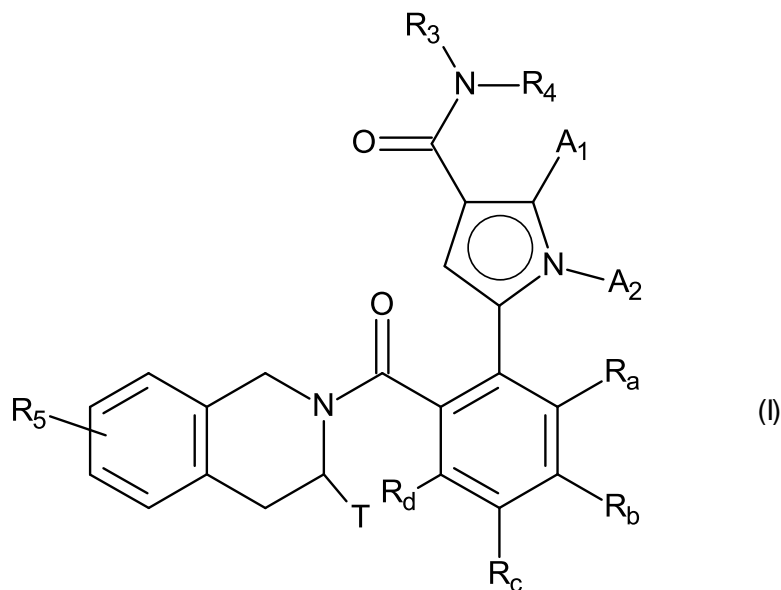


1. Compus cu formula (I):



unde:

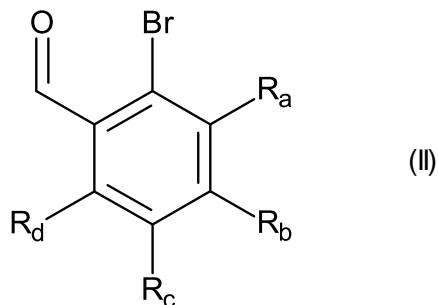
- A₁ și A₂, independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau halogen, o grupare polihaloalchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată sau o grupare cicloalchil,
- T reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, substituită opțional cu 1...3 atomi de halogen, o grupare alchil (C₁-C₄)-NR₁R₂, sau o grupare alchil (C₁-C₄)-OR₆,
- R₁ și R₂, independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, sau R₁ și R₂ formează cu atomul de azot care îi poartă un heterocicloalchil,
- R₃ reprezintă o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, o grupare alchenil (C₂-C₆) liniară sau ramificată, o grupare alchinil (C₂-C₆) liniară sau ramificată, o grupare cicloalchil, o grupare cicloalchil (C₃-C₁₀) alchil (C₂-C₆), în care fracțiunea alchil este liniară sau ramificată, o grupare heterocicloalchil, o grupare aril sau o grupare heteroaril, înțelegându-se că unul sau mai mulți atomi de carbon din grupările precedente, sau ai substituenților posibili ai acestora, pot fi deuterati,
- R₄ reprezintă o grupare aril, o grupare heteroaril, o grupare cicloalchil sau o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, înțelegându-se că unul sau mai mulți atomi de carbon din grupele precedente, sau ai substituenților posibili ai acestora, pot fi deuterati,
- R₅ reprezintă un atom de hidrogen sau halogen, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, sau o grupare alcoxi (C₁-C₆) liniară sau ramificată,
- R₆ reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată,
- R_a, R_b, R_c și R_d, independent unul de celălalt, reprezintă R₇, un atom de halogen, o grupare alcoxi (C₁-C₆) liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare polihaloalchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, o grupare trifluorometoxi, -NR₇R_{7'}, nitro, R₇-CO-alchil(C₀-C₆)-, R₇-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-, NR₇R_{7'}-CO-alchil(C₀-C₆)-, NR₇R_{7'}-CO-alchil(C₀-C₆)-O-, R₇-SO₂-NH-alchil(C₀-C₆)-, R₇-NH-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-, R₇-O-CO-NH-alchil(C₀-C₆), o grupare heterocicloalchil, sau substituenții uneia dintre perechile (R_a,R_b), (R_b,R_c) sau (R_c,R_d) formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un inel compus din 5...7 membri inelari, care pot conține 1...2 heteroatomi selectați dintre oxigen și sulf, înțelegându-se, de asemenea, că unul sau mai mulți atomi de carbon ai inelului definiți mai sus pot fi deuterati sau substituiți cu 1...3 grupări selectate dintre halogen sau alchil(C₁-C₆) liniar sau ramificat,
- R₇ și R_{7'}, independent unul de celălalt, reprezintă un hidrogen, un alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, un alchenil (C₂-C₆) liniar sau ramificat, un alchinil (C₂-C₆) liniar sau ramificat, un aril sau un heteroaril, sau R₇ și R_{7'}, împreună cu atomul de azot care îi poartă, formează un heterociclu compus din 5...7 membri inelari, înțelegându-se că:
 - "aril" înseamnă o grupare fenil, naftil, bifenil sau indenil,
 - "heteroaril" înseamnă orice grupare mono- sau biciclică compusă din 5...10 membri inelari, având, cel puțin, o fracțiune aromatică și conținând 1...4 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot, inclusiv atomi de azot cuaternar,
 - "cicloalchil" înseamnă orice grupare mono- sau biciclică, nearomatică, carbociclică care conține 3...10 membri inelari,
 - "heterocicloalchil" înseamnă orice grupare mono- sau biciclică, nearomatică, condensată sau spiro compusă din 3...10 membri inelari și care conține 1...3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf, SO, SO₂ și azot,

fiind posibil ca grupările aril, heteroaril, cicloalchil și heterocicloalchil astfel definite și grupările alchil, alchenil, alchil și alcoxi să fie substituie cu 1...3 grupări selectate dintre alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, substituit opțional, spiro (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) liniar sau ramificat, substituit opțional, (C₁-C₆)alchil-S-, hidroxi, oxo (sau N-oxid, după caz), nitro, ciano, -COOR', -OCOR', NR'R'', polihaloalchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, trifluormetoxi, (C₁-C₆)alchilsulfonil, halogen, aril opțional substituit, heteroaril, ariloxi, ariltio, cicloalchil, heterocicloalchil opțional substituit cu unul sau mai mulți atomi de halogen sau grupări alchil, înțelegându-se că R' și R'', independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, substituită opțional, enantiomerii și diastereozomerii lor, și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

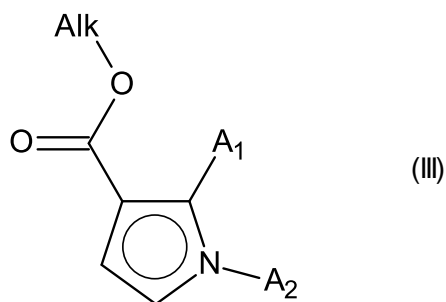
2. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, unde A₁ reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare metil.
3. Compus cu formula (I) conform revendicării 1 sau 2, unde A₂ reprezintă o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, substituită opțional cu o grupare selectată dintre halogen, hidroxi, alcoxi (C₁-C₆) liniar sau ramificat, NR'R'' și morfolină.
4. Compus cu formula (I) conform revendicării 1 sau 2, unde A₂ reprezintă o grupare polihaloalchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată sau o grupare ciclopropil.
5. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 3, unde A₁ și A₂ reprezintă ambele o grupare metil.
6. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 5, unde T reprezintă o grupare metil, aminometil, (morfolin-4-il)metil, (4-metilpiperazin-1-il)metil, 2-(morfolin-4-il)etil, [2-(morfolin-4-il)etoxi]metil, hidroximetil, [2-(dimetilamino)etoxi]metil, hexahidropirazino[2,1-c] [1,4]oxazin-8(1H)-ilmetil, 1-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-ilmetil, 3-(morfolin-4-il)propil sau trifluorometil.
7. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 6, unde R_a și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și (R_b,R_c), împreună cu atomii de carbon care îi poartă, formează o grupare 1,3-dioxolan sau o grupare 1,4-dioxan; sau R_a, R_c și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și R_b reprezintă un atom de hidrogen sau halogen sau o grupare metoxi.
8. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 6, unde: R_a și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen, R_b reprezintă un atom de hidrogen sau halogen și R_c reprezintă o grupare hidroxi sau metoxi; sau: R_a și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen, R_b reprezintă o grupare hidroxi sau metoxi și R_c reprezintă un atom de halogen.
9. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 6, unde R_a, R_b și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și R_c reprezintă o grupare selectată dintre R₇-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-, R₇-SO₂-NH-alchil(C₀-C₆)-, R₇-NH-CO-NH-alchil(C₀-C₆)- și R₇-O-CO-NH-alchil(C₀-C₆)-.
10. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 9, unde R₄ reprezintă o grupare fenil, 4-hidroxifenil, 3-fluoro-4-hidroxifenil, 2-hidroxipirimidină sau 3-hidroxipirimidină.
11. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 10, unde R₃ reprezintă o grupare aril sau heteroaril.
12. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 10, unde R₃ reprezintă o grupare selectată dintre metil, fenil, 1H-pirazol, 1H-indol, 1H-indazol, piridină, pirimidină, 1H-pirol[2,3-b]piridină, 2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridină, 1H-benzimidazol, 1H-pirol, 1H-pirol[2,3-c]piridină, 1H-pirol[3,2-b]piridină, 5H-pirol[3,2-d]pirimidină, tiofen, pirazină, 1H-pirazolo[3,4-b]piridină, 1,2-oxazol și 1H-pirazolo[1,5-a]pirimidină, aceste grupări având opțional unul sau mai mulți substituenți selectați dintre halogen, alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, alcoxi (C₁-C₆) liniar sau ramificat, ciano, ciclopropil, oxetan, tetrahidrofuran, -CO-O-CH₃, trideuteriometil, 2-(morfolin-4-il)etil și 2-(morfolin 4-il)etoxi.
13. Compus cu formula (I) conform revendicării 10, unde R₃ reprezintă un alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat sau un heteroaril substituit opțional cu un alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, iar R₄ reprezintă o grupare 4-hidroxifenil.
14. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, selectat din următoarea listă:
 - 5-(5-cloro-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă,
 - 5-(5-cloro-2-{{(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(piridin-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă,
 - N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(6-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă,
 - N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-5-(6-{{(3R)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-N-(piridin-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă,
 - 5-(5-fluoro-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă,
 - 5-(5-cloro-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă,
 - 5-(5-cloro-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(piridin-4-il)-1H-pirol-3-carboxamidă,
 - 5-(5-cloro-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(5-ciano-1-metil-1H-pirol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă,
 - N-(5-ciano-1-metil-1H-pirol-3-il)-5-(5-fluoro-2-{{(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il}carbonil}fenil)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă,

- 5-(5-cloro-2-{{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă,
- 5-(5-cloro-2-{{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-N-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirol-3-carboxamidă,
- N-(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)-5-(5-fluoro-2-{{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă,
- 5-(5-cloro-2-{{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-N-(5-ciano-2-metil-1-(trideuteriometil)-1H-pirol-3-il)-N-(4-hidroxifenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-carboxamidă, enantiomerii și diastereoizomerii lor, și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

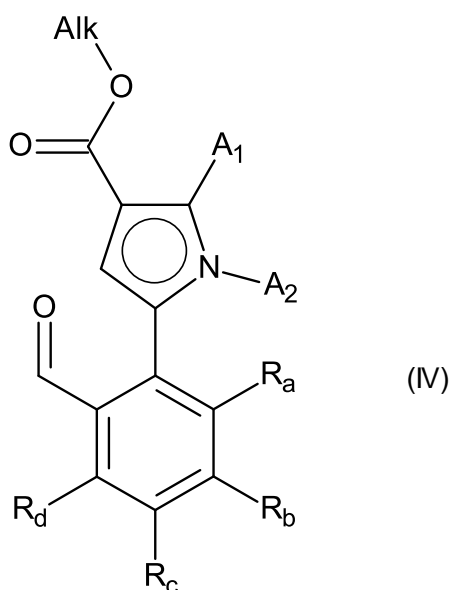
15. Procedeu de obținere a compușilor cu formula (I) conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că în calitate de material inițial este utilizat compusul cu formula (II):



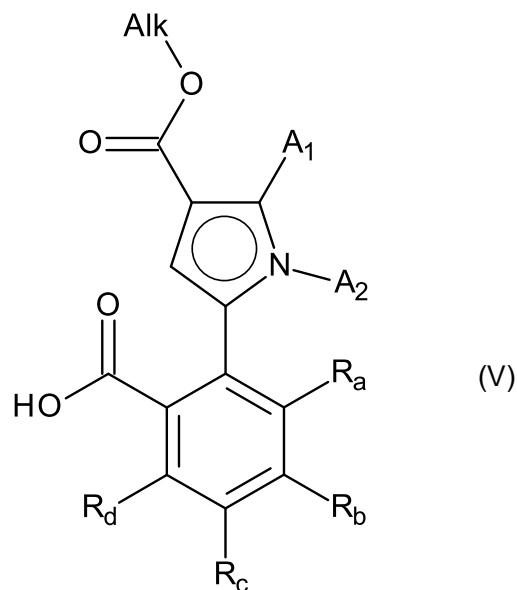
unde R_a , R_b , R_c și R_d sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I), compusul respectiv cu formula (II) fiind supus unei reacții Heck, într-un mediu apos sau organic, în prezența unui catalizator de paladiu, unei baze, unei fosfine și a compusului cu formula (III):



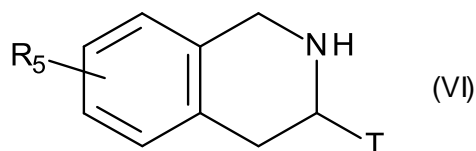
unde grupările A_1 și A_2 sunt astfel cum au fost definite pentru formula (I) și Alk reprezintă un alchil (C_1 - C_6) liniar sau ramificat, pentru a obține compusul cu formula (IV):



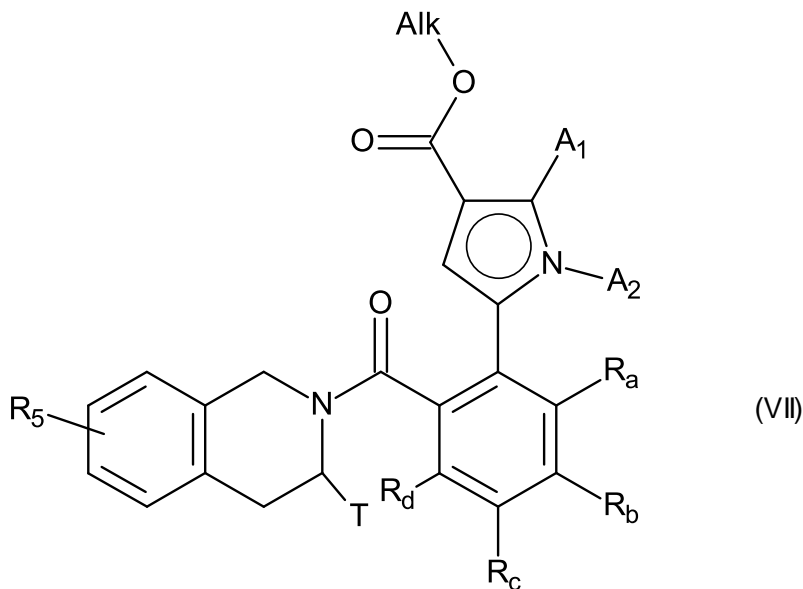
unde A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c și R_d sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I) și Alk este astfel cum a fost definit mai sus, funcția aldehidă a compusului cu formula (IV) fiind oxidată în acid carboxilic pentru a forma compusul cu formula (V):



unde A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c și R_d sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I) și Alk este astfel cum a fost definit mai sus, compusul respectiv cu formula (V) fiind apoi supus cuplării peptidice cu un compus cu formula (VI):



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



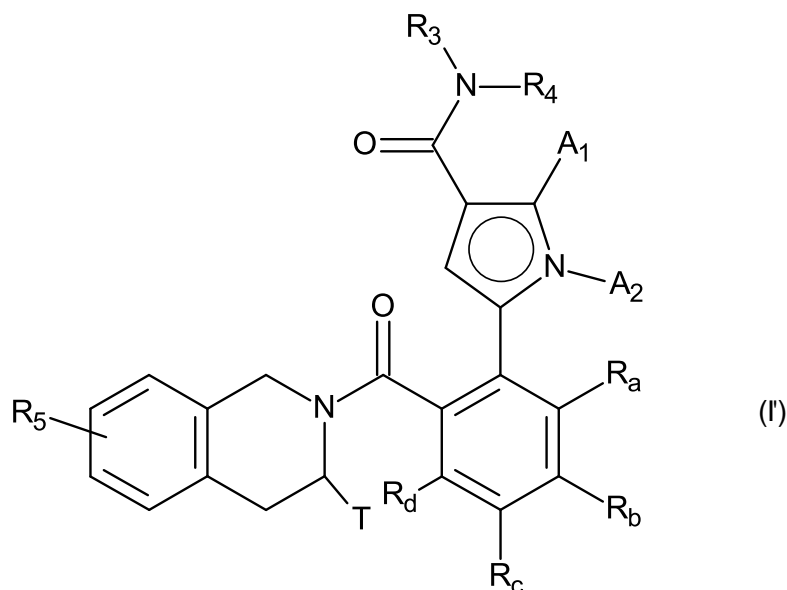
unde A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c , R_d și R_5 sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I) și Alk este astfel cum a fost definit mai sus,

funcția ester a compusului cu formula (VII) fiind hidrolizată pentru a se obține acidul carboxilic sau carboxilatul corespunzător, care poate fi transformat într-un derivat de acid, cum ar fi clorura de acil sau anhidrida corespunzătoare înainte de a fi cuplat cu o amină NHR_3R_4 , unde R_3 și R_4 au aceleași semnificații ca în formula (I), pentru a se obține compusul cu formula (I),

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

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

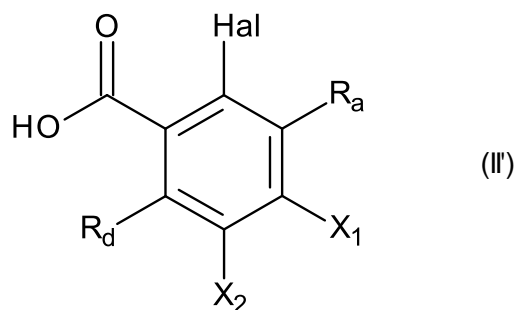
16. Procedeu de obținere a compușilor cu formula (I'), cazuri particulare ale compușilor cu formula (I) conform revendicării 1 precum sunt definite mai jos:



unde:

- A₁, A₂, R_a, R_d, R₃, R₄, T și R₅ sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),
- R_b și R_c sunt astfel încât unul reprezintă un hidrogen și altul o grupare selectată dintre R₇-CO-NH-alkil(C₀-C₆)-, R₇-SO₂-NH-alkil(C₀-C₆)-, R₇-NH-CO-NH-alkil(C₀-C₆)- și R₇-O-CO-NH-alkil(C₀-C₆)-, R₇ fiind astfel cum a fost definit pentru formula (I),

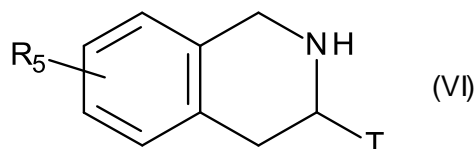
procedeu respectiv de obținere utilizând în calitate de material inițial un compus cu formula (II'):



unde:

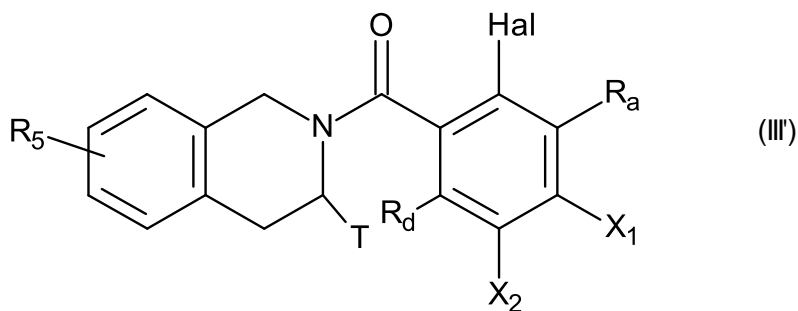
- unde R_a și R_d sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),
- Hal reprezintă un atom de halogen,
- X₁ și X₂ sunt astfel încât unul reprezintă o grupare alchil (C₀-C₆)-NH₂, în timp ce celălalt reprezintă un atom de hidrogen,

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



unde T și R₅ sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),

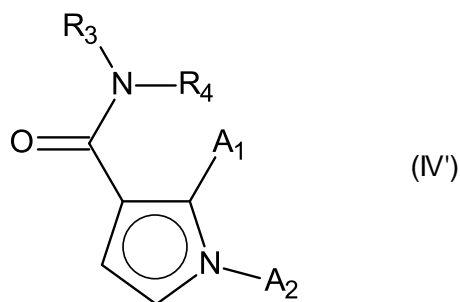
pentru a obține compusul cu formula (III'):



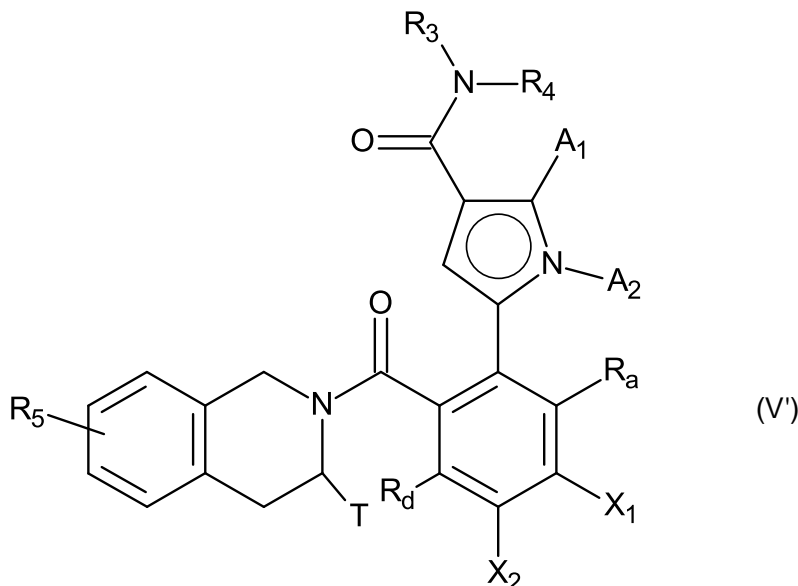
unde:

- R_a , R_d , T și R_5 sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),
- Hal reprezintă un atom de halogen,
- X_1 și X_2 sunt astfel încât unul reprezintă o grupare alchil (C_0 - C_6)- NH_2 , în timp ce celălalt reprezintă un atom de hidrogen,

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



unde A_1 , A_2 , R_3 și R_4 sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I), pentru a forma compusul cu formula (V'):



unde:

- A_1 , A_2 , R_a , R_d , R_3 , R_4 , T și R_5 sunt astfel cum au fost definiți pentru formula (I),
- X_1 și X_2 sunt astfel încât unul reprezintă o grupare alchil (C_0 - C_6)- NH_2 , în timp ce celălalt reprezintă un atom de hidrogen,

compusul cu formula (V') fiind apoi supus unei reacții de acilare sau sulfonilare pentru a obține compusul cu formula (I'),

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

cursul procedurii descris mai sus, anumite grupări (hidroxi, amino) de reactivi sau intermediari de sinteză pot fi protejate și apoi deprotejate conform cerințelor de sinteză.

17. Procedeu conform revendicării 15 sau 16 pentru obținerea unui compus cu formula (I), unde una dintre grupările R_3 sau R_4 este substituită cu o funcție hidroxi, caracterizată prin aceea că amina NHR_3R_4 este supusă în prealabil unei reacții de protecție a funcției hidroxi înainte de orice cuplare cu acidul carboxilic format din compusul cu formula (VII), sau cu un derivat de acid corespunzător al acestuia, compusul rezultat protejat cu formula (I) fiind supus ulterior unei reacții de deprotejare și apoi fiind transformat opțional într-una din sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.
18. Compoziție farmaceutică care conține un compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 14 sau o sare de adiție a acestuia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic în combinație cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.
19. Compoziție farmaceutică conform revendicării 18 pentru utilizarea în calitate de agent proapoptotic.
20. Compoziție farmaceutică conform revendicării 18 pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.
21. Compoziție farmaceutică conform revendicării 18 pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer la vezica urinară, cerebral, mamar, de uter, leucemiilor limfoide cronice, cancerului colorectal, formelor de cancer la esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor non-Hodgkin, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.
22. Compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 14, sau o sare de adiție a acestuia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic, pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer la vezica urinară, cerebral, mamar, de uter, leucemiilor limfoide cronice, cancerului colorectal, formelor de cancer la esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor non-Hodgkin, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.
23. Asociere a unui compus cu formula (I) conform oricăreia dintre revendicările 1 - 14 cu un agent anticanceros selectat dintre agenții genotoxici, toxinele mitotice, anti-metaboliți, inhibitori de proteazom, inhibitori de kinază și anticorpi.
24. Compoziție farmaceutică care conține o asociere conform revendicării 23 în combinație cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.
25. Asociere conform revendicării 23 pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer.
26. Compus cu formula (I) conform oricăreia dintre revendicările 1 - 14 pentru utilizarea în asociere cu radioterapia în tratamentul formelor de cancer.