil]carbonil}fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-3,4-dihidro-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]oxazină-8-carboxamidă,
- *N*-(3-fluorfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă,

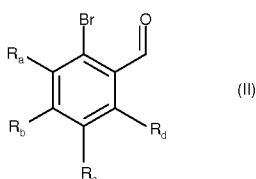
enantiomerii și diastereoizomerii lor, și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

8. Compus cu formula (I), conform revendicării 1, selectat din următoarea grupă:

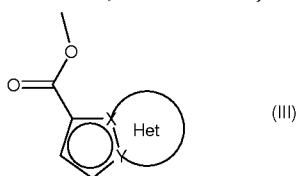
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
- 3-{5-clor-2-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{2,2-dideuterio-6-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-(6-[[((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil)-1,3-benzodioxol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{7-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil)carbonil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-1-indolizină carboxamidă,
- *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1-indolizină carboxamidă,
- *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il]-*N*-fenil-1-indolizină carboxamidă,
- 3-{5-clor-2-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizină carboxamidă,
- 6-{5-clor-2-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-izochinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(3-fluor-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]oxazină-8-carboxamidă,
- 3-(5-clor-2-[[((3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă,

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

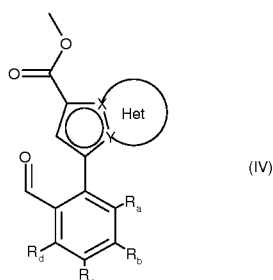
9. Procedeu de obținere a unui compus cu formula (I), conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** în calitate de material inițial se folosește compusul cu formula (II):



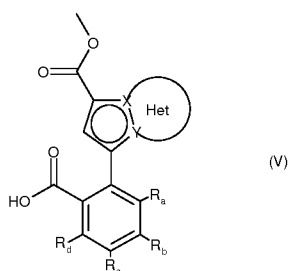
unde R_a , R_b , R_c și R_d sunt așa cum au fost definiți pentru formula (I), compusul cu formula (II) fiind supus unei reacții Heck, într-un mediu apos sau organic, în prezența unui catalizator de paladiu, unei baze, unei fosfine și compusului cu formula (III):



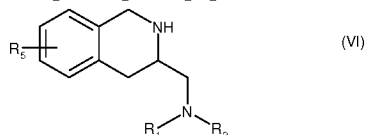
unde grupările X, Y și Het sunt așa cum au fost definite pentru formula (I), pentru a obține compusul cu formula (IV):



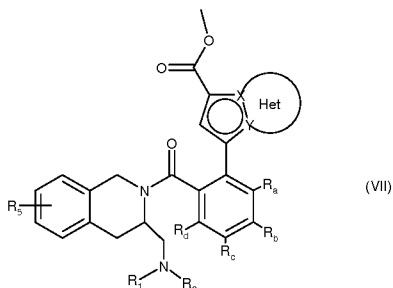
unde R_a , R_b , R_c , R_d , X , Y și Het sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I), funcția aldehidă a compusului cu formula (IV) fiind oxidată în acid carboxilic pentru a forma compusul cu formula (V):



unde R_a , R_b , R_c , R_d , X , Y și Het sunt așa cum au fost definiți pentru formula (I), compusul respectiv cu formula (V) fiind apoi supus cuplării peptidice cu un compus cu formula (VI):



unde R_1 , R_2 și R_5 sunt așa cum au fost definiți pentru formula (I), pentru a obține compusul cu formula (VII):



unde R_a , R_b , R_c , R_d , R_1 , R_2 , R_5 , X , Y și Het sunt așa cum au fost definiți pentru formula (I), funcția ester 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 , în care R_3 și R_4 au aceleași semnificații ca și pentru formula (I), pentru a obține compusul cu formula (I); și care acest compus cu formula (I) poate fi purificat conform unei tehnici de separare obișnuite și transformat, opțional, 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, unele grupări (hidroxi, amino ...) de reactivi inițiali sau intermediari de sinteză pot fi protejate și apoi deprotejate, conform cerințelor de sinteză.

10. Procedeu conform revendicării 9 de obținere a unui compus cu formula (I), unde una dintre

grupările R_3 sau R_4 este substituită cu o funcție hidroxi, **caracterizat prin aceea că** amina NHR_3R_4 este supusă în prealabil unei reacții de protecție a funcției hidroxi înainte de cuplarea cu acidul carboxilic format din compusul cu formula (VII), sau cu un derivat acid corespunzător al acestuia, compusul rezultat protejat cu formula (I) este supus ulterior unei reacții de deprotejare și apoi este transformat opțional într-una din sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

11. Compoziție farmaceutică care conține un compus cu formula (I), conform uneia dintre revendicările 1 – 8, 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.
12. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 11, pentru utilizarea în calitate de agenți proapoptotici.
13. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 11, pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer și bolilor autoimune și ale sistemului imunitar.
14. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 11, pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer la vezica urinară, cerebral, mamar, uterin, leucemiilor limfoide cronice, cancerului de colon, la esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor foliculare, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.
15. Utilizarea unei compoziții farmaceutice, conform revendicării 11, în fabricarea medicamentelor pentru utilizarea în calitate de agenți proapoptotici.
16. Utilizarea unei compoziții farmaceutice, conform revendicării 11, în fabricarea medicamentelor pentru tratamentul formelor de cancer, bolilor sistemului imunitar și bolilor autoimune.
17. Utilizarea unei compoziții farmaceutice, conform revendicării 11, în fabricarea medicamentelor pentru tratamentul formelor de cancer la vezica urinară, cerebral, mamar și uterin, leucemiilor limfoide cronice, cancerului de colon, la esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor foliculare, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.
18. Compus cu formula (I), conform oricăreia dintre revendicările 1 - 8, 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, mamar și uterin, leucemiilor limfoide cronice, cancerului de colon, la esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor foliculare, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.
19. Utilizarea unui compus cu formula (I), conform oricăreia dintre revendicările 1 - 8, sau a unei sări de adiție a acestuia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic, în fabricarea medicamentelor pentru tratamentul formelor de cancer la vezica urinară, cerebral, mamar și uterin, leucemiilor limfoide cronice, cancerului de colon, la esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor foliculare, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.
20. Asocierea unui compus cu formula (I), conform oricăreia dintre revendicările 1 – 8, cu un agent anticanceros selectat dintre agenții genotoxici, toxinele mitotice, anti-metaboliți, inhibitorii de proteazom, inhibitorii de kinază și anticorpi.
21. Compoziție farmaceutică care conține o asociere, conform revendicării 20, în combinație cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.
22. Asociere, conform revendicării 20, pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer. Utilizarea unei asocieri conform, revendicării 20, în fabricarea medicamentelor pentru tratamentul formelor de cancer.
23. Compus cu formula (I), conform oricăreia dintre revendicările 1 – 8, pentru utilizarea în asociere cu radioterapia în tratamentul formelor de cancer.

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

JOVMIR Tudor

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE SUPLIMENTAR LA CEL INTERNAȚIONAL

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2014 0084 (32) Data de prioritate recunoscută: 2012.01.24
 (22) Data depozit: 2013.01.23 Raport de documentare internațională: **da**
 (71) Solicitant: **LES LABORATOIRES SERVIER, FR; VERNALIS (R&D) LTD, GB**
 (54) **Titlul: Noi compuși de indolizină, procedeu de obținere a lor și compoziții farmaceutice care îi conțin**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** **C07D 471/00** (2006.01) **A61K 31/436** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/407** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
A61K 31/4353 (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):
 Full-text (Descriere)=indolizin ; solicitant= Servier;

"Worldwide" (Espacenet): CCD-WO2013110890

full-text/smart search/Wordwide EN :

claims=(indolizine AND immune) AND pd<20120124 ;
 claims=(indolizine AND cancer) AND pd<20120124 ;

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

Google Scholar
 Pubmed
 European PMC

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	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

*** 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 evidența 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 2017.04.18	
Examinator JOVMIR Tudor	