

FASCICULE DE BREVET D'INVENTION

21 Numéro de dépôt : 1201400331

22 Date de dépôt : 23/07/2014

30 Priorité (s) :
FR n° 13/57259 du 23/07/2013

24 Délivré le : 31/03/2015

45 Publié le : 25.01.2016

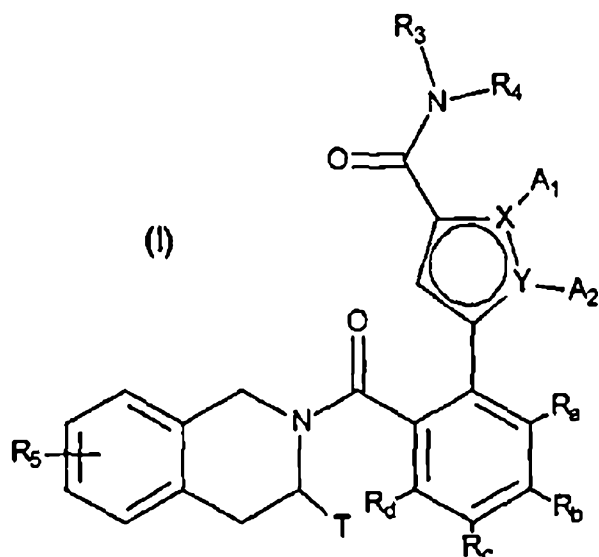
73 Titulaire (s) :

LES LABORATOIRES SERVIER,
35, rue de Verdun,
92284 SURESNES CEDEX (FR)VERNALIS (R&D) Ltd,
100 Berkshire Place, Wharfedale Road,
WINNERSH, Berkshire RG41 5RD (GB)

72 Inventeur (s) :

Arnaud LE TIRAN (FR)
Thierry LE DIGUARHER (FR)
Jérôme-Benoît STARCK (FR)
Jean-Michel HENLIN (FR)
GUILLOUZIC Anne-Françoise (FR)
Guillaume DE NANTEUIL (FR)
Olivier GENESTE (FR)
James Edward Paul DAVIDSON (GB)
James Brooke MURRAY (GB)
I-Jen CHEN (GB)74 Mandataire : Cabinet EKANI-CONSEILS,
B.P. 5852, YAOUNDE (CM).

54 Titre : Nouveaux dérivés phosphates, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

57 Abrégé :
Composés de formule (I):

dans laquelle X, Y, A₁, A₂, R_a, R_b, R_c, R_d, R₃, R₄, T et R₅
sont tels que définis dans la description. Médicaments.

- 1 -

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

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

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

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

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

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

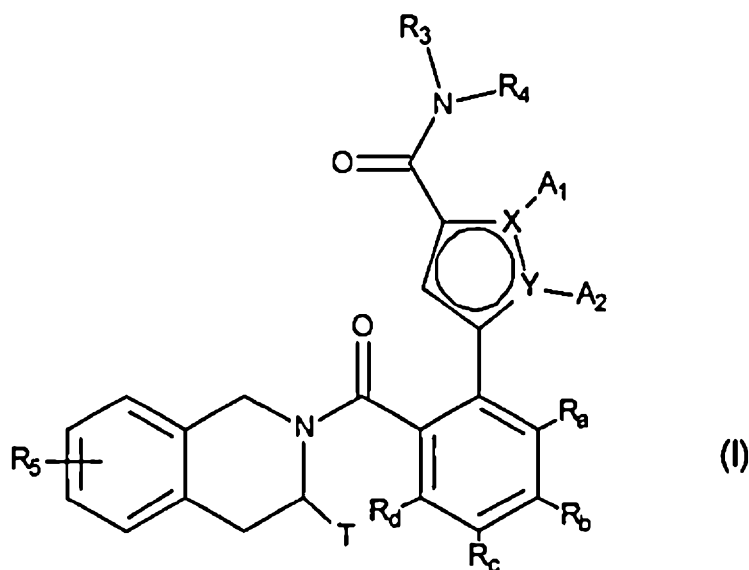
DUPLICATA

- 2 -

pronostique clinique des patients atteints de cancer. Il existe donc un besoin thérapeutique de composés inhibant l'activité anti-apoptotique des protéines de la famille Bcl-2.

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

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



dans laquelle :

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

DUPLICATA

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

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

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

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

♦ R_3 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkyl(C_3-C_{10})alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, étant entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone des groupements précédents, ou de leurs éventuels substituants, peut(vent) être deutéré(s),

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

♦ R_5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

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

♦ R_a , R_b , R_c et R_d représentent indépendamment les uns des autres R_7 , un atome d'halogène, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupe hydroxy, un groupement polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupe trifluorométhoxy, $-NR_7R_7'$, nitro, $R_7-CO-alkyl(C_0-C_6)-$, $R_7-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-$, $NR_7R_7'-CO-alkyl(C_0-C_6)-$, $NR_7R_7'-CO-alkyl(C_0-C_6)-O-$, $R_7-SO_2-NH-alkyl(C_0-C_6)-$, $R_7-NH-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-$, $R_7-O-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-$, un groupement hétérocycloalkyle, ou bien les substituants de l'un des couples (R_a, R_b) , (R_b, R_c) ou (R_c, R_d) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle

constitué de 5 à 7 chaînons, pouvant contenir de un à 2 hétéroatomes choisis parmi oxygène et soufre, étant aussi entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone du cycle précédemment défini peut(vent) être deutéré(s) ou substitués par un à 3 groupements choisis parmi halogène ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

- 5 ♦ R_7 et R_7' représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un aryle ou un hétéroaryle, ou bien R_7 et R_7' forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle constitué de 5 à 7 chaînons,
- 10 le composé de formule (I) étant tel qu'au moins un des atomes de carbone qui le constituent est substitué par l'un des groupes phosphates suivants : $-OPO(OM)(OM')$, $-OPO(OM)(O^+M_1)$, $-OPO(O^+M_1)(O^+M_2)$, $-OPO(O^-)(O^-)M_3^{2+}$, $-OPO(OM)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, ou $-OPO(O^+M_1)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, dans lesquels M et M' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupement
- 15 alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un cycloalkyle ou un hétérocycloalkyle, tous deux constitués de 5 à 6 chaînons, tandis que M_1^+ et M_2^+ représentent indépendamment l'un de l'autre un cation monovalent pharmaceutiquement acceptable, M_3^{2+} représente un cation divalent pharmaceutiquement acceptable et n est un nombre
- 20 entier compris entre 1 et 5,

étant entendu que :

- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphthyle, biphényle ou indényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement mono ou bi-cyclique constitué de 5 à 10 chaînons, possédant au moins une partie aromatique, et contenant de 1 à 4
- 25 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote (en incluant les azotes quaternaires),
- par "cycloalkyle", on entend tout groupement carbocyclique non aromatique, mono ou bi-cyclique, contenant 3 à 10 chaînons,
- par "hétérocycloalkyle", on entend tout groupement non aromatique mono ou bi-
- 30 cyclique, fusionné ou spiro, constitué de 3 à 10 chaînons, et contenant de 1 à 3

hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre, SO, SO₂ ou azote,

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

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

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

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

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

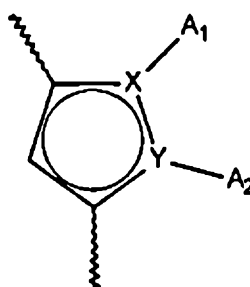
Parmi les composés préférés de l'invention, on trouve les composés de formule (I) pour lesquels R₄ représente un phényle substitué en position *para* par un groupement de formule

- 6 -

$-\text{OPO}(\text{OM})(\text{OM}')$, $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{O}^-\text{M}_1^+)$, $-\text{OPO}(\text{O}^-\text{M}_1^+)(\text{O}^-\text{M}_2^+)$, $-\text{OPO}(\text{O}^-)(\text{O}^-)\text{M}_3^{2+}$,
 $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_3)$, ou $-\text{OPO}(\text{O}^-\text{M}_1^+)(\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_3)$, dans lesquels M
 et M' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupement
 alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, un groupement alkényle ($\text{C}_2\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, un
 5 groupement alkynyle ($\text{C}_2\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, un cycloalkyle ou un hétérocycloalkyle,
 tous deux constitués de 5 à 6 chaînons, tandis que M_1^+ et M_2^+ représentent
 indépendamment l'un de l'autre un cation monovalent pharmaceutiquement acceptable,
 M_3^{2+} représente un cation divalent pharmaceutiquement acceptable et n est un nombre
 entier compris entre 1 et 5, étant entendu que le groupement phényle peut être
 10 optionnellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_4 représente un phényle ou un groupement
 pyrimidin-5-yle, tous deux substitués en position *para* par un groupement de formule
 $-\text{OPO}(\text{O}^-\text{M}_1^+)(\text{O}^-\text{M}_2^+)$, et plus particulièrement encore par un groupement de formule
 $-\text{OPO}(\text{O}^-\text{Na}^+)(\text{O}^-\text{Na}^+)$, sont préférés.

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



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

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

Dans les composés préférés de l'invention, R_a et R_d représentent chacun un atome
 d'hydrogène et (R_b, R_c) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un
 groupe 1,3-dioxolane, un groupe 1,4-dioxane, ou bien R_a , R_c et R_d représentent chacun un

DUPLICATA

atome d'hydrogène et R_b représente un hydrogène ou un halogène.

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, R_a et R_d représentent chacun un atome d'hydrogène, R_b représente un atome d'halogène et R_c un groupement méthoxy.

- 5 Alternativement, R_a, R_b et R_d représentent avantageusement chacun un atome d'hydrogène et R_c représente un groupement NR₇R₇'-CO-alkyl(C₀-C₆)-O-, et plus préférentiellement encore R_c représente un groupement 2-oxo-2-(pipéridin-1-yl)éthoxy.

Par ailleurs, R₃ représente avantageusement un groupement choisi parmi phényle, 1*H*-indole, 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine, pyridine, 1*H*-pyrazole, 1*H*-pyrrole, et 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine, ces groupements comportant éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (et plus préférentiellement méthyle), cyano, ou trideutériométhyle.

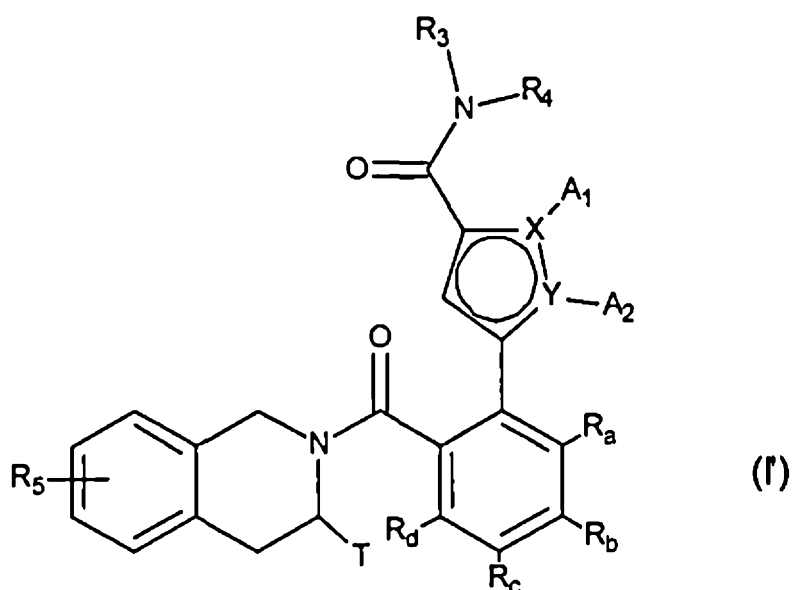
Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer :

- 15 - 4-[[[3-(6-[[[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl](phényl)amino]phényl phosphate de disodium,
- 4-[[[5-(5-chloro-2-[[[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl](pyridin-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium,
- 20 - 4-([5-(5-chloro-2-[[[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl){1-(trideutériométhyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]amino]phényl phosphate de disodium,
- 4-[[[5-(5-chloro-2-[[[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl](5-cyano-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)amino]phényl phosphate de disodium,
- 25 - 4-[[[5-(5-chloro-2-[[[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl](5-cyano-1-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)amino]phényl phosphate de disodium,

- 4-[[5-(5-chloro-2-[[[(3*S*)-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl](1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium,
 - 5 - 4-[[5-cyano-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]{[5-(5-fluoro-2-[[[(3*S*)-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl]amino]phényl phosphate de disodium,
 - 4-[[5-(5-fluoro-2-[[[(3*S*)-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl](1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium,
- 10 leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

L'étude pharmacocinétique des composés phosphates de formule (I) a montré qu'ils se convertissaient *in vivo* en composés de formule (I') caractérisés en ce que la fonction phosphate a été métabolisée en une fonction hydroxy. Les composés de formule (I) se comportent donc comme des prodrogues des composés de formule (I') de formule

15 suivante :



dans laquelle :

- ♦ X et Y représentent un atome de carbone ou un atome d'azote, étant entendu qu'ils ne peuvent représenter simultanément deux atomes de carbone ou deux atomes d'azote,
- 5 ♦ A₁ et A₂ forment ensemble avec les atomes qui les portent un hétérocycle Het éventuellement substitué, aromatique ou non, constitué de 5, 6 ou 7 chaînons, et pouvant contenir, en plus de l'azote représenté par X ou par Y, un à 3 hétéroatomes choisis indépendamment parmi oxygène, soufre et azote, étant entendu que l'azote en question peut être substitué par un groupement représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement
10 -C(O)-O-Alk dans lequel Alk est un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou bien, A₁ et A₂ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un cycloalkyle,
- ♦ T représente un atome d'hydrogène, un alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié
15 éventuellement substitué par un à trois atomes d'halogène, un groupement alkyl(C₁-C₄)-NR₁R₂, ou un groupement alkyl(C₁-C₄)-OR₆,
- ♦ R₁ et R₂ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle,
- 20 ♦ R₃ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkyl(C₃-C₁₀)alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, étant entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone des groupements précédents, ou de leurs éventuels substituants, peut(vent) être deutéré(s),
- 25 ♦ R₄ représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, étant entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone des groupements précédents, ou de leurs éventuels substituants, peut(vent) être deutéré(s),
- ♦ R₅ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement alkyle (C₁-C₆)
30 linéaire ou ramifié, ou un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ♦ R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- ♦ R_a , R_b , R_c et R_d représentent indépendamment les uns des autres R_7 , un atome d'halogène, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupe hydroxy, un groupement polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupe trifluorométhoxy, $-NR_7R_7'$, nitro, $R_7-CO-alkyl(C_0-C_6)-$, $R_7-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-$, $NR_7R_7'-CO-alkyl(C_0-C_6)-$, $NR_7R_7'-CO-alkyl(C_0-C_6)-O-$, $R_7-SO_2-NH-alkyl(C_0-C_6)-$, $R_7-NH-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-$, $R_7-O-CO-NH-alkyl(C_0-C_6)-$, un groupement hétérocycloalkyle, ou bien les substituants de l'un des couples (R_a, R_b) , (R_b, R_c) ou (R_c, R_d) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle constitué de 5 à 7 chaînons, pouvant contenir de un à 2 hétéroatomes choisis parmi oxygène et soufre, étant aussi entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone du cycle précédemment défini peut(vent) être deutéré(s) ou substitués par un à 3 groupements choisis parmi halogène ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- ♦ R_7 et R_7' représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un aryle ou un hétéroaryle, ou bien R_7 et R_7' forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle constitué de 5 à 7 chaînons,

étant entendu que :

- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphthyle, biphényle ou indényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement mono ou bi-cyclique constitué de 5 à 10 chaînons, possédant au moins une partie aromatique, et contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote (en incluant les azotes quaternaires),
- par "cycloalkyle", on entend tout groupement carbocyclique non aromatique, mono ou bi-cyclique, contenant 3 à 10 chaînons,
- par "hétérocycloalkyle", on entend tout groupement non aromatique mono ou bi-cyclique, fusionné ou spiro, constitué de 3 à 10 chaînons, et contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre, SO, SO₂ ou azote,

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

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

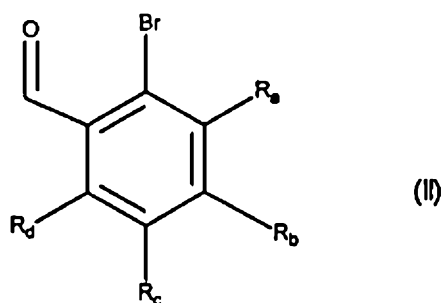
le groupement Het défini dans la formule (I') pouvant être substitué par un à trois groupements choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, $NR_1'R_1''$, ou halogène, étant entendu que R_1' et R_1'' ont les mêmes définitions que les groupes R' et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

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

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

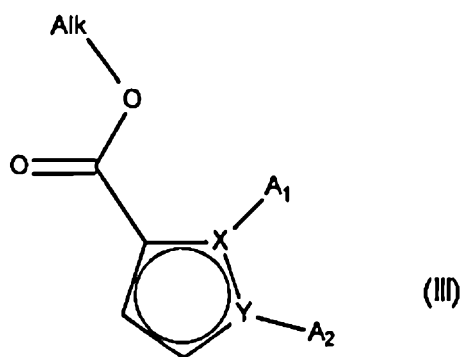
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :

- 12 -



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

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

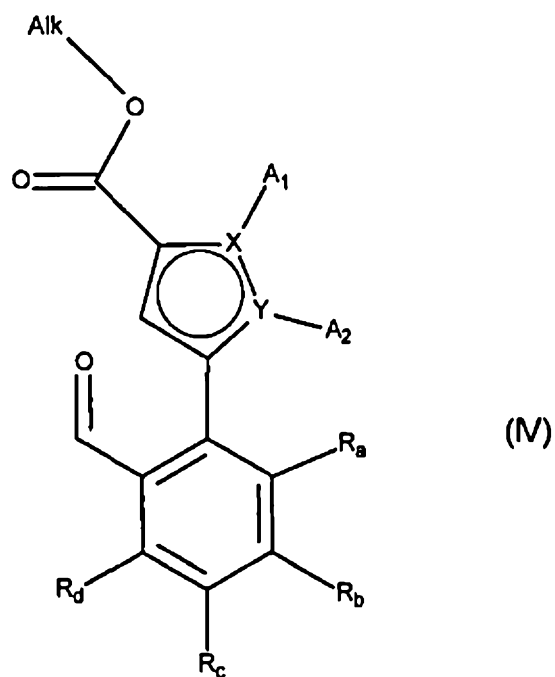


5

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

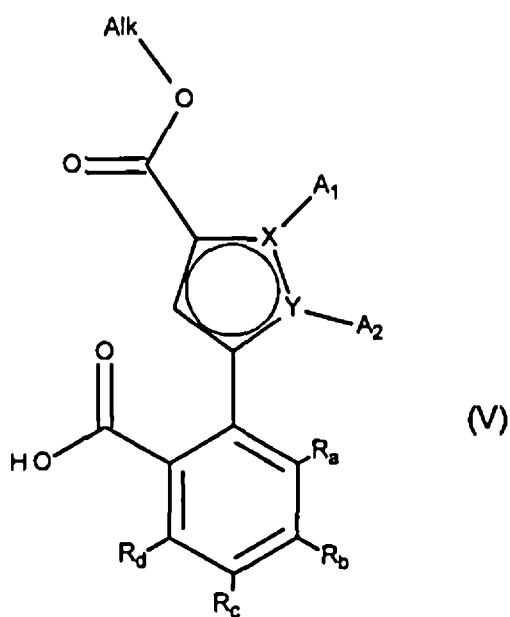
pour obtenir le composé de formule (IV) :

- 13 -



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

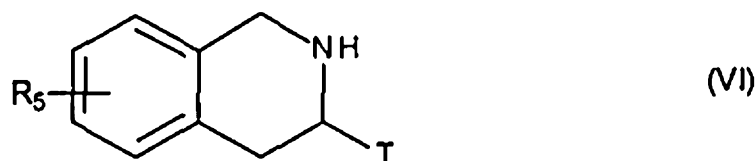
composé de formule (IV) dont la fonction aldéhyde est oxydée en acide carboxylique pour
5 former le composé de formule (V) :



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

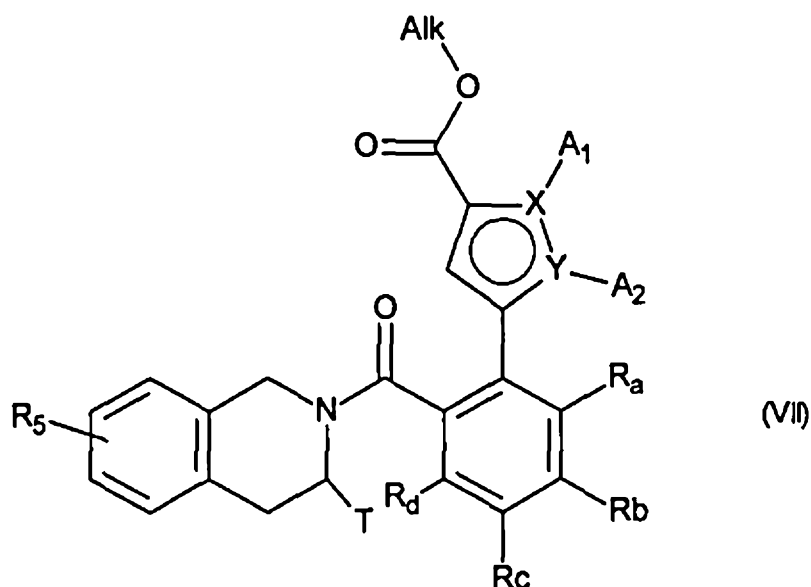
DUPLICATA

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



dans laquelle T et R₅ sont tels que définis dans la formule (I'),

pour conduire au composé de formule (VII) :



5

dans laquelle A₁, A₂, X, Y, R_a, R_b, R_c, R_d, T et R₅ sont tels que définis dans la formule (I') et Alk est tel que défini précédemment,

composé de formule (VII) dont la fonction ester est hydrolysée pour conduire à l'acide carboxylique ou au carboxylate correspondant, lequel peut être converti en un dérivé d'acide tel que le chlorure d'acyle ou l'anhydride correspondant, avant d'être couplé avec une amine NHR₃R₄, dans laquelle R₃ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I'), avant d'être soumis à l'action d'un dérivé pyrophosphate, phosphonate ou phosphoryle dans des conditions basiques, le composé ainsi obtenu pouvant être optionnellement hydrolysé ou hydrogénolysé, pour conduire au composé de formule (I),

10

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

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

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

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

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

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

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per

ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

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

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

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

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

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

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

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

directement, sans autre purification, pour l'étape suivante.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmso- d_6 ; 300°K) : 13,0 (m, 1H OH) ; 8,0-8,05 (2s, 1H aldéhyde) ; 4,9-4,5 (2d, 1H α de N et COOH) ; 4,1-2,6 (m, 2H en α du N) ; 2,2-1,2 (m, 6H pipéridine)

5 IR : ν : -OH : 2000-3000 cm^{-1} acide ; ν : >C=O 1703 cm^{-1} bande large

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

A une solution de 10 g d'acide carboxylique obtenu au Stade A (63,6 mmol) dans 65 mL de dichloroéthane sont ajoutés successivement 13,4 g de chlorure de tosyle (70,4 mmol), 11,5 mL de 2-chloroacrylate de méthyle (113,5 mmol), puis, au goutte à goutte, 17,8 mL
10 de *N,N,N*-triéthylamine (127,2 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 1h30. On se place ensuite à température ambiante, puis on ajoute 5 mL de 2-chloroacrylate de méthyle (48,9 mmol) et, au goutte à goutte, 9 mL de *N,N,N*-triéthylamine (64 mmol). L'ensemble est chauffé au reflux pendant une nuit.

Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec du chlorure de méthylène, lavé successivement
15 avec une solution HCl 1M, une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , puis avec de la saumure jusqu'à obtenir un pH neutre. La phase organique est alors séchée sur MgSO_4 , filtrée, concentrée à sec, et purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient heptane/AcOEt). On obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

20 RMN ^1H : δ (400 MHz ; CDCl_3 ; 300°K) : 6,55-6,40 (d, 2H, tétrahydroindolizine) ; 3,91 (t, 3H méthyl ester) ; 3,78 (s, 3H tétrahydroindolizine) ; 3,08 (t, 2H, tétrahydroindolizine) ; 1,95-1,85 (m, 4H, tétrahydroindolizine)

IR : ν : >C=O 1692 cm^{-1} ester

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

25 A une solution de 6,4 g de l'ester obtenu au Stade B (35,7 mmol) dans 12 mL de *N,N*-diméthylacétamide, on ajoute successivement 12,3g de 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde (53,6 mmol), 7 g d'acétate de potassium (71,4 mmol), puis l'ensemble est agité sous argon pendant 20 minutes. On ajoute alors 1,3 g de catalyseur au palladium

- 18 -

dichlorobis(triphénylphosphine)palladium(II) ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) (1,8 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 130°C pendant une heure avant d'y ajouter 139 μL d' H_2O . Le chauffage est maintenu à cette même température pendant la nuit. On laisse le milieu revenir à température ambiante, puis on le dilue avec de l'AcOEt. On ajoute du noir animal (25 g par g de produit) et l'ensemble est agité à température ambiante pendant 1 heure, puis filtré. La phase organique est alors lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient heptane/ AcOEt). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN^1H : δ (400 MHz ; dmso-d_6 ; 353°K) : 9,65 (s, 1H, H aldéhyde) ; 7,3-7,15 (2s, 2H, H aromatiques) ; 6,45 (s, 1H tétrahydroindolizine) ; 6,20 (s, 2H méthylènedioxy) ; 3,70 (s, 3H méthyl ester) ; 3,5-4,0 (m, 2H tétrahydroindolizine) ; 3,05 (m, 2H tétrahydroindolizine) ; 1,85 (m, 4H tétrahydroindolizine)

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

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

On prépare une solution contenant 3,37 g du composé obtenu au Stade C (10,3 mmol) dans 9,3 mL d'acétone et 8,8 mL (80,24 mmol) de 2-méthyl-2-butène, laquelle est placée à 0°C. On ajoute, goutte à goutte, 9,3 mL d'une solution aqueuse contenant un mélange de 3,3 g de chlorite de sodium (NaClO_2) (36,05 mmol) et de 3,6 g de dihydrogénophosphate de sodium monohydrate (NaH_2PO_4) (25,75 mmol). L'ensemble est ensuite agité à température ambiante durant 7 heures. Puis, le milieu réactionnel est concentré pour éliminer l'acétone. Le solide alors obtenu est filtré, lavé à l'eau puis séché sous vide à 40°C pendant une nuit. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide, qui est utilisé pour la suite sans autre purification.

RMN^1H : δ (400 MHz ; dmso-d_6 ; 300°K) : 12,10 (m, 1H, H acide carboxylique) ; 7,40-6,88 (2s, 2H, H aromatiques) ; 6,20 (s, 1H, H tétrahydroindolizine) ; 6,18 (s, 2H, H méthylènedioxy) ; 3,70 (s, 3H, méthyl ester) ; 3,55 (t, 2H tétrahydroindolizine) ; 3,00 (t, 2H tétrahydroindolizine) ; 1,80 (m, 4H, H tétrahydroindolizine)

DUPLICATA

- 19 -

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

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

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

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

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

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

15 RMN ^1H : δ (400 MHz ; dms o-d_6 ; 300°K) : 9,15 (d, 2H, H aromatiques pyridine) ; 8,7 (t, 1H, H aromatique) ; 8,25 (t, 2H, H aromatique) ; 5,65 (s, 2H, H CH_2COOH)
IR : ν : C=O : 1732 cm^{-1} ; -OH acide : 2800 cm^{-1}

Stade B : 1-Indolizinecarboxylate de méthyle

20 A une suspension de 6,55 g du sel de pyridinium obtenu au Stade A (30 mmol) dans 240 mL de toluène, on ajoute successivement 16,7 mL d'acrylate de méthyle (150 mmol), 4,2 mL de triéthylamine (30 mmol), puis par portions 20,9g de MnO_2 (240 mmol). L'ensemble est ensuite chauffé à 90°C durant 3 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré sur un gâteau de célite et concentré à sec. Le produit du titre est alors isolé par purification sur gel de silice (gradient heptane / AcOEt : 0-10%) sous la forme d'une huile qui
25 cristallise à froid.

- 20 -

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

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

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

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

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

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

10 A une solution de 10 g de 2-méthyl-1H-pyrrole-3-carboxylate d'éthyle (65,3 mmol) et 8,95 mL (130,6 mmol) d'iodure de méthyle dans 70 mL de diméthylformamide placée à 0°C, on ajoute en trois portions 2,61 g (65,3 mmol) d'hydrure de sodium à 60%. L'ensemble est ensuite agité à 0°C pendant 1 heure. Puis, le milieu réactionnel est hydrolysé par l'addition de 420 mL d'eau glacée. Le milieu réactionnel est ensuite dilué
15 avec de l'acétate d'éthyle, lavé successivement avec une solution HCl 0,1 M, une solution aqueuse saturée en LiCl, puis de la saumure. La phase organique est alors séchée sur MgSO_4 , filtrée, concentrée à sec, et purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient éther de pétrole/ AcOEt).

20 RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmso- d_6 ; 300K) : 6,65 (d, 1H pyrrole) ; 6,3 (1d, 1H pyrrole) ; 4,1 (1q, 2H, OCH_2CH_3) ; 3,5 (s, 3H N-pyrrole) ; 2,4 (s, 3H pyrrole) ; 1,5 (1t, 3H OCH_2CH_3)
IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1688 cm^{-1} ; ν : C-O-C: 1172 cm^{-1}

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

25 A une solution de 10,5 g du composé obtenu au Stade A (62,8 mmol) dans 65 mL de *N,N*-diméthylacétamide, on ajoute successivement 15,2 g de 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde (69 mmol), 12,3 g d'acétate de potassium (125,6 mmol), puis l'ensemble est agité sous argon pendant 20 minutes. On ajoute alors 2,2 g de catalyseur au palladium $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3,14 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 130°C pendant la nuit. On laisse le

milieu revenir à température ambiante, puis on le dilue avec du dichlorométhane. On ajoute du noir animal (30 g) et l'ensemble est agité à température ambiante pendant 1 heure, puis filtré. La phase organique est alors lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient éther de pétrole/ AcOEt). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide.

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

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

On prépare une solution contenant 12,85 g du composé obtenu au Stade B (42 mmol) et 35,7 mL (336 mmol) de 2-méthyl-2-butène dans un mélange constitué de 20 mL d'acétone et 20 mL de tétrahydrofurane. On ajoute, goutte à goutte, 200 mL d'une solution aqueuse contenant un mélange de 13,3 g de chlorite de sodium (NaClO₂) (147 mmol) et de 14,5 g de dihydrogénophosphate de sodium monohydrate (NaH₂PO₄·H₂O) (105 mmol). L'ensemble est ensuite agité énergiquement à température ambiante durant 7 heures. Puis, le milieu réactionnel est concentré pour éliminer l'acétone. On ajoute de l'acétate d'éthyle et on lave à l'eau la phase organique, puis on concentre à sec. Le résidu est ensuite repris dans un minimum d'éther éthylique. Le solide alors obtenu est filtré, lavé à l'éther puis séché sous vide à 40°C pendant une nuit. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide, qui est utilisé pour la suite sans autre purification.

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

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

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

On procède selon le procédé de la Préparation 4 en remplaçant le 2-bromo-4-

chlorobenzaldéhyde utilisé au Stade B par le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde.

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

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

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

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

Préparation 8 : Acide 7-[4-(méthoxycarbonyl)-1,5-diméthyl-1*H*-pyrrol-2-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carboxylique

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

Préparation 9: Acide 5-benzyloxy-2-(1-méthoxycarbonyl-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-3-yl)benzoïque

Stade A: 3-(4-Benzyloxy-2-formyl-phényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxylate de méthyle

Le 5-benzyloxy-2-bromo-benzaldéhyde (12,3 g, 42,2 mmol) est introduit dans un ballon en présence d'acétate de potassium (8,3 g ; 84,2 mmol) et 120 mL de diméthylacétamide. Après dégazage sous argon, le dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) (1,04 g, 1,5 mmol) est ajouté, puis le mélange est dégazé sous argon avant d'être chauffé à 100°C pendant 16 h. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur 200 mL d'acétate d'éthyle, filtré sur célite, lavé avec de l'eau, puis avec de la saumure. Les phases aqueuses réunies sont extraites à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont

- 23 -

séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice afin d'obtenir le produit du titre.

Stade B: Acide 5-benzyloxy-2-(1-méthoxycarbonyl-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-3-yl)benzoïque

- 5 A une solution du composé obtenu au Stade B (4,63 g, 11,89 mmol) dans 300 mL d'acétone est ajouté le 2-méthyl-2-butène (6,31 mL, 59 mmol). Une solution de dihydrogénophosphate de sodium monohydrate (6,56 g, 47,6 mmol) et de chlorite de sodium (2,69 g, 23,8 mmol) dans 40 mL d'eau est ensuite coulée goutte à goutte en maintenant la température inférieure à 20°C. Après 30 min d'agitation à température
10 ambiante, le mélange est acidifié par une solution de HCl 2M, puis décanté. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées à sec pour fournir le composé attendu.

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

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

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

RMN ¹H : δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 353°K) : 7,30 (m, 5H benzyl); 7,15 (m, 4H aromatiques); 5,2-5,0 (m, 3H, 2H benzyl, 1H dihydroisoquinoline); 4,75-4,5 (2d, 2H

DUPLICATA

- 24 -

dihydroisoquinoline); 3,55-3,3 (m, 8H morpholine); 3,15-2,9 (2dd, 2H dihydroisoquinoline)

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1694 ; 1650 cm^{-1}

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

A une solution de 5,3 g du produit obtenu au Stade A (13,9 mmol) dans 278 mL de tétrahydrofurane sont ajoutés 14 mL de complexe borane-diméthylsulfure ($\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$) (27,8 mmol) à température ambiante. Le tout est chauffé pendant 4 heures à 80°C. On laisse revenir à température ambiante, puis on ajoute 7 mL (14 mmol) de $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$. Le milieu réactionnel est de nouveau chauffé à 80°C pendant 2 heures. On évapore ensuite le tétrahydrofurane, puis on ajoute lentement du méthanol, puis 5,6 mL d'acide chlorhydrique 5M (27,8 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit, puis à 80°C pendant 1h. On ajoute ensuite une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 sur le milieu réactionnel placé à 0°C jusqu'à atteindre un pH=8, puis on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et évaporée à sec. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN^1H : δ (400 MHz ; dmsO-d_6 ; 353°K) : 7,43-7,30 (massif, 5H benzyl) ; 7,19 (m, 4H aromatiques) ; 5,16 (m, 2H, 2H benzyl) ; 4,79-4,29 (d, 2H dihydroisoquinoline) ; 4,58 (m, 1H dihydroisoquinoline) ; 3,50 (m, 4H morpholine) ; 3,02-2,80 (dd, 2H dihydroisoquinoline) ; 2,42-2,28 (massif, 5H, 4H morpholine, 1H morpholine) ; 2,15 (dd, 1H morpholine)

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

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

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

fois avec de l'éthanol. Le filtrat est évaporé à sec. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 300°K) : 7,12-7,0 (massif, 4H aromatiques) ; 3,92 (s, 2H tétrahydroisoquinoline) ; 3,60 (t, 4H morpholine) ; 2,98 (m, 1H tétrahydroisoquinoline) ; 2,68 (dd, 1H tétrahydroisoquinoline) ; 2,5-2,3 (massif, 8H, 1H tétrahydroisoquinoline, 6H morpholine, 1H NH)

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

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

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

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

RMN¹H : δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 300°K) : 7,75 (d, 2H, H aromatiques, *ortho* O-tosyle) ; 7,6 (d, 2H, H aromatiques, *ortho* N-tosyle) ; 7,5 (d, 2H, H aromatiques, *méta* O-tosyle) ; 7,3 (d, 2H, H aromatiques, *méta* N-tosyle) ; 7,15-6,9 (m, 4H, H aromatiques, tétrahydroisoquinoline) ; 4,4-4,15 (dd, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline) ; 4,25 (m, 1H, H aliphatique, tétrahydroisoquinoline) ; 4,0-3,8 (2dd, 2H, H aliphatiques, CH₂-O-tosyle) ; 2,7 (2dd, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline) ; 2,45 (s, 3H, O-SO₂-Ph-CH₃) ; 2,35 (s, 3H, N-SO₂-Ph-CH₃)

IR : ν : -SO₂ : 1339-1165 cm⁻¹

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

A une suspension de 8,15 g (214,8 mmol) de LiAlH_4 dans 800 mL de méthyl *tert*-butyl éther (MTBE), on ajoute 101,2 g du dérivé ditosylé obtenu au Stade A (214,8 mmol) en solution dans 200 mL de MTBE. L'ensemble est ensuite chauffé à 50°C pendant 2h. On laisse refroidir et on se place à 0°C, puis on ajoute, goutte à goutte, 12 mL d'une solution de NaOH 5M. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 45 minutes. Le solide ainsi obtenu est alors filtré, lavé avec du MTBE puis avec du dichlorométhane. Le filtrat est ensuite concentré à sec. On obtient alors le produit du titre sous la forme d'un solide

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmso-d_6 ; 300°K) : 7,70 (d, 2H, H aromatiques, *ortho* *N*-tosyle); 7,38 (d, 2H, H aromatiques, *mé*ta *N*-tosyle); 7,2-7,0 (m, 4H, H aromatiques, tétrahydroisoquinoline); 4,4 (m, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 4,3 (m, 1H, H aliphatique, tétrahydroisoquinoline); 2,85-2,51 (2dd, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 2,35 (s, 3H, *N*- SO_2 -Ph- CH_3); 0,90 (d, 3H, tétrahydroisoquinoline- CH_3)

IR : ν : -SO_2 : 1332-1154 cm^{-1}

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

A une solution de 31,15 g (103,15 mmol) du dérivé monotosylé obtenu au Stade B dans 500 mL de méthanol anhydre, on ajoute 3,92g (161 mmol) de tournure de magnésium par pelletés. L'ensemble est agité en présence d'ultra-sons pendant 96 h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré et le solide est lavé plusieurs fois avec du méthanol. Le filtrat est ensuite concentré à sec. Après purification par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane /EtOH / NH_4OH), on obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmso-d_6 ; 300°K) : 7,05 (m, 4H, H aromatiques, tétrahydroisoquinoline); 3,90 (m, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 2,85 (m, 1H, H aliphatique, tétrahydroisoquinoline); 2,68-2,4 (2dd, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline); 1,12 (d, 3H, tétrahydroisoquinoline- CH_3); 2,9-2,3 (m, large, 1H, HN(tétrahydroisoquinoline))

IR : ν : -NH : 3248 cm^{-1}

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

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

RMN ¹H : δ (400 MHz ; dmso-d₆ ; 300°K) : 9,57 (m, large, 2H, NH₂⁺(tétrahydroisoquinoline) ; 7,22 (m, 4H, H aromatiques, tétrahydroisoquinoline) ; 4,27 (s, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline) ; 3,52 (m, 1H, H aliphatique, tétrahydroisoquinoline) ; 3,03-2,85 (2dd, 2H, H aliphatiques, tétrahydroisoquinoline) ; 1,39 (d, 3H, tétrahydroisoquinoline-CH₃)

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

Préparation 3' : (3R)-3-[3-(Morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline**Stade A : {(3S)-2-[(4-Méthylphényl)sulfonyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-yl}méthyl 4-méthylbenzènesulfonate**

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

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

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

- 28 -

RMN ^1H (500 MHz, dmso- d_6) δ ppm : 7,63/7,59 (2d, 2 H) ; 7,3/7,26 (2d, 2 H) ; 7,13 (m, 2 H) ; 7,09/6,97 (2t, 2 H) ; 4,64/4,55/4,36/4,28 (2AB, 2 H) ; 4,25/4,11 (2m, 1 H) ; 3,81 (m, 1 H) ; 3,73-3,48 (m, 4 H) ; 3,57-3,32 (m, 4 H) ; 2,51 (m, 2 H) ; 2,32/2,31 (2s, 3 H) ; 1,88/1,79 (2m, 2 H) ; 1,39/1,38 (2s, 9 H)

5 IR (ATR) cm^{-1} : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1731 (ester) ; ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1644 (amide) ; ν : $-\text{SO}_2$: 1334-1156 ; ν : $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: 1115 ; γ : $>\text{CH}-\text{Ar}$: 815-746-709

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

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

15 RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm : 12,75 (m, 1 H) ; 7,6 (2*d, 2 H) ; 7,3 (2*d, 2 H) ; 7,1/6,95 (2*m, 4 H) ; 4,7-4,2 (d, 2 H) ; 4,25/4,12 (2*m, 1 H) ; 3,9-3,3 (m, 9 H) ; 2,55 (d, 2 H) ; 2,3 (2*s, 3 H) ; 1,8 (t, 2 H).

IR (ATR) cm^{-1} : ν : $-\text{OH}$: 3500 à 2000 ; ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1727 (acide) ; ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1634 (amide) ; ν : $-\text{SO}_2$: 1330-1155

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

20 A une solution de 7,80 g (16,51 mmol) du composé obtenu au Stade C dans 100mL de DMSO, on ajoute 1,16 g (19,83 mmol) de chlorure de sodium solide, puis goutte à goutte 5 mL d'eau. L'ensemble est agité à 130°C pendant 1h, puis la solution est concentrée au $\frac{1}{4}$. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec du dichlorométhane, lavé successivement avec une solution aqueuse saturée de chlorure de lithium, puis de la saumure. La phase
25 organique est alors séchée sur MgSO_4 , filtrée, concentrée à sec. Après purification par chromatographie sur gel de silice (gradient cyclohexane/acétate d'éthyle), on obtient le produit attendu sous la forme d'une huile.

RMN ^1H (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm : 7,65 (d, 2 H) ; 7,3 (d, 2 H) ; 7,15/7 (2 m, 4 H) ; 4,6 (d, 1 H) ; 4,25 (d, 1 H) ; 4,2 (m, 1 H) ; 3,5 (m, 4 H) ; 3,4 (2 m, 4 H) ; 2,6 (2 dd, 2 H) ; 2,35 (s, 3 H) ; 2,3 (m, 2 H) ; 1,5 (quad, 2 H)

IR (ATR) cm^{-1} : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1639 ; ν : $-\text{SO}_2$: 1331-1156 ; γ : $>\text{CH-Ar}$: 815-675

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

A une solution de 6,0 g (14,0 mmol) du composé obtenu au Stade D dans 60mL de MTBE et 14 mL de dichlorométhane, on ajoute 1,06g (28 mmol) de LAH par portion sur 5 minutes. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 15 h. On ajoute goutte à goutte 1,5 mL d'eau et on agite pendant 15min. Ensuite, on ajoute goutte à goutte 1,5mL de soude 5 M et on agite 15min. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec du MTBE et du dichlorométhane. Puis, la suspension est filtrée et le précipité est lavé avec du MTBE et du dichlorométhane. La phase organique est alors séchée sur MgSO_4 , filtrée, et concentrée à sec. Après purification par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane /EtOH / NH_4OH), on obtient le produit attendu sous la forme d'une huile.

RMN ^1H (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm : 7,68 (d, 2 H) ; 7,32 (d, 2 H) ; 7,1 (massif, 4 H) ; 4,65/4,23 (AB, 2 H) ; 4,2 (m, 1 H) ; 3,55 (t, 4 H) ; 2,7/2,6 (ABx, 2 H) ; 2,35 (s, 3 H) ; 2,25 (t, 4 H) ; 2,2 (t, 2 H) ; 1,4/1,3 (2m, 4 H).

IR (ATR) cm^{-1} : ν : $-\text{SO}_2$: 1333-1158

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

A une solution de 1,50 g (3,62 mmol) du dérivé obtenu au Stade E dans 20 mL de méthanol anhydre, on ajoute 2,0 g (82,3 mmol) de toumure de magnésium par pelletés. L'ensemble est agité en présence d'ultrasons pendant 96 h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré, le solide est lavé plusieurs fois avec du méthanol, et le filtrat est concentré à sec. Après purification par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane /EtOH / NH_4OH), on obtient le produit attendu sous la forme d'une huile.

- 30 -

RMN ^1H (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm : 7,3 (d, 2 H) ; 7,1 (t, 2 H) ; 7,1 (d+t, 3 H) ; 7 (d, 2 H) ; 3,9 (s, 2 H) ; 3,55 (t, 4 H) ; 2,75 (m, 1 H) ; 2,72/2,45 (dd, 2 H) ; 2,35 (t, 4 H) ; 2,25 (t, 2 H) ; 1,6 (m, 2 H) ; 1,45 (m, 2 H)

IR (ATR) cm^{-1} : ν : $>\text{NH}_2/\text{NH}$: 3500-2300 ; ν : $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: 1115

5 **Masse haute résolution (ESI $^{+/-}$ /FIA/HR) :**

Formule brute : $\text{C}_{16} \text{H}_{24} \text{N}_2 \text{O}$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé : 261,1961

$[\text{M}+\text{H}]^+$ mesuré : 261,1959

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

10 On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant l'acide (3*S*)-2-[(benzyloxy)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydro-3-isoquinolinecarboxylique utilisé au Stade A par l'acide (3*R*)-2-[(benzyloxy)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydro-3-isoquinolinecarboxylique.

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

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

RMN ^1H : δ (400 MHz ; dmso- d_6 ; 300°K) : 7,84 (s, 1H NH) ; 7,17 (t, 2H aniline) ; 6,98 (d, 2H phénoxy) ; 6,94 (d, 2H aniline) ; 6,76 (d, 2H phénoxy) ; 6,72 (t, 1H aniline) ; 0,95 (s, 9H *tert*-butyl) ; 0,15 (s, 6H diméthyl)

25 IR : ν : $>\text{NH}$: 3403 cm^{-1} ; $>\text{Ar}$: 1597 cm^{-1}

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IR : ν : -NH₂⁺ : 3300-3400 cm⁻¹

Stade B : N-[4-]tert-Butyl(diméthyl)silyloxyphényl]-1-méthyl-pyrazol-4-amine

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

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

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

Préparation 6'' : N-{4-[(*tert*-Butyldiméthylsilyl)oxy]phényl}-1-tridéutériométhyl-1*H*-pyrazol-4-amine**Stade A : 4-Bromo-1-tridéutériométhyl-1*H*-pyrazole**

Le 4-bromo-1*H*-pyrazole (9,05 g, 61,6 mmol) est ajouté par portions à une suspension d'hydruure de sodium (60% dans l'huile) (2,83 g, 70,8 mmol) dans du tétrahydrofurane (90 mL) refroidie dans un bain de glace. Après avoir retiré le bain de glace, la solution est agitée à la température ambiante pendant 0,5 h. Celle-ci est à nouveau refroidie dans un bain de glace et de l'iodométhane-*d*₃ (5,0 mL, 80,3 mmol) est ajouté. La solution est agitée à la température ambiante durant 19 h. La suspension est ensuite concentrée. Le résidu d'évaporation est trituré avec du *tert*-butyl méthyl éther (90 mL) et filtré. Le filtrat est concentré sous vide pour obtenir le composé attendu sous la forme d'une huile.

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

Stade B: *N*-{4-[(*tert*-Butyldiméthylsilyl)oxy]phényl}-1-tridéutériométhyl-1*H*-pyrazol-4-amine

Du 4-bromo-1-tridéutériométhyl-1*H*-pyrazole (9,6 g, 58,5 mmol), de la 4-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]aniline (14,4 g, 64,6 mmol) et du toluène (150 mL) sont ajoutés dans un tricol de 500 mL. La solution est dégazée avec de l'azote durant 15 minutes, puis du *tert*-butylate de sodium (11,4 g, 0,12 mol), du 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle (0,77 g, 1,81 mmol) et du tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0) (1,64 g, 1,79 mmol) sont successivement ajoutés. La suspension est chauffée à 85°C durant 1.5 h. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à la température ambiante et de l'eau (270 mL) est ajoutée. Le mélange est agité durant 30 minutes. Puis, on additionne de la Célite (30 g) et la suspension est filtrée sur un lit de Célite. Les phases du filtrat sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 200 mL). Les phases organiques combinées sont séchées avec du sulfate de sodium et filtrées. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient acétate d'éthyle/heptane). Le produit obtenu est recristallisé dans l'heptane (80 mL) pour obtenir le composé attendu.

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

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

MS (ESI): [M+H]⁺ 307,08

Préparation 7'': 4-({4-[(*tert*-Butyldiméthylsilyl)oxy]phényl}amino)-1,5-diméthyl-1*H*-pyrrole-2-carbonitrile

Stade A: 4-Bromo-1,5-diméthyl-1*H*-pyrrole-2-carbonitrile

Une solution de brome (6,58 mL, 0,13 mol) dans l'acide acétique (60 mL) est ajoutée goutte-à-goutte à l'aide d'une ampoule à addition dans une solution de 1,5-diméthyl-1*H*-pyrrole-2-carbonitrile (15,0 g, 0,12 mol) dans l'acide acétique (300 mL). L'ensemble est agité à la température ambiante pendant 24 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bécher contenant 300 mL d'eau. Le solide formé est filtré et rincé avec de l'eau.

Puis, il est solubilisé dans le dichlorométhane (300 mL) et la phase organique est lavée avec de la saumure, séchée avec du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide pour donner le produit attendu sous la forme d'un solide.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 2,25 (s, 3 H); 3,67 (s, 3 H); 6,74 (s, 1 H)

5 **Stade B:** 4-({4-[(*tert*-Butyldiméthylsilyl)oxy]phényl}amino)-1,5-diméthyl-1*H*-pyrrole-2-carbonitrile

Une solution du composé du stade précédent (1,5 g, 7,53 mmol), de 4-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]aniline (2,02 g, 9,04 mmol), de *tert*-butylate de sodium (1,45 g, 15,06 mmol) et de 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle (0,13 g, 0,30
10 mmol) dans le toluène (20 mL) est purgée à l'azote. Le tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0) (0,28 g, 0,30 mmol) est ajouté, puis le mélange réactionnel est chauffé à 90°C jusqu'à ce que la réaction soit complète (suivi par CCM). Le chauffage est arrêté et on laisse le mélange revenir à la température ambiante. De l'eau (75 mL) est ajoutée et le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 75 mL). Les
15 phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure puis concentrées. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (gradient acétate d'éthyle/heptane). Le produit ainsi obtenu est solubilisé à chaud dans l'heptane et est laissé précipiter sous agitation à température ambiante, puis à 0°C. Le solide est filtré et l'opération est répétée sur le filtrat pour donner le composé attendu sous la forme d'un solide.

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0,15 (s, 6 H) ; 0,97 (s, 9 H) ; 2,13 (s, 3 H) ; 3,66 (s, 3 H) ; 4,68 (large s, 1 H) ; 6,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H) ; 6,64 (s, 1 H) ; 6,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H)
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,34 ; 9,72 ; 18,30 ; 25,88 ; 32,94 ; 101,27 ; 114,37 ; 114,70 ; 116,41 ; 120,73 ; 124,52 ; 131,23 ; 141,54 ; 148,27
MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ mesuré : 342,3

25 **Préparation 8'':** 4-[(4-[(*tert*-Butyl(diméthyl)silyl)oxy]phényl)amino]-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2-carbonitrile

Stade A : 1-Méthyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

Du *N,N*-diméthylformamide (3 mL) et du 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (0,49 g, 4,3 mmol) sont ajoutés à une solution de pyrrole-2-carbonitrile (4 g, 43,4 mmol) dans le diméthylcarbonate (56 mL). La solution est agitée à 90°C pendant 15 h, puis chauffée à 110°C pendant 8 h. Le mélange est refroidi jusqu'à température ambiante, puis de l'acétate d'éthyle (80 mL) est ajouté. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec de l'eau (2 x 80 mL) et une solution aqueuse 1 M d'acide chlorhydrique (1 x 80 mL). Les phases aqueuses combinées sont extraites à nouveau avec de l'acétate d'éthyle (1 x 80 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure (1 x 80 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide pour obtenir le produit attendu sous la forme d'un liquide.

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

Stade B : 4-Bromo-1-méthyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

Du *N*-bromosuccinimide (6,2 g, 34,9 mmol) est ajouté à une solution de 1-méthyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (3,7 g, 34,9 mmol) dans le *N,N*-diméthylformamide (150 mL). La solution est agitée pendant 15 h à température ambiante. Une nouvelle quantité de *N*-bromosuccinimide (2,0 g, 11 mmol) est ajoutée et le mélange est agité pendant 3 h. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient AcOEt/heptane) pour obtenir le produit attendu sous la forme d'un solide.

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

Stade C : 4-[(*tert*-Butyldiméthylsilyl)oxy]phényl)amino)-1-méthyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile

On laisse buller de l'azote pendant 5 minutes dans une solution de 4-bromo-1-méthyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile (2,82 g, 15,2 mmol) et de 4-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]aniline (4,08 g, 18,3 mmol) dans le toluène (55 mL). Du *tert*-butylate de sodium (2,92 g, 30,4 mmol), du tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0) (556 mg, 0,6 mmol) et du 2-di-*tert*-

butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle (255 mg, 0.6 mmol) sont ensuite ajoutés au mélange réactionnel. Le milieu est agité 1 h à 80°C sous azote. La suspension est ensuite refroidie jusqu'à la température ambiante et filtrée sur Célite. Le tampon de Célite est ensuite rincé avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est lavé avec de l'eau puis de la saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit est purifié deux fois par chromatographie sur gel de silice (gradient AcOEt/heptane), puis ensuite par trituration dans l'heptane pour obtenir le produit attendu sous la forme d'un solide.

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

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

MS (ESI+): [M+H]⁺ 328,25

Les amines NHR₃R₄ dans lesquelles R₃ et R₄ représentent indépendamment l'une de l'autre un groupement aryle ou hétéroaryle sont obtenues selon les procédés décrits dans la littérature (Surry D.S et al., Chemical Science, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. et al., Organic Letters, 2005, 7, 3965-3968). La réaction de protection de la fonction hydroxy du 4-anilino-phénol décrite à la Préparation 1'' peut être appliquée à diverses amines secondaires NHR₃R₄ (telles que définies précédemment), comportant une ou plusieurs fonctions hydroxy, lorsque celles-ci sont disponibles commercialement. Alternativement, les amines secondaires comportant au moins un substituant hydroxy peuvent être synthétisées directement sous une forme protégée, i.e. à partir de réactifs dont la fonction hydroxy a été préalablement protégée. Parmi les groupements protecteurs, le *tert*-butyl(diméthyl)silyloxy et le benzyloxy sont particulièrement préférés.

Parmi les amines NHR₃R₄ comportant un substituant hydroxy qui sont utilisées pour synthétiser les composés de l'invention, on peut citer : le 4-(4-toluidino)phénol, le 4-(4-chloroanilino)phénol, le 4-(3-fluoro-4-méthylanilino)phénol, le 4-[4-(trifluorométhoxy)anilino]phénol, le 4-[4-hydroxyanilino]phénol, le {4-[(1-méthyl-1*H*-indol-6-yl)amino]phényl}méthanol, le 4-(2,3-dihydro-1*H*-indol-6-ylamino)phénol, le 4-[(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)amino]phénol, 4-[(1-méthyl-1*H*-indol-6-

yl)amino]phénol, le 4-[(1-méthyl-1*H*-indol-6-yl)amino]cyclohexanol, le 4-[(1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinoliny]amino]phénol, le 4-[(4-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)amino]phénol, le 4-[4-(diéthylamino)anilino]phénol, le 4-(2,3-dihydro-1*H*-indén-5-ylamino)phénol, le 4-[(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)amino]phénol, le 4-[(1'-méthyl-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5'-yl)amino]phénol, le 4-[(1,3,3-triméthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl) amino] phénol, le 4-[4-méthoxy-3-(trifluorométhyl)anilino]phénol, le 4-[4-(méthylsulfanyl)-3-(trifluorométhyl)anilino]phénol, le 2-fluoro-4-[(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)amino]phénol, le 4-[(1-éthyl-1*H*-indol-5-yl)amino]phénol, le 4-[(1-éthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)amino]phénol, le 4-[(1-isopropyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)amino]phénol, le 4-(butylamino)phénol, le 3-[(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-1-propanol, le 4-[(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-1-butanol, le 4-[(3-fluoro-4-méthylphényl)amino]phénol, 4-[(3-chloro-4-méthylphényl)amino]phénol, 4-[(4-fluorophényl)amino]phénol, 4-[(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)amino]phénol, 4-[(4-fluorophényl)amino]phénol, 4-[(2-fluorophényl)amino]phénol, 4-[(3-fluorophényl)amino]phénol, 4-[(2,4-difluorophényl)amino]phénol, 4-[(3,4-difluorophényl)amino]phénol, 3-[(4-hydroxyphényl)amino]benzonitrile, 4-[(3-méthoxyphényl)amino]phénol, 4-[(3,5-difluorophényl)amino]phénol, 4-[(3-méthylphényl)amino]phénol, 4-[(4-hydroxyphényl)amino]benzonitrile, 4-[(3-chlorophényl)amino]phénol, 4-(pyrimidin-2-ylamino)phénol, 4-[(cyclobutyl)méthyl]amino]phénol, 2-[(4-hydroxyphényl)amino]benzonitrile, 4-[[[(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)méthyl]amino]phénol, 4-[(cyclopropyl)méthyl]amino]phénol, 4-[[[(1-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)méthyl]amino]phénol, 4-(but-2-yn-1-ylamino)phénol, 4-(pyrazin-2-ylamino)phénol, 4-(pyridin-2-ylamino)phénol, 4-(pyridazin-3-ylamino)phénol, 4-(pyrimidin-5-ylamino)phénol, 4-(pyridin-3-ylamino)phénol, 4-[(3,5-difluoro-4-méthoxyphényl)amino]phénol, 4-(pyridin-4-ylamino)phénol, 4-[(3-fluoro-4-méthoxyphényl)amino]phénol, 2-(phénylamino)pyrimidin-5-ol, 5-[(4-hydroxyphényl)amino]-2-méthoxybenzonitrile, 4-[[3-(trifluorométhyl)phényl]amino]phénol.

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

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

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

A une solution de 2 g du composé de la Préparation 1 (5,83 mmol) dans 20 mL de dichlorométhane, on ajoute à température ambiante 5,5 mL de *N,N,N*-triéthylamine (6,96 mmol), 2,12 g du composé de la Préparation 1' (6,96 mmol), puis 0,94 g d'hydroxybenzotriazole (HOBt) et 1,34 g d'1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)-carbodiimide (EDC) (6,96 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 1 nuit, puis il est versé sur une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et évaporée à sec. Le produit brut ainsi obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient heptane/ AcOEt). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

RMN¹H : δ (500 MHz ; dms_o-d₆ ; 300°K) : 7,2-6,9 (m, 4H, H aromatiques) ; 7,04-7,03-7,00 (m, 1H, H aromatique) ; 6,85 (m, 1H, H aromatique) ; 6,35-6,26-6,06 (m, 1H, H tétrahydroindolizine) ; 6,15-6,12 (m, 2H, H méthylènedioxy) ; 5,06-4,84 (m, 1H, H dihydroisoquinoline) ; 4,86-4,17 (m, 2H, H dihydroisoquinoline) ; 3,65-3,6-3,55 (m, 3H, H méthyl ester) ; 3,43-4,26 (m, 2H, H tétrahydroindolizine) ; 3,58-3,5 (m, 4H, H morpholine) ; 2,37-3,05 (m, 4H, 2H dihydroisoquinoline, 2H tétrahydroindolizine) ; 1,68-2,56 (m, 4H, H morpholine) ; 1,4-2,0 (m, 4H, H tétrahydroindolizine)
IR : ν : >C=O 1695 cm⁻¹ ester ; ν : >C=O 1625 cm⁻¹ amide ; ν : >C-O-C< 1214-1176-1115 cm⁻¹ ; >CH-Ar 772-744 cm⁻¹

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

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

est ensuite filtré et évaporé. Le solide ainsi obtenu est séché à 40°C dans une étuve en présence de P₂O₅.

RMN¹H : δ (400 MHz ; dms_o-d₆ ; 353°K) : 6,7-7,15 (massif, 6H, H aromatiques); 6,21 (s, 1H, H aromatique); 6,03 (s, 2H, H méthylènedioxy); 4,0-5,0 (massif, 3H dihydroisoquinoline); 3,4-3,6 (massif, 3H tétrahydroindolizine, 3H morpholine); 2,5-3,1 (massif, 4H, 2H tétrahydroindolizine, 2H morpholine) ; 1,5-2,4 (massif, 10H morpholine)
IR : ν :>C=O 1567 large cm⁻¹ acétate ; ν : 1236 cm⁻¹

Stade C: *N*-(4-{{*tert*-Butyl(diméthyl)silyl[oxy]phényl)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinyl méthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

A une solution de 2,6 g du composé du Stade B (4,73 mmol) dans 47 mL de dichlorométhane sont ajoutés, au goutte à goutte, 1,2 mL de chlorure d'oxalyle (14,2 mmol) à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 11 heures, puis co-évaporé plusieurs fois avec du dichlorométhane. Le produit ainsi obtenu est mis en suspension dans 37 mL de dichlorométhane, puis est additionné sur une solution de 2,1 g du composé obtenu à la Préparation I'' (7,1 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane en présence de 0,6 mL de pyridine (7,1 mmol). L'ensemble est agité à température ambiante pendant une nuit.

Le milieu réactionnel est concentré, purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/méthanol). Le produit du titre est obtenu sous forme d'une mousse.

RMN¹H : δ (500MHz ; dms_o-d₆ ; 300°K) : 6,9-7,3 (9H aromatiques); 6,88 (2H aromatiques); 6,72-6,87 (2H aromatiques); 6,64 (2H aromatiques); 6,13 (2H méthylènedioxy); 5,05-4,74 (1H dihydroisoquinoline); 4,25-4,13 (2H dihydroisoquinoline); 3,44-3,7 (4H morpholine); 3,62-3,52 (2H tétrahydroindolizine); 3,0-2,6 (4H, 2H tétrahydroindolizine, 2H dihydroisoquinoline); 2,54-1,94 (6H morpholine); 1,91-1,53 (4H tétrahydroindolizine); 0,92 (9H *tert*-butyl); 0,17 (6H diméthyl)

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

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

A une solution de 1,9 g du composé obtenu au Stade C (2,3 mmol) dans 4 mL de méthanol, on ajoute 0,646 g (11,5 mmol) d'hydroxyde de potassium solubilisé dans 8 mL de méthanol. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 30 min. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans le dichlorométhane et lavé successivement avec une solution HCl 1M, une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ saturée, puis de la saumure jusqu'à atteindre un pH neutre. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/méthanol). Le solide est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane et 2 mL d'éther chlorhydrique 1M sont ajoutés. Le tout est agité pendant 1 heure, puis évaporé à sec. Le chlorhydrate ainsi obtenu est dissout dans un mélange eau / acétonitrile jusqu'à solubilisation totale, puis est lyophilisé.

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

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

Pouvoir rotatoire : (α)_D²⁰ = + 50,8° (c = 9 mg/mL, MeOH)

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

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

RMN ^1H : δ (500 MHz ; DMSO- d_6 ; 300K) : 7,34 (m, 10H, phényl) ; 7,30-6,71 (m, 15H, aryl) ; 6,06 (s, 1H, méthylendioxy) ; 5,30-4,97 (m, 1H, pyrrole) ; 5,11 (m, 4H, benzyle) : 5,03-3,64 (m, 1H, Ctertiaire THIQ) ; 4,91-4,09 (m, 2H, Csecondaire THIQ) ; 3,99-3,48 (m, 2H, Csecondaire THIQ) ; 3,54-3,44 (m, 4H, morpholine) ; 2,89-2,65 (m, 3H, Csecondaire THIQ) ; 2,51-1,87 (m, 4H, Csecondaire THID) ; 2,36-1,85 (m, 2H, Csecondaire THIQ) ; 1,91-1,45 (m, 4H, Csecondaire THID)

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

A une solution du produit obtenu au Stade A (505 mg ; 0.52 mmol) dans du méthanol (10 mL) est ajouté 50 mg de $\text{Pd}(\text{OH})_2$, puis le milieu réactionnel est placé sous atmosphère d'hydrogène (1 bar) pendant 5h. Après filtration du catalyseur et concentration à sec, le brut réactionnel est solubilisé dans le méthanol (5 mL) et traité par 0.95 mL de soude 1M. Les solvants sont alors évaporés et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur phase OASIS® (gradient Acétonitrile/ H_2O) pour obtenir un solide blanc.

Microanalyse élémentaire :

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

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

Masse haute résolution (ESI+) :

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

$[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé : 835,2479

$[\text{M}+\text{H}]^+$ mesuré : 835,2467

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

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

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

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

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

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

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

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : C₃₉H₃₆N₃O₈P

[M+H]⁺ calculé : 706,2313

[M+H]⁺ mesuré : 706,2324

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

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

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

la Préparation 2, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par celui de la Préparation 2''.

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%Cl
5 <i>Calculé</i>	68,04	5,72	8,82	4,91
<i>Trouvé</i>	67,84	5,46	8,64	5,21

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

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

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

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : C₄₅H₄₄N₅Na₂O₇P

[M-2Na+3H]⁺ calculé : 800,3208

[M-2Na+3H]⁺ mesuré : 800,3211

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

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

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

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

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

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

A une suspension du composé obtenu au Stade A (1,5 mmol) dans 10 mL de CH₂Cl₂ anhydre est ajouté de la triéthylamine (0,42 mL; 3 mmol), puis le diéthylcyanophosphonate (0,24 mL; 1,65 mmol) au goutte à goutte à température ambiante. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué avec du CH₂Cl₂, lavé par une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, puis de la saumure. La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée, concentrée à sec, et purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient CH₂Cl₂/MeOH). On obtient alors le produit du titre sous la forme d'un solide.

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

A une solution du produit obtenu au Stade B (0,78 mmol) dans le CH₂Cl₂ (12 mL) est ajouté 0,4 mL de bromure de triméthylsilyle (3 mmol) au goutte à goutte à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité pendant 5 h, puis une solution de Na₂CO₃ (580 mg) dans l'eau (4 mL) est lentement ajoutée à 0°C. Après 30 min d'agitation, le milieu réactionnel est concentré à sec, dilué au méthanol anhydre (25 mL), et µ-filtré. Le filtrat est mis à sec et purifié par chromatographie sur phase OASIS® (gradient acétonitrile/H₂O).

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : C₄₅H₄₄N₅Na₂O₇P

[M-2Na+3H]⁺ calculé : 800,3211

[M-2Na+3H]⁺ mesuré : 800,3201

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

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

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

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

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

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

A une suspension de 950 mg du composé obtenu au Stade A (1,5 mmol) dans 10 mL de CH₂Cl₂ anhydre est ajouté de la triéthylamine (0,42 mL; 3 mmol), puis le diéthylcyanophosphonate (0,24 mL; 1,65 mmol) au goutte à goutte à température ambiante. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué avec du CH₂Cl₂, lavé par une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, puis de la saumure. La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée, concentrée à sec, et purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient CH₂Cl₂/MeOH). On obtient alors le produit du titre sous la forme d'un solide.

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

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

A une solution du produit obtenu au Stade B (591 mg ; 0,78 mmol) dans le CH₂Cl₂ (12 mL) est ajouté 0,4 mL de bromure de triméthylsilyle (3 mmol) au goutte à goutte à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité pendant 5 h, puis une solution de Na₂CO₃ (580 mg) dans l'eau (4 mL) est lentement ajoutée à 0°C. Après 30 min d'agitation, le milieu réactionnel est concentré à sec, dilué au méthanol anhydre (25 mL), et μ -filtré. Le filtrat est mis à sec et purifié par chromatographie sur phase OASIS® (gradient acétonitrile/H₂O).

RMN ¹H : δ (500 MHz ; D₂O ; 300K) : 8,23-7,98 (m, 2H, pyridyl) ; 7,01-6,97 (m, 2H, pyridyl) ; 7,88-7,80 (m, 1H, indolizine) ; 7,18-6,57 (m, 13H, aromatiques THIQ+aryl+indolizine+phenol) ; 6,17-6,15 (m, 1H, indolizine) ; 5,96 (m, 2H, méthylenedioxy) ; 4,61-3,76 (m, 1H, C tertiaire THIQ) ; 4,16 (m, 2H, Csecondaire THIQ) ; 2,86-2,31 (m, 2H, Csecondaire THIQ) ; 0,94-0,76 (m, 3H, Cprimaire THIQ)

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

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : C₃₈H₂₉N₄Na₂O₈P

[M-2Na+3H]⁺ calculé : 703,1952

[M-2Na+3H]⁺ mesuré : 703,1951

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

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

RMN ¹H : δ (500 MHz ; DMSO-d₆ ; 300K) : 7,34 (m, 10H, phényl) ; 7,30-6,71 (m, 15H, aryl) ; 6,06 (s, 1H, méthylenedioxy) ; 5,30-4,97 (m, 1H, pyrrole) ; 5,11 (m, 4H, benzyle) ;

- 47 -

5,03-3,64 (m, 1H, Ctertiaire THIQ) ; 4,91-4,09 (m, 2H, Csecondaire THIQ) ; 3,99-3,48 (m, 2H, Csecondaire THIQ) ; 3,54-3,44 (m, 4H, morpholine) ; 2,89-2,65 (m, 3H, Csecondaire THIQ) ; 2,51-1,87 (m, 4H, Csecondaire THID) ; 2,36-1,85 (m, 2H, Csecondaire THIQ) ; 1,91-1,45 (m, 4H, CsecondaireTHID)

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

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

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

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

15 A une solution du produit obtenu au Stade E de l'Exemple 1 (500 mg ; 0,51 mmol) dans du méthanol (10 mL) sont ajoutés 100 mg de Pd(OH)₂, puis le milieu réactionnel est placé sous atmosphère d'hydrogène (1 bar) pendant 5 h. Après filtration du catalyseur et concentration à sec, le brut réactionnel est immédiatement purifié par chromatographie sur phase C18 (gradient acétonitrile/H₂O +0,2% HCl) pour obtenir un solide.

20 **Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C₄₃H₄₃N₄O₉P

[M+H]⁺ calculé : 791,2846

[M+H]⁺ mesuré : 791,2852

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

DUPLICATA

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

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

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

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

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : C₃₅H₃₂ClN₄O₃

[M+H]⁺ calculé : 591,2157

[M+H]⁺ mesuré : 591,2178

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

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades B et C de l'Exemple 4.

Exemple 10. 4-[[1,2-Diméthyl-5-(6-((3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)carbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)amino]phényl phosphate de disodium

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

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

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

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

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

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades B et C de l'Exemple 4.

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

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

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

Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

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

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

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

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

- 50 -

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N
Calculé	57,64	4,84	10,34
Trouvé	56,62	4,54	10,14

5 Masse haute résolution (ESI+/-/FIA/HR) :Formule brute : C₃₉H₃₉ClN₆Na₂O₉P[M-Na+H]⁺ calculé : 791,2565[M-Na+H]⁺ mesuré : 791,2564

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

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

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

20 Microanalyse élémentaire : (%mesuré (théorique))

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

Masse haute résolution (ESI+) :Formule brute : C₃₃H₃₂ClN₄O₃[M+H]⁺ calculé : 793,3708**25** [M+H]⁺ mesuré : 793,3704

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

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

Sauf mention contraire, les composés des Exemples suivants sont synthétisés selon le procédé de l'Exemple 1 en utilisant : (i) l'acide approprié obtenu selon l'une des Préparation 1 à 9 et (ii) le dérivé de tétrahydroisoquinoline approprié obtenu selon l'une des Préparations 1' à 4', ainsi qu'au Stade C : (iii) l'amine NHR_3R_4 adéquate
10 (une liste non exhaustive est proposée aux Préparations 1'' à 8'').

Exemple 13. 4-[[[5-(5-Chloro-2-[[[(3S)-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](pyridin-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium

Stade A : Chlorhydrate de 5-(5-chloro-2-[[[(3S)-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-N-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide
15

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades A-D de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 4, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par celui de la Préparation 4''. Le produit obtenu est enfin soumis à une étape de salification
20 en présence d'acide chlorhydrique 1M dans l'éther. Après filtration et lyophilisation dans un mélange acétonitrile/eau, on obtient le composé attendu.

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}_4$

25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé : 676,2685

$[\text{M}+\text{H}]^+$ mesuré : 676,2684

- 52 -

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

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades B et C de l'Exemple 16.

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

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

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N
10 Calculé	58,54	4,66	8,75
Trouvé	58,23	4,51	8,76

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{ClN}_5\text{Na}_2\text{O}_7\text{P}$

$[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$ calculé : 778,2168

15 $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$ mesuré : 778,2169

Exemple 14. 4-[[[5-(5-Fluoro-4-méthoxy-2-[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium

20 **Exemple 15.** 4-[[[5-(5-Fluoro-2-[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium

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

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

la Préparation 7, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par celui de la Préparation 5''. Le produit obtenu est enfin soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique dans l'éther. Après filtration et lyophilisation dans un mélange acétonitrile/eau, on obtient le composé attendu.

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

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

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

10 On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades B et C de l'Exemple 16.

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

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

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N
15 Calculé	58,02	4,87	10,68
Trouvé	59,03	4,98	10,14

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{FN}_6\text{Na}_2\text{O}_7\text{P}$

$[\text{M}-2\text{Na}+3\text{H}]^+$ calculé : 743,2752

20 $[\text{M}-2\text{Na}+3\text{H}]^+$ mesuré : 743,2760

Exemple 16. 4-[[[1,2-Diméthyl-5-(7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium

25 **Stade A :** Chlorhydrate de N-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-N-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide

- 54 -

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades A-D de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 8, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par celui de la Préparation 5''. Le produit obtenu est enfin soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique 1M dans l'éther. Après filtration et lyophilisation dans un mélange acétonitrile/eau, on obtient le composé attendu.

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=64,99;64,67; %H=5,86;5,67; %N=11,37;11,27; %Cl=4,8;4,71

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : C₄₀H₄₃N₆O₆

[M+H]⁺ calculé : 703,3236

[M+H]⁺ mesuré : 703,3239

Stade B : N,N,N',N'-Tétraméthylphosphorodiamidate de 4-[[[1,2-diméthyl-5-(7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinoléin-2(1H)-yl]carbonyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]phényle

A une solution de 125 mg du composé du Stade A (0,18 mmol) dans du dichlorométhane (6 mL) est ajouté 55 µL de diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU ; 0,36 mmol), puis 33 µL de chlorure de bisdiméthylaminophosphoryle (0,19 mmol) et 2 mg de diméthylamino-4-pyridine (0,02 mmol). La réaction est laissée sous agitation pendant 15 heures, diluée dans du dichlorométhane puis dans une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, puis les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau, avec de la saumure et séchées au sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants, le brut réactionnel est engagé directement dans l'étape suivante.

Stade C : 4-[[[1,2-Diméthyl-5-(7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium

A une solution de 125 mg de composé du Stade B (0,15 mmol) dans un mélange 1:1 d'acétonitrile et d'eau (5 mL) sont ajoutés 4 mL d'acide trifluoroacétique au goutte à

DUPLICATA

goutte. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est évaporé à sec en maintenant la température du bain-marie inférieure à 40°C, puis le résidu est traité par une solution de carbonate de sodium (95 mg ; 0,9 mmol) dans de l'eau (4 mL). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est évaporé à sec puis 6 mL d'éthanol anhydre sont ajoutés. Le solide est filtré, et le filtrat est concentré à sec, puis purifié sur phase OASIS® (gradient acétonitrile/eau).

RMN ^{31}P (500 MHz, D_2O) δ ppm: 0,9

IR (cm^{-1}): ν : C=O: 1623; ν : (phosphate; éther):1235, 1162,1115, 1065, 985; γ : >CH Ar :745

10 **Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{Na}_2\text{O}_9\text{P}$

$[\text{M}-2\text{Na}+3\text{H}]^+$ calculé : 783,2902

$[\text{M}-2\text{Na}+3\text{H}]^+$ mesuré : 783,2907

15 **Exemple 17.** 5-[[[5-(5-Fluoro-2-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](pyridin-4-yl)amino]pyrimidin-2-yl phosphate de disodium

Exemple 18. 5-[[[5-(5-Chloro-2-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](pyridin-4-yl)amino]pyrimidin-2-yl phosphate de disodium

20 **Exemple 19.** 4-[[[5-(5-Chloro-2-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl][1-(trideutériométhyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino)phényl phosphate de disodium

25 **Stade A :** Chlorhydrate de 5-(5-chloro-2-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-N-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-N-[1-(trideutériométhyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrole-3-carboxamide

- 56 -

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades A-D de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 4, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par celui de la Préparation 6''. Le produit obtenu est enfin soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique 1M. Après filtration et lyophilisation dans un mélange acétonitrile/eau, on obtient le composé attendu.

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=63,51:63,41; %H=5,63:5,42; %N=11,69:11,61; %Cl=4,93:4,85

Masse haute résolution (ESI+/-/FIA/HR ,ESI-/FIA) :

Formule brute : C₃₈ H₃₆ Cl D₃ N₆ O₄

[M+H]⁺ calculé : 682,2982

[M+H]⁺ mesuré : 682,2986

Stade B : 4-(((5-(5-Chloro-2-((3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl)[1-(tridéutériométhyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino)phényl phosphate de disodium

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades B et C de l'Exemple 16.

RMN ³¹P (500 MHz, D₂O) δ ppm: 4,8

IR (cm⁻¹): ν : C=O: 1626; ν : (phosphate; éther):1243, 1141,1115, 982; γ : >CH Ar :880, 831

Masse haute résolution (ESI/FIA/HR et MS/MS) :

Formule brute : C₃₈ H₃₅ Cl D₃ N₆ Na₂ O₇ P

[M+H]⁺ calculé : 806,2285

[M+H]⁺ mesuré : 806,2280

Exemple 20. 4-[[[5-(5-Chloro-2-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](5-cyano-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl)amino]phényl phosphate de disodium

5 **Stade A :** Chlorhydrate de 5-(5-chloro-2-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-N-(5-cyano-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrole-3-carboxamide

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades A-D de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 4, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par celui de la Préparation 7''. Le produit obtenu est enfin soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique 1M. Après filtration et lyophilisation dans un mélange acétonitrile/eau, on obtient le composé attendu.

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

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

20 %C=65,34:65,50; %H=5,62:5,15; %N=11,15:10,84 ; %Cl=4,70:4,44

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : C₄₁ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ calculé : 717,2952

[M+H]⁺ mesuré : 717,2951

25 **Stade B :** 4-[[[5-(5-Chloro-2-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](5-cyano-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl)amino]phényl phosphate de disodium

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades B et C de l'Exemple 16.

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

IR (cm^{-1}): ν : -CN: 2210 cm^{-1} ; ν : C=O : 1623; ν : (phosphate; éther):1227, 1133,1110, 982; γ : >CH Ar :884-741

5 **Microanalyse élémentaire :**

	%C	%H	%N
Calculé	58,54	4,79	9,99
Trouvé	58,75	4,71	10,18

Masse haute résolution (ESI+/-/FIA/HR) :

10 Formule brute : C₄₁ H₄₀ Cl N₆ Na₂ O₇ P

[M-2Na+H]⁺ calculé : 797,2614

[M-2Na+H]⁺ mesuré : 797,2618

15 **Exemple 21.** 4-[[5-(5-Chloro-2-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](5-cyano-1-méthyl-1H-pyrrol-3-yl)amino]phényl phosphate de disodium

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

20 On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades A-D de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 4, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par celui de la Préparation 8''. Le produit obtenu est enfin soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique 1M. Après filtration et lyophilisation dans un mélange acétonitrile/eau, on obtient le composé attendu.

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

%C=64,95:65,09; %H=5,45:5,20; %N=11,36:11,26; %Cl=4,79:4,62

Masse haute résolution (ESI/+):Formule brute : C₄₀ H₃₉ Cl N₆ O₄[M+H]⁺ calculé : 703,2794[M+H]⁺ mesuré : 703,2789

5 **Stade B:** 4-[[[5-(5-Chloro-2-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl](5-cyano-1-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)amino]phényl phosphate de disodium

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades B et C de l'Exemple 16.

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

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

Masse haute résolution (ESI+/-/FIA/HR):Formule brute : C₄₀ H₃₈ Cl N₆ Na₂ O₇ P[M-2Na+3H]⁺ calculé : 783,2457

15 [M-2Na+3H]⁺ mesuré : 783,2462

Exemple 22. 4-[[[3-(6-[(3*R*)-3-(Morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl](phényl)amino]phényl phosphate de disodium

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

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades A-D de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 4'. Le solide est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane et 2 mL d'éther chlorhydrique 1M sont ajoutés. Le tout est agité pendant 1 heure, puis évaporé à sec. Le

25 chlorhydrate ainsi obtenu est dissous dans un mélange eau / acétonitrile jusqu'à

- 60 -

solubilisation totale, puis est lyophilisé.

Microanalyse élémentaire :

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

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

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

10 On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades B et C de l'Exemple 16.

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

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N
Calculé	61,87	4,95	6,71
15 Trouvé	61,33	4,93	7,14

Masse haute résolution (ESI+/-/FIA/HR) :

Formule brute : C₄₃ H₄₁ N₄ Na₂ O₉ P

[M-2Na+H]⁺ calculé : 791,2840

[M-2Na+H]⁺ mesuré : 791,2845

20 **Exemple 23.** 4-[(1-Méthyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl){[3-(2-[[[3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-4-[2-oxo-2-(pipéridin-1-yl)éthoxy]phényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl]amino]phényl phosphate de disodium

Stade A: 3-[4-Benzoyloxy-2-[(3S)-3-(morpholinométhyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl]phényl]-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxylate de méthyle

A une solution de 14,19 g (35,0 mmol) de composé obtenu à la Préparation 9 dans 200 mL de diméthylformamide, sont ajoutés successivement le 4-[[[(3S)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-yl]méthyl]morpholine (Préparation 1' ; 8,13 g ; 35,0 mmol), l'hydroxybenzotriazole (6,15 g ; 45,5 mmol), le chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)-carbodiimide (6,70 g ; 45,5 mmol) et la triéthylamine (21,95 mL ; 0,16 mol). L'ensemble est ensuite agité pendant une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors versé sur 400 mL d'acétate d'éthyle, puis lavé successivement avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, de l'eau et de la saumure. Les phases aqueuses réunies sont extraites à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour fournir le composé du titre.

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

Stade B: Acide 3-[4-benzoyloxy-2-[(3S)-3-(morpholinométhyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl]phényl]-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxylique

A une solution de 12,7 g (20 mmol) du composé obtenu au stade précédent dans 40 mL de dioxane sont ajoutés 40,1 mL d'une solution aqueuse de LiOH 1 M. L'ensemble est chauffé à 100°C pendant 1 nuit. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau, puis extrait à l'éther éthylique. La phase étherée est extraite de nouveau une fois à l'eau. Les phases aqueuses réunies sont acidifiées à pH 4 par ajout d'acide citrique en poudre, puis extraites avec du dichlorométhane. La phase dichlorométhane est lavée avec de la saumure, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une meringue.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300K) δ ppm: 11,35 (sl, 1 H) ; 7,5-7,3 (m, 5 H) ; 7,38 (m, 1

- 62 -

H); 7,2-6,9 (m, 4 H); 7,15 (m, 1 H); 6,9 (m, 1 H); 6,31/6,25/6,1 (3*s, 1 H); 5,22/5,2/5,15 (3*s, 2 H); 5,1/4,82/3,7 (3*m, 1 H); 4,85-3,8 (8*d, 2 H); 4,2-3,4 (m, 2 H); 3,6-3,45 (m, 4 H); 3-2,3 (m, 2 H); 2,9-1,8 (m, 2 H); 2,5-1,9 (6*m, 4 H); 2,35-1,8 (6*m, 2 H); 1,9-1,3 (m, 4 H)

5 **Stade C:** 3-[4-Benzoyloxy-2-[(3S)-3-(morpholinométhyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl]phényl]-N-[4-[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxyphényl]-N-(1-méthylpyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

L'acide obtenu au Stade B (9 g, 11,8 mmol) est mis en solution dans 90 mL de 1,2-dichloroéthane. On y ajoute 1,9 mL de 1-chloro-N,N,2-triméthylpropénylamine (14 mmol).
10 Après 3 h d'agitation à température ambiante, 90 mL de toluène et 4,62 g de N-[4-[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxyphényl]-1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-amine (Préparation 3'', 13 mmol) sont additionnés. Le milieu réactionnel est chauffé à 110°C pendant 20 h. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est lavé avec de la saumure, séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré à sec. Le résidu obtenu est purifié par
15 chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/éthanol) pour conduire au produit attendu.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300K) δ ppm : 7,95/7,8/7,75 (3*d, 1 H); 7,68/7,65/7,4 (3*d, 1 H); 7,4/7,3 (2*d, 1 H); 7,25-6,8 (m, 9 H); 7,05/6,9 (2*m, 1 H); 7-6,6 (3*dl, 2 H); 6,9 (m, 1 H); 6,75-6,45 (3*dl, 2 H); 6,7 (m, 1 H); 6,3 (2*d, 1 H); 5,15-4,95 (m, 2 H); 5,15/5,1/4,8 (3*s, 1 H); 4,95/4,6/3,5 (3*m, 1 H); 4,9-3,7 (8*d, 2 H); 3,8-3,3 (3*m, 2 H); 3,75/3,7/3,5 (3*s, 3 H); 3,45/3,3 (2*m, 4 H); 3-2,5 (3*m, 2 H); 3-2,3 (m, 2 H); 2,4-1,75 (5*m, 4 H); 2,25-1,7 (6*m, 2 H); 1,75-1,3 (m, 4 H); 0,7 (sl, 9 H); 0,1 (m, 6 H)
20

25 **Stade D:** N-[4-[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxyphényl]-3-[4-hydroxy-2-[(3S)-3-(morpholinométhyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl]phényl]-N-(1-méthylpyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

A une solution dans 100 mL d'éthanol de 8,88 g (8,4 mmol) du composé obtenu au Stade C est ajouté 0,9 g de Pd/C à 10% sous bullage d'argon. Le mélange réactionnel est placé sous 1,2 bar d'hydrogène à température ambiante pendant 15 h. Le catalyseur est filtré et le solvant évaporé sous pression réduite pour fournir le composé du titre.

DUPLICATA

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

Stade E: *N*-[4-[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxyphényl]-*N*-(1-méthylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-3-[2-[(3*S*)-3-(morpholinométhyl)-3,4-dihydro-1*H*-isoquinoline-2-carbonyl]-4-[2-oxo-2-(1-pipéridyl)éthoxy]phényl]-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

Le composé du Stade D (3,0 g, 2,9 mmol) est mis en solution dans 100 mL de toluène. Y sont ajoutés 1,53 g (5,8 mmol) de triphénylphosphine et 0,62 g (4,3 mmol) de 2-hydroxy-1-(1-pipéridyl)éthanone. Le mélange est chauffé à 50°C, puis 1,01 g (4,3 mmol) d'azodicarboxylate de di-*tert*-butyle est additionné. Le milieu réactionnel est agité à 50°C
 15 pendant 1h puis laissé revenir à température ambiante avant d'ajouter 1 mL d'acide trifluoroacétique. Après une nuit sous agitation à température ambiante, le mélange est lavé successivement avec de l'eau, une solution saturée de NaHCO₃ et une solution de saumure. Les phases aqueuses réunies sont extraites à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous
 20 pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/éthanol 98/2) pour conduire au composé attendu.

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

Stade F: *N-(4-Hydroxyphényl)-N-(1-méthylpyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-3-[2-[(3S)-3-(morpholinométhyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl]-4-[2-oxo-2-(1-pipéridyl)ethoxy]phényl]-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide*

A une solution dans 30 mL de tétrahydrofurane du composé obtenu au Stade E (2,92 g, 2,9 mmol) est additionnée une solution de fluorure de tétrabutylammonium 1M (3,14 mL, 3 mmol) dans le tétrahydrofurane à température ambiante. Après 5 minutes sous agitation, le milieu réactionnel est versé sur un mélange 50/50 d'acétate d'éthyle et d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃. La phase organique décantée est lavée à l'eau, puis avec de la saumure. Les phases aqueuses réunies sont extraites à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/éthanol/ammoniaque) pour conduire au composé du titre.

RMN ¹H (500 MHz, dmso-d₆, 300K) δ ppm: 9,4 (m, OH) ; 8,1-7,8 (3*d, 1 H) ; 7,7-7,3 (2*m, 1 H) ; 7,5/7,4 (2*m, 1 H) ; 7,3-6,9 (m, 4 H) ; 7,2 (m, 1 H) ; 6,9 (m, 1 H) ; 6,8-6,5 (m, 2 H) ; 6,7-6,5 (m, 2 H) ; 6,7 (m, 1 H) ; 6,4 (m, 1 H) ; 5,3-5 (m, 1 H) ; 5,1/4,7/3,6 (3*m, 1 H) ; 5-3,6 (m, 2 H) ; 5-3,6 (m, 2 H) ; 4,8 (m, 2 H) ; 3,8-3,6 (m, 3 H) ; 3,6/3,4 (m, 2 H) ; 3,4 (m, 6 H) ; 3,1-2,5 (m, 2 H) ; 2,9-1,9 (m, 2 H) ; 2,5-1,7 (m, 4 H) ; 1,8-1,4 (m, 6 H) ; 1,6-1,3 (m, 4 H)

Stade G: *N-(4-Hydroxyphényl)-N-(1-méthyl-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-3-[2-[(3S)-3-(morpholinométhyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl]-4-[2-oxo-2-(1-pipéridyl)ethoxy]phényl]-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide*

A une solution dans 20 mL d'acide acétique du composé obtenu au Stade F (2,0 g, 2,2 mmol) est additionné 0,71 g (11 mmol) de cyanoborohydrure de sodium. Après 14 h d'agitation à température ambiante, 0,36 g (5,5 mmol) de cyanoborohydrure de sodium est rajouté, puis le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 3h avant un second ajout de 0,1 éq de cyanoborohydrure de sodium pour compléter la réaction en 30 min à 50°C. L'acide acétique est évaporé sous pression réduite, puis le résidu est repris dans du dichlorométhane et lavé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, de l'eau et de la saumure. Les phases aqueuses réunies sont extraites au dichlorométhane. Les phases organiques résultantes sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous

pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/éthanol/ammoniaque) pour conduire au composé du titre sous forme d'une meringue.

RMN ¹H (500 MHz, dms_o-d₆, 300K) δ ppm: 9,3 (sl, 1 H) ; 7,5/7,4/7,3 (3*m, 1 H) ; 7,2/6,7 (2*m, 1 H) ; 7,2 (m, 1 H) ; 7,1-6,8 (m, 4 H) ; 6,9/6,7 (m, 1 H) ; 6,9 (m, 1 H) ; 6,8-6,5 (m, 2 H) ; 6,7-6,5 (m, 2 H) ; 5,3-5,1 (2*d, 1 H) ; 5,1/4,7/3,6 (3*m, 1 H) ; 4,9/4,2-3,5 (2*m, 1 H) ; 4,9/4,2-3,5 (2*, 1 H) ; 4,9-4,8 (m, 2 H) ; 3,6/3,4 (2*m, 4 H) ; 3,4/3,3 (m, 2 H) ; 3,4 (m, 6 H) ; 3,1-2,5 (m, 4 H) ; 3-2,4 (m, 2 H) ; 2,8/2,6 (m, 3 H) ; 2,6-1,7 (m, 6 H) ; 1,9-1,3 (m, 10 H)

Stade H: Chlorhydrate du N-(4-hydroxyphényl)-N-(1-méthyl-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-3-[2-[(3S)-3-(morpholinométhyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl]-4-[2-oxo-2-(1-pipéridyl)éthoxy]phényl]-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

La base obtenue au Stade G (0,60 g, 0,69 mmol) est solubilisée dans de l'acétonitrile, puis salifiée avec 0,7 mL (0,7 mmol) d'une solution de HCl 1N. La solution est filtrée, congelée puis lyophilisée pour fournir le chlorhydrate du titre sous forme d'une poudre.

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

%C=68,02:68,06; %H=6,49:6,21; %N=10,89:10,87; %Cl=4,14:3,94

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : C₅₁ H₅₇ N₇ O₆

[M+H]⁺ calculé : 864,4445

[M+H]⁺ mesuré : 864,4443

Stade I: 4-[(1-Méthyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)][3-(2-[(3S)-3-(morpholin-4-yl)méthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-4-[2-oxo-2-(pipéridin-1-yl)éthoxy]phényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl]amino]phényl phosphate de disodium

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades B et C de l'Exemple 16.

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

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N
5 <i>Calculé</i>	62,00	5,71	9,92
<i>Trouvé</i>	61,45	5,53	9,96

Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : C₅₁ H₅₆ N₇ Na₂ O₉ P

[M-2Na+3H]⁺ calculé : 944,4106

10 [M-2Na+3H]⁺ mesuré : 944,4116

Exemple 24. 4-[[5-(5-Chloro-2-[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl](1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium

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

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades A-D de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 4, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par
20 celui de la Préparation 5''. Le produit obtenu est enfin soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique dans l'éther. Après filtration et lyophilisation dans un mélange acétonitrile/eau, on obtient le composé attendu.

Microanalyse élémentaire : (% théorique : mesuré)

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

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

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades B et C de l'Exemple 16.

5 IR (cm⁻¹): ν : C=O : 1625; ν : (phosphate; éther): 1241, 1146, 1112, 983

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N
Calculé	56,83	4,77	10,46
Trouvé	56,82	4,58	10,43

10 **Masse haute résolution (ESI⁺) :**

Formule brute : C₃₈ H₃₈ Cl N₆ Na₂ O₇ P

[M-2Na+3H]⁺ calculé : 759,2457

[M-2Na+3H]⁺ mesuré : 759,2465

15 **Exemple 25.** 4-[(5-Cyano-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl){[5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl]amino]phényl phosphate de disodium

Stade A : Chlorhydrate de N-(5-cyano-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl)-5-(5-fluoro-2-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl)-N-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrole-3-carboxamide

20 On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades A-D de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 7, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par celui de la Préparation 7''. Le produit obtenu est enfin soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique dans l'éther. Après filtration et lyophilisation dans un

25 mélange acétonitrile/eau, on obtient le composé attendu.

- 68 -

Masse haute résolution (ESI/FIA/HR et MS/MS) :Formule brute : C₄₁ H₄₁ F N₆ O₄[M+H]⁺ calculé : 701,3246[M+H]⁺ mesuré : 701,3282

5 **Stade B :** 4-[(5-Cyano-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl){[5-(5-fluoro-2-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl]amino]phényl phosphate de disodium

On procède selon un protocole analogue à celui décrit aux Stades B et C de l'Exemple 16.

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

10 IR (cm⁻¹): ν : -CN: 2211 cm⁻¹ ; ν : C=O : 1629; ν : (phosphate; éther): 1236, 1114, 984

Microanalyse élémentaire :

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

15 **Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C₄₁ H₄₀ F N₆ Na₂ O₇ P[M-2Na+3H]⁺ calculé : 781,2909[M-2Na+3H]⁺ mesuré : 781,2898

ETUDES PHARMACOLOGIQUES ET PHARMACOCINETIQUES

Dans un souci de clarification, dans tout ce qui suit, les composés de formule (I') seront référencés comme « drogue de l'Exemple x » dont ils dérivent. A titre d'exemple, le *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide sera référencé « drogue de l'Exemple I ».

EXEMPLE A1 : Induction de l'activité caspase *in vivo* par les composés de formule (I')

La capacité des composés de formule (I') à activer la caspase 3 est évaluée dans un modèle de xénogreffe de cellules leucémiques RS4 ;11.

1.10⁷ cellules RS4 ;11 sont greffées par voie sous-cutanée dans des souris immunodéprimées (souche SCID). 25 à 30 jours après la greffe, les animaux sont traités par voie orale par les différents composés. Seize heures après le traitement, les masses tumorales sont récupérées, lysées et l'activité caspase 3 est mesurée dans les lysats tumoraux.

Cette mesure enzymatique est réalisée en dosant l'apparition d'un produit de clivage fluorogénique (activité DEVDase, Promega). Elle est exprimée sous la forme d'un facteur d'activation correspondant au rapport entre les deux activités caspases : celle pour les souris traitées divisée par celle pour les souris contrôles.

Le *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide (aussi appelée drogue de l'Exemple I) a été testé. A la dose de 100 mg/kg *p.o.*, le facteur d'activation des caspases *in vivo* est de 29,3.

Les résultats obtenus montrent que les composés de formule (I') sont capables d'induire l'apoptose dans les cellules tumorales RS4 ;11 *in vivo*.

EXEMPLE A2 : Quantification de la forme clivée de la caspase 3 *in vivo* induite par les composés de formule (I').

La capacité des composés de formule (I') à activer la caspase 3 est évaluée dans un modèle de xénogreffe de cellules leucémiques RS4 ;11.

- 5 1.10⁷ cellules RS4 ;11 sont greffées par voie sous-cutanée dans des souris immunodéprimées (souche SCID). 25 à 30 jours après la greffe, les animaux sont traités par voie orale par les différents composés. Après le traitement, les masses tumorales sont récupérées, lysées et la forme clivée (activée) de la caspase 3 est quantifiée dans les lysats tumoraux.
- 10 Cette quantification est réalisée en utilisant l'essai « Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform » qui dose spécifiquement la forme clivée de la caspase 3. Elle est exprimée sous la forme d'un facteur d'activation correspondant au rapport entre la quantité de caspase 3 clivée chez les souris traitées divisée par la quantité de caspase 3 clivée chez les souris contrôles.
- 15 Les résultats montrent que les composés de formule (I') sont capables d'induire l'apoptose dans les cellules tumorales RS4 ;11 *in vivo*.

Tableau 1 : Facteurs d'activation des caspases (caspase 3 clivée essai MSD dans les tumeurs des souris traitées versus souris contrôles) *in vivo*, après traitement par voie orale

Composé testé	Dose (mg/kg)	Temps de prélèvement	Facteur d'activation +/- S.E.M.
Droque de l'exemple 13	12,5	2h	24,5 +/- 7,5
Droque de l'exemple 19	12,5	2h	13,5 +/- 1,2
Droque de l'exemple 20	12,5	2h	52,0 +/- 8,6
Droque de l'exemple 21	12,5	2h	22,6 +/- 2,4
Droque de l'exemple 24	25	2h	45,7 +/- 2,0
Droque de l'exemple 25	12,5	2h	38,7 +/- 10,7
Droque de l'exemple 15	25	2h	29,8 +/- 4,0

EXEMPLE A3 : Quantification de la forme clivée de la caspase 3 *in vivo* induite par les composés de formule (I).

La capacité des composés de formule (I) à activer la caspase 3 est évaluée dans un modèle de xénogreffe de cellules leucémiques RS4 ;11 selon le protocole présenté à l'Exemple A2.

5 **Tableau 2 : Facteurs d'activation des caspases (caspase 3 clivée essai MSD dans les tumeurs des souris traitées versus souris contrôles) *in vivo*, après traitement par voie orale**

Composé testé	Dose (mg/kg)	Temps de prélèvement	Facteur d'activation +/- S.E.M.
Exemple 13	12,5	2h	58,6 +/- 4,6
Exemple 1	50	2h	21,2 +/- 1,3
Exemple 19	12,5	2h	27,5 +/- 3,5
Exemple 20	12,5	2h	62,1 +/- 3,4
Exemple 21	25	2h	55,2 +/- 6,2
Exemple 24	25	2h	60,5 +/- 4,5
Exemple 25	12,5	2h	61,8 +/- 8,9
Exemple 15	25	2h	12,1 +/- 1,1

EXEMPLE B : Solubilité des composés de formule (I)

10 La solubilité des composés de formule (I) a été mesurée dans l'eau et comparée à celle des composés de formule (I').

Plus précisément, le 4-[[3-(6-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl] (phényl)amino]phényl phosphate de disodium (aussi appelé composé de l'Exemple 1) a été testé et comparé au N-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[[[(3S)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide (aussi appelée drogue de l'Exemple 1).

La solubilité du composé de l'Exemple 1 dans l'eau est supérieure ou égale à 10 mg/mL (12,6 mM) alors que celle de la drogue associée n'est que de 40 µg/mL (56.2 µM). Les solubilités des composés ont également été mesurées dans un milieu tamponné à pH

physiologique (cf tableau 3).

Tableau 3 : Solubilités en milieu aqueux (solution tampon : phosphate 0,33 M, pH=7,4) des composés de formule (I) et des composés de formule (I') associés, mesurées à quatre concentrations : 10µM, 20µM, 50µM et 100µM

Composé testé	Solubilité à 10µM	Solubilité à 20µM	Solubilité à 50 µM	Solubilité à 100 µM
Exemple 19	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
Droque de l'Exemple 19	Soluble	Soluble	Soluble	Insoluble
Exemple 20	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
Droque de l'Exemple 20	Soluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble
Exemple 25	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
Droque de l'Exemple 25	Soluble	Soluble	Insoluble	Insoluble
Exemple 1	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
Droque de l'exemple 1	Insoluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble

- 5 Les résultats montrent que les composés de formule (I) sont beaucoup plus solubles que les composés de formule (I'). Seuls les composés de formule (I) montrent des solubilités supérieures ou égales à 100µM.

EXEMPLE C : Conversion *in vivo* des composés de formule (I)

- 10 Le profil pharmacocinétique des dérivés phosphates de formule (I) est évalué dans une formulation lipidique et en solution aqueuse chez des souris SCID femelles. Il est comparé au profil pharmacocinétique des composés de formule (I') dans une formulation lipidique. Plus précisément, le 4-[[[3-(6-[[[(3S)-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl] (phényl) amino]phényl phosphate de disodium (aussi appelé composé de l'Exemple I) a
15 été testé et comparé au *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[[[(3S)-3-(4-morpholinyl méthyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide (aussi appelée droque de l'Exemple 1).

Formulation lipidique du composé de l'Exemple 1

- 20 Le composé de l'Exemple 1 est préparé dans un mélange éthanol anhydre/polyéthylène glycol 300/ eau (10/40/50, v/v/v) destiné à une administration par voie *p.o.* L'étude est

- 73 -

réalisée sur 2 groupes de souris SCID dans lesquelles le composé de l'Exemple 1 est administré dans les conditions suivantes :

- Groupe 1 : 3 mg/ kg *p.o.* (gavage, 10 mL/kg),
- Groupe 2 : 25 mg/kg *p.o.* (gavage, 10 mL/kg).

5 Des échantillons de sang sont prélevés aux temps suivants (3 échantillons par animal et 3 animaux pour chaque temps): 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 6 h et 24 h après l'administration orale.

Formulation aqueuse du composé de l'Exemple 1

10 Le composé de l'Exemple 1 est aussi administré par voie orale en milieu aqueux chez la souris SCID, dans les conditions suivantes :

- Groupe 1 : 30 mg/kg *p.o.* en solution dans du carbonate de sodium 1 mM (gavage, 10 mL/kg),
- Groupe 2 : 100 mg/kg *p.o.* dans l'eau (gavage, 10 mL/kg).

15 Des échantillons de sang sont prélevés au temps suivants (3 animaux pour chaque temps et 1 échantillon par animal): 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h and 24 h après l'administration orale.

20 Quelle que soit la formulation du composé de l'Exemple 1, le sang ainsi collecté est centrifugé et le plasma est transféré dans des tubes contenant de l'acide chlorhydrique 1 M. Les concentrations dans le plasma du dérivé phosphate (prodrogue) et de son homologue hydroxylé (drogue) sont déterminées simultanément en utilisant une technique de chromatographie liquide couplée à une détection par spectométrie de masse (TFC-LC-MS/MS). La limite de détection pour chacune des deux entités est de 0,5 ng/mL.

Formulation lipidique de la drogue du composé de l'Exemple 1

25 La drogue de l'Exemple 1 est préparée dans un mélange éthanol anhydre/polyéthylène glycol 300/ eau (10/40/50, v/v/v) destiné à une administration par voie *p.o.* L'étude est réalisée sur plusieurs groupes de souris SCID dans laquelle la drogue de l'Exemple 1 est administrée dans les conditions suivantes :

- Groupe 1 : 3 mg/ kg *p.o.* (gavage, 10 mL/kg),

DUPLICATA

- 74 -

- Groupe 2 : 30 mg/ kg *p.o.* (gavage, 10 mL/kg),
- Groupe 3 : 25 mg/kg *p.o.* (gavage, 10 mL/kg).
- Groupe 4 : 100 mg/ kg *p.o.* (gavage, 10 mL/kg).

Des échantillons de sang sont prélevés aux temps suivants (3 animaux pour chaque temps et 3 échantillons par animal pour les groupes 1-2 ou 1 échantillon par animal pour les groupes 3 et 4):

- *p.o* : avant administration puis 0,25 h, 0,5 h, 0,75 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 16 h et 24 h après l'administration orale à 3 et 30 mg/kg,

- *p.o* : à 0,5 h, 2 h, 6 h, 16 h et 24 h après l'administration orale à 25 mg/kg et 0,5 h, 1 h, 2 h, 6 h, 16 h, 30 h et 48 h après l'administration orale à 100 mg/kg.

Les plasmas des échantillons de sang collectés après administration des formulations lipidiques de la drogue du composé de l'Exemple 1 sont analysés par chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse. La limite de quantification de la drogue du composé de l'Exemple 1 est inférieure ou égale 0,5 ng/mL.

Une analyse pharmacocinétique non compartimentale est réalisée sur les valeurs moyennes des concentrations plasmatiques des composés testés. Les résultats sont présentés dans les tableaux 4 et 5 ci-dessous.

Les résultats montrent que quels que soient la dose (de 3 à 100 mg/kg) et le véhicule (formulation de type lipidique ou aqueuse), la prodrogue de formule (I) est rapidement et majoritairement convertie *in vivo* en la drogue correspondante de formule (I') (voir tableau 4). L'exposition plasmatique de la prodrogue (C_{max} , AUC) est faible par comparaison à celle de la drogue correspondante. Les résultats montrent également que la concentration plasmatique de la drogue ainsi mesurée (après administration de la prodrogue) est équivalente voire supérieure à celle mesurée après une administration directe de la drogue par voie orale (voir tableau 5).

Tableau 4

Composé administré	Composé mesuré	
	Exemple 1	Droque de l'Exemple 1
Exemple 1, 3 mg/ kg p.o. <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 16 $T_{\max}$ (h) = 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 5	$C_{\max}$ (ng/mL) = 342 $T_{\max}$ (h) = 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 314
Exemple 1, 25 mg/kg p.o. <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 244 $T_{\max}$ (h) = 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 92	$C_{\max}$ (ng/mL) = 6204 $T_{\max}$ (h) = 0,5 AUC_t (ng.h/mL) = 20952
Exemple 1, 30 mg/kg p.o. <i>Formulation aqueuse</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 391 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 879	$C_{\max}$ (ng/mL) = 11967 $T_{\max}$ (h) = 0,5 AUC_t (ng.h/mL) = 49416
Exemple 1, 100 mg/kg p.o. <i>Formulation aqueuse</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 359 $T_{\max}$ (h) = 2,0 AUC_t (ng.h/mL) = 797	$C_{\max}$ (ng/mL) = 28066 $T_{\max}$ (h) = 2,0 AUC_t (ng.h/mL) = 168478

Tableau 5

Composé administré	Composé mesuré
	Droque de l'Exemple 1
Droque de l'Exemple 1, 3 mg/ kg p.o. <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 295 $T_{\max}$ (h) = 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 225
Droque de l'Exemple 1, 25 mg/kg p.o. <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 5070 $T_{\max}$ (h) = 2,0 AUC_t (ng.h/mL) = 20400

Droque de l'Exemple 1, 30 mg/kg p.o. <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 8580 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 24200
Droque de l'Exemple 1, 100 mg/kg p.o. <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 25878 $T_{\max}$ (h) = 0,5 AUC_t (ng.h/mL) = 148046

Plus précisément, l'administration *p.o.* de la prodroque dans un véhicule aqueux permet d'obtenir des concentrations plasmatiques en drogue équivalentes voire supérieures à celles obtenues après l'administration *p.o.* directe de la drogue dans un véhicule lipidique. La prodroque offre donc des facilités de formulation par rapport à la drogue correspondante, notamment en milieu aqueux, ce qui est très avantageux dans la perspective d'un développement clinique. En effet, comme le montre l'Exemple D, la drogue de l'Exemple 1 est difficilement formulable en milieu aqueux.

Formulation aqueuse des composés des Exemples 20 et 25

Les composés des Exemples 20 et 25 sont administrés par voie orale en milieu aqueux chez la souris SCID, dans les conditions suivantes :

- Groupe 1 : 3 mg/kg *p.o.* en solution dans du carbonate de sodium 1 M (gavage, 10 mL/kg),
- Groupe 2 : 25 mg/kg *p.o.* en solution dans du carbonate de sodium 1 M (gavage, 10 mL/kg),

Des échantillons de sang sont prélevés aux temps suivants (3 animaux pour chaque temps): 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 6 h and 24 h après l'administration orale.

Le sang ainsi collecté est centrifugé et le plasma est transféré dans des tubes contenant de l'acide chlorhydrique 1 M. Les concentrations dans le plasma du dérivé phosphate (prodroque) et de son homologue hydroxylé (drogue) sont déterminées simultanément en utilisant une technique de chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse (TFC-LC-MS/MS). La limite de quantification pour chacune des deux entités est de 0,5 ng/mL.

Formulation lipidique de la drogue des composés des Exemples 20 et 25

Les drogues des Exemples 20 et 25 sont préparées dans un mélange polyéthylène glycol 300/éthanol/phosal 50PG (30/10/60, v/v/v) destiné à une administration par voie *p.o.* chez la souris SCID, dans les conditions suivantes :

- 5 - Groupe 1 : 3 mg/ kg *p.o.* (gavage, 10 mL/kg),
 - Groupe 2 : 25 mg/kg *p.o.* (gavage, 10 mL/kg).

Des échantillons de sang sont prélevés aux temps suivants (3 animaux pour chaque temps): 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 6 h and 24 h après l'administration orale.

10 Le sang ainsi collecté est centrifugé et le plasma est transféré dans des tubes contenant de l'acide chlorhydrique IM. Les concentrations dans le plasma de la drogue sont déterminées en utilisant une technique de chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse (TFC-LC-MS/MS). La limite de quantification est de 0,5 ng/mL.

Une analyse pharmacocinétique non compartimentale est réalisée. Les résultats moyens sont présentés dans les tableaux 6, 7, 8 et 9 ci-dessous.

15

Tableau 6, Exemple 20

Composé administré	Composés mesurés	
	Exemple 20	Droque de l'Exemple 20
Exemple 20, 3 mg/ kg <i>p.o.</i> <i>Formulation aqueuse</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = BLQ $T_{\max}$ (h) = ND AUC_t (ng.h/mL) = ND	$C_{\max}$ (ng/mL) = 56 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 51
Exemple 20, 25 mg/kg <i>p.o.</i> <i>Formulation aqueuse</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 127 $T_{\max}$ (h) = 0,25 AUC_t (ng.h/mL) = 106	$C_{\max}$ (ng/mL) = 3701 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 8724

ND : non déterminé

BLQ : sous la limite de quantification

Tableau 7, Exemple 20

Composé administré	Composé mesuré
	Droque de l'Exemple 20
Droque de l'Exemple 20, 3 mg/ kg p.o. <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 39 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 55
Droque de l'Exemple 20, 25 mg/kg p.o. <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 5524 $T_{\max}$ (h) = 2,0 AUC_t (ng.h/mL) = 10172

Tableau 8, Exemple 25

Composé administré	Composés mesurés	
	Exemple 25	Droque de l'Exemple 25
Exemple 25, 3 mg/ kg p.o. <i>Formulation aqueuse</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 17 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 14	$C_{\max}$ (ng/mL) = 29 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 31
Exemple 25, 25 mg/kg p.o. <i>Formulation aqueuse</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 106 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 114	$C_{\max}$ (ng/mL) = 2232 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 3965

Tableau 9, Exemple 25

Composé administré	Composé mesuré
	Droque de l'Exemple 25
Droque de l'Exemple 25, 3 mg/ kg p.o. <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 33 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 37
Droque de l'Exemple 25, 25 mg/kg p.o. <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 3004 $T_{\max}$ (h) = 1,0 AUC_t (ng.h/mL) = 5704

Les résultats montrent que quels que soient la dose (de 3 et 25 mg/kg), les prodrogues de formule (I) sont rapidement et majoritairement converties *in vivo* en drogues correspondantes de formule (I') (voir tableaux 6, 7, 8 et 9). Les expositions plasmatiques des prodrogues ($C_{\max}$, AUC) sont faibles par comparaison aux expositions des drogues correspondantes. Les résultats montrent également que les concentrations plasmatiques des drogues ainsi mesurées (après administration des prodrogues) sont équivalentes à celles mesurées après une administration directe des drogues par voie orale (voir tableaux 7 et 9).

EXEMPLE D : Profil pharmacocinétique *in vivo* des composés de formule (I')

Le profil pharmacocinétique du *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[[[(3*S*)-3-(4-morpholinyl méthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide (aussi appelée drogue de l'Exemple I) est aussi évalué dans une formulation lipidique et aqueuse chez le rat Wistar.

La drogue de l'Exemple I est préparée en suspension aqueuse dans l'hydroxyéthylcellulose à 1 % (m/v) dans l'eau et comparée à une formulation lipidique constituée d'un mélange éthanol anhydre/polyéthylène glycol 400/ phosal 50PG (10/30/60, v/v/v). Les deux formulations sont administrées par voie orale chez le rat mâle Wistar (3 rats/formulation) à la dose de 100 mg/kg p.o (gavage, 10 mL/kg).

Des échantillons de sang sont prélevés aux temps suivants chez chaque animal (3 animaux/temps): 0,25 h, 0,5 h, 0,75 h 1 h, 2 h, 4 h, 8 h et 24 h après l'administration orale.

Les concentrations du composé testé sont déterminées dans le plasma après extraction suivie d'une chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse. La limite de quantification est à 0,1 ng/mL. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 10

Composé administré	Composé mesuré
	Droque de l'Exemple 1
Droque de l'Exemple 1, 100 mg/ kg p.o <i>Formulation aqueuse</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 816 AUC_t (ng.h/mL) = 3480
Droque de l'Exemple 1, 100 mg/ kg p.o <i>Formulation lipidique</i>	$C_{\max}$ (ng/mL) = 5070 AUC_t (ng.h/mL) = 42900

Les résultats montrent que la formulation lipidique permet une bien meilleure exposition plasmatique de la droque de l'Exemple 1 que la formulation aqueuse.

EXEMPLE E : Test in vitro sur cellules humaine Caco-2.

Le passage cellulaire de A vers B (Apical vers Basolatéral) des dérivés phosphates de formule (I) et des composés de formule (I') (drogues correspondantes) est étudié sur cellules humaine Caco-2. Chaque composé est déposé en apical à 1 ou 3 μ M (en duplicate), puis incubé pendant 120 min.

Plusieurs prélèvements sont effectués au cours de l'expérience ;

- En apical : juste après le dépôt ($t=0$) et à 120 min
- En basolatéral : à la fin de l'expérience (120 min)

5 Les concentrations du dérivé phosphate (prodrogue) et/ou de son homologue hydroxylé (drogue) sont déterminées par chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse (LC-MS/MS). La limite de quantification pour chacune des deux entités est de 2 ng/mL.

10 La perméabilité apparente (P_{app}) et la fraction absorbée (F_{abs}) prédite chez l'homme sont calculées pour la prodrogue, pour la drogue après incubation de la prodrogue et pour la drogue après incubation de la drogue (Hubatsch *et al*, *Nat Protoc*. 2007; 2(9), 2111-2119).

Le rendement de l'expérience, qui correspond au ratio (en pourcentage) de la quantité totale de composé retrouvé en fin d'expérience versus celle incubée, est aussi calculé.

15 Les résultats ont été rassemblés dans le tableau 11. Ils montrent que les prodrogues des composés de formule (I) sont fortement dégradées au cours de l'expérience (rendements d'expérience < 1,5%), entraînant ainsi la formation des drogues associées dans des proportions importantes.

Au final, la fraction absorbée prédite chez l'homme pour les drogues formées après incubation des prodrogues est similaire à celle obtenue après l'incubation des drogues.

Tableau 11

Composé administré	Composés mesurés	
	Exemple 1	Drogue de l'Exemple 1
Exemple 1	P_{app} (10^{-6} cm/s) = 0,01 F_{abs} (%) = ND Rendement (%) = 0	P_{app} (10^{-6} cm/s) = 0,83 F_{abs} (%) = 71 Rendement (%) = 42

Droque de l'Exemple 1		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,65$ $F_{abs} (\%) = 67$ Rendement (%) = 37
	Exemple 4	Droque de l'Exemple 4
Exemple 4	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,33$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendement (%) = 1,3	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,43$ $F_{abs} (\%) = 69$ Rendement (%) = 38
Droque de l'Exemple 4		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,21$ $F_{abs} (\%) = 46$ Rendement (%) = 20
	Exemple 5	Droque de l'Exemple 5
Exemple 5	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,26$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendement (%) = 1,2	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 2,3$ $F_{abs} (\%) = 86$ Rendement (%) = 78
Droque de l'Exemple 5		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,7$ $F_{abs} (\%) = 68$ Rendement (%) = 34
	Exemple 20	Droque de l'Exemple 20
Exemple 20	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendement (%) = 0,94	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,16$ $F_{abs} (\%) = 16$ Rendement (%) = 100
Droque de l'Exemple 20		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,29$ $F_{abs} (\%) = 25$ Rendement (%) = 91
	Exemple 21	Droque de l'Exemple 21
Exemple 21	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendement (%) = 0,83	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,21$ $F_{abs} (\%) = 19$ Rendement (%) = 100

Droque de l'Exemple 21		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,27$ $F_{abs} (\%) = 24$ Rendement (%) = 82
	Exemple 25	Droque de l'Exemple 25
Exemple 25	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0$ $F_{abs} (\%) = \text{ND}$ Rendement (%) = 33	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,22$ $F_{abs} (\%) = 20$ Rendement (%) = 48
Droque de l'Exemple 25		$P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) = 0,49$ $F_{abs} (\%) = 40$ Rendement (%) = 100

ND : non déterminé

EXEMPLE F : Activité anti-tumorale *in vivo*.

L'activité anti-tumorale des composés de l'invention est évaluée dans un modèle de xénogreffe de cellules leucémiques RS4 ;11.

- 5 1.10⁷ cellules RS4 ;11 sont greffées par voie sous-cutanée dans des souris immunodéprimées (souche SCID). 25 à 30 jours après la greffe, lorsque la masse tumorale a atteint environ 150 mm³, les souris sont traitées par voie orale par les différents composés dans 2 schémas différents (traitement quotidien pendant cinq jours par semaine durant deux semaines, ou deux traitements par semaine pendant deux semaines). La masse
- 10 tumorale est mesurée 2 fois par semaine depuis le début du traitement.

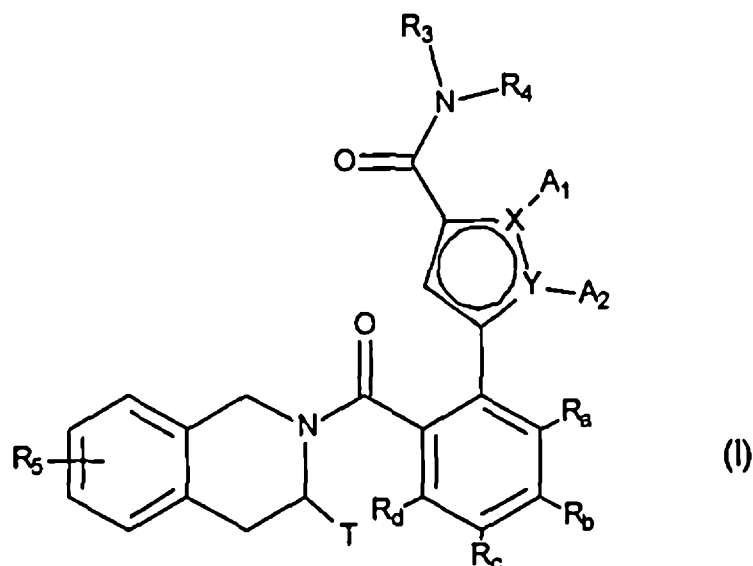
Les composés de l'invention présentent des activités antitumorales, par voie orale, dans le modèle de leucémie RS4 ;11 (leucémie aiguë lymphoblastique). Les résultats obtenus montrent que les composés de l'invention sont capables d'induire une régression tumorale significative.

EXEMPLE G : Composition pharmaceutique : Comprimés

	1000 comprimés dosés à 5 mg d'un composé choisi parmi les exemples 1 à 25.....	5 g
	Amidon de blé.....	20 g
	Amidon de maïs	20 g
5	Lactose	30 g
	Stéarate de magnésium.....	2 g
	Silice.....	1 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g

REVENDICATIONS

1. Composé phosphate de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 ♦ X et Y représentent un atome de carbone ou un atome d'azote, étant entendu qu'ils ne peuvent représenter simultanément deux atomes de carbone ou deux atomes d'azote,
- ♦ A₁ et A₂ forment ensemble avec les atomes qui les portent un hétérocycle Het éventuellement substitué, aromatique ou non, constitué de 5, 6 ou 7 chaînons, et
- 10 pouvant contenir, en plus de l'azote représenté par X ou par Y, un à 3 hétéroatomes choisis indépendamment parmi oxygène, soufre et azote, étant entendu que l'azote en question peut être substitué par un groupement représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement –
- C(O)-O-Alk dans lequel Alk est un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 15 ou bien, A₁ et A₂ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un cycloalkyle,
- ♦ T représente un atome d'hydrogène, un alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un à trois atomes d'halogène, un groupement

alkyl(C₁-C₄)-NR₁R₂, ou un groupement alkyl(C₁-C₄)-OR₆,

- ♦ R₁ et R₂ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle,
- 5 ♦ R₃ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkyl(C₃-C₁₀)alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, étant entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone des groupements précédents, ou de leurs éventuels substituants, peut(vent) être deutéré(s),
- 10 ♦ R₄ représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, étant entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone des groupements précédents, ou de leurs éventuels substituants, peut(vent) être deutéré(s),
- ♦ R₅ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 15 ♦ R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ♦ R_a, R_b, R_c et R_d représentent indépendamment les uns des autres R₇, un atome d'halogène, un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupe hydroxy, un groupement polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupe trifluorométhoxy, -NR₇R₇', nitro, R₇-CO-alkyl(C₀-C₆)-, R₇-CO-NH-alkyl(C₀-C₆)-, NR₇R₇'-CO-alkyl(C₀-C₆)-, NR₇R₇'-CO-alkyl(C₀-C₆)-O-, R₇-SO₂-NH-alkyl(C₀-C₆)-, R₇-NH-CO-NH-alkyl(C₀-C₆)-, R₇-O-CO-NH-alkyl(C₀-C₆)-, un groupement hétérocycloalkyle, ou bien les substituants de l'un des couples (R_a,R_b), (R_b,R_c) ou (R_c,R_d) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle constitué de 5 à 7 chaînons, pouvant contenir de un à 2 hétéroatomes choisis parmi oxygène et soufre, étant aussi entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone du cycle précédemment défini peut(vent) être deutéré(s) ou substitués par un à 3 groupements choisis parmi halogène ou alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 25 ♦ R₇ et R₇' représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, un alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, un alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, un aryle ou un hétéroaryle, ou bien R₇ et R₇' forment ensemble
- 30

avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle constitué de 5 à 7 chaînons,

le composé de formule (I) étant tel qu'au moins un des atomes de carbone qui le constituent est substitué par l'un des groupes phosphates suivants : $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{OM}')$, $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{O}^-\text{M}_1^+)$, $-\text{OPO}(\text{O}^-\text{M}_1^+)(\text{O}^-\text{M}_2^+)$, $-\text{OPO}(\text{O}^-)(\text{O}^-)\text{M}_3^{2+}$, $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_3)$, ou $-\text{OPO}(\text{O}^-\text{M}_1^+)(\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_3)$, dans lesquels M et M' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, un groupement alkényle ($\text{C}_2\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, un groupement alkynyle ($\text{C}_2\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, un cycloalkyle ou un hétérocycloalkyle, tous deux constitués de 5 à 6 chaînons, tandis que M_1^+ et M_2^+ représentent indépendamment l'un de l'autre un cation monovalent pharmaceutiquement acceptable, M_3^{2+} représente un cation divalent pharmaceutiquement acceptable et n est un nombre entier compris entre 1 et 5,

étant entendu que :

- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphthyle, biphényle ou indényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement mono ou bi-cyclique constitué de 5 à 10 chaînons, possédant au moins une partie aromatique, et contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote (en incluant les azotes quaternaires),
- par "cycloalkyle", on entend tout groupement carbocyclique non aromatique, mono ou bi-cyclique, contenant 3 à 10 chaînons,
- par "hétérocycloalkyle", on entend tout groupement non aromatique mono ou bi-cyclique, fusionné ou spiro, constitué de 3 à 10 chaînons, et contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre, SO, SO_2 ou azote,

les groupements aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle ainsi définis et les groupements alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, spiro ($\text{C}_3\text{-C}_6$), alkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl-S-, hydroxy, oxo (ou N-oxyde le cas échéant), nitro, cyano, $-\text{COOR}'$, $-\text{OCOR}'$, $\text{NR}'\text{R}''$, polyhalogénoalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, trifluorométhoxy,

(C₁-C₆)alkylsulfonyl, halogène, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle, aryloxy, arylthio, cycloalkyle, hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyles, étant entendu que R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué,

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

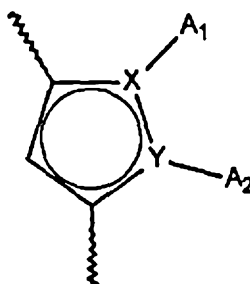
ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R₄ représente un phényle substitué en position *para* par un groupement de formule -OPO(OM)(OM'), -OPO(OM)(O⁺M₁), -OPO(O⁺M₁)(O⁺M₂), -OPO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺, -OPO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), ou -OPO(O⁺M₁)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), dans lesquels M et M' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupement alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, un groupement alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, un cycloalkyle ou un hétérocycloalkyle, tous deux constitués de 5 à 6 chaînons, tandis que M₁⁺ et M₂⁺ représentent indépendamment l'un de l'autre un cation monovalent pharmaceutiquement acceptable, M₃²⁺ représente un cation divalent pharmaceutiquement acceptable et n est un nombre entier compris entre 1 et 5, étant entendu que le groupement phényle peut être optionnellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R₄ représente un phényle substitué en position *para* par un groupement de formule -OPO(ONa⁺)(ONa⁺).

4. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 3 dans lequel X représente un atome de carbone et Y représente un atome d'azote.

5. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 3 dans lequel le groupe :



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

6. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 5 dans lequel T
5 représente un groupement méthyle, (morpholin-4-yl)méthyle ou 3-(morpholin-4-yl)propyle.

7. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 6 dans lequel R_a et R_d
représentent chacun un atome d'hydrogène et (R_b, R_c) forment ensemble avec les atomes de
carbone qui les portent un groupe 1,3-dioxolane, un groupe 1,4-dioxane, ou bien R_a , R_c et
10 R_d représentent chacun un atome d'hydrogène et R_b représente un hydrogène ou un
halogène.

8. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 6 dans lequel R_a et R_d
représentent chacun un atome d'hydrogène, R_b représente un atome d'halogène et R_c un
groupement méthoxy.

9. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 6 dans lequel R_a , R_b et
15 R_d représentent avantageusement chacun un atome d'hydrogène et R_c représente un
groupement NR_7R_7' -CO-alkyl(C_0 - C_6)-O-.

10. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 9 dans lequel R_3
représente avantageusement un groupement choisi parmi phényle, 1H-indole, 1H-
20 pyrrolo[2,3-b]pyridine, pyridine, 1H-pyrazole, 1H-pyrrole, et 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-
b]pyridine, ces groupements comportant éventuellement un ou plusieurs substituants

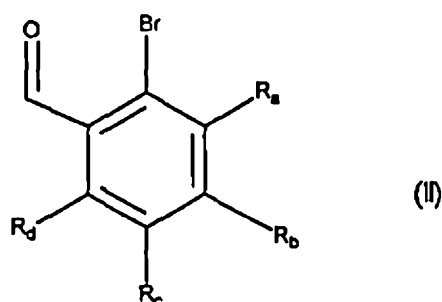
choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cyano, ou trideutérométhyle.

11. Composé de formule (I) selon la revendication I choisi dans la liste suivante :

- 4-[[[3-(6-[[[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-1-yl]carbonyl](phényl)amino]phényl phosphate de disodium,
- 4-[[[5-(5-chloro-2-[[[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl](pyridin-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium,
- 4-([5-(5-chloro-2-[[[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl)[1-(trideutérométhyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]amino]phényl phosphate de disodium,
- 4-[[[5-(5-chloro-2-[[[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl](5-cyano-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)amino]phényl phosphate de disodium,
- 4-[[[5-(5-chloro-2-[[[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl](5-cyano-1-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)amino]phényl phosphate de disodium,
- 4-[[[5-(5-chloro-2-[[[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl](1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium,
- 4-[(5-cyano-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl){[5-(5-fluoro-2-[[[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl]amino]phényl phosphate de disodium,
- 4-[[[5-(5-fluoro-2-[[[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl](1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)amino]phényl phosphate de disodium,

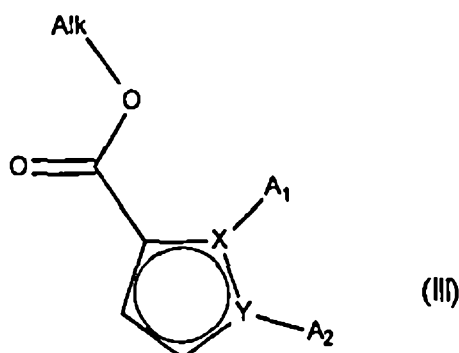
leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

12. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



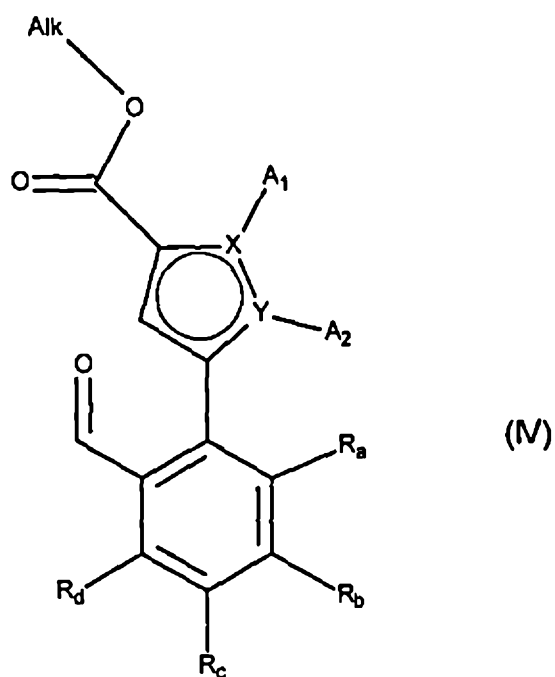
dans laquelle R_a , R_b , R_c et R_d sont tels que définis dans la revendication 1,

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



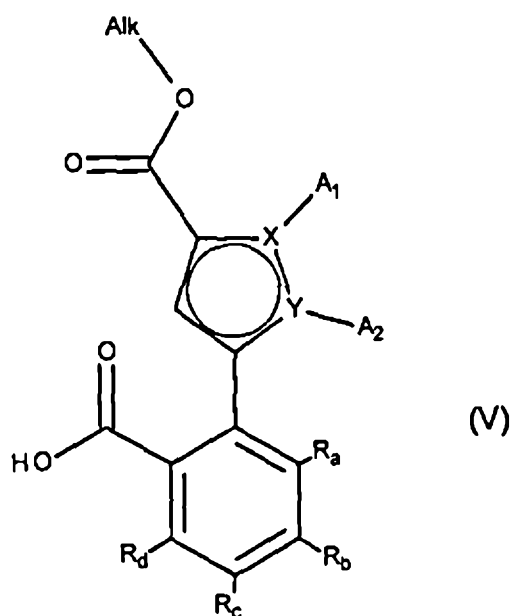
dans laquelle les groupements A_1 , A_2 , X et Y sont tels que définis dans la revendication 1 et Alk représente un alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

10 pour obtenir le composé de formule (IV) :



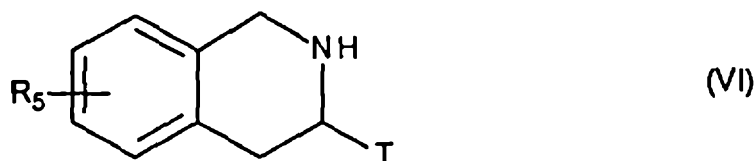
dans laquelle A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c et R_d sont tels que définis dans la revendication 1 et Alk est tel que défini précédemment,

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



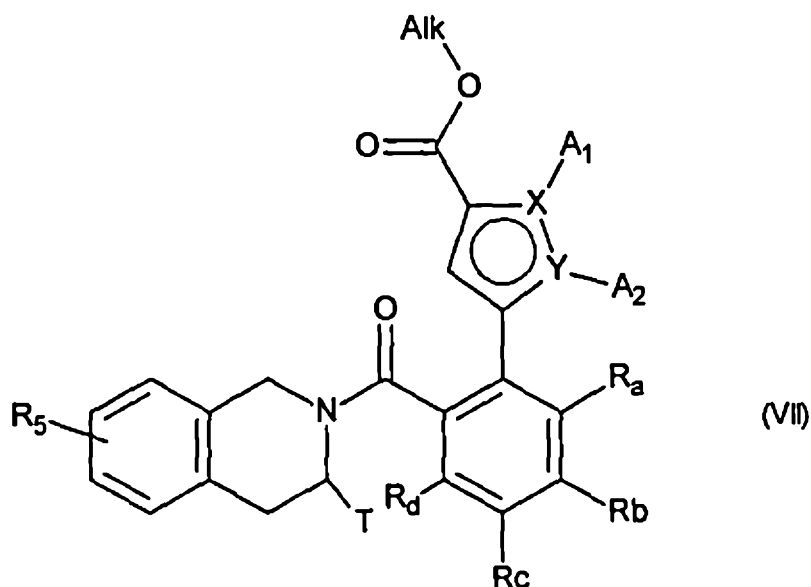
dans laquelle A_1 , A_2 , X , Y , R_a , R_b , R_c et R_d sont tels que définis dans la revendication 1 et Alk est tel que défini précédemment,

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



dans laquelle T et R₅ sont tels que définis dans la revendication 1,

5 pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle A₁, A₂, X, Y, R_a, R_b, R_c, R_d, T et R₅ sont tels que définis dans la revendication 1 et Alk est tel que défini précédemment,

composé de formule (VII) dont la fonction ester est hydrolysée pour conduire à l'acide
 10 carboxylique ou au carboxylate correspondant, lequel peut être converti en un dérivé
 d'acide tel que le chlorure d'acyle ou l'anhydride correspondant, avant d'être couplé avec
 une amine NHR₃R₄, dans laquelle R₃ et R₄ ont la même signification que dans la
 revendication 1, avant d'être soumis à l'action d'un dérivé pyrophosphate, phosphonate ou
 phosphoryle dans des conditions basiques, le composé ainsi obtenu pouvant être
 15 optionnellement hydrolysé ou hydrogénolysé, pour conduire au composé de formule (I),

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

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

13. Composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 ou un de ses sels d'addition avec un acide ou une
10 base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13 pour son utilisation en tant que prodrogue d'un agent pro-apoptotique.

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 13 pour son utilisation dans le
15 traitement des cancers, des maladies auto-immunes et du système immunitaire.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15 pour son utilisation dans le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes non hodgkiniens, des mélanomes, des
20 hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules.

17. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 13 pour la fabrication d'un médicament utile en tant qu'agent pro-apoptotique.

18. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 13 pour la
25 fabrication d'un médicament destiné au traitement des cancers, des maladies auto-immunes et du système immunitaire.

19. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 18 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes non hodgkiniens, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules.

20. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 11, ou un de ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, pour son utilisation dans le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes non hodgkiniens, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules.

21. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 11, ou un de ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer colorectal, des cancers de l'œsophage, du foie, des leucémies lymphoblastiques, des lymphomes non hodgkiniens, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du poumon à petites cellules.

22. Association d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications I à 11 avec un agent anticancéreux choisi parmi les agents génotoxiques, les poisons mitotiques, les anti-métabolites, les inhibiteurs du protéasome, les inhibiteurs de kinases ou les anticorps.

23. Composition pharmaceutique contenant une association selon la revendication 22

- 96 -

en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

24. Association selon la revendication 22 pour son utilisation dans le traitement des cancers.

25. Utilisation d'une association selon la revendication 22 pour la fabrication d'un médicament utile dans le traitement des cancers.

26. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour son utilisation en association avec une radiothérapie dans le traitement des cancers.