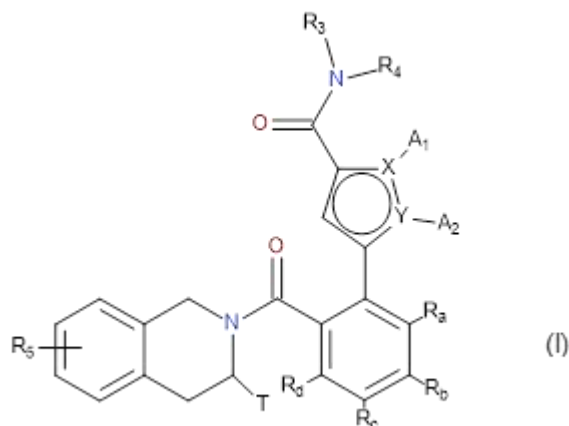


## 1. Compus cu formula (I):



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

A<sub>1</sub> și A<sub>2</sub> împreună cu atomii care îi poartă, formează un heterociclu (Het), substituit opțional, aromatic sau nearomatic, compus din 5, 6 sau 7 membri inelari, care pot conține, pe lângă azot reprezentat de X sau Y, între 1...3 heteroatomi selectați independent dintre oxigen, sulf și azot, înțelegându-se că azotul în cauză poate fi substituit cu o grupare ce reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată sau o grupare -C(O)-O-Alk, unde Alk este o grupare alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată,

sau A<sub>1</sub> și A<sub>2</sub>, independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen, un polihaloalchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniar sau ramificat, o grupare alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată sau un cicloalchil;

T reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată, substituită opțional cu 1...3 atomi de halogen, o grupare alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, sau o grupare alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sub>6</sub>;

R<sub>1</sub> și R<sub>2</sub>, independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată;

sau R<sub>1</sub> și R<sub>2</sub> formează cu atomul de azot care îi poartă un heterocicloalchil;

R<sub>3</sub> reprezintă o grupare alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată, o grupare alchenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată, o grupare alchinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată, o grupare cicloalchil, o grupare cicloalchil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), în care fracțiunea alchil este liniară sau ramificată, o grupare heterocicloalchil, o grupare aril sau o grupare heteroaril, înțelegându-se că unu sau mai mulți atomi de carbon din grupările precedente, sau ai substituenților posibili ai acestora, pot fi deuterati;

R<sub>4</sub> reprezintă fenil substituit în poziția para cu una dintre următoarele grupări fosfatice: -OPO(OM)(OM)', -OPO(OM)(O-M<sub>1</sub><sup>+</sup>), -OPO(O-M<sub>1</sub><sup>+</sup>)(O-M<sub>2</sub><sup>+</sup>), -OPO(O<sup>-</sup>)(O<sup>-</sup>)M<sub>3</sub><sup>2+</sup>, -OPO(OM)(O[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>), sau -OPO(O<sup>-</sup>M<sub>1</sub><sup>+</sup>)(O[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>), sau R<sub>4</sub> reprezintă o grupare pirimidin-5-il substituită în poziția para cu o grupare cu formula -OPO(O-M<sub>1</sub><sup>+</sup>)(O-M<sub>2</sub><sup>+</sup>), unde M și M', independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată, o grupare alchenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată, o grupare alchinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată, un cicloalchil sau un heterocicloalchil, ambii fiind compuși din 5 sau 6 membri inelari, în timp ce M<sub>1</sub><sup>+</sup> și M<sub>2</sub><sup>+</sup>, independent unul de celălalt, reprezintă un cation monovalent acceptabil farmaceutic, iar M<sub>3</sub><sup>2+</sup> reprezintă un cation bivalent acceptabil farmaceutic și n este un număr întreg de la 1 până la 5, înțelegându-se că gruparea fenil poate fi substituită opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen;

R<sub>5</sub> reprezintă un atom de hidrogen sau halogen, o grupare alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată, sau o grupare alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată;

R<sub>6</sub> reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată;

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> și R<sub>d</sub>, independent unul de alții, reprezintă R<sub>7</sub>, un atom de halogen, o grupare alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare polihaloalchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată, o grupare trifluorometoxi, -NR<sub>7</sub>R<sub>7</sub>', nitro, R<sub>7</sub>-CO-alchil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sub>7</sub>-CO-NH-alchil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, NR<sub>7</sub>R<sub>7</sub>'-CO-alchil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, NR<sub>7</sub>R<sub>7</sub>'-CO-alchil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, R<sub>7</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-alchil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sub>7</sub>-NH-CO-NH-alchil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sub>7</sub>-O-CO-NH-alchil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-, o grupare heterocicloalchil, sau substituenții uneia dintre perechile (R<sub>a</sub>,R<sub>b</sub>), (R<sub>b</sub>,R<sub>c</sub>) sau (R<sub>c</sub>,R<sub>d</sub>) formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un inel compus din 5...7 membri inelari, care pot conține 1...2 heteroatomi selectați dintre oxigen și sulf, înțelegându-se, de asemenea, că unul sau mai mulți atomi de carbon ai inelului definit mai sus poate fi deuterat sau substituit cu 1...3 grupări selectate dintre halogen sau alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniar sau ramificat;

R<sub>7</sub> și R<sub>7</sub>', independent unul de celălalt, reprezintă un hidrogen, un alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniar sau ramificat, un alchenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) liniar sau ramificat, un alchinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) liniar sau ramificat, un aril sau un heteroaril, sau R<sub>7</sub> și R<sub>7</sub>', împreună cu atomul de azot care îi poartă, formează un heterociclu compus din 5...7 membri inelari;

înțelegându-se că:

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

- "heteroaril" înseamnă orice grupare mono sau biciclică compusă din 5...10 membri inelari, având, cel puțin, o fracțiune aromatică și conținând 1...4 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot inclusiv atomi de azot cuaternari,

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

- "heterocicloalchil" înseamnă orice grupare mono-sau biciclică, nearomatică, condensată sau spiro compusă din 3...10 membri inelari și care conține 1...3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf, SO, SO<sub>2</sub> și azot;

fiind posibil ca grupările aril, heteroaril, cicloalchil și heterocicloalchil astfel definite și grupările alchil, alchenil, alchinil și alcoxi să fie substituie cu 1...3 grupări selectate dintre alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniar sau ramificat, substituit opțional, spiro (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniar sau ramificat, substituit opțional, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alchil-S-, hidroxi, oxo sau N-oxid, nitro, ciano, -COOR', -OCOR', NR'R", polihaloalchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniar sau ramificat, trifluormetoxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alchilsulfonil, halogen, aril opțional substituit, heteroaril, ariloxi, ariltio, cicloalchil, heterocicloalchil, substituit opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen sau grupări alchil, înțelegându-se că R' și R", independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată, substituită opțional;

fiind posibil ca gruparea Het definită în formula (I) să fie substituită cu 1...3 grupări selectate dintre alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniar sau ramificat, hidroxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniar sau ramificat, NR<sub>1</sub>'R<sub>1</sub>" și halogen, înțelegându-se că R<sub>1</sub>' și R<sub>1</sub> sunt astfel cum au fost definiți pentru grupările R' și R" menționate mai sus;

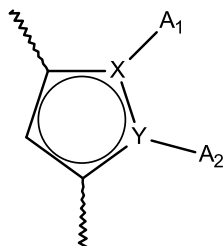
enantiomerii și diastereoizomerii lor, și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.

2. Compus, conform revendicării 1, unde R<sub>4</sub> reprezintă fenil substituit în poziția para cu o grupare cu formula -OPO(OM)(OM'), -OPO(OM)(O-M<sub>1</sub><sup>+</sup>), -OPO(O-M<sub>1</sub><sup>+</sup>)(O-M<sub>2</sub><sup>+</sup>), -OPO(O')(O')M<sub>3</sub><sup>2+</sup>, -OPO(OM)(O[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>) sau -OPO(O-M<sub>1</sub><sup>+</sup>)(O[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>), unde M și M', independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată, o grupare alchenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată, o grupare alchinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) liniară sau ramificată, un cicloalchil sau un heterocicloalchil, ambii fiind compuși din 5 sau 6 membri inelari, în timp ce M<sub>1</sub><sup>+</sup> și M<sub>2</sub><sup>+</sup>, independent unul de celălalt, reprezintă un cation monovalent acceptabil farmaceutic, iar M<sub>3</sub><sup>2+</sup> reprezintă un cation bivalent acceptabil farmaceutic și n este un număr întreg de la 1 până la 5, înțelegându-se că gruparea fenil poate fi substituită opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen.

3. Compus, conform revendicării 1, unde R<sub>4</sub> reprezintă un fenil substituit în poziția para cu o grupare cu formula -OPO(O<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>)(O<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>).

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

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



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

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

7. Compus, conform uneia dintre revendicările 1 - 6, unde R<sub>a</sub> și R<sub>d</sub> reprezintă fiecare un atom de hidrogen și (R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>), împreună cu atomii de carbon care îi poartă formează o grupă 1,3-dioxolan sau o grupă 1,4-dioxan; sau R<sub>a</sub>, R<sub>c</sub> și R<sub>d</sub> reprezintă fiecare un atom de hidrogen și R<sub>b</sub> reprezintă un hidrogen sau un halogen.

8. Compus, conform uneia dintre revendicările 1 - 6, unde R<sub>a</sub> și R<sub>d</sub> reprezintă fiecare un atom de hidrogen, R<sub>b</sub> reprezintă un atom de halogen și R<sub>c</sub> o grupare metoxi.

9. Compus, conform uneia dintre revendicările 1 - 6, unde R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> și R<sub>d</sub> reprezintă fiecare, în mod avantajos, un atom de hidrogen și R<sub>c</sub> reprezintă o grupare NR<sub>7</sub>R<sub>7</sub>'-CO-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)alchil-O-

10. Compus, conform uneia dintre revendicările 1 - 9, unde R<sub>3</sub> reprezintă, în mod avantajos, o grupare selectată dintre fenil, 1H-indol, 1H-pirol[2,3-b]piridină, piridină, 1H-pirazol, 1H-pirol și 2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridină, aceste grupări având opțional unul sau mai mulți substituenți selectați dintre alchil, ciano și trideuteriometil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) liniar sau ramificat.

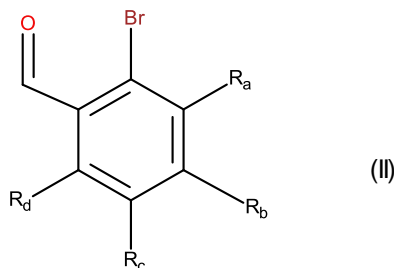
11. Compus, conform revendicării 1, selectat din următoarea listă:

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

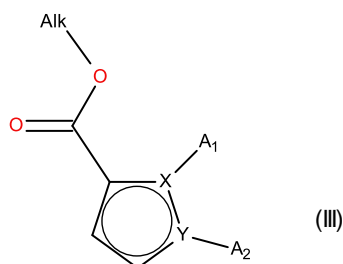
4-[[5-(5-cloro-2-[[3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1Hil]carbonil)fenil)-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil](piridin-4-il)amino]fenil fosfat disodic,

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

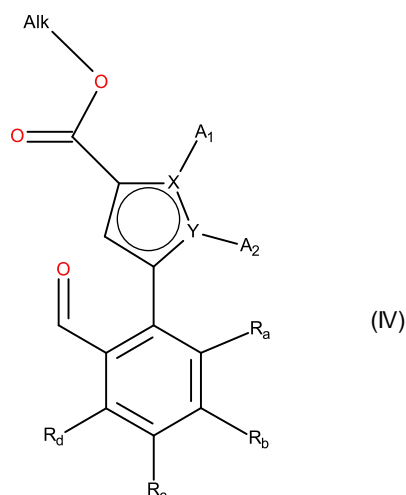
4-({[5-(5-cloro-2-{{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil})(5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il)amino]fenil fosfat disodic,  
 4-({[5-(5-cloro-2-{{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil})(5-ciano-1-metil-1H-pirol-3-il)amino]fenil fosfat disodic,  
 4-({[5-(5-cloro-2-{{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil})(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfat disodic,  
 4-([5-ciano-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il][5-(5-fluoro-2-{{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil})amino]fenil fosfat disodic,  
 4-({[5-(5-fluoro-2-{{[(3S)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-il]carbonil}fenil]-1,2-dimetil-1H-pirol-3-il]carbonil})(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil fosfat disodic;  
 enantiomerii și diastereoizomerii lor, și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.  
 12. Procedeu de obținere a compușilor cu formula (I) conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că în calitate de material inițial este utilizat compusul cu formula (II):



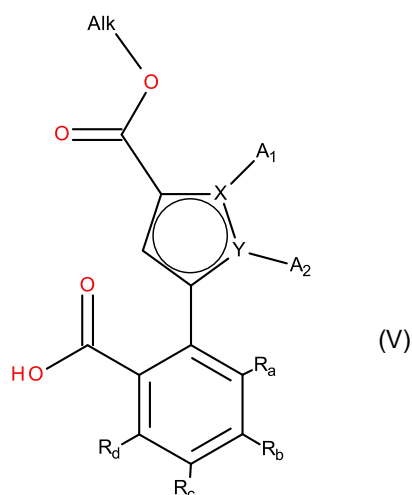
unde  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  și  $R_d$  sunt astfel cum au fost definiți în revendicarea 1, compusul cu formula (II) fiind supus unei reacții Heck, într-un mediu apos sau organic, în prezența unui catalizator de paladiu, unei baze, unei fosfine și a compusului cu formula (III):



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

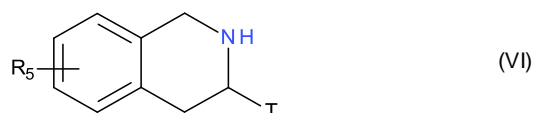


unde  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  și  $R_d$  sunt astfel cum au fost definiți în revendicarea 1 și Alk este astfel precum a fost definit mai sus, funcția aldehidă a compusului cu formula (IV) fiind oxidată în acid carboxilic pentru a forma compusul cu formula (V):

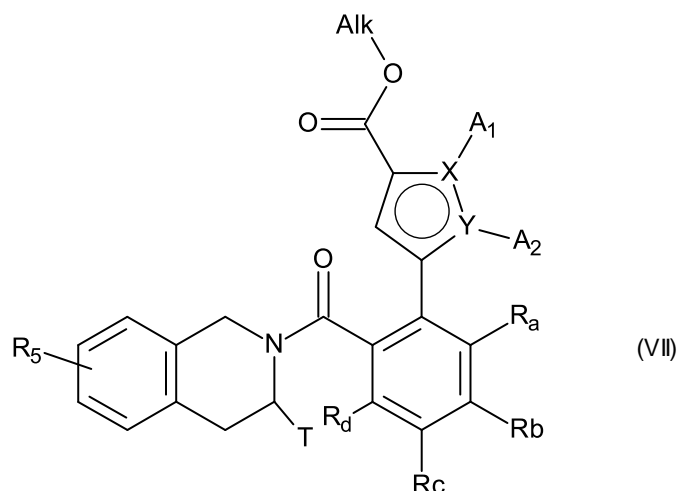


unde  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  și  $R_d$  sunt astfel cum au fost definiți în revendicarea 1 și  $Alk$  este astfel precum a fost definit mai sus,

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



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



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

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

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

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

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

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

15. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 13 pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.
16. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 15 pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer la vezica urinară, cerebral, de sân și uter, leucemiilor limfoide cronice, cancerului colorectal, formelor de cancer la esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor non-Hodgkin, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.
17. Utilizarea unei compoziții farmaceutice conform revendicării 13 în fabricarea unui medicament pentru utilizarea în calitate de agent proapoptotic.
18. Utilizarea unei compoziții farmaceutice conform revendicării 13 în fabricarea unui medicament destinat tratamentului formelor de cancer, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.
19. Utilizarea, conform revendicării 18, a unei compoziții farmaceutice în fabricarea unui medicament destinat tratamentului formelor de cancer la vezica urinară, cerebral, de sân și uter, leucemiilor limfoide cronice, cancerului colorectal, formelor de cancer la esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor non-Hodgkin, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.
20. Compus, conform uneia dintre revendicările 1 - 11, sau o sare de adiție a acestuia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic, pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer la vezica urinară, cerebral, de sân și uter, leucemiilor limfoide cronice, cancerului colorectal, formelor de cancer la esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor non-Hodgkin, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.
21. Utilizarea unui compus cu formula (I) conform uneia dintre revendicările 1 - 11, sau a unei sări de adiție a acestuia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic, în fabricarea unui medicament destinat tratamentului formelor de cancer la vezica urinară, cerebral, de sân și uter, leucemiilor limfoide cronice, cancerului colorectal, formelor de cancer la esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor non-Hodgkin, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.
22. Asocierea unui compus cu formula (I) conform oricăreia dintre revendicările 1 - 11 cu un agent anticanceros selectat dintre agenții genotoxici, toxinele mitotice, anti-metaboliți, inhibitorii de proteazom, inhibitorii de kinază și anticorpi.
23. Compoziție farmaceutică care conține o asociere conform revendicării 22 în combinație cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.
24. Asociere, conform revendicării 22 pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer.
25. Utilizarea unei asocieri conform revendicării 22 în fabricarea unui medicament pentru utilizarea în tratamentul formelor de cancer.
26. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1 - 11 pentru utilizarea în asociere cu radioterapia în tratamentul formelor de cancer.