

- 1 -

**NOUVEAUX DERIVES D'INDOLIZINE,  
LEUR PROCEDE DE PREPARATION  
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

5 La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'indolizine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

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

10 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 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).

20 Des dérégulations de l'apoptose sont impliquées dans certaines pathologies. Une apoptose 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 infections virales. Ainsi, l'échappement à l'apoptose fait partie des signatures phénotypiques du cancer (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70).

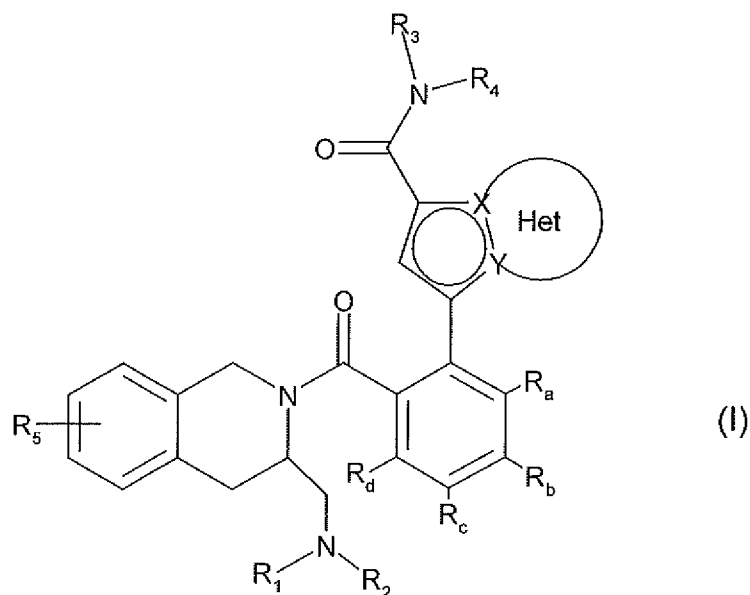
25 Les protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2 sont associées à de nombreuses pathologies. L'implication des protéines de la famille Bcl-2 est décrite dans de nombreux types de cancer, tel que le cancer colorectal, le cancer du sein, le cancer du poumon à petites cellules, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la vessie, le cancer

- 2 -

de l'ovaire, le cancer de la prostate, la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome folliculaire, le myélome, le cancer de la prostate... 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 pronostic 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.

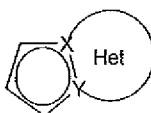
Les composés de la présente invention outre leur nouveauté, présentent des propriétés pro-apoptotiques permettant de les utiliser dans les pathologies impliquant un défaut d'apoptose, comme par exemple dans le traitement du cancer, des maladies immunitaires et auto-immunes.

La présente invention concerne plus particulièrement les composés 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,

- ♦ la partie Het du groupe  représente un cycle éventuellement

- 3 -

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 ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ou un groupement  $-C(O)-O-Alk$  dans lequel Alk est un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,

- ♦  $R_1$  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 constitué de 4 à 7 chaînons et pouvant contenir, en plus de l'atome d'azote, un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre,  $SO_2$  et NR dans lequel R représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, un groupement ( $C_1-C_6$ )alkylsulfonyl, un groupement polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou un groupement  $-C(O)-O-Alk$  dans lequel Alk est un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,

- ♦  $R_3$  représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkényle ( $C_2-C_6$ ), alkynyle ( $C_2-C_6$ ), cycloalkyle, cycloalkyl( $C_4-C_{10}$ )alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle,

- ♦  $R_4$  représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,

- ♦  $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,

- ♦  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  et  $R_d$  représentent indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, un groupement alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, un groupe hydroxy, un groupement polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou un groupe trifluorométhoxy, 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 3 hétéroatomes choisis 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 ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ou un groupement  $-C(O)-O-Alk$  dans lequel Alk est un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, étant aussi entendu qu'un ou

- 4 -

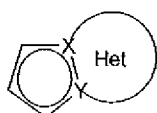
plusieurs atomes de carbone du cycle précédemment défini peut(vent) être deutéré(s),

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 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote,
- par "cycloalkyle", on entend tout groupement carbocyclique non aromatique, mono ou bi-cyclique, contenant 4 à 10 chaînons

les groupements alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle ainsi définis 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, ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl-S-, hydroxy, oxo (ou *N*-oxide le cas échéant), nitro, cyano, -COOR', NR'R'', polyhalogénoalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, trifluorométhoxy, ( $C_1$ - $C_6$ )alkylsulfonyl ou halogène, 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,

la partie Het du groupe



défini ci-dessus pouvant être substituée par un

groupement choisi parmi alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, NR<sub>1</sub>'R<sub>1</sub>'', ou halogène, étant entendu que R<sub>1</sub>' et R<sub>1</sub>'' ont les mêmes définitions que les groupes R' et R'' mentionnés précédemment,

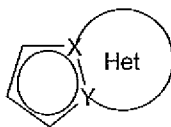
leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

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...

- 5 -

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...

De manière avantageuse, le groupe :



5

représente l'un des groupements suivants : 5,6,7,8-tétrahydroindolizine éventuellement substitué par un hydroxy, indolizine, 1,2,3,4-tétrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine, 3,4-dihydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2(1*H*)-carboxylate de *tert*-butyle, 3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine, 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine éventuellement substitué par un hydroxy, 6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azépine ou pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine.

10

Dans les composés préférés de l'invention, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun un groupement alkyle éventuellement substitué par un méthoxy, ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle choisi parmi les groupes suivants : morpholine éventuellement substituée par un ou plusieurs alkyle(s) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire(s) ou ramifié(s), oxidomorpholine, thiomorpholine 1,1-dioxyde, 1,4-oxazépane, 3-méthoxypyrrolidine, 3,3-difluoropyrrolidine, 3-méthoxyazétidine, 3-fluoroazétidine, oxopipérazine ou pipérazine, les deux derniers groupes étant substitués par un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou méthylsulfonyl.

15

De manière préférentielle, R<sub>a</sub> et R<sub>d</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène et (R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupe 1,3-dioxolane dans lequel un des atomes de carbone est optionnellement deutéré, un groupe 1,4-dioxane, un groupe 1,4-dioxépane, ou bien R<sub>a</sub>, R<sub>c</sub> et R<sub>d</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène et R<sub>b</sub> représente un halogène, un méthyle, un méthoxy, un éthoxy, un trifluorométhyle ou un trifluorométhoxy.

20

Le groupement R<sub>4</sub> préféré est un 4-hydroxyphényle, 3-fluoro-4-hydroxyphényle ou 5-hydroxypyrimidine.

25

Dans les composés préférés, R<sub>3</sub> représente un groupement choisi parmi phényle, indole,

- 6 -

indoline, 1,2,3,4-tétrahydroquinoline, 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine, indane, 1*H*-indazole, 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine, pyrimidine, cyclobutylméthyle, cyclopropylméthyle, 1*H*-pyrazole, pyridine, pyridazine, ces groupements comportant éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cyano ou alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié.

Les composés préférés de l'invention sont listés ci-dessous :

- *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[[((3*S*)-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,
- 3-{5-chloro-2-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-3-{2,2-didéutério-6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-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-tétrahydroindolizine-1-carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{7-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[[((3*S*)-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide,
- *N*-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-1-indolizine carboxamide,
- 3-{5-chloro-2-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-

- 7 -

1-indolizine carboxamide,

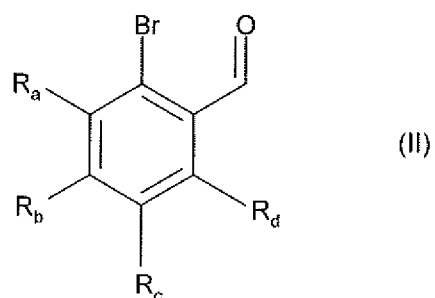
- 6-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide,
- 5 - 3-(5-chloro-2-{[(*(3S)*-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(*1H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide,
- *N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-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 carboxamide,
- 10 - *N*-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-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 carboxamide,
- 3-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- 15 - *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide,
- 20 - 3-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide,
- 6-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide,
- 25 - *N*-(3-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-(6-{[(*(3S)*-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(*1H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide,

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

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I)

- 8 -

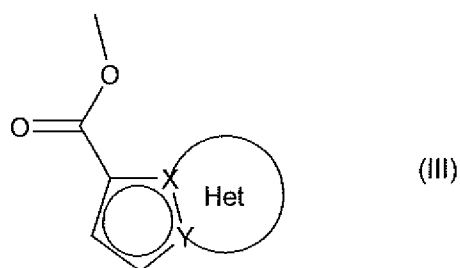
caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



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

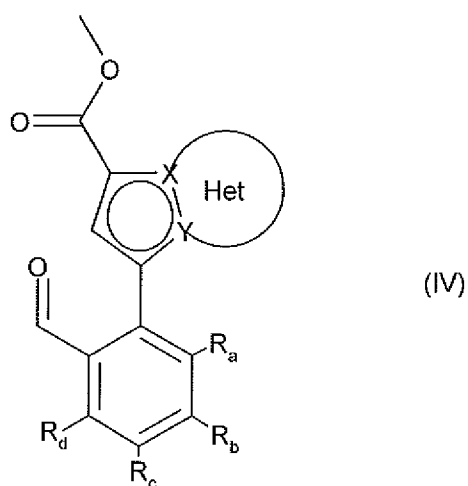
composé de formule (II) qui est soumis à une réaction de Heck, en milieu aqueux ou organique, en présence d'un catalyseur au palladium, d'une base, d'une phosphine et du

5 composé de formule (III) :



dans laquelle les groupements X, Y et Het sont tels que définis dans la formule (I),

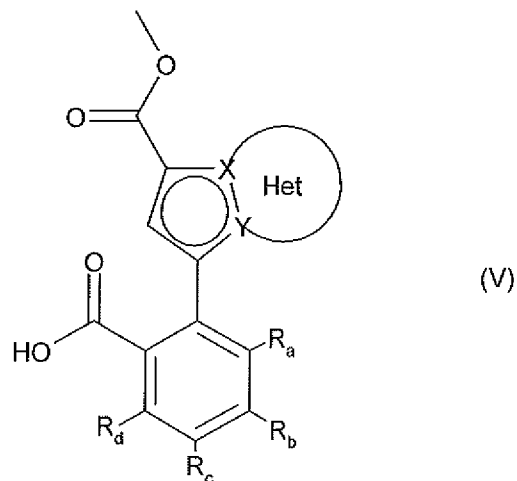
pour obtenir le composé de formule (IV) :



dans laquelle  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ , X, Y et Het sont tels que définis dans la formule (I),

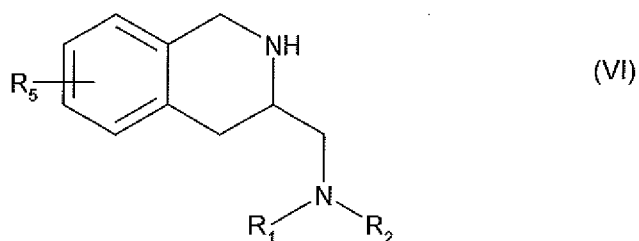
- 9 -

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



dans laquelle  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ , X, Y et Het sont tels que définis dans la formule (I),

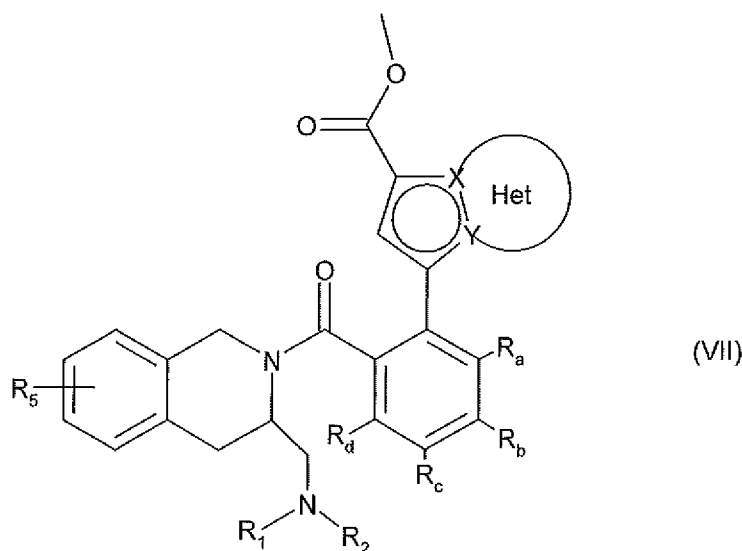
composé de formule (V) qui subit ensuite un couplage peptidique avec un composé de  
5 formule (VI) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , et  $R_5$  sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (VII) :

- 10 -



dans laquelle  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $X$ ,  $Y$  et  $Het$  sont tels que définis dans la formule (I),

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  $NHR_3R_4$ , dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  ont la même signification que dans la formule  
(I), 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,

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.

Plus particulièrement, lorsque l'un des groupements  $R_3$  ou  $R_4$  de l'amine  $NHR_3R_4$  est  
substitué par une fonction hydroxy, cette dernière peut être préalablement soumise à une  
réaction de protection avant tout couplage avec l'acide carboxylique du composé de  
formule (VII), ou avec l'un des dérivés d'acide correspondant, le composé de formule (I)  
protégé résultant subit ensuite une réaction de déprotection, puis est éventuellement  
converti en l'un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement  
acceptable.

Les composés de formules (II), (III), (VI), ainsi que l'amine  $\text{NHR}_3\text{R}_4$ , sont soit commerciaux, soit accessibles à l'homme du métier par des réactions chimiques classiques et décrites dans la littérature.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a montré qu'ils possédaient des propriétés pro-apoptotiques. La capacité à réactiver le processus apoptotique dans les cellules cancéreuses représente un intérêt thérapeutique majeur dans le traitement des cancers, des maladies immunitaires et auto-immunes.

Plus particulièrement, les composés selon l'invention seront utiles dans le traitement des cancers chimio ou radiorésistants, ainsi que dans les hémopathies malignes et le cancer du poumon à petites cellules.

Parmi les traitements des cancers envisagés on peut citer, sans s'y limiter, 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 folliculaires, 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.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant 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.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la

- 12 -

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.

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.

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**

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 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 <sup>1</sup>H :** δ (400 MHz ; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub> ; 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).

**IR :** ν : -OH : 2000-3000 cm<sup>-1</sup> acide ; ν : >C=O 1703 cm<sup>-1</sup> 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 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 avec une solution HCl 1N, une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, puis une solution saturée de NaCl jusqu'à obtenir un pH neutre. La phase organique est alors séchée sur MgSO<sub>4</sub>, 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.

**RMN <sup>1</sup>H :** δ (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; 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<sup>-1</sup> ester

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

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 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,8 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 130°C pendant une heure avant d'y ajouter 139 µL d'H<sub>2</sub>O. 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 (2 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

- 14 -

ainsi obtenu est purifié sur gel de silice (gradient heptane/ ACOEt). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

**RMN<sup>1</sup>H** :  $\delta$  : (400 MHz ; dmso-d<sub>6</sub> ; 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** :  $\nu$  : >C=O 1695 cm<sup>-1</sup> ester;  $\nu$  : >C=O 1674 cm<sup>-1</sup>

**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 NaClO<sub>2</sub> (36,05 mmol) et de 3,6 g de Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (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<sup>1</sup>H** :  $\delta$  (400 MHz ; dmso-d<sub>6</sub> ; 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)

**IR** :  $\nu$  : -OH : 3000-2000 cm<sup>-1</sup> acide ;  $\nu$  : >C=O 1686-1676 cm<sup>-1</sup> ester+acide ;  $\nu$  : >C=C< 1608 cm<sup>-1</sup>

**Préparation 2 : Acide 4-bromo-2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indoliziny]benzoïque**

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2,4-dibromobenzaldéhyde. On obtient un mélange de deux régioisomères qui sont séparés par chromatographie.

**Préparation 3 : Acide 4-chloro-2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyll]benzoïque**

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde.

5 **Préparation 4 : Acide 4-fluoro-2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyll]benzoïque**

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-fluorobenzaldéhyde.

10 **Préparation 5 : Acide 8-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyll]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxépine-7-carboxylique**

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 8-bromo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxépine-7-carbaldéhyde.

15 **Préparation 6 : Acide 4-méthoxy-2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyll]benzoïque**

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde.

20 **Préparation 7 : Acide 7-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyll]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carboxylique**

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 7-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carbaldéhyde.

25 **Préparation 8 : Acide 4-éthoxy-2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizinyll]benzoïque**

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-éthoxybenzaldéhyde.

**Préparation 9 : Acide 2,2-didéutério-6-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indoliziny]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique**

**Stade A : 2,2-Didéutério-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde**

A une solution de 30 g de 3,4-dihydroxybenzaldéhyde (217 mmol) dans 110 mL de DMF anhydre, on ajoute successivement 114 g de carbonate de césium (347 mmol) et 22 mL de chlorure de méthylène didéuté (347 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant une nuit. Après filtration sur célite de l'insoluble, le filtrat résiduel est ensuite hydrolysé par addition de 200 mL d'eau, puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont alors regroupées, lavées avec une solution saturée de LiCl, puis séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Après concentration à sec, le résidu 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<sup>1</sup>H :**  $\delta$  : (400 MHz ; dmso-d<sub>6</sub> ; 300°K) : 9.8 (s, 1H, H aldéhyde) ; 7.4-6.95 (m, 3H, H aromatiques)

**IR :**  $\nu$  : C=O aldéhyde : 1670 cm<sup>-1</sup>

**Stade B : 6-Bromo-2,2-didéutério-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde**

A une solution de 10 g du composé obtenu au Stade A (65,7 mmol) dans 100 mL de méthanol refroidie à 0°C, on ajoute au goutte à goutte 3,7 mL d'une solution de brome (1.1 équivalent molaire) dans 10 mL de méthanol. L'ensemble est ensuite agité à température ambiante durant une nuit. Le milieu réactionnel est concentré à sec, puis repris avec de l'eau. Après agitation, le solide résultant est alors filtré puis séché.

**RMN<sup>1</sup>H :**  $\delta$  (400 MHz ; dmso-d<sub>6</sub> ; 300°K) : 10.2 (s, 1H, H aldéhyde) ; 7.4 (s, 1H, H aromatique) ; 7.05 (s, 1H, H aromatique)

**IR :**  $\nu$  : C=O aldéhyde : 1670 cm<sup>-1</sup> ; C=C aromatiques : 1611 cm<sup>-1</sup>

**Stade C : Acide 2,2-didéutério-6-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indoliziny]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique**

- 17 -

On procède selon le protocole décrit aux Stades C et D de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 6-bromo-2,2-didéutério-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde.

**Préparation 10 : Acide 2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indoliziny]-4-(trifluorométhyl)benzoïque**

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-4-(trifluorométhyl)benzaldéhyde.

**Préparation 11 : Acide 2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indoliziny]-4-(trifluorométhoxy)benzoïque**

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-4-(trifluorométhoxy)benzaldéhyde.

**Préparation 12 : Acide 2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indoliziny]benzoïque**

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-bromobenzaldéhyde.

**Préparation 13 : Acide 6-[1-(méthoxycarbonyl)-3-indoliziny]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique**

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

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.

- 18 -

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz ; dmso-d<sub>6</sub> ; 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<sub>2</sub>COOH)

**IR :**  $\nu$  : C=O : 1732 cm<sup>-1</sup> ; -OH acide : 2800 cm<sup>-1</sup>

**Stade B : 1-Indolizinecarboxylate de méthyle**

- 5 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<sub>2</sub> (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
- 10 sur gel de silice (gradient heptane / AcOEt : 0-10%) sous la forme d'une huile qui cristallise à froid.

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  (300 MHz ; dmso-d<sub>6</sub> ; 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, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1.35 (t, 3H, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

- 15 **IR :**  $\nu$  : C=O ester : 1675 cm<sup>-1</sup> ; C=C aromatiques : 1634 cm<sup>-1</sup>

**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 14 : Acide 4-chloro-2-[1-(méthoxycarbonyl)-3-indoliziny]benzoïque**

- On forme la 1-indolizinecarboxylate de méthyle selon le procédé décrit aux Stades A et B
- 20 de la Préparation 13. Le produit du titre est ensuite obtenu suivant le protocole décrit aux Stades C et D de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde.

**Préparation 15 : Acide 7-[1-(méthoxycarbonyl)-3-indoliziny]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carboxylique**

- 25 On forme la 1-indolizinecarboxylate de méthyle selon le procédé décrit aux Stades A et B de la Préparation 13. Le produit du titre est ensuite obtenu suivant le protocole décrit aux Stades C et D de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-

- 19 -

carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 7-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carbaldéhyde.

**Préparation 16 : Acide 4-méthoxy-2-[1-(méthoxycarbonyl)-3-indoliziny]benzoïque**

On forme la 1-indolizinecarboxylate de méthyle selon le procédé décrit aux Stades A et B de la Préparation 13. Le produit du titre est ensuite obtenu suivant le protocole décrit aux Stades C et D de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde.

**Préparation 17 : Acide 6-[2-(tert-butoxycarbonyl)-8-(méthoxycarbonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique**

**Stade A : 4-Formyl-1,3-pipérazinedicarboxylate de 1-tert-butyle et de 3-méthyle**

A une solution de pentafluorophénol dans 520 mL d'éther anhydre placée à 0°C, on ajoute successivement 49 g d'1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)-carbodiimide (286 mmol) par portions et 12 mL d'acide formique (312 mmol). L'ensemble est agité à température ambiante pendant 2h. On ajoute ensuite un mélange de 32 g de 1,3-pipérazinedicarboxylate de 1-tert-butyle et de 3-méthyle (130 mmol) et de 18 mL de triéthylamine (130 mmol) en solution dans 520 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. L'ensemble est agité pendant une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse de HCl, 1N et extrait avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont alors regroupées, puis lavées avec une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> saturée, puis avec une solution aqueuse de NaCl saturée jusqu'à neutralité. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et concentration à sec, on isole le produit par chromatographie sur gel de silice (gradient éther de pétrole / AcOEt : 0-30%). On obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

**IR :**  $\nu$  : C=O : 1674-1745 cm<sup>-1</sup>

**m/z** (C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>): 272.1(M<sup>+</sup>); 295.121 (M+Na)<sup>+</sup>; 567.253 (2M+Na)<sup>+</sup>

**Stade B : 4-(tert-Butoxycarbonyl)-1-formyl-2-pipérazinecarboxylate de lithium**

A une solution de 28 g du composé obtenu au Stade A (103 mmol) dans 515 mL de dioxane, on ajoute 4,8 g de LiOH (113 mmol) en solution dans 100 mL d'H<sub>2</sub>O. L'ensemble

- 20 -

est agité à température ambiante durant 4 h. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec, puis co-évaporé plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide et est utilisé directement pour l'étape suivante de cyclisation.

RMN  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  (500 MHz ; dmso- $d_6$  ; 300°K) : 46 (s, C pipérazine) ; 42-38 (m, C pipérazine) ; 58-53 (s, C pipérazine) ; 28.5 (s, C  $^t\text{Bu}$ ).

IR :  $\nu$  : C=O : 1650  $\text{cm}^{-1}$  ; 2800  $\text{cm}^{-1}$

**Stade C : 3,4-Dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-2,8(1H)-dicarboxylate de 2-tert-butyle et de 8-méthyle**

A une suspension de 29 g du composé obtenu au Stade B (103 mmoles) dans 800 mL de dichloroéthane, on ajoute successivement 24 g de chlorure de tosyle (124 mmol), 12.6 mL de 2-chloroacrylate de méthyle (124 mmol), puis 35 mL de triéthylamine (247 mmoles). L'ensemble est agité au reflux durant 2h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée jusqu'à neutralité. Après séchage sur  $\text{MgSO}_4$ , filtration et concentration à sec, le produit du titre est isolé par chromatographie sur gel de silice (gradient éther de pétrole / AcOEt : 0-20%) sous la forme d'un solide.

RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta$  (400 MHz ; dmso- $d_6$  ; 300°K) : 6.8-6.43 (m, 2H, H pyrrole); 4.75-3.75 (m, 6H, H pipérazine) ; 3.73 (s, 3H, H  $\text{COOCH}_3$ ) ; 1.48 (s, 9H, H  $^t\text{Bu}$ ).

IR :  $\nu$  : C=O (ester conjugué) : 1712  $\text{cm}^{-1}$  ; C=O (carbamate) : 1677  $\text{cm}^{-1}$

**Stade D : Acide 6-[2-(tert-butoxycarbonyl)-8-(méthoxycarbonyl)-1,2,3,4-tétrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique**

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

**Préparation 18 : Acide 6-[7-(méthoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique**

On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant l'acide 2-pipéridine carboxylique utilisé au Stade A par la proline.

**Préparation 19 : Acide 4-chloro-2-[7-(méthoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl]benzoïque**

On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant l'acide 2-pipéridine carboxylique utilisé au Stade A par la proline, alors que le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C est remplacé par le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde.

**Préparation 20 : Acide 4-chloro-2-[8-(méthoxycarbonyl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-yl]benzoïque**

On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant l'acide 2-pipéridine carboxylique par l'acide 3-morpholinecarboxylique, alors que le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C est remplacé par le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde.

**Préparation 21 : Acide 6-[8-(méthoxycarbonyl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique**

On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant l'acide 2-pipéridine carboxylique par l'acide 3-morpholinecarboxylique.

**Préparation 22 : Acide 4-chloro-2-[1-(méthoxycarbonyl)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azépin-3-yl]benzoïque**

On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant l'acide 2-pipéridine carboxylique par l'acide 2-azépanecarboxylique, alors que le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C est remplacé par le 2-bromo-4-chlorobenzaldéhyde.

**Préparation 23 : Acide 6-[1-(méthoxycarbonyl)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azépin-3-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique**

On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant l'acide 2-pipéridine carboxylique par l'acide 2-azépanecarboxylique.

**Préparation 24 : Acide 4-chloro-2-[3-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizinyll]benzoïque**

- 22 -

**Stade A : 1-(4-bromobutyl)-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle**

A une suspension de 6,7 g (241.7 mmol) de NaH (60%) dans 400 mL de THF anhydre placé à 0°C, on ajoute 20 g (161.13 mmol) de 1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle (voir *Tétrahedron* **2008**, 64, 7745). L'ensemble est agité à température ambiante durant une

5 heure. Puis, on ajoute 95 mL de 1,4-dibromobutane. Après addition, la réaction est chauffée à reflux pendant 12 h. Le précipité obtenu est filtré puis lavé avec du THF. Le filtrat est ensuite concentré à sec. Le composé est alors isolé par chromatographie sur gel de silice (gradient cyclohexane / acétate d'éthyle : 0 à 20%) sous la forme d'une huile.

**Microanalyse élémentaire :**

|    |         |       |      |      |       |
|----|---------|-------|------|------|-------|
| 10 |         | %C    | %H   | %N   | %Br   |
|    | Calculé | 46.17 | 5.42 | 5.38 | 30.72 |
|    | Trouvé  | 46.76 | 5.56 | 5.29 | 30.77 |

IR :  $\nu$  : -C=O : 1700  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu$  : C-O-C : 1238  $\text{cm}^{-1}$

**Stade B : 5,6,7,8-Tétrahydro-3-indolizinecarboxylate de méthyle**

15 Une solution de 8 g (30,8 mmol) du dérivé bromé obtenu au Stade A dans 700 mL d'acétonitrile est portée à reflux. On y ajoute une solution d'un mélange de 25 g d'azobisisobutyronitrile (151 mmol) et de 30 g de Bu<sub>3</sub>SnH (100 mmol) dans 500 mL de toluène. L'ensemble est porté à reflux pendant 120 h. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec. Le composé est alors isolé par chromatographie sur gel de silice (gradient

20 de cyclohexane / acétate d'éthyle 5 à 10%) sous la forme d'une huile.

RMN <sup>1</sup>H :  $\delta$  (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; 300°K) : 6.90 (d, 1H, H pyrrole); 5.85 (d, 1H, H pyrrole); 4.30 (t, 2H, CH<sub>2</sub> indolizine); 3.80 (s 3H, Me); 2.80 (t, 2H, CH<sub>2</sub> indolizine); 1.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub> indolizine); 1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub> indolizine)

IR :  $\nu$  : -C=O : 1695  $\text{cm}^{-1}$

**Stade C : Acide 4-chloro-2-[3-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizinyll] benzoïque**

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

**Préparation 25 : Acide 2-[1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-3-yl]-4-méthylbenzoïque**

On procède selon le procédé de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-méthylbenzaldéhyde.

5 **Préparation 26 : Acide 4-fluoro-2-[8-(méthoxycarbonyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-yl]benzoïque**

On procède selon le protocole décrit à la Préparation 1 en remplaçant l'acide 2-pipéridine carboxylique par l'acide 3-morpholinecarboxylique, alors que le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C est remplacé par le 2-bromo-4-fluorobenzaldéhyde.

10 **Préparation 27 : Acide 4-fluoro-2-[1'-(méthoxycarbonyl)-5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-indolizin]-3'-yl]benzoïque**

**Stade A : 8-Formyl-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane-7-carboxylate de méthyle**

24 g de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane-9-carboxylate de méthyle (111 mmol) sont solubilisés dans 80 mL d'acétate d'éthyle et 80 mL de dichloromethane. On ajoute 26 g de (4-nitrophényl)formate (155 mmol) et l'ensemble est agité à température ambiante pendant 1 h. Le milieu réactionnel est évaporé à sec et repris dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée successivement avec une solution de NaOH 1 N, de l'eau, puis avec une solution de NH<sub>4</sub>Cl saturée jusqu'à atteindre un pH neutre. Elle est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec. L'huile ainsi obtenue est purifiée par chromatographie flash (gradient heptane/acétate d'éthyle). On obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

25 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz ; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub> ; 300°K) : 8.15 (s, 1H, CHO) ; 5.0-4.75 (m, 1H, H tertiaire) ; 4.3-3.7 (m, 5H, 4H éthylènedioxy + 1H aliphatique pipéridine) ; 3.70 (s, 3H, Me) ; 3.4-2.9 (2m, 1H, H aliphatique pipéridine) ; 2.3-1.75 (m, 2H, H aliphatique pipéridine) ; 1.7-1.5 (m, 2H, H aliphatique pipéridine)

- 24 -

**Stade B : Acide 8-formyl-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane-7-carboxylique**

15,25 g du composé obtenu au Stade A (62,7 mmol) est mis en solution dans 160 ml de dioxane. Une solution de 125 mL de KOH 1M est additionnée goutte à goutte et l'ensemble est agité à température ambiante pendant 1 h. On ajoute ensuite 125 mL de HCl 1M et on extrait le composé avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentré à sec. On obtient le produit du titre sous la forme d'une poudre.

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz ; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub> ; 300°K) 13.5-12 (m, 1H, OH) ; 8.1 + 8.0 (2s, 1H, CHO) ; 4.9 + 4.6 (2m, 1H, H tertiaire) ; 4.0-3.8 (m, 4H, éthylènedioxy) ; 4.2 + 3.7 (2ms, 1H, H aliphatique pipéridine) ; 3.4 + 2.9 (2m, 1H, H aliphatique pipéridine) ; 2.4-1.5 (m, 4H, H aliphatique pipéridine)

**IR:**  $\nu$  : OH: 3500-2000 cm<sup>-1</sup>; -C=O (acide + aldéhyde) : 1731 + 1655 cm<sup>-1</sup>

**Stade C : 5',6'-Dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-indolizine]-1'-carboxylate de méthyle**

A une solution de 13,5 g (62,7 mmol) de l'acide obtenu au Stade B dans 380 mL de dichloroéthane, on ajoute successivement 39,5 mL (238,4 mmol) de triéthylamine, puis par pelleté 12,5 g (65,6 mmol) de chlorure de *para*-toluène sulfonyle et 23,7 mL (238,4 mmol) de chloroacrylate de méthyle. L'ensemble est agité à 80°C pendant 18h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite. Le filtrat est ensuite lavé avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentré à sec. L'huile ainsi obtenue est purifiée par chromatographie flash (gradient heptane/acétate d'éthyle). Le produit est obtenu sous la forme d'un solide.

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  (400 MHz ; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub> ; 300°K) 6.70 (d, 1H, pyrrol) ; 6.40 (d, 1H, pyrrole) ; 4.05 (t, 2H, H aliphatique, pipéridine) ; 4.00 (m, 4H, éthylènedioxy) ; 3.70 (s, 3H, méthyle) ; 3.15 (s, 2H, H aliphatique pipéridine) ; 2.05 (t, 2H, H aliphatique pipéridine)

**IR:**  $\nu$  : -C=O (ester): 1689 cm<sup>-1</sup>

**Stade D : 3'-(5-Fluoro-2-formylphényl)-5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-indolizine]-1'-carboxylate de méthyle**

- 25 -

On procède selon le procédé du Stade C de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1.3-benzodioxole-5-carbaldéhyde par le 2-bromo-4-fluorobenzaldéhyde.

**Stade E : Acide 4-fluoro-2-[1'-(méthoxycarbonyl)-5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-indolizin]-3'-yl]benzoïque**

5 On procède selon le procédé du Stade D de la Préparation 1.

**Préparation 28 : Acide 4-fluoro-2-[(2R)-2-hydroxy-7-(méthoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl]benzoïque**

**Stade A : (4R)-4-[[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy]-L-prolinate de méthyle**

10 La protection de la fonction alcool du (4R)-4-hydroxy-L-prolinate de méthyle par un groupement *ter*-butyldiméthylsilyl est réalisée selon le protocole décrit dans le document WO 2012040242.

**Stade B : (4R)-4-[[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy]-1-formyl-L-prolinate de méthyle**

13,7 g (52,8 mmol) de composé du Stade A sont solubilisés dans 100 mL d'acétonitrile. On y ajoute 13,2 g (79,3 mmol) de (4-nitrophényl)formate et 39 mL (238 mmol) de diisopropyléthylamine. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 6 h. Le milieu réactionnel est évaporé à sec et repris dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée successivement avec une solution 1 N de NaOH, avec de l'eau, puis avec une solution de NH<sub>4</sub>Cl saturée jusqu'à neutralité. Elle est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec. L'huile ainsi obtenue est purifiée par chromatographie flash (gradient : dichlorométhane /méthanol ammoniacal). On obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

**RMN <sup>1</sup>H**: δ (400 MHz ; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub> ; 300°K) : 8.15 et 8.12 (s, 1H, formyl); 4.62 et 4.25 (t, 1H, H alpha ester) ; 4.40 (m, 1H, SiOCH<sub>3</sub>) ; 3.65 et 3.6 (s, 3H, OMe) ; 3.5 et 3.3 (m, 2H, 2H proline) ; 2.12 et 1.95 (m, 2H, 2H proline) ; 0.8 (s, 9H, Si<sup>t</sup>Bu) ; 0.05 (s, 6H, SiMe<sub>2</sub>).

25 **IR**: ν : C=O ester : 1749 cm<sup>-1</sup> ; C=O formyl : 1659 cm<sup>-1</sup>

- 26 -

**Stade C :** (2*S*,4*R*)-4-{{*tert*-Butyl(diméthyl)silyl}oxy}-1-formylpyrrolidine-2-carboxylate de lithium

Le composé du Stade B (26,2 g ; 91,1 mmol) est solubilisé dans 450 mL de dioxane. Une solution de lithine (4,2 g ; 100 mmol) dans l'eau (90 mL) est ajoutée. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 7 h. Le milieu réactionnel est évaporé à sec et utilisé tel quel pour l'étape suivante.

**Stade D :** (2*R*)-2-{{*tert*-Butyl(diméthyl)silyl}oxy}-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-7-carboxylate de méthyle

A une solution de 22,4 g (80,2 mmol) du carboxylate de lithium obtenu au Stade D dans 640 mL de dichloroéthane, on ajoute successivement 27 mL (192 mmol) de triéthylamine, puis, par portion, 18 g (96 mmol) de chlorure de *para*-toluène sulfonique et 9,7 mL (96,2 mmol) de chloroacrylate de méthyle. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 18 h, puis refroidi et dilué dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau, de la saumure, avant d'être séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après filtration et concentration du milieu, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash (gradient : heptane/acétate d'éthyle). On obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

**RMN <sup>1</sup>H :** δ (400 MHz ; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub> ; 300°K) : 6.7 (d, 1H, H pyrrole); 6.4 (d, 1H, H pyrrole) ; 5.0 (m, 1H, SiOCH<sub>3</sub>) ; 4.2-3.75 (ABx, 2H, 2H dihydropyrrolizine) ; 3.3+2.8 (ABx, 2H, 2H dihydropyrrolizine) ; 3.70 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 0.9 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu) ; 0.10 (ABx, 6H, SiMe<sub>2</sub>)

**IR :** ν : -C=O (ester) : 1701 cm<sup>-1</sup> ; SiCH<sub>3</sub> : 1249 cm<sup>-1</sup> ; Si-O : 1118-1090 cm<sup>-1</sup> ; Si-C : 835-777 cm<sup>-1</sup>

**Stade E :** (2*R*)-2-{{*tert*-butyl(diméthyl)silyl}oxy}-5-(5-fluoro-2-formylphényl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-7-carboxylate de méthyle

On procède selon le procédé du Stade C de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde par le 2-bromo-4-fluorobenzaldéhyde.

**Stade F :** Acide 2-[(2*R*)-2-{{*tert*-butyl(diméthyl)silyl}oxy}-7-(méthoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl]-4-fluorobenzoïque

On procède selon le procédé du Stade D de la Préparation 1.

**Préparation 29 : Acide 4-fluoro-2-[(2S)-2-hydroxy-7-(méthoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl]benzoïque**

On procède selon le procédé de la Préparation 28 en remplaçant le (4R)-4-hydroxy-L-prolinate de méthyle utilisé au Stade A par le (4S)-4-hydroxy-L-prolinate de méthyle.

5 **Préparation 30 : Acide 4-fluoro-2-[7-hydroxy-1-(méthoxycarbonyl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizin-3-yl]benzoïque**

On procède selon le procédé de la Préparation 27 en remplaçant le 2-bromo-4-fluorobenzaldéhyde utilisé au Stade D par le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde.

10 **Préparation 31 : Acide 6-[8-(méthoxycarbonyl)pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique**

**Stade A : Pyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxylate de méthyle**

A une solution de 10 g (65,7 mmol) de pyrazin-2-ylacetate de méthyle dans 263 mL d'acétone anhydre (4 mL/mmol), on ajoute successivement 5.7 g de bromure de lithium (65.7 mmol), 22,1 g de bicarbonate de sodium (263 mmol), puis 9,4 mL de chloroacétaldéhyde (solution à 50% dans l'eau) (72.6 mmoles). L'ensemble est ensuite chauffé à reflux toute une nuit. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec, puis repris dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec. On obtient une huile qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (gradient CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acétate d'éthyle). Après concentration, on obtient le produit du titre sous la forme d'un solide.

20 **RMN <sup>1</sup>H:** δ (400 MHz ; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub> ; 300°K) : 9.36 (m, 1H, H pyrazine); 8.50 (dd, 1H, H pyrazine)); 7.8 (m, 2H, 1H pyrazine, 1H pyrrole) ; 7.31 (m, 1H, H pyrrole). 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

25 **IR :** ν : -C=O (ester conjugué) : 1686 cm<sup>-1</sup>

**Stade B : Acide 6-[8-(méthoxycarbonyl)pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylique**

On procède selon les procédés des Stades C et D de la Préparation 1.

**Préparation 32 : Acide 4-fluoro-2-[1-(méthoxycarbonyl)-3-indoliziny]benzoïque**

- 5 On forme la 1-indolizinecarboxylate de méthyle selon le procédé décrit aux Stades A et B de la Préparation 13. Le produit du titre est ensuite obtenu suivant le protocole décrit aux Stades C et D de la Préparation 1 en remplaçant le 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldéhyde utilisé au Stade C par le 2-bromo-4-fluorobenzaldéhyde.

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

- 10 **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 d'hydroxybenzotriazole (HOBt) (19,2 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit, puis il est versé sur une solution 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  
15  
20 alors purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/ méthanol). Le produit est obtenu sous la forme d'une mousse.

- RMN <sup>1</sup>H :** δ (400 MHz ; dmso-d<sub>6</sub> ; 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 dihydroisoquinoline); 3.55-3.3 (m, 8H morpholine); 3.15-2.9 (2dd, 2H dihydroisoquinoline)  
25

**IR :** ν : >C=O : 1694 ; 1650 cm<sup>-1</sup>

**Stade B :** *(3S)-3-(4-Morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1H)-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  $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$  (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 5N (27,8 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit, puis à 80°C pendant 1h. On ajoute ensuite une solution de  $\text{NaHCO}_3$  saturée 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<sup>1</sup>H :**  $\delta$  (400 MHz ; dms $\text{O}-d_6$  ; 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 :**  $\nu$  : >CH : 2810  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu$  : >C=O : 1694  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu$  : >C-O-C< : 1114  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu$  : >CH-Ar : 751 ; 697  $\text{cm}^{-1}$

**Stade C :** *(3S)-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 dihydroxide 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.

**RMN<sup>1</sup>H :**  $\delta$  (400 MHz ; dms $\text{O}-d_6$  ; 300°K) : 7.12-7.0 (massif, 4H aromatiques) ; 3.92 (s, 2H tétrahydroisoquinoline) ; 3.60 (t, 4H morpholine) ; 2.98 (m, 1H

- 30 -

tétrahydroisoquinoline) ; 2.68 (dd, 1H tétrahydroisoquinoline) ; 2.5-2.3 (massif, 8H, 1H tétrahydroisoquinoline, 6H morpholine, 1H NH)

IR :  $\nu$  : >NH : 3322  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu$  : >C-O-C< : 1115  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu$  : >CH-Ar : 742  $\text{cm}^{-1}$

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

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

**Préparation 3' : (3S)-3-[(4-Méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline**

- 10 On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 1-méthyl-pipérazine.

**Préparation 4' : (3S)-3-(1,4-Oxazépan-4-ylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline**

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par le 1,4-oxazépane.

- 15 **Préparation 5' : (3S)-3-[(3R)-3-Méthylmorpholinyl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline**

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la (3R)-3-méthylmorpholine.

- 20 **Préparation 6' : (3S)-3-[(3S)-3-Méthylmorpholinyl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline**

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la (3S)-3-méthylmorpholine.

**Préparation 7' : (3S)-3-[(3S,5S)-3,5-Diméthylmorpholinyl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline**

- 25 On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la (3S,5S)-3,5-diméthylmorpholine.

**Préparation 8' : *N,N*-Diméthyl[(3*S*)-1,2,3,4-tétrahydro-3-isoquinoliny]methanamine**

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la *N,N*-diméthylamine.

**Préparation 9' : (3*S*)-3-{[4-(2-Méthoxyéthyl)piperazin-1-yl]méthyl}-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline**

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 1-(2-méthoxyéthyl)pipérazine.

**Préparation 10' : 1-Méthyl-4-[(3*S*)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-ylméthyl]piperazin-2-one**

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 1-méthylpiperazin-2-one.

**Préparation 11' : 2-Méthoxy-*N*-méthyl-*N*-[(3*S*)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-ylméthyl]ethanamine**

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 2-méthoxy-*N*-méthylethanamine.

**Préparation 12' : *N*-Éthyl-2-méthoxy-*N*-[(3*S*)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-ylméthyl]ethanamine**

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la *N*-éthyl-2-méthoxyethanamine.

**Préparation 13' : (3*S*)-3-{[4-(Méthylsulfonyl)piperazin-1-yl]méthyl}-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline**

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 1-(méthylsulfonyl)pipérazine.

**Préparation 14' : (3*S*)-3-{[4-(2,2,2-Trifluoroéthyl)piperazin-1-yl]méthyl}-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline**

- 32 -

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 1-(2,2,2-trifluoroéthyl)pipérazine.

**Préparation 15' :** (3*S*)-3-[(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

5 On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la thiomorpholine 1,1-dioxyde.

**Préparation 16' :** (3*S*)-3-[(3-Méthoxypyrrolidin-1-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

10 On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 3-méthoxypyrrolidine.

**Préparation 17' :** (3*S*)-3-[(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 3,3-difluoropyrrolidine.

15 **Préparation 18' :** (3*S*)-3-[(3-méthoxyazétidin-1-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 3-méthoxyazétidine.

20 **Préparation 19' :** (3*S*)-3-[(3-fluoroazétidin-1-yl)méthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline

On procède selon le procédé de la Préparation 1' en remplaçant la morpholine utilisée au Stade A par la 3-fluoroazétidine.

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

25 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

- 33 -

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 (gradient éther de pétrole / dichlorométhane). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une poudre.

**RMN<sup>1</sup>H** :  $\delta$  (400 MHz ; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub> ; 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)

**IR** :  $\nu$  : >NH : 3403 cm<sup>-1</sup> ; >Ar : 1597 cm<sup>-1</sup>

Les amines NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> dans lesquelles R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> 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-anilinophénol décrite à la Préparation 1'' peut être appliquée à diverses amines secondaires NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> (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*-butylsilyloxy et le benzyloxy sont particulièrement préférés.

Parmi les amines NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> 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'-

- 34 -

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-[(cyclobutylméthyl)amino]phénol, 2-[(4-hydroxyphényl)amino]benzonitrile, 4-[(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)méthyl]amino}phénol, 4-[(cyclopropylméthyl)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 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinolinyl)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide**

- 35 -

**Stade A :**     3-{6-[(3*S*)-3-(4-Morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-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 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 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 heptane/AcOEt). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

**RMN<sup>1</sup>H :**  $\delta$  (500 MHz ; dmso-d<sub>6</sub> ; 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 :**  $\nu$  : >C=O 1695 cm<sup>-1</sup> ester ;  $\nu$  : >C=O 1625 cm<sup>-1</sup> amide ;  $\nu$  : >C-O-C< 1214-1176-1115 cm<sup>-1</sup> ; >CH-Ar 772-744 cm<sup>-1</sup>

**Stade B:** 3-[6-[(3*S*)-3-(Morpholinométhyl)-3,4-dihydro-1*H*-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 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**RMN<sup>1</sup>H :**  $\delta$  (400 MHz ; dmso-d<sub>6</sub> ; 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

- 36 -

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 :  $\nu$  :>C=O 1567 large  $\text{cm}^{-1}$  acétate ;  $\nu$  : 1236  $\text{cm}^{-1}$

**Stade C:** *N-(4-{[tert-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-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 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'oxalyte à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 11 heures, puis co-évaporé le  
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 1'' (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.

**RMN<sup>1</sup>H :**  $\delta$  (500MHz ; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub> ; 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 :  $\nu$  :>C=O : 1632  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu$  : >C-O-C< : 1237  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu$  : -Si-O-C- : 1035  $\text{cm}^{-1}$  ; -Si-C- : 910  $\text{cm}^{-1}$  ; >CH-Ar : 806  $\text{cm}^{-1}$

**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

- 37 -

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 1N, une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée, puis une solution de NaCl saturée 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 sur gel de silice (gradient dichlorométhane/méthanol). Le solide est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane et 2 mL d'éther chlorhydrique 1N 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.

10 **Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 69.11 | 5.8  | 7.5  | 4.74 |
| Trouvé  | 68.95 | 5.46 | 7.51 | 4.48 |

**Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = +50.8^\circ$  (c = 9 mg/mL, MeOH)

15 **Exemple 2 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(4-méthylphényl)-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 carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(4-méthylphényl)aniline.

20 **Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|------|
| Calculé | 69.42 | 5.96 | 7.36 | 4.66 | 4.66 |
| Trouvé  | 69.19 | 5.76 | 7.19 | 4.62 | 4.48 |

25 **Exemple 3 :** Chlorhydrate de *N*-(4-chlorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-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 carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4- $\{[tert\text{-butyl(diméthyl)silyl}]\text{oxy}\}$ -*N*-(4-chlorophényl)aniline.

**Microanalyse élémentaire :**

|                  | %C    | %H   | %N   | %Cl  | %Cl  |
|------------------|-------|------|------|------|------|
| 5 <i>Calculé</i> | 66.07 | 5.42 | 7.17 | 9.07 | 4.54 |
| <i>Trouvé</i>    | 65.74 | 5.14 | 7.08 | 9.02 | 4.48 |

**Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = + 80.9^\circ$  (c = 2.5 mg/mL, MeOH)

**Exemple 4 :** Chlorhydrate de *N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6- $[[[(3S)\text{-}3\text{-(4-morpholinylméthyl)-}3,4\text{-dihydro-}2(1H)\text{-isoquinoliny]carbonyl}]\text{-}1,3\text{-benzodioxol-}5\text{-yl}]\text{-}5,6,7,8\text{-tétrahydro-}1\text{-indolizine carboxamide}$

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4- $\{[tert\text{-butyl(diméthyl)silyl}]\text{oxy}\}$ -*N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)aniline.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

15    Formule brute : C<sub>44</sub>H<sub>43</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>  
       [M+H]<sup>+</sup> calculé : 743.3245  
       [M+H]<sup>+</sup> mesuré : 743.3250

**Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = + 40.7^\circ$  (c = 2.5 mg/mL, MeOH)

**Exemple 5 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6- $[[[(3S)\text{-}3\text{-(4-morpholinylméthyl)-}3,4\text{-dihydro-}2(1H)\text{-isoquinoliny]carbonyl}]\text{-}1,3\text{-benzodioxol-}5\text{-yl}]\text{-}N\text{-[4-(trifluorométhoxy)phényl]}\text{-}5,6,7,8\text{-tétrahydro-}1\text{-indolizine carboxamide}$

- 39 -

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{{*tert*-butyl(diméthyl)silyl}oxy}-*N*-(4-trifluorométhoxyphényl)aniline.

**Microanalyse élémentaire :**

|   |         |       |      |      |      |
|---|---------|-------|------|------|------|
| 5 |         | %C    | %H   | %N   | %Cl- |
|   | Calculé | 63.57 | 5.09 | 6.74 | 4.26 |
|   | Trouvé  | 63.38 | 4.95 | 6.88 | 4.23 |

**Exemple 6 :** Chlorhydrate de *N,N*-bis(4-hydroxyphényl)-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 carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{{*tert*-butyl(diméthyl)silyl}oxy}-*N*-(4-{{*tert*-butyl(diméthyl)silyl}oxy}phényl)aniline.

**Microanalyse élémentaire :**

|    |         |       |      |      |      |
|----|---------|-------|------|------|------|
| 15 |         | %C    | %H   | %N   | %Cl- |
|    | Calculé | 67.66 | 5.68 | 7.34 | 4.64 |
|    | Trouvé  | 67.11 | 5.49 | 7.31 | 4.74 |

**Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = + 50.8^\circ$  (c = 6 mg/mL, MeOH)

**Exemple 7 :** Chlorhydrate de *N*-[4-(hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-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 carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-[4-({*tert*-butyl(diméthyl)silyl}oxy)méthyl]phényl]-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

- 40 -

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 69.32 | 5.94 | 8.6  | 4.35 |
| Trouvé  | 69.63 | 5.75 | 8.59 | 4.13 |

5 **Exemple 8 :** Bis(chlorhydrate) de *N*-(2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-*N*-[4-(hydroxy)phényl]-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

10 On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-5-indolinamine.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 65.53 | 5.74 | 8.49 | 8.60 |
| Trouvé  | 65.47 | 5.69 | 8.43 | 7.82 |

15 **Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = +40.9^\circ$  (c = 3.5 mg/mL, MeOH)

**Exemple 9 :** Chlorhydrate de *N*-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

20 On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-5-indolinamine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**Formule brute : C<sub>46</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>[M+H]<sup>+</sup> calculé : 766.360525 [M+H]<sup>+</sup> mesuré : 766.3601

**Exemple 10 :** Chlorhydrate de *N*-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :** (théorie pour 1.1 HCl)

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 68.72 | 5.78 | 8.71 | 4.85 |
| Trouvé  | 68.39 | 5.55 | 8.66 | 4.33 |

**Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = +37.6^\circ$  (c = 7 mg/mL, MeOH)

**Exemple 11 :** 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 le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 2'.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 69.11 | 5.80 | 7.50 | 4.74 |
| Trouvé  | 68.89 | 5.23 | 7.41 | 4.62 |

**Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = -45.1^\circ$  (c = 9 mg/mL, MeOH)

- 42 -

**Exemple 12 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxycyclohexyl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}cyclohexyl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>46</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 770.3918

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 770.3928

**Exemple 13 :** Bis(chlorhydrate) de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[[((3*S*)-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 3', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  | %Cl <sup>-</sup> |
|---------|-------|------|------|------|------------------|
| Calculé | 66.43 | 5.93 | 9.89 | 8.34 | 8.34             |
| Trouvé  | 66.36 | 5.79 | 9.83 | 8.11 | 7.67             |

**Pouvoir rotatoire :** (α)<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 60.1° (c = 6 mg/mL, MeOH)

**Exemple 14 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[[((3*S*)-3-(1,4-oxazépan-4-yl)méthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  | %Cl <sup>-</sup> |
|------------|-------|------|------|------|------------------|
| 10 Calculé | 69.32 | 5.94 | 8.60 | 4.35 | 4.35             |
| Trouvé     | 69.24 | 5.56 | 8.52 | 4.47 | 4.44             |

**Exemple 15 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[[((3*S*)-3-{[(3*R*)-3-méthylmorpholiny]méthyl}-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|
| 20 Calculé | 69.32 | 5.94 | 8.60 | 4.35 |
| Trouvé     | 69.10 | 5.68 | 8.52 | 4.29 |

**Exemple 16 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-  
 [((3*S*)-3-[(3*S*)-3-méthylmorpholinyl]méthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]l  
 carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 6', et d'autre part le  
 composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-  
 butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|
| 10 Calculé | 69.32 | 5.94 | 8.60 | 4.35 |
| Trouvé     | 68.97 | 5.55 | 8.44 | 3.73 |

**Exemple 17 :** Chlorhydrate de 3-{6-[(3*S*)-3-[(3*S*,5*S*)-3,5-diméthylmorpholinyl]  
 méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-(4-  
 hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine  
 carboxamide

On procède selon le procédé 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 le *N*-(4-{[*tert*-  
 butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|
| 20 Calculé | 69.59 | 6.08 | 8.45 | 4.28 |
| Trouvé     | 69.29 | 5.52 | 8.46 | 4.09 |

**Exemple 18 :** Chlorhydrate de 3-{5-bromo-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>45</sub>H<sub>44</sub><sup>79</sup>BrN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 798.2655

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 798.2626

**Exemple 19 :** Chlorhydrate de 3-{5-bromo-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-5-indolinamine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>45</sub>H<sub>46</sub><sup>79</sup>BrN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 800.2811

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 800.2791

- 46 -

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

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1  
5 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 68.38 | 5.74 | 7.59 | 4.81 |
| Trouvé  | 67.89 | 5.71 | 7.72 | 4.68 |

**Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = +53.7^\circ$  (c = 6 mg/mL, MeOH)

**Exemple 21 :** Bis(chlorhydrate) de 3-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny)carbonyl]phényl}-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la  
15 Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-5-indolinamine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>44</sub>H<sub>44</sub><sup>35</sup>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 742.3160

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 742.3120

- 47 -

**Exemple 22 :** Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 68,04 | 5,72 | 8,82 | 4,91 |
| Trouvé  | 67,84 | 5,46 | 8,64 | 5,21 |

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

**Exemple 23 :** Bis(chlorhydrate) de 3-{5-chloro-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-5-indolinamine.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|-------|------|
| Calculé | 65,18 | 5,83 | 8,45 | 12,83 | 8,55 |
| Trouvé  | 65,75 | 5,45 | 8,39 | 11,71 | 7,54 |

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

**Exemple 24 :** Chlorhydrate de 3-{5-fluoro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|
| 10 Calculé | 69.80 | 5.86 | 9.04 | 4.58 |
| Trouvé     | 69.57 | 5.62 | 8.76 | 4.47 |

**Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = +55.0^\circ$  (c = 5 mg/mL, MeOH)

**Exemple 25 :** Chlorhydrate de 3-{5-fluoro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 4.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|
| 20 Calculé | 69.94 | 5.87 | 7.77 | 4.92 |
| Trouvé     | 69.70 | 5.32 | 7.72 | 4.80 |

**Exemple 26 :** Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinoliny)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinamine.

**Microanalyse élémentaire :** (théorie pour 1.5 HCl)

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 66.97 | 6.05 | 8.49 | 6.45 |
| Trouvé  | 66.80 | 5.55 | 8.32 | 6.23 |

**Exemple 27 :** Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(4-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-4-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-amine.

**Microanalyse élémentaire :** (théorie pour 1.1 HCl)

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 66.53 | 5.84 | 8.62 | 4.80 |
| Trouvé  | 66.59 | 5.39 | 8.47 | 4.80 |

- 50 -

**Exemple 28 :** Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-[4-(diéthylamino)phényl]-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*<sup>1</sup>-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>4</sup>-diéthyl-1,4-benzenediamine.

**Microanalyse élémentaire :** (théorie pour 1.6 HCl)

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 66.51 | 6.26 | 8.43 | 6.83 |
| Trouvé  | 66.71 | 5.58 | 8.39 | 7.08 |

**Exemple 29 :** Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indén-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-5-indanamine.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 69.49 | 5.96 | 7.20 | 4.56 |
| Trouvé  | 69.47 | 5.43 | 7.21 | 4.21 |

- 51 -

**Exemple 30 :** Bis(chlorhydrate) de 3-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

- 5 On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 3 et 3', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

10 Formule brute : C<sub>46</sub>H<sub>47</sub><sup>35</sup>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 767.3476

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 767.3476

**Exemple 31 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{8-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny]carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,5-benzodioxepin-7-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

15

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 5.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>45</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

20 [M+H]<sup>+</sup> calculé : 739.3496

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 739.3479

**Exemple 32 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{8-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny]carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,5-benzodioxepin-7-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

- 25 On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la

- 52 -

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 le *N*-(4-([*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényle)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|   |         |       |      |      |      |
|---|---------|-------|------|------|------|
| 5 |         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|   | Calculé | 69.59 | 6.08 | 8.45 | 4.78 |
|   | Trouvé  | 69.23 | 5.46 | 8.41 | 4.16 |

**Exemple 33 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényle)-3-{5-méthoxy-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyle)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényle}-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 6, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-([*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényle)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|    |         |       |      |      |      |
|----|---------|-------|------|------|------|
| 15 |         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|    | Calculé | 70.26 | 6.15 | 8.91 | 4.51 |
|    | Trouvé  | 69.78 | 5.36 | 8.90 | 4.29 |

**Pouvoir rotatoire :** ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 42.1° (c = 6 mg/mL, MeOH)

**Exemple 34 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényle)-3-{7-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyle)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-*N*-phényle-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 7.

- 53 -

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 69.42 | 5.96 | 7.36 | 4.66 |
| Trouvé  | 69.39 | 5.56 | 7.30 | 4.49 |

5 **Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = +34.5^\circ$  (c = 6 mg/mL, MeOH)

**Exemple 35 :** *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{7-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny)carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

10 On procède selon le procédé 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 le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine, étant entendu que le produit ainsi obtenu n'est pas soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique.

**Microanalyse élémentaire :**

15

|         | %C    | %H   | %N   |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 72.57 | 6.09 | 9.00 |
| Trouvé  | 73.11 | 5.70 | 8.95 |

**Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = +88.2^\circ$  (c = 7 mg/mL, MeOH)

20 **Exemple 36 :** Chlorhydrate de 3-{5-éthoxy-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

25 On procède selon le procédé 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 le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 70.53 | 6.30 | 8.75 | 4.43 |
| Trouvé  | 70.77 | 5.59 | 8.66 | 4.22 |

5 **Exemple 37 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{2,2-didéutério-6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

10 On procède selon le procédé 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 9, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**Formule brute : C<sub>46</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>D<sub>2</sub>15 [M+H]<sup>+</sup> calculé : 766.3573[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 766.3533**Pouvoir rotatoire :** (α)<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 35.5° (c = 3.5 mg/mL, MeOH)

20 **Exemple 38 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{2,2-didéutério-6-[(*(3S)*-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

**Stade A :** *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{2,2-didéutério-6-[(*(3S)*-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

25 On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 9, étant entendu que l'étape de

- 55 -

salification en présence d'éther chlorhydrique n'est réalisée qu'au Stade B suivant.

**Stade B :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{2,2-didéutério-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

- 5 Le produit obtenu au Stade A est solubilisé dans le dichlorométhane et 2 mL d'éther chlorhydrique 1N 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 :**

|    |         |       |      |      |      |      |
|----|---------|-------|------|------|------|------|
| 10 |         | %C    | %H   | %N   | %Cl  | %Cl  |
|    | Calculé | 68.93 | 5.80 | 7.48 | 4.73 | 4.73 |
|    | Trouvé  | 68.45 | 5.49 | 7.57 | 4.63 | 4.54 |

**Exemple 39 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-3-{7-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny)carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indazol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|    |         |       |      |       |      |
|----|---------|-------|------|-------|------|
| 20 |         | %C    | %H   | %N    | %Cl  |
|    | Calculé | 67.76 | 5.81 | 10.31 | 4.35 |
|    | Trouvé  | 67.82 | 5.25 | 9.87  | 4.18 |

**Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = +42.6^\circ$  (c = 5 mg/mL, MeOH)

**Exemple 40 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinoliny)-3-{7-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny)carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

- 5 On procède selon le procédé 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 le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinamine.

**Microanalyse élémentaire :**

|    |         |       |      |      |      |      |
|----|---------|-------|------|------|------|------|
| 10 |         | %C    | %H   | %N   | %Cl  | %Cl  |
|    | Calculé | 66.51 | 6.16 | 8.08 | 8.18 | 8.18 |
|    | Trouvé  | 66.85 | 5.88 | 8.04 | 6.47 | 6.25 |

**Exemple 41 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(4-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-yl)-3-{7-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny)carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

15

On procède selon le procédé 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 le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-4-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-amine.

20

**Masse haute résolution (ESI<sup>+</sup>) :**

Formule brute : C<sub>47</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 796.3710

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 796.3687

- 57 -

**Exemple 42 :** Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indazol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N    | %Cl  | %Cl  |
|------------|-------|------|-------|------|------|
| 10 Calculé | 66.75 | 5.60 | 10.61 | 8.96 | 4.48 |
| Trouvé     | 66.63 | 5.06 | 10.42 | 8.83 | 4.46 |

**Exemple 43 :** Chlorhydrate de 1-{5-chloro-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-3-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 24, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|
| 20 Calculé | 68.35 | 5.74 | 8.86 | 8.97 |
| Trouvé     | 68.29 | 5.21 | 8.76 | 9.04 |

- 58 -

**Exemple 44 :** Chlorhydrate de 3-{5-fluoro-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indazol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N    | %Cl  |
|---------|-------|------|-------|------|
| Calculé | 68.16 | 5.72 | 10.84 | 4.57 |
| Trouvé  | 67.93 | 5.01 | 10.89 | 4.24 |

**Exemple 45 :** 3-{5-Chloro-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1'-méthyl-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5'-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-(1'-méthyl-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-5'-yl)amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 72.15 | 6.18 | 8.95 |
| Trouvé  | 71.86 | 5.76 | 8.85 |

- 59 -

**Exemple 46 :** Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[[[(3*S*)-3-(1,4-oxazépan-4-ylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 3 et 4', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|                   | %C    | %H   | %N   |
|-------------------|-------|------|------|
| 10 <i>Calculé</i> | 68.65 | 5.89 | 8.70 |
| <i>Trouvé</i>     | 68.33 | 5.45 | 8.54 |

**Pouvoir rotatoire :** ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 13.6° (c = 4 mg/mL, MeOH)

**Exemple 47 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-[2-[[[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-5-(trifluorométhyl)phényl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 10, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|                   | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|-------------------|-------|------|------|------|
| 20 <i>Calculé</i> | 67.02 | 5.50 | 8.50 | 4.30 |
| <i>Trouvé</i>     | 67.01 | 5.11 | 8.47 | 4.21 |

- 60 -

**Exemple 48 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-[2-(((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny)carbonyl]-5-(trifluorométhoxy)phényl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 11, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|------|
| 10 Calculé | 65.75 | 5.40 | 8.33 | 4.22 | 4.22 |
| Trouvé     | 65.78 | 5.00 | 8.35 | 4.33 | 4.50 |

**Exemple 49 :** 3-{5-Chloro-2-(((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1,3,3-triméthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1,3,3-triméthyl-5-indolinamine, étant entendu que le produit ainsi obtenu n'est pas soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 71.97 | 6.42 | 8.93 |
| Trouvé  | 71.87 | 6.22 | 8.94 |

**Exemple 50 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-3-{2,2-didéutério-6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

- 5 On procède selon le procédé 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 9, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indazol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|    |         |       |      |       |      |
|----|---------|-------|------|-------|------|
| 10 |         | %C    | %H   | %N    | %Cl  |
|    | Calculé | 67.28 | 5.66 | 10.46 | 4.41 |
|    | Trouvé  | 66.77 | 5.07 | 10.25 | 3.92 |

**Exemple 51 :** Chlorhydrate de *N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-{2,2-didéutério-6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

- 15
- On procède selon le procédé 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 9, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-fluoro-4-méthylaniline.
- 20

**Microanalyse élémentaire :**

|  |         |       |      |      |      |
|--|---------|-------|------|------|------|
|  |         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|  | Calculé | 67.64 | 5.69 | 7.17 | 4.54 |
|  | Trouvé  | 67.08 | 5.18 | 7.04 | 4.28 |

- 62 -

**Exemple 52 :** Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[(3*S*)-3-[(diméthylamino)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 3 et 8', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>43</sub>H<sub>42</sub><sup>35</sup>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

10 [M+H]<sup>+</sup> calculé : 712.3054

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 712.3060

**Pouvoir rotatoire :** (α)<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 35.8° (c = 6 mg/mL, MeOH)

**Exemple 53 :** Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-[4-méthoxy-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-4-méthoxy-3-(trifluorométhyl)aniline.

20 **Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 63.23 | 5.19 | 6.70 | 4.24 |
| Trouvé  | 63.08 | 4.68 | 6.79 | 3.92 |

**Exemple 54 :** Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-[4-(méthylsulfanyl)-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

- 5 On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-4-(méthylsulfanyl)-3-(trifluorométhyl)aniline.

**Microanalyse élémentaire :**

|    |                |       |      |      |      |      |
|----|----------------|-------|------|------|------|------|
| 10 |                | %C    | %H   | %N   | %S   | %Cl  |
|    | <i>Calculé</i> | 62.04 | 5.09 | 6.58 | 3.76 | 4.16 |
|    | <i>Trouvé</i>  | 62.10 | 4.90 | 6.61 | 3.37 | 3.99 |

**Exemple 55 :** Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(3-fluoro-4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

15

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3-fluorophényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

20 **Microanalyse élémentaire :**

|                |       |      |      |      |
|----------------|-------|------|------|------|
|                | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
| <i>Calculé</i> | 66.83 | 5.48 | 8.66 | 4.38 |
| <i>Trouvé</i>  | 66.84 | 4.92 | 8.68 | 3.63 |

- 64 -

**Exemple 56 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{2-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-1-indolizine carboxamide**

On procède selon le procédé 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 12, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|
| 10 Calculé | 71.84 | 5.63 | 9.31 | 4.71 |
| Trouvé     | 71.74 | 5.25 | 9.24 | 4.38 |

**Exemple 57 : Bis(chlorhydrate) de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[[((3*S*)-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide**

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 13 et 3', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|
| 20 Calculé | 66.74 | 5.48 | 9.94 | 8.38 |
| Trouvé     | 66.69 | 5.25 | 9.80 | 8.03 |

**Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = +113.2^\circ$  (c = 6 mg/mL, MeOH)

- 65 -

**Exemple 58 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-*N*-phényl-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 13.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 69.49 | 5.29 | 7.54 | 4.77 |
| Trouvé  | 69.41 | 5.00 | 7.61 | 4.45 |

**Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = +111.4^\circ$  (c = 6 mg/mL, MeOH)

**Exemple 59 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 13, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 69.38 | 5.32 | 8.79 | 4.45 |
| Trouvé  | 68.95 | 5.12 | 8.57 | 3.92 |

**Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = +116.8^\circ$  (c = 5 mg/mL, MeOH)

- 66 -

**Exemple 60 : Chlorhydrate de *N*-(1-éthyl-1*H*-indol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide**

On procède selon le procédé 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 13, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-éthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|
| 10 Calculé | 69.66 | 5.47 | 8.64 | 4.38 |
| Trouvé     | 69.81 | 5.13 | 8.64 | 4.30 |

**Exemple 61 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide**

On procède selon le procédé 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 13, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-5-indolinamine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

20 Formule brute : C<sub>46</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>  
 [M+H]<sup>+</sup> calculé : 762.3292  
 [M+H]<sup>+</sup> mesuré : 762.3284

- 67 -

**Exemple 62 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-isopropyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide**

On procède selon le procédé 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 13, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-isopropyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire : (théorie pour 1.3 HCl)**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|
| 10 Calculé | 69.94 | 5.62 | 8.50 | 4.30 |
| Trouvé     | 69.66 | 5.50 | 8.42 | 4.28 |

**Exemple 63 : Chlorhydrate de *N*-(1-éthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide**

On procède selon le procédé 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 13, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-éthyl-5-indolinamine.

**Microanalyse élémentaire : (théorie pour 1.3 HCl)**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|
| 20 Calculé | 68.57 | 5.67 | 8.51 | 5.60 |
| Trouvé     | 68.11 | 5.23 | 8.36 | 5.65 |

**Exemple 64 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-isopropyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 13, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-isopropyl-5-indolinamine.

**Microanalyse élémentaire :** (théorie pour 1.3 HCl)

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 68.85 | 5.81 | 8.36 | 5.50 |
| Trouvé  | 68.58 | 5.68 | 8.49 | 5.10 |

**Exemple 65 :** Bis(chlorhydrate) de 3-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 14 et 3', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :** (théorie pour 1.9 HCl)

|         | %C    | %H   | %N    | %Cl  |
|---------|-------|------|-------|------|
| Calculé | 66.36 | 5.44 | 10.09 | 8.09 |
| Trouvé  | 66.35 | 5.38 | 9.86  | 7.70 |

**Exemple 66 :** Bis(chlorhydrate) de 3-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 14, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-5-indolinamine.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl   |
|------------|-------|------|------|-------|
| 10 Calculé | 65.50 | 5.37 | 8.49 | 12.89 |
| Trouvé     | 66.02 | 4.91 | 8.50 | 12.11 |

**Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = +142.2^\circ$  (c = 3.5 mg/mL, MeOH)

**Exemple 67 :** Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 14, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|
| 20 Calculé | 68.70 | 5.25 | 8.90 | 4.51 |
| Trouvé     | 68.43 | 4.88 | 8.83 | 4.13 |

**Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = +133.3^\circ$  (c = 3.5 mg/mL, MeOH)

- 70 -

**Exemple 68 :** Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-fluorophényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 14, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-fluorophényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine, étant entendu que le Stade D se limite alors à une étape de formation du chlorhydrate.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 68.53 | 5.11 | 8.88 | 4.49 |
| Trouvé  | 68.48 | 4.71 | 9.09 | 4.28 |

**Exemple 69 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinoliny)-3-{7-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny]carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 15, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinamine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>48</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 790.3605

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 790.3591

**Exemple 70 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{7-  
 [((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-2,3-  
 dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la  
 5 Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 15, et d'autre part le  
 composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-  
 butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|                   | %C    | %H   | %N   | %Cl  | %Cl  |
|-------------------|-------|------|------|------|------|
| 10 <i>Calculé</i> | 69.66 | 5.47 | 8.64 | 4.38 | 4.38 |
| <i>Trouvé</i>     | 69.45 | 4.68 | 8.56 | 4.64 | 4.21 |

**Exemple 71 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{5-méthoxy-2-[(3*S*)-3-(4-  
 morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(1-méthyl-  
 1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide

15 On procède selon le procédé 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 16, et d'autre part le  
 composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-  
 butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

20 Formule brute : C<sub>46</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>  
 [M+H]<sup>+</sup> calculé : 746.3342  
 [M+H]<sup>+</sup> mesuré : 746.3348

**Exemple 72 :** 8-{{[4-Hydroxy(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)anilino]carbonyl}-6-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-3,4-dihydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2(1*H*)-carboxylate de *tert*-butyle

On procède selon le procédé 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 17, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{{*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine, étant entendu que le produit ainsi obtenu n'est pas soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique.

**Microanalyse élémentaire :**

|         |       |      |      |
|---------|-------|------|------|
|         | %C    | %H   | %N   |
| Calculé | 69.43 | 6.06 | 9.72 |
| Trouvé  | 69.41 | 5.84 | 9.68 |

**Exemple 73 :** 8-{{[4-Hydroxy(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)anilino]carbonyl}-6-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-3,4-dihydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2(1*H*)-carboxylate de *tert*-butyle

On procède selon le procédé 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 17, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{{*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-5-indolinamine, étant entendu que le produit ainsi obtenu n'est pas soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique.

**Microanalyse élémentaire :**

|         |       |      |      |
|---------|-------|------|------|
|         | %C    | %H   | %N   |
| Calculé | 69.27 | 6.28 | 9.69 |
| Trouvé  | 69.20 | 6.11 | 9.77 |

**Exemple 74 : Bis(chlorhydrate) de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-6-{6-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1,2,3,4-tétrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-8-carboxamide**

On procède selon le procédé 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 17, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine, étant entendu que le produit ainsi obtenu n'est pas soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique comme cela est décrit au Stade D de l'Exemple 1. Le composé ainsi obtenu est déprotégé en présence de 10 équivalents d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane (10 mL/mmol) à température ambiante pendant une nuit. Puis, le produit est ensuite isolé par concentration à sec du milieu réactionnel. Il est enfin soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique.

**Microanalyse élémentaire : (théorie pour 1.9 HCl)**

|         | %C    | %H   | %N    | %Cl  |
|---------|-------|------|-------|------|
| Calculé | 64.80 | 5.55 | 10.08 | 8.08 |
| Trouvé  | 64.48 | 5.41 | 9.85  | 7.84 |

**Exemple 75 : Tris(chlorhydrate) de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-6-{6-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1,2,3,4-tétrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-8-carboxamide**

On procède selon le procédé 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 17, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-5-indolinamine, étant entendu que le produit ainsi obtenu n'est pas soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique comme cela est décrit au Stade D de l'Exemple 1.. Le composé ainsi obtenu est déprotégé en présence de 10 équivalents d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane (10

- 74 -

mL/mmol) à température ambiante pendant une nuit. Puis, le produit est ensuite isolé par concentration à sec du milieu réactionnel. Il est enfin soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique.

**Microanalyse élémentaire :**

|   |         |       |      |      |       |
|---|---------|-------|------|------|-------|
| 5 |         | %C    | %H   | %N   | %Cl   |
|   | Calculé | 61.68 | 5.64 | 9.59 | 12.14 |
|   | Trouvé  | 61.65 | 5.35 | 9.45 | 11.72 |

**Exemple 76 :** Bis(chlorhydrate) de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5-{6-[(*(3S)*-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-7-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 18 et 3', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>46</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 763.3608

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 763.3594

**Exemple 77 :** Bis(chlorhydrate) de 5-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-7-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 19 et 3', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

- 75 -

**Microanalyse élémentaire :** (théorie pour pour 1.9 HCl)

|         | %C    | %H   | %N    | %Cl  |
|---------|-------|------|-------|------|
| Calculé | 65.70 | 5.75 | 10.22 | 8.19 |
| Trouvé  | 65.46 | 5.55 | 10.68 | 7.65 |

5 **Exemple 78 :** Chlorhydrate de 6-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 20.

10 **Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 66.57 | 5.45 | 7.57 | 4.79 |
| Trouvé  | 66.22 | 5.23 | 7.53 | 4.57 |

15 **Exemple 79 :** Bis(chlorhydrate) de 6-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinoliny)carbonyl]phényl}-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé 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 20, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-5-indolinamine.

20

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 63.20 | 5.43 | 8.57 | 8.68 |
| Trouvé  | 62.64 | 5.19 | 8.39 | 8.03 |

- 76 -

**Exemple 80 :** *N*-(4-Hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-6-{6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé 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 21, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine, étant entendu que le produit ainsi obtenu n'est pas soumis à une étape de salification en présence d'éther chlorhydrique.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 70.57 | 5.66 | 9.14 |
| Trouvé  | 69.99 | 5.53 | 9.04 |

**Exemple 81 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-6-{6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé 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 21, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-5-indolinamine.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 67.20 | 5.76 | 8.71 | 4.41 |
| Trouvé  | 66.67 | 5.60 | 8.66 | 5.10 |

**Exemple 82 :** Chlorhydrate de 6-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny)carbonyl]phényl}-*N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-

- 77 -

**hydroxyphényl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazine-8-carboxamide**

On procède selon le procédé 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 20, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-fluoro-4-méthylaniline.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|------|
| Calculé | 65.37 | 5.35 | 7.26 | 9.19 | 4.59 |
| Trouvé  | 65.49 | 4.67 | 7.45 | 9.18 | 4.40 |

**Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = +35.0^\circ$  (c = 6 mg/mL, MeOH)

**Exemple 83 :** Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-6-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azépine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 22, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>46</sub>H<sub>46</sub><sup>35</sup>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 768.3317

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 768.3254

**Exemple 84 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-6-yl)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azépine-1-carboxamide

- 78 -

On procède selon le procédé 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 23, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

5 **Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 69.32 | 5.94 | 8.60 | 4.35 |
| Trouvé  | 69.42 | 5.52 | 8.74 | 4.05 |

**Pouvoir rotatoire :**  $(\alpha)_D^{20} = +86.6^\circ$  ( $c = 8$  mg/mL, MeOH)

10 **Exemple 85 :** Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(3-thiényl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le  
15 composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-thiophénamine.

**Microanalyse élémentaire :**

|           | %C    | %H   | %N   | %S   | %Cl  |
|-----------|-------|------|------|------|------|
| Calculé   | 64.60 | 5.42 | 7.53 | 4.31 | 4.77 |
| 20 Trouvé | 64.67 | 5.05 | 7.37 | 3.90 | 4.19 |

**Exemple 86 :** Chlorhydrate de 6-{5-chloro-2-[(3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part le composé de la  
25 Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 20, et d'autre part le

- 79 -

composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>44</sub>H<sub>42</sub><sup>35</sup>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

5 [M+H]<sup>+</sup> calculé : 756.2953

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 756.2936

**Exemple 87 :** Chlorhydrate de *N*-butyl-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

10 On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-butyl-4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}aniline.

**Microanalyse élémentaire :**

|           | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|-----------|-------|------|------|------|
| Calculé   | 67.71 | 6.51 | 7.70 | 4.87 |
| 15 Trouvé | 67.48 | 6.30 | 7.74 | 5.01 |

**Exemple 88 :** Chlorhydrate de *N*-butyl-*N*-[(3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indoliziny]méthyl]-1-butanamine

20 On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par la *N,N*-dibutylamine, étant entendu que le Stade D se limite alors à une étape de formation du chlorhydrate.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>39</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 655.3859

25 [M+H]<sup>+</sup> mesuré : 655.3826

**Exemple 89 :** Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-(((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny)carbonyl]phényl}-*N*-(3-hydroxypropyl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(3-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}propyl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|------|
| 10 Calculé | 66.66 | 6.26 | 9.25 | 9.37 | 4.68 |
| Trouvé     | 66.51 | 5.87 | 9.25 | 9.12 | 4.21 |

**Exemple 90 :** Chlorhydrate de 3-{5-chloro-2-(((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny)carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxybutyl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(3-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}butyl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|
| 20 Calculé | 67.01 | 6.41 | 9.09 | 4.60 |
| Trouvé     | 66.93 | 5.88 | 9.23 | 4.30 |

**Exemple 91 :** Chlorhydrate de *N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-3-(5-fluoro-2-(((3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

- 81 -

On procède selon le procédé 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 le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-fluoro-4-méthylaniline.

5 **Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 68.56 | 5.75 | 7.44 | 4.71 |
| Trouvé  | 68.57 | 5.23 | 7.53 | 4.74 |

10 **Exemple 92 : Chlorhydrate de *N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-6-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide**

On procède selon le procédé 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 21, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-fluoro-4-méthylaniline.

15 **Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 66.11 | 5.42 | 7.17 | 4.54 |
| Trouvé  | 66.02 | 4.92 | 7.13 | 4.26 |

20 **Exemple 93 : Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*R*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide**

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 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 le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|                | %C    | %H   | %N   | %Cl  | %Cl  |
|----------------|-------|------|------|------|------|
| <i>Calculé</i> | 68.35 | 5.74 | 8.86 | 8.97 | 4.48 |
| <i>Trouvé</i>  | 68.27 | 5.14 | 8.92 | 8.70 | 4.08 |

5 **Exemple 94 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-3-(6-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]phényl)-1-méthyl-1*H*-indazol-5-amine.

10

**Microanalyse élémentaire :**

|                | %C    | %H   | %N    | %Cl  |
|----------------|-------|------|-------|------|
| <i>Calculé</i> | 67.45 | 5.66 | 10.49 | 4.42 |
| <i>Trouvé</i>  | 67.40 | 5.19 | 10.40 | 4.11 |

15 **Exemple 95 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-(5-méthyl-2-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 25, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

20

**Microanalyse élémentaire :**

|                  | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------------|-------|------|------|------|
| <i>Calculé</i>   | 71.72 | 6.28 | 9.09 | 4.60 |
| 25 <i>Trouvé</i> | 71.17 | 5.66 | 8.85 | 4.47 |

**Exemple 96 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5-(6-  
 {[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-  
 benzodioxol-5-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-7-carboxamide

On procède selon le procédé 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 18, et d'autre part le  
 composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-  
 butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 68.74 | 5.64 | 8.91 | 4.51 |
| Trouvé  | 68.41 | 4.96 | 8.84 | 4.31 |

**Exemple 97 :** Chlorhydrate de *N*-(3-chloro-4-méthylphényl)-3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-  
 (morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-  
 hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le  
 composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-  
 butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-chloro-4-méthylaniline.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 65.69 | 5.51 | 7.13 | 4.51 |
| Trouvé  | 65.58 | 5.03 | 7.05 | 4.25 |

**Exemple 98 :** Chlorhydrate de *N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-6-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-  
 (morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-  
 hydroxyphényl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé 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 26, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-fluoro-4-méthylaniline.

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

Formule brute : C<sub>42</sub>H<sub>40</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 719.3045

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 719.3030

10 **Exemple 99 : Chlorhydrate de 6-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide**

15 On procède selon le procédé 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 26, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(4-fluorophényl)aniline.

***Masse haute résolution (ESI+) :***

Formule brute : C<sub>41</sub>H<sub>38</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 705.2889

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 705.2882

20 **Exemple 100 : Chlorhydrate de 3-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-7-hydroxy-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide**

25 **Stade A : 3'-(5-Fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-5',6'-dihydro-8'*H*-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-indolizine]-1'-carboxylate de méthyle**

- 85 -

On procède selon le procédé du Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 27.

**Stade B :** 3-(5-Fluoro-2- $\{[(3S)$ -3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-7-(prop-2-én-1-yloxy)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxylate de méthyle

On procède selon le procédé des Stades B, C et D de l'Exemple 113.

**Stade C :** N-(4- $\{[tert$ -Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-(5-fluoro-2- $\{[(3S)$ -3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-N-phényl-7-(prop-2-en-1-yloxy)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon les procédés des Stades B et C de l'Exemple 1.

**Stade D :** N-(4- $\{[tert$ -Butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-(5-fluoro-2- $\{[(3S)$ -3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-N-phényl-7-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On réalise ensuite une réaction de déprotection du groupement allyle en présence de 1,3-diméthylpyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (aussi appelé diméthylbarbiturate) et de tétrakis(triphénylphosphine)palladium dans un mélange de méthanol et de dichlorométhane.

**Stade E :** Chlorhydrate de 3-(5-fluoro-2- $\{[(3S)$ -3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-7-hydroxy-N-(4-hydroxyphényl)-N-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

La déprotection du groupement *tert*-butylsilyloxy est réalisée selon le procédé du Stade D de l'Exemple 1.

#### Microanalyse élémentaire :

|         | %C    | %H   | %N   |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 71.98 | 5.90 | 7.99 |
| Trouvé  | 71.18 | 5.98 | 7.18 |

- 86 -

**Masse haute résolution (ESI+) :**Formule brute : C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup> calculé : 701.3139[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 701.3134

5 **Exemple 101 :** Chlorhydrate de 6-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé 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 20, et d'autre part le  
 10 composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indazol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|           | %C    | %H   | %N    |
|-----------|-------|------|-------|
| Calculé   | 65.07 | 5.33 | 10.59 |
| 15 Trouvé | 65.54 | 4.86 | 10.57 |

**Exemple 102 :** Chlorhydrate de (2*R*)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-2-hydroxy-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-7-carboxamide

**Stade A :** (2*R*)-2-{[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-7-carboxylate de méthyle  
 20

On procède selon le procédé du Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 28.

**Stade B :** (2*R*)-5-(5-Fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-7-carboxylate de méthyle  
 25

- 87 -

A une solution du composé du Stade A (1g ; 1,54 mmol) dans du THF (8 mL) est ajouté une solution 1 M de fluorure de tétrabutylammonium (1,7 mL ; 1,7 mmol). Le milieu réactionnel est agité 3 h à température ambiante, puis le THF est évaporé et remplacé par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau, de la saumure, avant d'être séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée à sec. Le produit brut obtenu (830 mg) est engagé tel quel dans l'étape suivante.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (500 MHz ; dms<sub>2</sub>o-d<sub>6</sub> ; 300°K) 7.55-6.9 (m, 7H, H aromatiques) ; 6.55-6.35 (m, 1H, H aromatique dihydropyrrolizine) ; 5.5-5.3 (m, 1H, alcool) ; 5.25-4.6 (m, 1H, H tertiaire tétrahydroisoquinoline) ; 5.0-4.2 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroisoquinoline) ; 4.95-4.62 (m, 1H, HCOH) ; 3.7-3.6 (sl, 3H, OMe) ; 3.6-3.2. (m, 2H, 2H, H aliphatique dihydropyrrolizine) ; 3.7-3.5 (m, 4H, H morpholine) ; 3.0-2.4 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroisoquinoline) ; 2.6-1.96 (m, 4H, H morpholine) ; 2.6-1.96 (m, 2H, H aliphatique dihydropyrrolizine)

**Stade C :** (2R)-5-(5-Fluoro-2-[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényle)-2-(prop-2-en-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-carboxylate de méthyle

A une suspension de 62 mg (1,54 mmol) d'hydru<sup>re</sup> de sodium dans 8 mL de THF anhydre refroidi à 0°C, on ajoute une solution du composé du Stade B (820 mg ; 1.54mmol) dans le THF (6 mL). Cette suspension est agitée 15 minutes à 0°C. On additionne ensuite 0,15 mL (1,69 mmol) de bromure d'allyle au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 5 h à température ambiante, puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée à sec. L'huile ainsi obtenue est purifiée par chromatographie flash (gradient : dichlorométhane/méthanol ammoniacal) pour conduire au produit du titre sous forme solide.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (500 MHz ; dms<sub>2</sub>o-d<sub>6</sub> ; 300°K) : 7.5-6.8 (m, 7H, H aromatiques) ; 6.55-6.3 (m, 1H, H aromatique dihydropyrrolizine) ; 5.9 (s, 1H, H allyle) ; 5.3-5.2 (m, 2H, H allyle) ; 5.2-5.0 (m, 1H, H tertiaire tétrahydroisoquinoline) ; 5.0-4.2 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroindolizine) ; 4.7-4.42 (m, 1H, HCOallyle) ; 4.6-3.85 (m, 2H, H aliphatique

- 88 -

dihydropyrrolizine) ; 4.6-3.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub> allylique) ; 3.7-3.5 (m, 3H, OMe) ; 3.65-3.5 (m, 4H, morpholine) ; 3.3-2.4 (m, 4H, morpholine et H aliphatique dihydropyrrolidine) ; 2.4-1.7 (m, 6H, morpholine et CH<sub>2</sub>N)

**Stade D :** (2R)-N-(4-{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-N-phényl-2-(prop-2-en-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-carboxamide

On procède selon les procédés des Stades B et C de l'Exemple 1.

**Stade E :** (2R)-N-(4-{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-2-hydroxy-N-phényl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-carboxamide

On réalise ensuite une réaction de déprotection du groupement allyle en présence de 1,3-diméthylpyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (aussi appelé diméthylbarbiturate) et de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (Synlett, 2007, 21, p 3136).

**Stade F :** Chlorhydrate de (2R)-5-(5-fluoro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-2-hydroxy-N-(4-hydroxyphényl)-N-phényl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-7-carboxamide

La déprotection du groupement *tert*-butylsilyloxy est réalisée selon le procédé du Stade D de l'Exemple 1.

#### Microanalyse élémentaire :

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 68.09 | 5.57 | 7.75 | 4.90 |
| Trouvé  | 67.73 | 5.10 | 7.54 | 4.84 |

#### Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : C<sub>41</sub> FH<sub>39</sub> N<sub>4</sub> O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 687.2983

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 687.2958

**Exemple 103 :** 3-(5-Chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-amine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>44</sub>ClH<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 755.3113

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 755.3088

**Exemple 104 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(5-méthoxy-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 6, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indazol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N    | %Cl  |
|---------|-------|------|-------|------|
| Calculé | 68.65 | 6.02 | 10.67 | 4.50 |
| Trouvé  | 67.91 | 5.52 | 10.53 | 4.08 |

**Exemple 105 :** Bis(chlorhydrate) de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(6-{[(3*S*)-3-{[4-(2-méthoxyéthyl)piperazin-1-yl]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 9'.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 65.71 | 6.11 | 8.33 |
| Trouvé  | 66.57 | 6.16 | 8.44 |

**Exemple 106 :** Chlorhydrate de (2*S*)-5-(5-fluoro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-2-hydroxy-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-7-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 102 en remplaçant le composé de la Préparation 28 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 29.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 68.09 | 5.57 | 7.75 | 4.90 |
| Trouvé  | 68.16 | 5.13 | 7.74 | 4.97 |

**Exemple 107 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-[(4-méthyl-3-oxopiperazin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 3 et 10', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-

- 91 -

butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|          | %C    | %H   | %N    | %Cl  | %Cl <sup>-</sup> |
|----------|-------|------|-------|------|------------------|
| Calculé  | 67.56 | 5.67 | 10.28 | 8.67 | 4.34             |
| 5 Trouvé | 67.31 | 5.14 | 10.18 | 8.27 | 3.76             |

**Exemple 108 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-{[(2-méthoxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

- 10 On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 3 et 11', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|           | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|-----------|-------|------|------|------|
| Calculé   | 68.18 | 5.98 | 8.83 | 4.47 |
| 15 Trouvé | 68.30 | 5.61 | 8.78 | 4.46 |

**Exemple 109 :** *N*-(4-Hydroxyphényl)-3-(6-{[(3*S*)-3-{[(4-oxiomorpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

20

A une solution du composé de l'Exemple 1, pris sous la forme de base libre, dans 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, on ajoute par portion l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (0,242 mg ; 1,4 mmol). L'ensemble est ensuite agité à température ambiante pendant une nuit. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec, puis le résidu est purifié par chromatographie flash en phase inverse (gradient : acétonitrile/ eau/ acide trifluoroacétique). On obtient, après

25 concentration, le produit du titre sous la forme d'un solide.

**Microanalyse élémentaire :**

|                | %C    | %H   | %N   |
|----------------|-------|------|------|
| <i>Calculé</i> | 71.06 | 5.82 | 7.71 |
| <i>Trouvé</i>  | 70.59 | 5.36 | 7.69 |

5 **Masse haute résolution (ESI+) :**Formule brute : C<sub>43</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>[M+H]<sup>+</sup> calculé : 727.3132[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 727.3110

10 **Exemple 110 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-[(3*S*)-3-{éthyl(2-méthoxyéthyl)amino]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

15 On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant d'une part les composés des Préparations 1 et 1' utilisés au Stade A par les composés respectifs des Préparations 3 et 12', et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-indol-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|                  | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------------|-------|------|------|------|
| <i>Calculé</i>   | 68.48 | 6.12 | 8.68 | 4.39 |
| 20 <i>Trouvé</i> | 68.40 | 5.78 | 8.61 | 4.23 |

**Exemple 111 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

25 On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le

- 93 -

composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]-*N*-(4-fluorophényl)aniline.

***Masse haute résolution (ESI+) :***

Formule brute : C<sub>42</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

5 [M+H]<sup>+</sup> calculé : 719.2722

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 719.2806

**Exemple 112 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(5-méthoxy-2-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

10 On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 6.

***Microanalyse élémentaire :***

|           | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|-----------|-------|------|------|------|
| Calculé   | 70.43 | 6.19 | 7.64 | 4.83 |
| 15 Trouvé | 70.17 | 5.79 | 7.60 | 4.69 |

**Exemple 113 :** Chlorhydrate de 7-hydroxy-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-(6-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

20 **Stade A :** 3'-(6-[(3*S*)-3-(Morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl)-5',6'-dihydro-8'*H*-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-indolizine]-1'-carboxylate de méthyle

On procède selon le procédé du Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le composé de la Préparation 30.

**Stade B :** 3-(6- $\{[(3S)$ -3-(Morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl $\}$ -1,3-benzodioxol-5-yl)-7-oxo-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxylate de méthyle

2,75 g du composé du Stade A (4,47 mmol) en solution dans 75 mL de THF sont agités en présence de 37 mL de HCl 1 M à reflux pendant 15 h. 100 mL d'eau et 100 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés au milieu réactionnel. On ajoute ensuite 4 g de NaHCO<sub>3</sub> (4,7 mmol) en poudre jusqu'à atteindre un pH basique. On extrait le composé avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée à sec. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

**RMN <sup>1</sup>H:**  $\delta$  (500MHz ; dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub> ; 300°K) : 7.9-7.2 (m, 4H, H aromatiques) ; 7.02 (m, 1H, H aromatiques) ; 6.88 (m, 1H, H aromatiques) ; 6.44-5.87 (m, 1H, H aromatiques tétrahydroindolizine) ; 6.17 (d, 2H, CH<sub>2</sub> méthylène dioxy) ; 5.07/4.85/3.79 (m, 1H, H tertiaire tétrahydroisoquinoline) ; 4.88/4.27/4.24 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroisoquinoline) ; 4.22-3.43 (m, 4H, H aliphatique tétrahydroindolizine) ; 3.59-3.49 (m, 4H, H aliphatique morpholine) ; 3.75-3.52 (s, 3H, Me) ; 2.93-2.49 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroindolizine) ; 2.75-2.28 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroindolizine) ; 2.68-1.68 (m, 6H, H aliphatique morpholine + CH<sub>2</sub>)

**Stade C :** 7-Hydroxy-3-(6- $\{[(3S)$ -3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin - 2(1H)-yl]carbonyl $\}$ -1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxylate de méthyle

A une solution de 2,55 g du composé obtenu au Stade B (4,47 mmol) dans 30 mL de méthanol sont ajoutés par portion 558 mg (14,75 mmol) de borohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h à température ambiante. 50 mL de HCl 1M sont ensuite ajoutés et le méthanol est évaporé. La phase aqueuse est ensuite neutralisée avec NaHCO<sub>3</sub>, puis extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est successivement lavée avec H<sub>2</sub>O, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée à sec. L'huile ainsi obtenue est purifiée par chromatographie flash (gradient dichlorométhane/éthanol-ammoniac). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide.

- 95 -

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (500MHz; dmso-d<sub>6</sub>; 300°K): 7.22-6.97 (m, 4H, H aromatiques tétrahydroisoquinoline); 7.05 (s, 1H, H aromatique); 6.89 (s, 1H, H aromatique); 6.37/6.3/6.07 (m, 1H, H aromatiques tétrahydroindolizine); 6.16 (d, 2H, CH<sub>2</sub> méthylène dioxy); 5.09 (m, 1H, H tertiaire tétrahydroisoquinoline); 4.87-4.21 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroindolizine); 4.20-3.67 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroindolizine); 4.10-3.86 (m, 1H, H tertiaire tétrahydroindolizine); 3.69-3.58 (s, 3H, Me); 3.69-3.52 (m, 4H, H aliphatique morpholine); 2.96 + 2.43 (m, 2H, H aliphatique tétrahydroisoquinoline); 2.55-2.0 (m, 6H, H aliphatique morpholine + CH<sub>2</sub>); 2.4-1.5 (m, 4H, H aliphatique tétrahydroindolizine)

**IR:** OH : 3239 cm<sup>-1</sup>; -C=O (ester) : 1696 cm<sup>-1</sup>; -C=O (amide) : 1624 cm<sup>-1</sup>; C-C-OH (alcool secondaire) : 1034 cm<sup>-1</sup>

**Stade D :** 3-(6-[(3*S*)-3-(Morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl)-7-(prop-2-én-1-yloxy)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxylate de méthyle

A une suspension de 331 mg (8,26 mmol) d'hydruure de sodium dans 15 mL de THF anhydre refroidi à 0°C, on ajoute 2,37g (4,13 mmol) du composé obtenu au Stade C. Cette suspension est agitée pendant 15 min à 0°C, puis une solution de 790 µL (9,1 mmol) de bromure d'allyle dans 10 mL de THF est additionnée lentement (sur 15 min). Le milieu réactionnel est agité pendant 1h à 0°C, puis 15 h à température ambiante. Cette solution est hydrolysée avec une solution aqueuse saturée avec NH<sub>4</sub>Cl. On extrait le composé avec de l'acétate d'éthyle; la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée à sec. L'huile ainsi obtenue est purifiée par chromatographie flash (gradient cyclohexane/acétate d'éthyle). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide.

**RMN <sup>1</sup>H:** δ (500 MHz; dmso-d<sub>6</sub>; 300°K): 7.2-6.9 (m, 4H, H aromatiques tétrahydroisoquinoline); 7.2-6.8 (m, 2H, H aromatiques); 6.4-6.0 (m, 1H, H aromatiques tétrahydroindolizine); 6.10 (d, 2H, CH<sub>2</sub> méthylène dioxy); 5.9 (m, 1H, allyl); 5.35-5.10 (m, 2H, allyle); 5.1+4.75 (m, 1H, H tertiaire tétrahydroisoquinoline); 4.15-3.9 (m, 2H, CH<sub>2</sub> allyle); 3.9-3.6 (m, 1H, H tertiaire tétrahydroindolizine); 4.1-3.4 (m, 4H, H aliphatique morpholine); 4.9-3.4 (m, 4H, 2H aliphatiques tétrahydroindolizine + 2H

- 96 -

aliphatiques tétrahydroisoquinoline) ; 3.8-3.6 (s, 3H, Me) ; 2.55-1.6 (m, 6H, H aliphatique morpholine + CH<sub>2</sub>) ; 3.3-1.5 (m, 6H, 4H aliphatiques tétrahydroindolizine + 2H aliphatiques tétrahydroisoquinoline)

**Stade E :** *N-(4-{{tert-Butyl(diméthyl)silyl}oxy}phényl)-3-(6-{{(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phényl-7-(prop-2-en-1-yloxy)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide*

On procède selon les procédés des Stades B et C de l'Exemple 1.

**Stade F :** *N-(4-{{tert-Butyl(diméthyl)silyl}oxy}phényl)-7-hydroxy-3-(6-{{(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide*

On réalise ensuite une réaction de déprotection du groupement allyle en présence de 1,3-diméthylpyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (aussi appelé diméthylbarbiturate) et de tétrakis(triphénylphosphine)palladium dans un mélange de méthanol et de dichlorométhane.

**Stade G :** *Chlorhydrate de 7-hydroxy-N-(4-hydroxyphényl)-3-(6-{{(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide*

La déprotection du groupement silyloxy est réalisée selon le procédé du Stade D de l'Exemple 1.

#### Microanalyse élémentaire :

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 67.66 | 5.68 | 7.34 | 4.64 |
| Trouvé  | 67.02 | 5.27 | 7.36 | 4.61 |

#### Masse haute résolution (ESI+) :

Formule brute : C<sub>43</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 727.3132

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 727.3121

**Exemple 114 :** Chlorhydrate de *N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-(5-méthoxy-2-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 6, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]phényl)-3-fluoro-4-méthylaniline.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 69.05 | 6.06 | 7.32 | 4.63 |
| Trouvé  | 68.90 | 5.56 | 7.33 | 4.41 |

**Exemple 115 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(2-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]-*N*-(2-fluorophényl)aniline.

**Masse haute résolution (ESI<sup>+</sup>) :**

Formule brute : C<sub>42</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 719.2722

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 719.2802

**Exemple 116 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-N-(3-fluorophényl)-N-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-N-(3-fluorophényl)aniline.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>42</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 719.2722

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 719.2819

**Exemple 117 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-N-(2,4-difluorophényl)-N-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le N-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-2,4-difluoroaniline.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>42</sub>H<sub>39</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 737.2628

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 737.2660

**Exemple 118 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(3,4-difluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3,4-difluoroaniline.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|
| 10 Calculé | 65.20 | 5.21 | 7.24 | 4.58 |
| Trouvé     | 65.26 | 5.01 | 6.90 | 4.57 |

**Exemple 119 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(3-cyanophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 3-[(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)amino]benzonitrile.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|
| 20 Calculé | 67.71 | 5.42 | 9.18 | 4.65 |
| Trouvé     | 67.00 | 5.20 | 8.89 | 4.54 |

**Exemple 120 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-6-(6-{{(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl}carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phénylpyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1  
5 utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 31.

*Masse haute résolution (ESI+) :*

Formule brute : C<sub>42</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 708.2822

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 708.2788

10 **Exemple 121 :** Chlorhydrate de *N*-(3-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-6-(6-{{(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl}carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-8-carboxamide

On procède selon le procédé 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 31, et d'autre part le  
15 composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{{*tert*-butyl(diméthyl)silyl}oxy}-*N*-(3-fluorophényl)aniline.

*Masse haute résolution (ESI+) :*

Formule brute : C<sub>42</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 726.2728

20 [M+H]<sup>+</sup> mesuré : 726.2723

**Exemple 122 :** Chlorhydrate de *N*-(3-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-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-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation

- 101 -

1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(3-fluorophényl)aniline.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>43</sub>H<sub>41</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 729.3088

5 [M+H]<sup>+</sup> mesuré : 729.3068

**Exemple 123 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(6-{[(3*S*)-3-{[4-(méthylsulfonyl)piperazin-1-yl]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

10 On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 13'.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %S   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|------|
| Calculé | 64.11 | 5.62 | 8.50 | 3.89 | 4.30 |
| Trouvé  | 64.19 | 5.07 | 8.52 | 3.87 | 4.02 |

15 **Exemple 124 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(3-méthoxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

20 On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-méthoxyaniline.

**Microanalyse élémentaire :**

|           | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|-----------|-------|------|------|------|
| Calculé   | 67.27 | 5.78 | 7.30 | 4.62 |
| 25 Trouvé | 67.54 | 5.35 | 7.32 | 4.62 |

**Exemple 125 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(3,5-difluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3,5-difluoroaniline.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|
| 10 Calculé | 65.20 | 5.21 | 7.24 | 4.58 |
| Trouvé     | 65.85 | 4.93 | 7.04 | 4.76 |

**Exemple 126 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(3-méthylphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-méthylaniline.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|------------|-------|------|------|------|
| 20 Calculé | 68.70 | 5.90 | 7.45 | 4.72 |
| Trouvé     | 68.94 | 5.72 | 7.21 | 4.84 |

**Exemple 127 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-3-(6-{[(3*S*)-3-{[4-(2,2,2-trifluoroéthyl)piperazin-1-yl]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 14'.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 65.25 | 5.48 | 8.45 | 4.28 |
| Trouvé  | 64.91 | 5.23 | 8.37 | 4.96 |

**Exemple 128 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(6-{[(3*S*)-3-[(4-méthyl-3-oxopiperazin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 10'.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 68.25 | 5.73 | 9.04 | 4.58 |
| Trouvé  | 68.04 | 5.09 | 8.82 | 4.64 |

**Exemple 129 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-cyanophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-[(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)amino]benzonitrile.

- 104 -

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 67.71 | 5.42 | 9.18 |
| Trouvé  | 68.17 | 5.15 | 8.71 |

5 **Exemple 130 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N,N*-diphényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le  
10 composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par la *N*-phénylaniline.

**Masse haute résolution (ESI+) :**Formule brute : C<sub>42</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> calculé : 735.2427[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 735.2524

15 **Exemple 131 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(3-chlorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le  
20 composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-chloroaniline.

**Microanalyse élémentaire :**

|           | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|-----------|-------|------|------|------|
| Calculé   | 65.33 | 5.35 | 7.26 | 4.59 |
| 25 Trouvé | 64.08 | 5.29 | 6.92 | 4.59 |

**Exemple 132 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]phényl)pyrimidin-2-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N    |
|---------|-------|------|-------|
| Calculé | 64.95 | 5.45 | 11.36 |
| Trouvé  | 64.62 | 5.07 | 10.92 |

**Exemple 133 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(cyclobutylméthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]-*N*-(cyclobutylméthyl)aniline.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 68.16 | 6.39 | 7.76 | 3.93 |
| Trouvé  | 68.69 | 5.93 | 7.45 | 3.81 |

- 106 -

**Exemple 134 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(2-cyanophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 2-[(4-[(*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)amino]benzonitrile.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   |
|------------|-------|------|------|
| 10 Calculé | 67.71 | 5.42 | 9.18 |
| Trouvé     | 67.34 | 4.95 | 8.73 |

**Exemple 135 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-[(*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N    | %Cl  |
|------------|-------|------|-------|------|
| 20 Calculé | 64.77 | 5.71 | 11.33 | 4.78 |
| Trouvé     | 64.62 | 5.33 | 10.71 | 4.10 |

- 107 -

**Exemple 136 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(cyclopropylméthyl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-*N*-(cyclopropylméthyl)aniline.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 67.13 | 6.20 | 7.83 | 4.95 |
| Trouvé  | 67.58 | 5.79 | 7.36 | 4.16 |

**Exemple 137 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrazol-3-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N    | %Cl  |
|---------|-------|------|-------|------|
| Calculé | 64.77 | 5.71 | 11.33 | 4.78 |
| Trouvé  | 64.20 | 5.47 | 10.78 | 5.27 |

- 108 -

**Exemple 138 :** Chlorhydrate de *N*-(but-2-yn-1-yl)-3-(5-chloro-2-{{(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl}carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 4-{{*tert*-butyl(diméthyl)silyl}oxy}-*N*-(but-2-yn-1-yl)aniline.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N    | %Cl  |
|------------|-------|------|-------|------|
| 10 Calculé | 64.95 | 5.45 | 11.36 | 4.79 |
| Trouvé     | 65.53 | 5.19 | 10.88 | 5.38 |

**Exemple 139 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{{(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl}carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{{*tert*-butyl(diméthyl)silyl}oxy}phényl)pyridin-2-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|            | %C    | %H   | %N   |
|------------|-------|------|------|
| 20 Calculé | 66.66 | 5.59 | 9.48 |
| Trouvé     | 67.12 | 5.37 | 9.11 |

- 109 -

**Exemple 140 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(pyridazin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]phényl)pyridazin-3-amine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>42</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 703.2721

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 703.2783

**Exemple 141 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]phényl)pyrimidin-5-amine.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N    | %Cl  |
|---------|-------|------|-------|------|
| Calculé | 68.32 | 5.59 | 11.95 | 5.04 |
| Trouvé  | 68.05 | 5.52 | 11.83 | 5.50 |

- 110 -

**Exemple 142 :** Bis(chlorhydrate) de 3-(5-chloro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-N-(4-hydroxyphényl)-N-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le N-(4-{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)pyridin-3-amine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute :  $C_{41}H_{40}ClN_5O_4$

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 702.2769

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 702.2858

**Exemple 143 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phényl)-N-(3,5-difluoro-4-méthoxyphényl)-N-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le N-(4-{[tert-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3,5-difluoro-4-méthoxyaniline.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute :  $C_{43}H_{41}ClF_2N_4O_5$

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 767.2734

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 767.2804

- 111 -

**Exemple 144 :** Bis(chlorhydrate) de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)pyridin-4-amine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>41</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 702.2842

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 702.2842

**Exemple 145 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-3-fluoro-4-méthoxyaniline.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>43</sub>H<sub>42</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 749.2828

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 749.2878

- 112 -

**Exemple 146 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(6-{[(3*S*)-3-{[(2-méthoxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisés au Stade A par le composé de la Préparation 11'.

*Microanalyse élémentaire :*

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 68.93 | 6.05 | 7.48 | 4.73 |
| Trouvé  | 68.84 | 5.85 | 7.56 | 4.60 |

**Exemple 147 :** Chlorhydrate de 3-(6-{[(3*S*)-3-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisés au Stade A par le composé de la Préparation 15'.

*Microanalyse élémentaire :*

|         | %C    | %H   | %N   | %S   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|------|
| Calculé | 64.94 | 5.45 | 7.04 | 4.03 | 4.46 |
| Trouvé  | 65.27 | 5.13 | 7.14 | 3.90 | 4.30 |

**Exemple 148 :** Trifluoroacétate de *N*-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

**Stade A :** *N*-[5-(benzyloxy)pyrimidin-2-yl]-3-(6-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon les Stades A, B et C du procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le

- 113 -

composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par la 5-(benzyloxy)-*N*-phénylpyrimidin-2-amine.

***Stade B : Trifluoroacétate de *N*-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)-3-(6-((3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)carbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide***

Le composé du Stade A (150 mg ; 0.2 mmol) est mis en solution dans 8 mL de méthanol, et 30 mg de Pd/C (10% massique de palladium) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation sous atmosphère d'hydrogène (1,2 bar) pendant 15 h, puis filtré sur Whatman, concentré sous vide et purifié par chromatographie en phase inverse (gradient : acétonitrile/eau en présence d'acide trifluoroacétique). On obtient le produit désiré sous la forme d'un sel de trifluoroacétate.

***Masse haute résolution (ESI+) :***

Formule brute : C<sub>41</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 713.3082

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 713.3080

***Exemple 149 : Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(6-((3*S*)-3-[(3-méthoxypyrrolidin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)carbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide***

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 16'.

***Microanalyse élémentaire :***

|         | %C    | %H   | %N   | %Cl  |
|---------|-------|------|------|------|
| Calculé | 69.42 | 5.96 | 7.36 | 4.66 |
| Trouvé  | 70.19 | 5.48 | 7.22 | 4.53 |

**Exemple 150 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(3-cyano-4-méthoxyphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le 5-[(4-{*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)amino]-2-méthoxybenzonitrile.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 756.2874

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 756.2917

**Exemple 151 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(5-méthoxy-2-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 6, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-amine.

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 701.3446

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 701.3446

**Exemple 152 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-[3-(trifluorométhyl)phényl]-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

- 115 -

On procède selon le procédé 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 3, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-{{*tert*-butyl(diméthyl)silyl}oxy}phényl)-3-(trifluorométhyl)aniline.

5 **Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>43</sub>H<sub>40</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 769.2690

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 769.2718

10 **Exemple 153 :** Chlorhydrate de 3-(6-{{(3*S*)-3-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 17'.

**Microanalyse élémentaire :**

|         |       |      |      |
|---------|-------|------|------|
| 15      | %C    | %H   | %N   |
| Calculé | 67.31 | 5.39 | 7.30 |
| Trouvé  | 68.07 | 5.60 | 7.23 |

20 **Exemple 154 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(7-{{(3*S*)-3-(morpholin-4-yl)méthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 le *N*-(4-{{*tert*-butyl(diméthyl)silyl}oxy}phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-amine.

- 116 -

**Exemple 155 :** Chlorhydrate de *N*-(4-hydroxyphényl)-3-(7-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-*N*-(pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 le *N*-(4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}phényl)pyrimidin-5-amine.

**Exemple 156 :** *N*-(4-Hydroxyphényl)-3-(6-[[*(3S)*-3-[(3-méthoxyazétidin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 18'.

**Microanalyse élémentaire :**

|         | %C    | %H   | %N   |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 72.66 | 5.96 | 7.88 |
| Trouvé  | 72.32 | 5.51 | 7.96 |

**Masse haute résolution (ESI+) :**

Formule brute : C<sub>43</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

[M+H]<sup>+</sup> calculé : 711.3177

[M+H]<sup>+</sup> mesuré : 711.3178

**Exemple 157 :** Chlorhydrate de 3-(6-[[*(3S)*-3-[(3-fluoroazétidin-1-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé de l'Exemple 1 en remplaçant le composé de la Préparation 1' utilisé au Stade A par le composé de la Préparation 19'.

**Exemple 158 :** Chlorhydrate de 3-(5-fluoro-2-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 le *N*-(4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-amine.

**Exemple 159 :** Chlorhydrate de 3-(5-fluoro-2-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)indolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 32, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-amine.

**Exemple 160 :** Chlorhydrate de 3-(5-chloro-2-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-yl)méthyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)indolizine-1-carboxamide

On procède selon le procédé 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 14, et d'autre part le composé de la Préparation 1'' utilisé au Stade C par le *N*-(4-[[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy]phényl)-1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-amine.

## **ETUDE PHARMACOLOGIQUE**

### **EXEMPLE A : Inhibition de Bcl-2 par la technique de polarisation de fluorescence**

Les essais de polarisation de fluorescence ont été réalisés en microplaques (384 puits). La protéine Bcl-2, à la concentration finale de  $2,50.10^{-8}M$ , est mélangée avec un peptide fluorescent (Fluorescein-REIGAQLRRMADDLNAQY), à la concentration finale de  $1,00.10^{-8}M$  dans une solution tampon (Hepes 10 mM, NaCl 150 mM, Tween20 0.05%, pH 7.4), en présence ou en absence de concentrations croissantes de composés à tester. Après incubation de 2 heures, la polarisation de fluorescence est mesurée.

Les résultats sont exprimés en  $IC_{50}$  (concentration en composé qui inhibe à 50 % la polarisation de fluorescence) et sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Les résultats montrent que les composés de l'invention inhibent l'interaction entre la protéine Bcl-2 et le peptide fluorescent décrit précédemment.

### **EXEMPLE B : Cytotoxicité *in vitro*.**

Les études de cytotoxicité ont été réalisées sur la lignée tumorale de leucémie RS4 ;11.

Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés à tester pendant 48 heures. La viabilité cellulaire est ensuite quantifiée par un essai colorimétrique, le Microculture Tétrazolum Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Les résultats sont exprimés en  $IC_{50}$  (concentration en composé qui inhibe à 50 % la viabilité cellulaire) et sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Les résultats montrent que les composés de l'invention sont cytotoxiques.

**Tableau 1 : IC<sub>50</sub> d'inhibition de Bcl-2 (test de polarisation de fluorescence)**  
**et de cytotoxicité pour les cellules RS4 ;11**

|                   | IC <sub>50</sub> (nM) Bcl-2 FP | IC <sub>50</sub> (nM) MTT RS4;11 |                   | IC <sub>50</sub> (nM) Bcl-2 FP | IC <sub>50</sub> (nM) MTT RS4;11 |
|-------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| <b>Exemple 1</b>  | 18                             | 60,1                             | <b>Exemple 32</b> | 34                             | 71,3                             |
| <b>Exemple 2</b>  | 20                             | 49,8                             | <b>Exemple 33</b> | 23                             | 12,2                             |
| <b>Exemple 3</b>  | 20                             | 44,7                             | <b>Exemple 34</b> | 27                             | 65,8                             |
| <b>Exemple 4</b>  | 19                             | 27,1                             | <b>Exemple 35</b> | 15                             | 11,7                             |
| <b>Exemple 5</b>  | 51                             | 98                               | <b>Exemple 36</b> | 43                             | 135                              |
| <b>Exemple 6</b>  | 15                             | 30                               | <b>Exemple 37</b> | 19                             | 11,6                             |
| <b>Exemple 8</b>  | 15                             | 25,6                             | <b>Exemple 38</b> | 21                             | 61,8                             |
| <b>Exemple 9</b>  | 13                             | 16,1                             | <b>Exemple 39</b> | 16                             | 14,1                             |
| <b>Exemple 10</b> | 18                             | 11                               | <b>Exemple 40</b> | 15                             | 32,2                             |
| <b>Exemple 13</b> | 12                             | 8,63                             | <b>Exemple 41</b> | 26                             | 44                               |
| <b>Exemple 14</b> | 16                             | 10,7                             | <b>Exemple 42</b> | 13                             | 53,6                             |
| <b>Exemple 15</b> | 17                             | 20,4                             | <b>Exemple 43</b> | 110                            | 142                              |
| <b>Exemple 16</b> | 18                             | 23,4                             | <b>Exemple 44</b> | 14                             | 45                               |
| <b>Exemple 17</b> | 81                             | 120                              | <b>Exemple 45</b> | 47                             | 76,8                             |
| <b>Exemple 18</b> | 32                             | 24,9                             | <b>Exemple 46</b> | 21                             | 56,8                             |
| <b>Exemple 19</b> | 27                             | 42,3                             | <b>Exemple 47</b> | 58                             | 194                              |
| <b>Exemple 20</b> | 35                             | 105                              | <b>Exemple 48</b> | 130                            | 229                              |
| <b>Exemple 21</b> | 22                             | 34,6                             | <b>Exemple 49</b> | 45                             | 169                              |
| <b>Exemple 22</b> | 27                             | 19,1                             | <b>Exemple 50</b> | 13                             | 4,01                             |
| <b>Exemple 23</b> | 14                             | 23                               | <b>Exemple 51</b> | 32                             | 26                               |
| <b>Exemple 24</b> | 17                             | 29,8                             | <b>Exemple 52</b> | 16                             | 19,8                             |
| <b>Exemple 25</b> | 29                             | 143                              | <b>Exemple 53</b> | 180                            | 138                              |
| <b>Exemple 26</b> | 17                             | 40                               | <b>Exemple 54</b> | 180                            | 106                              |
| <b>Exemple 27</b> | 17                             | 35,4                             | <b>Exemple 55</b> | 34                             | 19,4                             |
| <b>Exemple 28</b> | 25                             | 76,1                             | <b>Exemple 56</b> | 20                             | 25,9                             |
| <b>Exemple 29</b> | 35                             | 85,5                             | <b>Exemple 57</b> | 12                             | 8,62                             |
| <b>Exemple 30</b> | 13                             | 8,59                             | <b>Exemple 58</b> | 22                             | 40,1                             |
| <b>Exemple 31</b> | 33                             | 340                              | <b>Exemple 59</b> | 13                             | 8,13                             |

- 120 -

|                   | IC <sub>50</sub> (nM) Bcl-2 FP | IC <sub>50</sub> (nM) MTT RS4;11 |                    | IC <sub>50</sub> (nM) Bcl-2 FP | IC <sub>50</sub> (nM) MTT RS4;11 |
|-------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| <b>Exemple 60</b> | 19                             | 11,7                             | <b>Exemple 98</b>  | 12                             | 73,5                             |
| <b>Exemple 61</b> | 22                             | 14,5                             | <b>Exemple 99</b>  | 25                             | 213                              |
| <b>Exemple 62</b> | 22                             | 19,3                             | <b>Exemple 100</b> | 22                             | 856                              |
| <b>Exemple 63</b> | 21                             | 18,8                             | <b>Exemple 101</b> | 5                              | 22,1                             |
| <b>Exemple 64</b> | 31                             | 23,3                             | <b>Exemple 103</b> | 6                              | 16,8                             |
| <b>Exemple 65</b> | 14                             | 9,19                             | <b>Exemple 104</b> | 7                              | 21,6                             |
| <b>Exemple 66</b> | 16                             | 21,7                             | <b>Exemple 105</b> | 10                             | 28,9                             |
| <b>Exemple 67</b> | 24                             | 17,7                             | <b>Exemple 107</b> | 7                              | 8,29                             |
| <b>Exemple 69</b> | 26                             | 16,7                             | <b>Exemple 108</b> | 9                              | 36,4                             |
| <b>Exemple 70</b> | 19                             | 14                               | <b>Exemple 109</b> | 30                             | 483                              |
| <b>Exemple 71</b> | 21                             | 24,4                             | <b>Exemple 110</b> | 29                             | 129                              |
| <b>Exemple 72</b> | 220                            | 270                              | <b>Exemple 111</b> | 15                             | 81,5                             |
| <b>Exemple 74</b> | 24                             | 241                              | <b>Exemple 112</b> | 9                              | 139                              |
| <b>Exemple 76</b> | 17                             | 49                               | <b>Exemple 113</b> | 16                             | 190                              |
| <b>Exemple 77</b> | 23                             | 70,4                             | <b>Exemple 114</b> | 9                              | 43,1                             |
| <b>Exemple 78</b> | 31                             | 101                              | <b>Exemple 115</b> | 8                              | 58,1                             |
| <b>Exemple 79</b> | 31                             | 67,5                             | <b>Exemple 116</b> | 10                             | 43,6                             |
| <b>Exemple 80</b> | 18                             | 18,8                             | <b>Exemple 117</b> | 15                             | 194                              |
| <b>Exemple 81</b> | 28                             | 39,3                             | <b>Exemple 118</b> | 15                             | 71                               |
| <b>Exemple 82</b> | 33                             | 21,9                             | <b>Exemple 119</b> | 9                              | 31,6                             |
| <b>Exemple 83</b> | 18                             | 41,2                             | <b>Exemple 121</b> | 34                             | 445                              |
| <b>Exemple 84</b> | 18                             | 20,6                             | <b>Exemple 122</b> | 16                             | 43,5                             |
| <b>Exemple 85</b> | 41                             | 246                              | <b>Exemple 123</b> | 22                             | 92,1                             |
| <b>Exemple 86</b> | 22                             | 29,5                             | <b>Exemple 124</b> | 28                             | 101                              |
| <b>Exemple 87</b> | 27                             | 121                              | <b>Exemple 125</b> | 38                             | 81,8                             |
| <b>Exemple 91</b> | 8                              | 65,5                             | <b>Exemple 126</b> | 26                             | 115                              |
| <b>Exemple 92</b> | 5                              | 40,2                             | <b>Exemple 127</b> | 26                             | 129                              |
| <b>Exemple 94</b> | 3                              | 8,16                             | <b>Exemple 128</b> | 10                             | 63,4                             |
| <b>Exemple 95</b> | 6                              | 13,5                             | <b>Exemple 129</b> | 9                              | 46,7                             |
| <b>Exemple 96</b> | 11                             | 58,8                             | <b>Exemple 131</b> | 30                             | 88,4                             |
| <b>Exemple 97</b> | 20                             | 45,4                             | <b>Exemple 134</b> | 37                             | 305                              |

|                    | IC <sub>50</sub> (nM) Bcl-2 FP | IC <sub>50</sub> (nM) MTT RS4;11 |                    | IC <sub>50</sub> (nM) Bcl-2 FP | IC <sub>50</sub> (nM) MTT RS4;11 |
|--------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| <b>Exemple 135</b> | 6                              | 37,4                             | <b>Exemple 144</b> | n.d.                           | 59,9                             |
| <b>Exemple 141</b> | n.d.                           | 72,5                             | <b>Exemple 145</b> | n.d.                           | 28,9                             |
| <b>Exemple 142</b> | n.d.                           | 66,1                             | <b>Exemple 146</b> | n.d.                           | 153                              |
| <b>Exemple 143</b> | n.d.                           | 43,8                             | <b>Exemple 147</b> | n.d.                           | 74,2                             |

### **EXEMPLE C : Induction de l'activité caspase *in vivo*.**

La capacité des composés de l'invention à activer la caspase 3 est évaluée dans un modèle de xénogreffe de cellules leucémiques RS4 ;11.

5 1.10<sup>7</sup> 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.

10 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.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 2 et montrent que les composés de l'invention sont capables d'induire l'apoptose dans les cellules tumorales RS4 ;11 *in vivo*.

**Tableau 2 : Facteurs d'activation des caspases (activité DEVDase dans les tumeurs des souris traitées versus souris contrôles) *in vivo*, après traitement par voie orale (doses précisées entre parenthèses)**

| Composé testé | Facteur d'activation (versus contrôle) |
|---------------|----------------------------------------|
| Exemple 1     | 29.3 (100 mg/kg)                       |
| Exemple 2     | 27.8 (100 mg/kg)                       |
| Exemple 3     | 5.7 (50 mg/kg)                         |
| Exemple 4     | 29.2 (50 mg/kg)                        |
| Exemple 8     | 9.8 (50 mg/kg)                         |
| Exemple 9     | 20.6 (50 mg/kg)                        |
| Exemple 10    | 13.8 (50 mg/kg)                        |
| Exemple 22    | 11.3 (50 mg/kg)                        |
| Exemple 23    | 22.7 (50 mg/kg)                        |
| Exemple 58    | 23.3 (50 mg/kg)                        |
| Exemple 59    | 23 (50 mg/kg)                          |
| Exemple 66    | 24.7 (50 mg/kg)                        |
| Exemple 67    | 18.9 (50 mg/kg)                        |

**EXEMPLE D : Quantification de la forme clivée de la caspase 3 *in vivo*.**

5 La capacité des composés de l'invention à activer la caspase 3 est évaluée dans un modèle de xénogreffe de cellules leucémiques RS4 ;11.

1.10<sup>7</sup> 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  
10 récupérées, lysées et la forme clivée (activée) de la caspase 3 est quantifiée dans les lysats tumoraux.

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

- 123 -

clivée chez les souris traitées divisée par la quantité de caspase 3 clivée chez les souris contrôles.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 3 et montrent que les composés de l'invention sont capables d'induire l'apoptose dans les cellules tumorales RS4 ;11 *in vivo*.

5      **Tableau 3 : 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 (doses précisées entre parenthèses)**

| Composé testé | Facteur d'activation (versus contrôle) |
|---------------|----------------------------------------|
| Exemple 78    | 10.4 (25 mg/kg)                        |
| Exemple 87    | 18.3 (50 mg/kg)                        |
| Exemple 122   | 17.4 (25 mg/kg)                        |
| Exemple 135   | 60 (50 mg/kg)                          |

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

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

1.10<sup>7</sup> 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 mm<sup>3</sup>, les souris sont traitées par voie orale par les différents composés dans 2 schémas différents (traitement quotidien pendant cinq jours par semaine durant 15      deux semaines, ou deux traitements par semaine pendant deux semaines). La masse tumorale est mesurée 2 fois par semaine depuis le début du traitement.

20      Les composés de l'invention présentent des activités antitumorales, par voie orale, dans le modèle de leucémie RS4 ;11 (leucémie aiguë lymphoblastique) avec des  $\Delta T/C$  (paramètre de qualification de l'activité d'un produit qui se définit comme le ratio volume tumoral du groupe traité / volume tumoral du groupe contrôle non-traité) allant de -15 à -56% en rapport avec une régression tumorale. Les résultats obtenus montrent donc que les

- 124 -

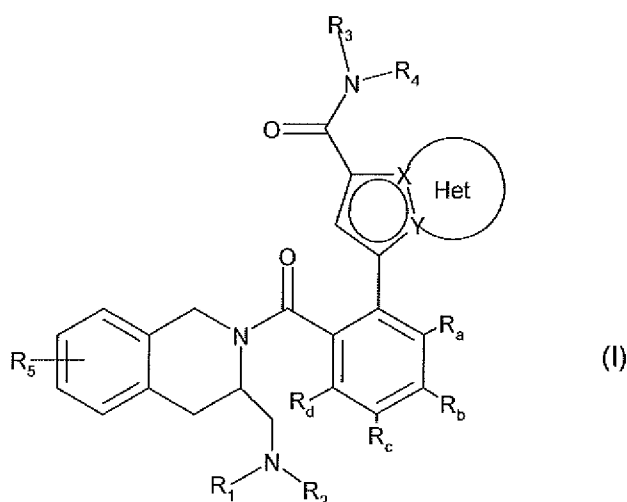
composés de l'invention sont capables d'induire une régression tumorale significative durant la période de traitement.

**EXEMPLE F : Composition pharmaceutique : Comprimés**

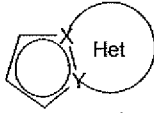
|    |                                                                                 |      |
|----|---------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | 1000 comprimés dosés à 5 mg d'un composé choisi parmi les exemples 1 à 160..... | 5 g  |
| 5  | Amidon de blé .....                                                             | 20 g |
|    | Amidon de maïs .....                                                            | 20 g |
|    | Lactose .....                                                                   | 30 g |
|    | Stéarate de magnésium.....                                                      | 2 g  |
|    | Silice.....                                                                     | 1 g  |
| 10 | Hydroxypropylcellulose .....                                                    | 2 g  |

**REVENDICATIONS**

**1-** Composé 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,
- ♦ la partie Het du groupe  représente un cycle 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 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou un groupement -C(O)-O-Alk dans lequel Alk est un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- ♦ R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycloalkyle constitué de 4 à 7 chaînons et pouvant contenir, en plus de l'atome d'azote, un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre, SO<sub>2</sub> et NR dans lequel R représente un

- 126 -

atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, un groupement ( $C_1-C_6$ )alkylsulfonyl, un groupement polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou un groupement  $-C(O)-O-Alk$  dans lequel Alk est un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,,

- 5     ♦  $R_3$  représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkényle ( $C_2-C_6$ ), alkynyle ( $C_2-C_6$ ), cycloalkyle, cycloalkyl( $C_4-C_{10}$ )alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle,
- ♦  $R_4$  représente un groupement aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- 10    ♦  $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,
- ♦  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  et  $R_d$  représentent indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, un groupement alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, un groupe hydroxy, un groupement polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou un groupe
- 15    trifluorométhoxy, 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 3 hétéroatomes choisis 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 ( $C_1-$
- 20     $C_6$ ) linéaire ou ramifié ou un groupement  $-C(O)-O-Alk$  dans lequel Alk est un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, étant aussi entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone du cycle précédemment défini peut(vent) être deutéré(s),

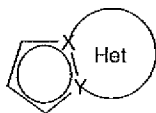
étant entendu que :

- 25    - 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 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote,
- par "cycloalkyle", on entend tout groupement carbocyclique non aromatique, mono
- 30    ou bi-cyclique, contenant 4 à 10 chaînons

les groupements alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, spiro (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S-, hydroxy, oxo (ou *N*-oxide le cas échéant), nitro, cyano, -COOR', NR'R'',

5 polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, trifluorométhoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl ou halogène, étant entendu que R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

la partie Het du groupe



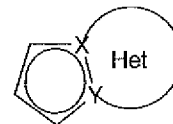
défini ci-dessus pouvant être substituée par un

groupement choisi parmi alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, NR<sub>1</sub>'R<sub>1</sub>'', ou

10 halogène, étant entendu que R<sub>1</sub>' et R<sub>1</sub>'' 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.

15 2- Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel le groupe



représente l'un des groupements suivants : 5,6,7,8-tétrahydroindolizine éventuellement substitué par un hydroxy, indolizine, 1,2,3,4-tétrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine, 3,4-dihydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2(1*H*)-carboxylate de tert-butyle, 3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine, 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine éventuellement substitué par un

20 hydroxy, 6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azépine ou pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine.

3- Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun un groupement alkyle éventuellement substitué par un méthoxy, ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle choisi parmi les groupes

25 suivants : morpholine éventuellement substituée par un ou plusieurs alkyle(s) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire(s) ou ramifié(s), oxidomorpholine, thiomorpholine 1,1-dioxyde, 1,4-oxazépane, 3-méthoxypyrrolidine, 3,3-difluoropyrrolidine, 3-méthoxyazétidine, 3-fluoroazétidine, oxopipérazine ou pipérazine, les deux derniers groupes étant substitués par un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou

méthylsulfonyl.

4- Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R<sub>a</sub> et R<sub>d</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène et (R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>) forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un groupe 1,3-dioxolane dont l'un des atomes de carbone est optionnellement deutéré, un groupe 1,4-dioxane, un groupe 1,4-dioxépane, ou bien R<sub>a</sub>, R<sub>c</sub> et R<sub>d</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène et R<sub>b</sub> représente un halogène, un méthyle, un méthoxy, un éthoxy, un trifluorométhyle ou un trifluorométhoxy.

5- Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R<sub>4</sub> représente un groupement 4-hydroxyphényle, 3-fluoro-4-hydroxyphényle ou 5-hydroxypyrimidine.

6- Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R<sub>3</sub> représente un groupement choisi parmi phényle, indole, indoline, 1,2,3,4-tétrahydroquinoline, 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine, indane, 1*H*-indazole, 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine, pyrimidine, cyclobutylméthyle, cyclopropylméthyle, 1*H*-pyrazole, pyridine, pyridazine, ces groupements comportant éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cyano ou alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié.

7- Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi le groupe suivant :

- *N*-(4-hydroxyphényle)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyle)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinolyle)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényle-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- 3-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyle)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinolyle)carbonyl]phényle}-*N*-(4-hydroxyphényle)-*N*-(1-méthyle-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényle)-*N*-(1-méthyle-1*H*-indazol-5-yl)-3-{2,2-didéutério-6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyle)-3,4-dihydro-2(*1H*)-isoquinolyle)carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényle)-*N*-(1-méthyle-1*H*-indazol-5-yl)-3-(6-{[(*(3S)*-3-(morpholin-4-ylméthyle)-3,4-dihydroisoquinolin-2(*1H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide,

- 129 -

- *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{7-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[[((3*S*)-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide,
- *N*-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-1-indolizine carboxamide,
- 3-{5-chloro-2-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide,
- 6-{5-chloro-2-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide,
- 3-(5-chloro-2-[[((3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide,
- *N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- 3-{5-chloro-2-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-1-indolizine carboxamide,

- 130 -

- 3-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide,
- 6-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-phényl-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide,
- *N*-(3-fluorophényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3-(6-{[(*(3S)*-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide,

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

**8-** Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi le groupe suivant :

- *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[(*(3S)*-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,
- 3-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-3-{2,2-didéutério-6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-3-(6-{[(*(3S)*-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{7-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,
- *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[(*(3S)*-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-1-indolizine carboxamide,
- *N*-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-

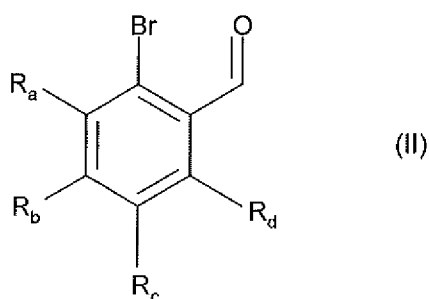
- 131 -

morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide,

- *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-1-indolizine carboxamide,
- 5 - 3-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1-indolizine carboxamide,
- 6-{5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]phényl}-*N*-(3-fluoro-4-méthylphényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydro-
- 10 1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-8-carboxamide,
- 3-(5-chloro-2-[(*(3S)*-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carboxamide,

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

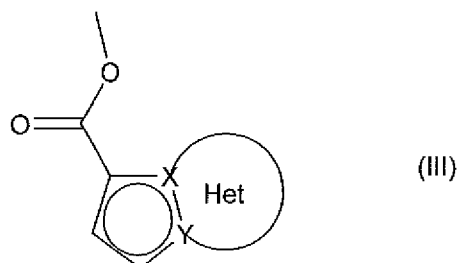
**9-** Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



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

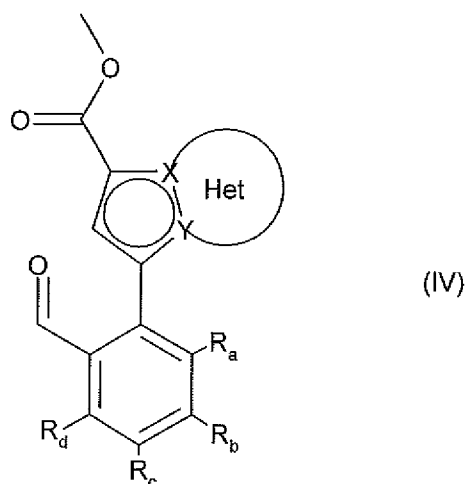
composé de formule (II) qui est soumis à une réaction de Heck, en milieu aqueux ou  
20 organique, en présence d'un catalyseur au palladium, d'une base, d'une phosphine et du composé de formule (III) :

- 132 -



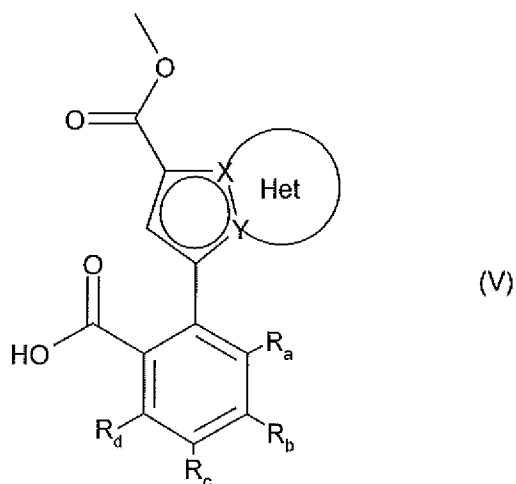
dans laquelle les groupements X, Y et Het sont tels que définis dans la formule (I),

pour obtenir le composé de formule (IV) :



dans laquelle  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ , X, Y et Het sont tels que définis dans la formule (I),

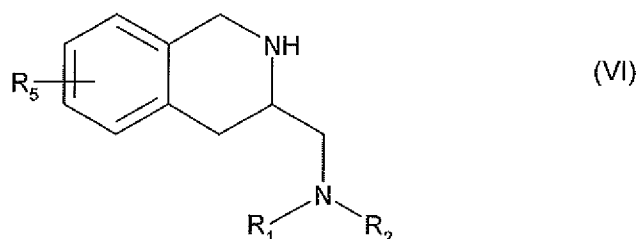
composé de formule (IV) dont la fonction aldéhyde est oxydée en acide carboxylique pour  
5 former le composé de formule (V) :



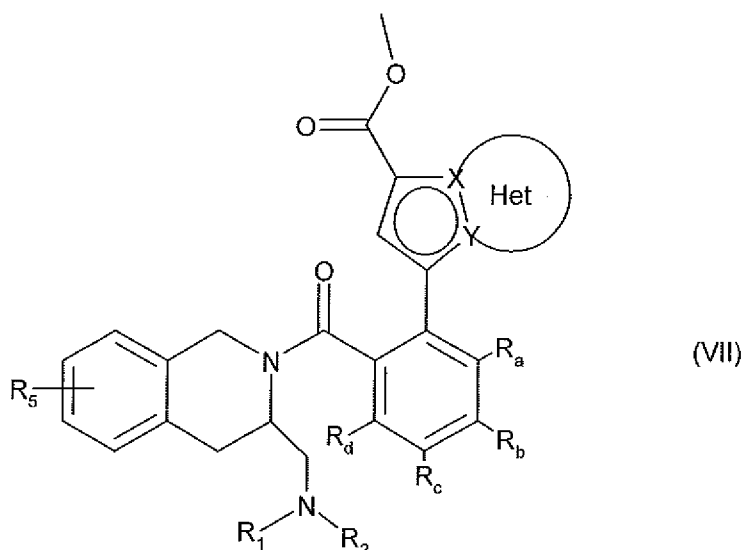
dans laquelle  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ , X, Y et Het sont tels que définis dans la formule (I),

- 133 -

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



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , et  $R_5$  sont tels que définis dans la formule (I),  
pour conduire au composé de formule (VII) :



5 dans laquelle  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ , X, Y et Het sont tels que définis dans la formule (I),

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  $NHR_3R_4$ , dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  ont la même signification que dans la formule  
10 (I), 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,

15 étant entendu qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit,

- 134 -

certains groupements (hydroxy, amino...) des réactifs ou intermédiaires de synthèse peuvent être protégés puis déprotégés pour les besoins de la synthèse.

**10-** Procédé de préparation selon la revendication 9 d'un composé de formule (I) dans lequel l'un des groupements  $R_3$  ou  $R_4$  est substitué par une fonction hydroxy caractérisé en ce que l'amine  $NHR_3R_4$  est préalablement soumise à une réaction de protection de la fonction hydroxy avant tout couplage avec l'acide carboxylique du composé de formule (VII), ou avec l'un des dérivés d'acide correspondant, le composé de formule (I) protégé résultant subit ensuite une réaction de déprotection, puis est éventuellement converti en l'un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

**11-** Composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou un de ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

**12-** Composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour son utilisation en tant qu'agent pro-apoptotique.

**13-** Composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour son utilisation dans le traitement des cancers, des maladies immunitaires et auto-immunes.

**14-** Composition pharmaceutique selon la revendication 11 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 folliculaires, 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.

**15-** Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour la fabrication d'un médicament utile en tant qu'agent pro-apoptotique.

**16-** Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des cancers, des maladies immunitaires et auto-immunes.

**17-** Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 11 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 folliculaires, 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.

**18-** Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 8, 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 folliculaires, 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.

**19-** Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 8, 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 folliculaires, 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-** Association d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 avec un agent anticancéreux choisi parmi les agents génotoxiques, les poisons

- 136 -

mitotiques, les anti-métabolites, les inhibiteurs du protéasome, les inhibiteurs de kinases ou les anticorps.

21- Composition pharmaceutique contenant une association selon la revendication 20 en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

22- Association selon la revendication 20 pour son utilisation dans le traitement des cancers.

5     23- Utilisation d'une association selon la revendication 20 pour la fabrication d'un médicament utile dans le traitement des cancers.

24- Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour son utilisation en association avec une radiothérapie dans le traitement des cancers.