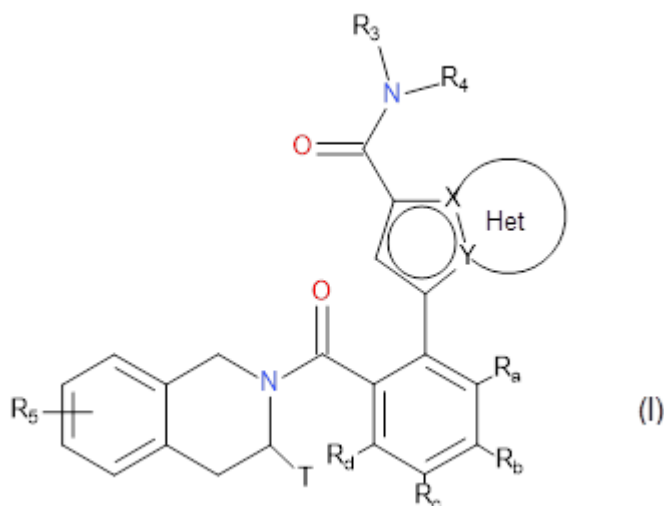
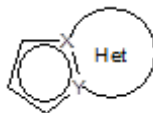


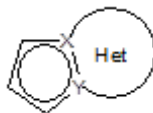
1. Compus cu formula (I):

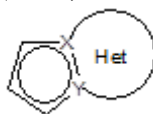


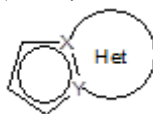
în care:

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



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



- unde fragmentul Het din gruparea  definit în formula (I) poate fi substituit cu una - trei grupări selectate dintre alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, hidroxi, alcoxi (C₁-C₆) liniar sau ramificat, NR₁R₁" și halogen, înțelegându-se că R₁' și R₁", fiecare independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată,
- T reprezintă un atom de hidrogen, o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, substituită opțional cu unul - trei atomi de halogen, o grupare alchil (C₂-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,

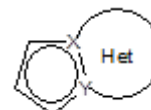
sau R₁ și R₂ formează cu atomul de azot care îi poartă un heterocicloalchil,

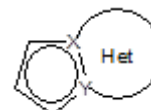
- R₃ reprezintă o grupare alchil (C₁-C₆) liniară, aril sau heteroaril, fiind posibil ca ultimele două grupări să fie substituite cu una - trei grupări selectate dintre halogen, alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, alcoxi (C₁-C₆) liniară sau ramificată și ciano, înțelegându-se că unul sau mai mulți atomi de carbon din grupările precedente sau atomii de carbon ai substituenților posibili ai acestora pot fi deuterați,
- R₄ reprezintă o grupare 4-hidroxifenil, înțelegându-se că unul sau mai mulți atomi de carbon din gruparea precedentă sau atomii de carbon ai substituenților posibili ai acestora pot fi deuterați,
- 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 și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și (R_b, R_c), împreună cu atomii de carbon care îi poartă, formează o grupare 1,3-dioxolan sau o grupare 1,4-dioxan; sau R_a, R_c și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și R_b reprezintă un hidrogen, un halogen, un metil sau un metoxi; sau R_a, R_b și R_d reprezintă fiecare un atom de hidrogen și R_c reprezintă o grupare hidroxi sau metoxi,

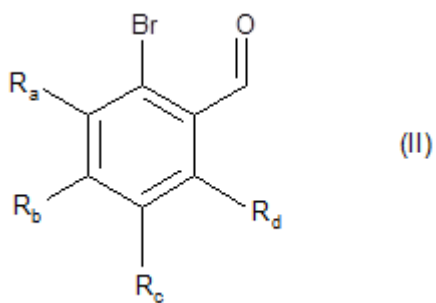
înțelegându-se că:

- "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, un fragment aromatic și conținând 1...4 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot (inclusiv atomi de azot cuaternar),

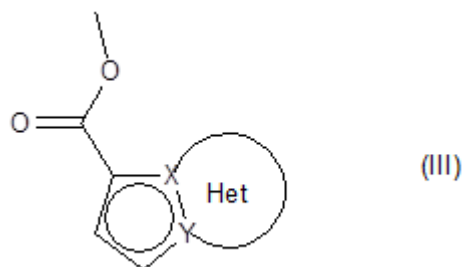
- "cicloalchil" înseamnă orice grupare mono- sau biciclică, nearomatică, carbociclică care conține 3...10 membri inelari,
- "heterocicloalchil" înseamnă orice grupare mono- sau biciclică, nearomatică, condensată sau spiro, care conține 3...10 membri inelari și 1...3 heteroatomi selectați dintre oxigen, 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 substituite cu 1...3 grupări selectate dintre alchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, spiro (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) liniar sau ramificat, alchil (C₁-C₆)-S, hidroxi, oxo (sau *N*-oxid, după caz), nitro, ciano, -COOR', -OCOR', NR'R", polihaloalchil (C₁-C₆) liniar sau ramificat, trifluorometoxi, alchilsulfonil (C₁-C₆), halogen, aril, heteroaril, ariloxi, ariltio, cicloalchil, heterocicloalchil substituite opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen sau grupări alchil, înțelegându-se că R' și R", fiecare independent unul de celălalt, reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, enantiomerii și diastereoizomerii lor, și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.



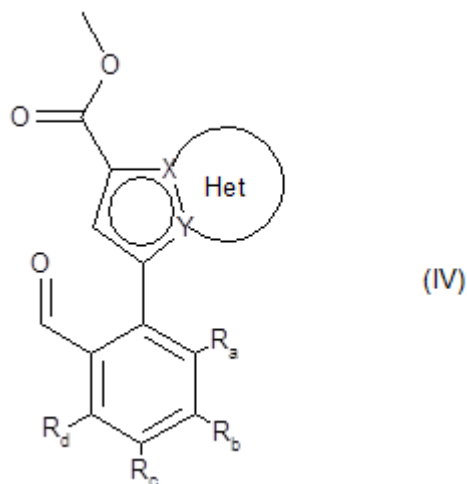
2. Compus cu formula (I), conform revendicării 1, unde gruparea  reprezintă una din următoarele grupări: 5,6,7,8-tetrahidroindolizină, substituită opțional cu o grupare amino; indolizină; 1,2,3,4-tetrahidropirol[1,2-*a*]pirazină, substituită opțional cu un metil; pirol[1,2-*a*]pirimidină.
3. Compus cu formula (I), conform revendicării 1 sau 2, unde T reprezintă un atom de hidrogen, o grupare metil, o grupare 2-(morfolin-4-il)etil, 3-(morfolin-4-il)propil, -CH₂-OH, 2-aminoetil, 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)etil, 2-[(2,2-difluoroetil)amino]etil sau 2-(3-metoxiazetidina-1-il)etil.
4. Compus cu formula (I), conform uneia din revendicările 1-3, unde R₃ reprezintă o grupare heteroaril, selectată din următoarea grupă: 1*H*-indol, 2,3-dihidro-1*H*-indol, 1*H*-indazol, piridină, 1*H*-pirol[2,3-*b*]piridină, 1*H*-pirazol, imidazo[1,2-*a*]piridină, pirazolo[1,5-*a*]pirimidină, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidină, și 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridină, fiind posibil ca toate să fie substituite cu o grupare alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată.
5. Compuși cu formula (I), conform revendicării 1, selectați din următoarea grupă:
 - *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-indol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă,
 - *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{{(3*S*)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă,
 - *N*-{3-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)indolizină-1-carboxamidă,
 - *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-4-il)indolizină-1-carboxamidă,
 - *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(2-metilpiridin-4-il)indolizină-1-carboxamidă,
 - *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirol[2,3-*b*]piridin-5-il)indolizină-1-carboxamidă,
 - *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{{(3*R*)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă,
 - *N*-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)indolizină-1-carboxamidă,
 - *N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizină-1-carboxamidă,
 - 3-(5-cloro-2-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il}carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirol[2,3-*b*]piridin-5-il)indolizină-1-carboxamidă,
 - *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(2-metoxipiridin-4-il)-3-(6-{{(3*R*)-3-metil-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il}carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)indolizină-1-carboxamidă,
6. Procedeu de obținere a compușilor cu formula (I), conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că în calitate de material inițial se folosește compusul cu formula (II):



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



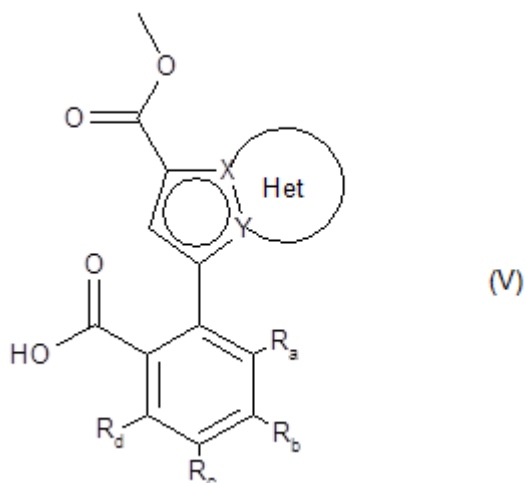
în care grupările X, Y și Het au definițiile ca pentru formula (I),



pentru a obține compusul cu formula (IV):

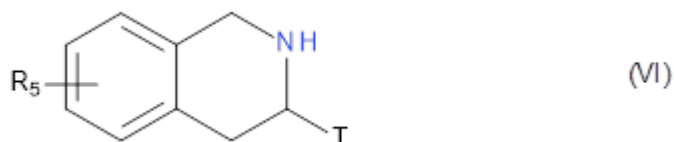
în care R_a , R_b , R_c , R_d , X, Y și Het au definițiile ca pentru formula (I),

funcția aldehydă a compusului cu formula (IV) fiind oxidată până la acidul carboxilic pentru a forma compusul cu formula (V):



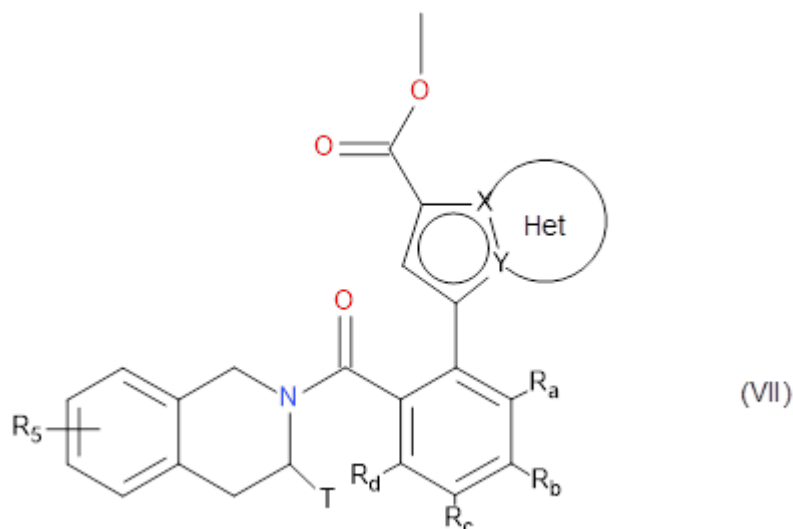
în care R_a , R_b , R_c , R_d , X, Y și Het au definițiile ca pentru formula (I),

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



în care T și R₅ au definițiile ca pentru formula (I),

pentru a obține compusul cu formula (VII):



în care R_a, R_b, R_c, R_d, T, R₅, X, Y și Het au definițiile ca pentru formula (I),

funcția ester a compusului cu formula (VII) este hidrolizată pentru a se obține acidul carboxilic sau carboxilatul corespunzător, care poate fi transformat într-un derivat de acid, cum ar fi clorura de acil sau anhidrida corespunzătoare înainte de a fi cuplat cu o amină NHR₃R₄, în care R₃ și R₄ au aceleași semnificații ca pentru formula (I), pentru a se obține compusul cu formula (I), compusul cu formula (I) poate fi purificat conform unei tehnici de separare convenționale, care este transformat, la dorință, în sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic și care este opțional separat în izomerii săi conform unei tehnici de separare convenționale, înțelegându-se că în orice moment considerat oportun în cursul procedurii descris mai sus, anumite grupări (hidroxi, amino ...) de reactivi sau intermediari de sinteză pot fi protejate și apoi deprotejate în conformitate cu cerințele de sinteză.

7. Procedeu, conform revendicării 6, pentru obținerea unui compus cu formula (I), unde una din grupările R₃ sau R₄ este substituită cu o funcție hidroxi, caracterizată prin aceea că amina NHR₃R₄ este supusă în prealabil unei reacții de protejare a funcției hidroxi înainte de orice cuplare cu acidul carboxilic format din compusul cu formula (VII), sau cu un derivat al acidului corespunzător al acestuia, compusul protejat rezultat cu formula (I) este supus ulterior unei reacții de deprotejare și apoi este transformat opțional într-una din sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic.
8. Compoziție farmaceutică care conține un compus cu formula (I), conform uneia din revendicările 1-5 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.
9. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 8, pentru utilizare în calitate de agent proapoptotic.
10. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 8, pentru utilizare în tratamentul tipurilor de cancer, afecțiunilor autoimune și afecțiunilor sistemului imunitar.
11. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 8, pentru utilizare în tratamentul tipurilor de cancer de vezică urinară, cancerului cerebral, mamar și de uter, leucemiilor limfoide cronice, cancerului colorectal, formelor de cancer de esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor non-Hodgkin, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar altul decât cu celule mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.
12. Compus cu formula (I), conform uneia din revendicările 1-5, sau o sare de adiție a acestuia cu un acid sau o bază acceptabilă farmaceutic, pentru utilizarea în tratamentul tipurilor de cancer de vezică urinară, cancerului cerebral, mamar și de uter, leucemiilor limfoide cronice, cancerului colorectal, formelor de cancer de esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, limfoamelor non-Hodgkin, melanoamelor, hemopatiilor

maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar altul decât cu celule mici, cancerului de prostată și cancerului pulmonar cu celule mici.

13. Combinație de un compus cu formula (I), conform uneia din revendicările 1-5 cu un agent anticanceros selectat dintre agenții genotoxici, toxinele mitotice, anti-metaboliți, inhibitori de proteazom, inhibitori de kinază și anticorpi.
14. Compoziție farmaceutică care conține o combinație conform revendicării 13 cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.
15. Combinație, conform revendicării 13, pentru utilizare în tratamentul tipurilor de cancer.
16. Compus cu formula (I), conform uneia din revendicările 1-5 pentru utilizare în asociere cu radioterapia în tratamentul tipurilor de cancer.