CSA126849

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

INVENTARIO
PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10-108118

54. **TÍTULO** NUEVOS DERIVADOS DE CARBAZOL, INHIBIDORES DE HSP90, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y UTILIZACION

1/3

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 14-10-2010

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-108118- -00000-0000
Fecha: 2010-09-01 16:58:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 678

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia

Domicilio: Paris, Francia

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Marcel ALASIA**
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia

2. **Luc BERTIN**
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia

3. **Victor CERTAL**
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia

4. **Frank HALLEY**
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia

5. **Patrick MAILLIET**
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia

6. **Maria MENDEZ PEREZ**
c/o Sanofi-Aventis, Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt, Alemania

7. **Hervé MINOUX**
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia

8. **Jean-Marie RUXER**
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2009/000267 Fecha: 13 de marzo de 2009
Publicación Internacional No. WO 2009/122034 A3 Fecha: 8 de octubre de 2009

6 **Título (54)**
NUEVOS DERIVADOS DE CARBAZOL, INHIBIDORES DE HSP90, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y UTILIZACIÓN

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 401/004

8 **Prioridad** SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	FR	14 de marzo de 2008	08/01394

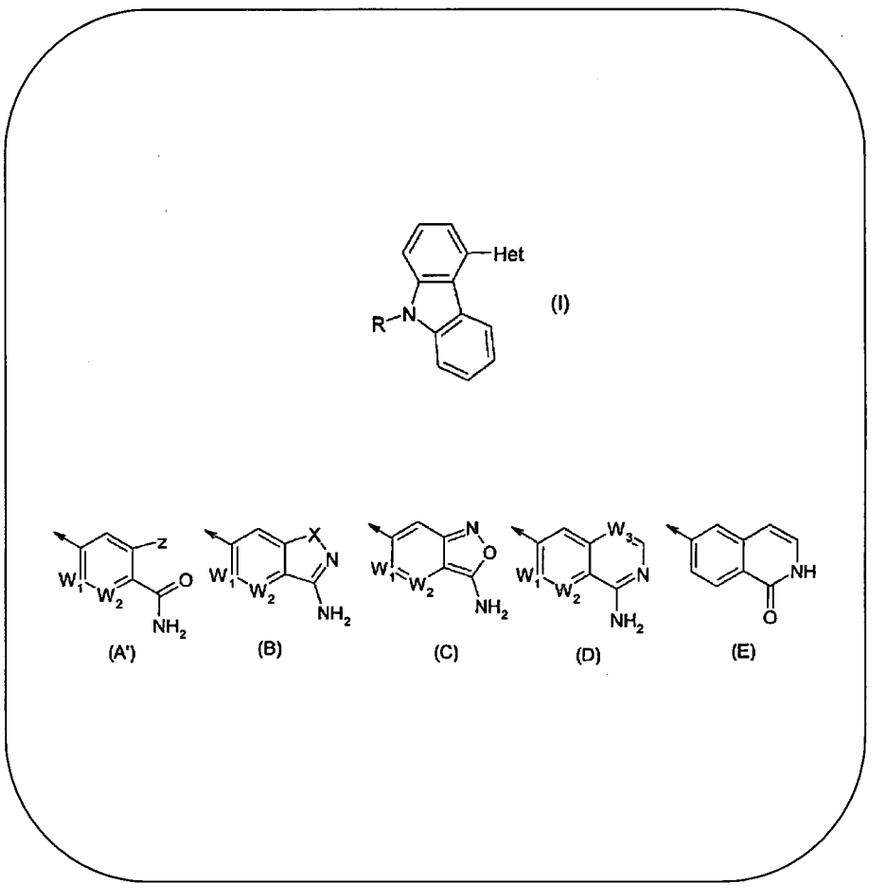
9
Comprobante de pago No.: 10-67,961 **Fecha:** 18 de agosto de 2010
Comprobante de pago No.: 10-72,083 **Fecha:** 30 de agosto de 2010
Comprobante de pago No.: 10-72,135 **Fecha:** 30 de agosto de 2010
Comprobante de pago No.: 10-72,136 **Fecha:** 30 de agosto de 2010
Comprobante de pago No.: 10-72,158 **Fecha:** 30 de agosto de 2010
Comprobante de pago No.: 10-72,159 **Fecha:** 30 de agosto de 2010

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 19 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $494.000. oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/122034 A3

   Descripción:

   Páginas 301 en el idioma original

   Páginas 299 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 29

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la Inscripción de la corrección del nombre del inventor Frank HALLEY.

4. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

Notaría Sexta 6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C

COPIA NUMERO 6

DE LA ESCRITURA NUMERO: 35871
FECHA: 26/Julio/2010

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ICONTEC
CERTIFICADO DE GESTION DE LA CALIDAD
CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL SERVICIO PUBLICO NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co

ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3.870 - - - -
TRES MIL OCHOCIENTOS SETENTA - - - - - - -
DE FECHA: JULIO VEINTISEIS (26) - - - - -
DE DOS MIL DIEZ (2010) - - - - - - - - - -
OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª.) DEL CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C. ----------

ACTO: **PODER** ----------

PODERDANTE: **CAVELIER ABOGADOS** **Nit. 860.041.367-3**

APODERADOS: ----------

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	**C.C. 35.456.344**
NIDIA OSORIO LOPEZ	**C.C. 39.787.682**
OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA	**C.C. 79.524.634**
EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY	**C.C. 52.006.265**
JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL	**C.C. 16.209.380**

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO - Notaria(o) Sexta(o) (6) - - - - - - de este Círculo Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos: ----------

Compareció: con minuta escrita la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: ----------

---------- **ESTIPULACIONES** ----------

PRIMERA: Que obra en su calidad de Representante Legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. ----------

SEGUNDA: Que **SANOFI-AVENTIS**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. ----------

TERCERA: Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **SANOFI-AVENTIS,** confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número **35.456.344** de Usaquen, **NIDIA**

IMPRESO EN MAYO 1º DE 2010 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830.029.959-5

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

OSORIO LOPEZ, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número **39.787.682** de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número **79.524.634** de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número **52.006.265** de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número **16.209.380** de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: ----------

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos ----------

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. ----------

CUARTO: Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. ----------

QUINTO: Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **28 de Mayo de 2010** por **SANOFI-**

01

94719837

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010 HORA 16:09:43

R028844095 PAGINA: 1 de 3

* *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII,LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO.INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

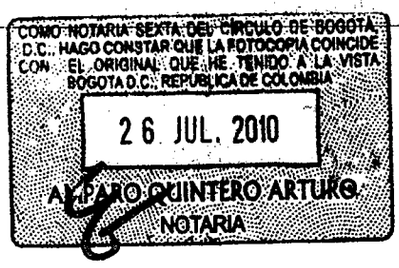
CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: $10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE $1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)



01

94719838

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010 HORA 16:09:43

R028844095 PAGINA: 2 de 3

* *

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568
NO. CUOTAS: 8,800.00 VALOR: $8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00 VALOR: $1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
CHAVARRO JORGE C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
TOTALES
NO. CUOTAS: 10,000.00 VALOR: $10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO,

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONS CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO
CAVELIER GAVIRIA GERMAN C.C. 000000002877924

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 13 DE MAYO DE 2010, INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII,

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA	
ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

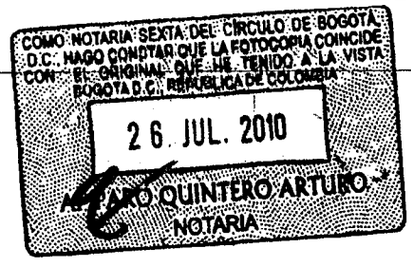
** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.



01

94719839

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010 HORA 16:09:43

R028844095 PAGINA: 3 de 3

* *

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : $ 3,600
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

Sanofi
Nylo

co
oco

9

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRÉSENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/Je (nous) soussigné(s)

SANOFI-AVENTIS

domiciliado (s)
domicilié(s) à 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, fuerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y

Par le présent instrument, procède (procédons) à la désignation de CAVELIER ABOGADOS, une société collective constituée conformément aux lois de la République de Colombie selon l'acte No. 6233 déposé le 10 septembre 1974 au rang des minutes à l'étude de notaire six de l'arrondissement notarial de Bogota, sise à Bogota D.C., titulaire de l'immatriculation commerciale No. 00820237 et du matricule fiscal 860041367-3, sise Carrera 4 No. 72 - 35, Bogota, Colombie, comme notre représentant pour toutes les affaires de Propriété Industrielle, ayant la faculté de recevoir des notifications et de nommer les fonds des pouvoirs judiciaires ou extrajudiciaires.

CAVELIER ABOGADOS pourra également nous représenter, avec les mêmes facultés ci-dessus indiquées, devant toute entité ou toute personne, ayant ou non juridiction, toute administration ou toute autorité juridictionnelle, tout tribunal d'arbitrage, dans des affaires de nature civile, commerciale, pénale, constitutionnelle, de concurrence, de concurrence déloyale, administrative, contentieuse-administrative, de protection du consommateur, de variétés végétales, de noms de domaine, d'oppositions ou d'observations, de radiations administratives et judiciaires, de nullité, de mesures conservatoires, de concession de licences, d'actions de protection juridique des droits constitutionnels, de protection de secrets industriels, de droit régulatoire et en général pour qu'il me(nous) représente dans toutes les actions ou dans tous les procès que nous [illegible] engagés contre nous.

Le représentant pourra, en notre nom, désigner des fondés de pouvoir [illegible] devant les autorités administratives et judiciaires, par voie extrajudiciaire et

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL 2010
PARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

également dans des procès en notre nom, en tant que demandeurs, défendeurs, cointéressés, agents officieux, tiers, pour appel en garantie ou comme intervenants ad excludendum. Dans le cadre de cette autorisation, le représentant pourra autoriser les fondés de pouvoir qu'il désignera à transiger, concilier, admettre les faits du procès, désister, radier, recevoir, renoncer et substituer le pouvoir qui lui sera octroyé. De même, le représentant aura la faculté de révoquer le pouvoir ainsi octroyé au moment où il jugera opportun. Le représentant pourra en tout cas ratifier les actes d'agents officieux.

Dado y firmado hoy/Fait et signé aujourd'hui le 28 Mai 2010

en/à Paris

por/par

Firma/Signature

Josiane MERLIER
Directeur, Administration Brevets

Je soussigné Me Hervé POMMERY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Mme Josiane MERLIER.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par Me POHMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 08 JUIN 2010

7. *par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris*

8. sous n° 40356

9. Sceau :

Signature

Jean MARTIN

Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

26 JUL. 2010

HERNANDO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES; LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPT. DE 1972.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN OTORGADO POR **SANOFI-AVENTIS,** DOMICILIADA EN 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, FRANCE, A **CAVELIER ABOGADOS**

DADO Y FIRMADO EL 28 DE MAYO DE 2010

POR: **JOSIANE MERLIER**, DIRECTOR ADMINISTRACIÓN DE PATENTES

EL SUSCRITO ABOGADO **HERVE POMMERY**, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA MATERIALMENTE LA FIRMA DE LA SEÑORA **JOSIANE MERLIER**, PUESTA EN EL PRESENTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACIÓN NO CONLLEVA NINGUNA VERIFICACIÓN ACERCA DE LA EXACTITUD DE LOS HECHOS Y ACTOS MENCIONADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO.

FIRMADO: **HERVE POMMERY**, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618 SEPT 6 1972 MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

ESPACIO

EN

BLANCO

12

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **EL ABOGADO HERVE POMMERY**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: **40356**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

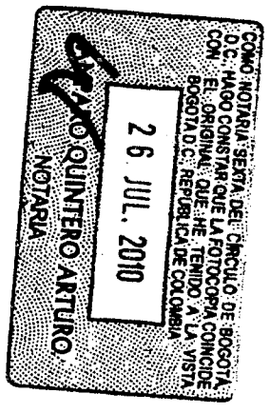
HELENA URIBE DE LEMOINE 9

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618 SEPT 6 1972 MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

2

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 27 P 1:0[illegible]

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

025547
Helena Uribe.
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

0c0 13

ATTESTATION NOTARIEE

Je soussigné, Maître Hervé POMMERY, notaire :

CERTIFIE :

Que la signature qui précède de **Mme Josiane MERLIER est authentique**

Que la signataire exerce actuellement la fonction de

Directeur, Administration Brevets

de la société

SANOFI AVENTIS

Société légalement constituée et existant selon les lois de France

Domiciliée à

174 Avenue de France
75013 PARIS, (France)

Et que la signataire est dûment autorisée à concéder le présent document.

Fait et signé à PARIS

Le 7 juin 2010

Signature : Hervé POMMERY
NOTAIRE

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El infrascrito, Maître Hervé POMMERY, Notario :

CERTIFICA :

Que la Firma que antecede de **Sra. Josiane MERLIER es auténtica**

Que el signatario desempeña actualmente el cargo de

Directeur, Administration Brevets

de la compañía

SANOFI AVENTIS

Sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de FRANCIA

Que la dirección de dicha compañía es

174 Avenue de France
75013 PARIS, (Francia)

Y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Dado y firmado en PARIS

El 07 Junio de 2010

Firma : Hervé POMMERY
NOTAIRE

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
ALVARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

COUR D'APPEL DE PARIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par. Me POHMERY

3. agissant en qualité de. Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de. Son étude

.....

Attesté

5. à Paris 0 8 JUIN 2010

6. le.....

7. *par le Procureur général prés la Cour d'appel de Paris*

.....

8. sous n° 40355

9. Sceau :

.....

10. Signature :

Jean MARTIN

Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

COUR D'APPEL DE PARIS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

26 JUL. 2010

ARTURO QUINTERO ARTURO

NOTARIA

14

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

EL INFRASCRITO ABOGADO HERVE POMMERY, NOTARIO:, CERTIFICA QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE DE LA SEÑORA JOSIANE MERLIER ES AUTENTICA; QUE EL SIGNATARIO DESEMPEÑA ACTULAMETNE EL CARGO DE **DIRECTOR, ADMINISTRACIÓN DE PATENTES,** DE LA SOCIEDAD **SANOFI AVENTIS,** SOCIEDAD QUE ACTUALMENTE EXISTE Y ESTA ORGANIZADA DE ACUERDO A LAS LEYES DE FRANCIA, QUE LA DIRECCION DE DICHA COMPAÑÍA ES 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, (FRANCIA) Y QUE EL SIGNATARIO TIENE FACULTAD PARA OTORGAR ESTE DOCUMENTO.

DADO Y FIRMADO: EN PARIS EL 7 DE JUNIO DE 2010

FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS

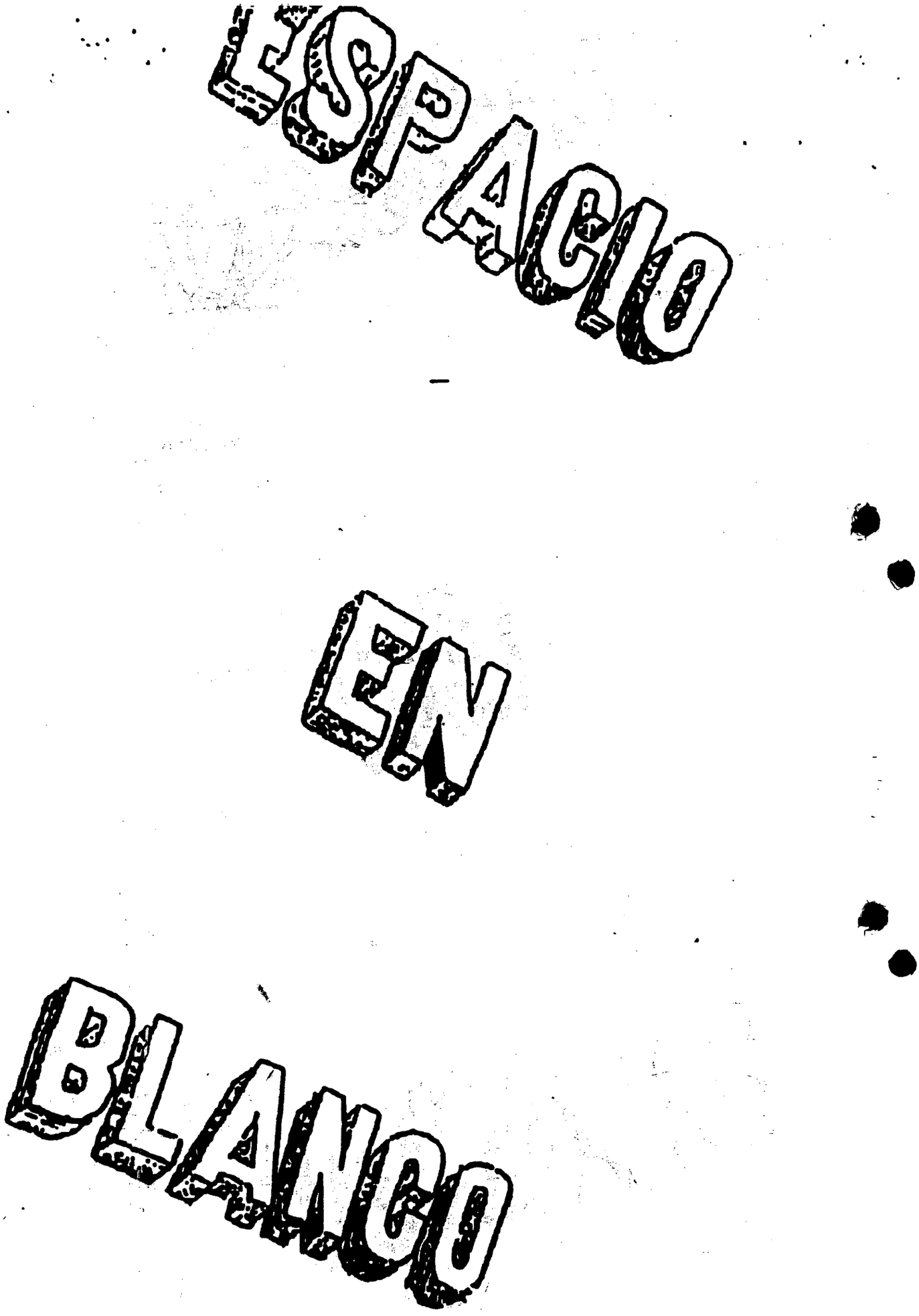
HAY SELLO DEL NOTARIO

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

3

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
MARIO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA


ESPACIO
EN
BLANCO

15

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

2. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **EL ABOGADO HERVE POMMERY**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: **40355**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

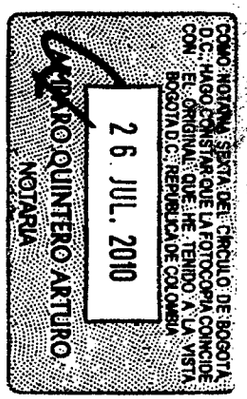
Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 2[illegible] 1:0[illegible]

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

025549
Helena Uribe
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

7 700044 125990

AVENTIS, documento que está debidamente legalizado. -- Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO** domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública. ----------

---

---------- **HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO** ----------

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído, el presente instrumento público por el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita Notaria quien en esta forma lo autoriza. ----------

DERECHOS NOTARIALES: $ 42.860.oo - - - - - - - - - - - - - -

IVA: $ 14.732.oo -

RECAUDO SUPERINTENDENCIA: $3.570.oo ----------

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: $3.570.oo ----------

RESOLUCIÓN 10301 DE DICIEMBRE 17 DE 2009 ----------

PAPEL NOTARIAL: El presente instrumento público se extendió y firmó en las hojas de papel notarial números: 7-700044-126454 7-700044-125990

EN BLANCO... EN BLANCO

ADRIANA ZAPATA GIRALDO

C.C. 51680061

TEL. 2110348

Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arango
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

AMPARO QUINTERO ARANGO

NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.

T . CAVELIER.Angelica.PE

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

IMPRESO EN MAYO 1° DE 2010 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830.029.956-5

ES FIEL Y SEXTA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3870 DE FECHA 26 DE JULIO 2010.

COPIA QUE EXPIDO EN 12 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. AGOSTO 23 DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

ARTURO.
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA.

1817

17

Me Jérôme CAURO
Certifie le présent document
Conforme à l'original
qui lui a été présenté

COUR D'APPEL DE PARIS
POMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS
D'UNE SCP
La Boétie - Paris - 8e
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

sanofi-aventis Ref No. FR2008/033

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to **Sanofi-aventis** (Assignee), 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for Letters Patent therefore, assigned Attorney Docket No.FR 2008/033, and entitled

NOUVEAUX DERIVES DE CARBAZOLE INHIBITEURS D'HSP90, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION
and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

Priority Application Filing Date: March 14, 2008
Priority Application No.: 0801394

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on the above applications, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said priority application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at Vitry sur Seine, France on this 24 day of March, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: ALASIA Marcel
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

PONCHELET Evelyne

DELETTRE Georges

COUR D'APPEL DE PARIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par Me CAURO

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

.....

Attesté

5. à Paris

6. le 16 JUIN 2010

7. *par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris*

.....

8. sous n° 47682

9. Sceau :

.....

Signature :

Jean MARTIN

Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature et du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

COUR D'APPEL DE PARIS

Signed at Vitry sur Seine, France on this 24th day of March, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: BERTIN Luc
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

_____ _____
PONCHELET Evelyne DELETTRE Georges

Signed at Vitry sur Seine, France on this 24th day of March, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: CERTAL Victor
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

_____ _____
PONCHELET Evelyne DELETTRE Georges

Signed at Vitry sur Seine on this 24th day of March, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: HALLEY Frank
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

_____ _____
PONCHELET Evelyne DELETTRE Georges

Signed at Vitry sur Seine, France on this 24th day of March, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: MAILLIET Patrick
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

_____ _____

PONCHELET Delphine DELETTRE Georges

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: MENDEZ-PEREZ Maria
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Patent Department, Deutschland GmbH,
65926 FRANKFURT, GERMANY

Witnessed by:

_____ _____

PONCHELET Delphine DELETTRE Georges

Signed at Vitry-sur-Seine, France on this 25 day of March, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: Hervé Minoux
Inventor's Name: MINOUX Hervé
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

_____ _____

KWAME AMANING CATHERINE SOUAILLE

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: MAILLIET Patrick
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

_____ _____

_____

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: MENDEZ-PEREZ Maria
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Patent Department, Deutschland GmbH,
65926 FRANKFURT, GERMANY

Witnessed by:

_____ _____
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung
Industriepark Höchst, Gebäude K 801
D-65926 Frankfurt am Main

_____ _____
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung
Industriepark Höchst, Gebäude K 801
D-65926 Frankfurt am Main

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: MINOUX Hervé
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

_____ _____

sanofi-aventis Ref No. FR2008/033

Signed at Vitry-sur-Seine France on this 24th day of March, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____

Inventor's Name: RUXER Jean-Marie

Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

_____
PONCHELET Evelyne

_____
DELETTRE Georges

Je soussigné Me **Jérôme CAURO**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Messieurs Marcel ALAJI A,
Luc BERTIN, Victor CERTAL, Franck HALLEY,
Patrick MAILLET, Hervé MINJOZ, Jean-Marie RUXER
et Madame Maria TENDERO-PEREZ
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

Me Jérôme CAURO, Notaire Associé
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
à PARIS

TRADUCCION OFICIAL NO.581/2010

EL SUSCRITO ABOGADO **JÉRÔME CAURO**, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA MATERIALMENTE LAS FIRMAS DE LOS SEÑORES MARCEL ALASIA, LUC BERTIN, VICTOR CERTAL, FRANCK HALLEY, PATRICK MAILLET, HERVE MINOUX, JEAN-MARIE RUXER Y LA SEÑORA MARÍA MÉNDEZ PÉREZ, CONSIGNADAS EN EL PRESENTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACIÓN NO CONLLEVA NINGUNA VERIFICACIÓN ACERCA DE LA EXACTITUD DE LOS HECHOS Y ACTOS MENCIONADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO.

FIRMADO: **JÉRÔME CAURO**, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: EL **ABOGADO CAURO**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARÍS
6. EL: 16 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: **47682**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

TRADUCCION OFICIAL NO.581/2010

E L TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y FRANCÉS. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL POR RESOLUCIÓN NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 SEPTIEMBRE DE 1972

Sanofi- aventis Ref. No. FR2008/033

CESIÓN Y ACUERDO

Por el valor recibido y con la intención de permanecer legalmente obligados, nosotros los abajo firmantes inventores (los "Cedentes"), confirmamos que vendimos, cedimos y transferimos a **Sanofi-aventis (el "Cesionario"), 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCIA** y a sus sucesores, cesionarios o representantes legales, el derecho, título e interés total sobre nuestra invención y cualquier mejora respectiva para todos los países del mundo en lo referente a las solicitudes de patentes correspondientes, a la cual ha sido asignada el Expediente de Abogado No. **FR2008/033** y que se titula

NUEVOS DERIVADOS DE CARBAZOL, INHIBIDORES DE HSP90, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y UTILIZACIÓN

y para todas las solicitudes de patente que reclamen prioridad sobre dicha invención o se deriven de dichas solicitudes de prioridad:

Fecha de Radicación de la Solicitud de Prioridad FR:	14 de Marzo, 2008
No. de Solicitud de Prioridad FR:	0801394

y todos los derechos y privilegios, incluyendo todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, incluyendo el derecho de reivindicar la prioridad con base en las solicitudes arriba mencionadas y bajo todos los títulos de patentes que puedan ser otorgados al respecto, y todos nuestros derechos, títulos e intereses en todas las solicitudes de patentes radicadas o que vayan a ser radicadas con relación a dicha invención en cualquier otro país u organización de patentes, incluyendo extensiones, divisiones, renovaciones, reactualizaciones y cualquier solicitud sustituta de dicha solicitud de prioridad, y de todas las patentes que puedan ser expedidas al respecto y todas las reemisiones, revalidaciones y extensiones así como los derechos gubernamentales de exclusividad sobre las mismas.

Autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes que otorguen y emitan todas las patentes con relación a dicha invención a dicho Cesionario o a su

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA

sucesor, cesionario y representante legal o a las personas que dicho Cesionario designe.

Acordamos que cuando así lo solicite, sin costo alguno para dicho Cesionario pero por su cuenta y gasto, firmaremos todos los documentos, daremos todos los juramentos y emprenderemos todas aquellas acciones que sean necesarias, deseables y convenientes para garantizar y mantener las patentes para dicha invención en cualquiera y todos los países y para otorgar el título de las misma a dicho Cesionario, sus sucesores, cesionarios, representantes legales o designados.

Nos comprometemos para con dicho Cesionario, sus sucesores, cesionarios, y representantes legales que los derechos y la propiedad aquí traspasados están libres de cualquier gravamen y que tenemos el pleno derecho de traspasar los mismos, tal como se ha expresado aquí.

Firmado en Vitry-sur- Seine, Francia, este día 24 de Marzo de 2009

FIRMADO:	ALASIA, MARCEL
NOMBRE DEL INVENTOR:	ALASIA, MARCEL
DIRECCIÓN RESIDENCIA:	c/o SANOFI AVENTIS Département Brevets, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia
TESTIGO: FIRMADO: PONCHELET, EVELYNE	TESTIGO: FIRMADO: DELETTRE, GEORGES

Firmado en Vitry-sur- Seine, Francia, este día 24 de Marzo de 2009

FIRMADO:	BERTIN, LUC
NOMBRE DEL INVENTOR:	BERTIN, LUC
DIRECCIÓN RESIDENCIA:	c/o SANOFI AVENTIS Département Brevets, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia
TESTIGO: FIRMADO: PONCHELET, EVELYNE	TESTIGO: FIRMADO: DELETTRE, GEORGES

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No
3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO

25

TRADUCCION OFICIAL NO.581/2010

Firmado en Vitry-sur- Seine, Francia, este día 24 de Marzo de 2009

FIRMADO:	CERTAL, VICTOR
NOMBRE DEL INVENTOR:	CERTAL, VICTOR
DIRECCIÓN RESIDENCIA:	c/o SANOFI AVENTIS Département Brevets, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia
TESTIGO:	TESTIGO:
FIRMADO: PONCHELET, EVELYNE	FIRMADO: DELETTRE, GEORGES

Firmado en Vitry-sur- Seine, Francia, este día 24 de Marzo de 2009

FIRMADO:	HALLEY, FRANK
NOMBRE DEL INVENTOR:	HALLEY, FRANK
DIRECCIÓN RESIDENCIA:	c/o SANOFI AVENTIS Département Brevets, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia
TESTIGO:	TESTIGO:
FIRMADO: PONCHELET, EVELYNE	FIRMADO: DELETTRE, GEORGES

Firmado en Vitry-sur- Seine, Francia, este día 24 de Marzo de 2009

FIRMADO:	MAILLIET, PATRICK
NOMBRE DEL INVENTOR:	MAILLIET, PATRICK
DIRECCIÓN RESIDENCIA:	c/o SANOFI AVENTIS Département Brevets, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia
TESTIGO:	TESTIGO:
FIRMADO: PONCHELET, EVELYNE	FIRMADO: DELETTRE, GEORGES

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618 SEPT 6 1972 MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

TRADUCCION OFICIAL NO.581/2010

Firmado en Vitry-sur- Seine, Francia, este día 25 de Marzo de 2009

FIRMADO:	MINOUX, HERVÉ
NOMBRE DEL INVENTOR:	MINOUX, HERVÉ
DIRECCIÓN RESIDENCIA:	c/o SANOFI AVENTIS Département Brevets, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia
TESTIGO:	TESTIGO:
FIRMADO: KWAME, AMANING	FIRMADO: CATHERINE SOUAILLE

Firmado en _____, este día _____ 2009

FIRMADO:	MÉNDEZ PÉREZ, MARÍA
NOMBRE DEL INVENTOR:	MÉNDEZ PÉREZ, MARÍA
DIRECCIÓN RESIDENCIA:	c/o SANOFI AVENTIS Patent Department, Deutschland GmbH 65926 FRANKFURT, ALEMANIA
TESTIGO:	TESTIGO:
FIRMADO: ILEGIBLE	FIRMADO: ILEGIBLE
Sanofi-Aventis Deutschland GMBH Patentabteilung Industriepark Höchst, Gebäude K 801 65926 Frankfurt am Main	Sanofi-Aventis Deutschland GMBH Patentabteilung Industriepark Höchst, Gebäude K 801 65926 Frankfurt am Main

---

Firmado en Vitry-sur- Seine, Francia, este día 25 de Marzo de 2009

FIRMADO:	RUXER, JEAN-MARIE
NOMBRE DEL INVENTOR:	RUXER, JEAN-MARIE
DIRECCIÓN RESIDENCIA:	c/o SANOFI AVENTIS Département Brevets, 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia
TESTIGO:	TESTIGO:
FIRMADO: PONCHELET EVELYNE	FIRMADO: DELETTRE GEORGES

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618 SEPT 6 1972 MINISTERIO JUSTICIA

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATIONEN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
8 octobre 2009 (08.10.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/122034 A3

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 401/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *C07D 451/04* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 453/00* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) *C07D 493/08* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/000267

(22) Date de dépôt international :
13 mars 2009 (13.03.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
08/01394 14 mars 2008 (14.03.2008) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **ALASIA, Marcel** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **BERTIN, Luc** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **CERVAL, Victor** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **HALLEY, Frank** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MAILLIET, Patrick** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MENDEZ PEREZ, Maria** [ES/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Francfort (DE). **MINOUX, Hervé** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **RUXER, Jean-Marie** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

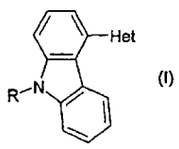
(74) Mandataire : **BOURGOUIN-MULLER, Alessandra**; Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,

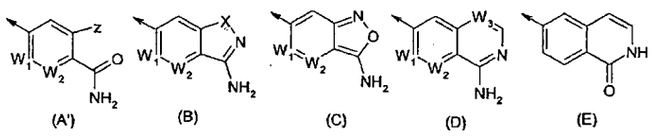
[Suite sur la page suivante]

(54) Title : NOVEL DHSP90 INHIBITORY CARBAZOLE DERIVATIVES, COMPOSITIONS CONTAINING SAME, AND USE THEREOF

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE CARBAZOLE INHIBITEURS D'HSP90, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION



(I)



(57) Abstract : The invention relates to the novel substances in Formula (I): wherein Het is a heterocycle optionally substituted by one or a plurality of radicals R1 or R'1; R is selected from the group comprising Formula (II) with R1 and/or R'1 selected from H, halogen, CF3, nitro, cyano, alkyl, hydroxyl, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, phenylalcoxy, alkythio, or carboxy that is free or esterified by an alkyl, carboxamide, CO-NH(alkyl), CON(alkyl)2, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO2-alkyl, S(O)2-NHalkyl, or S(O2)-N(alkyl)2 radical; all these radicals are optionally substituted; W1, W2, and W3 independently are CH or N; X is O, S, NR2, C(O), S(O), or S(O)2; Z is optionally substituted H, Hal, -O-R2 or –NH-R2 with R2 being H, alkyl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl; and these substances are all isomeric forms and salts thereof, used as drugs.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/122034 A3

KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))*

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale :

3 décembre 2009

L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I) : dans lesquels Het représente un hétérocycle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R1 ou R'1, R est choisi dans le groupe constitué par FORMULE(II) avec R1 et/ou R'1, choisis parmi H, halogène, CF3, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, phénylalcoxy, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl), CON(alkyl)2, NH-CO- alkyl, sulfonamide, NH-S02-alkyl, S(0)2-NHalkyl, S(O2)-N(alkyl)2; tous ces radicaux éventuellement substitués; W1, W2, W3 représentent indépendemment CH ou N, X représente O, S, NR2, C(O), S(O) ou S(0)2; Z représente H, Hal, -0-R2 ou -NH-R2 avec R2 représente H, alkyle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle éventuellement substitués; ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATIONEN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
8 octobre 2009 (08.10.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/122034 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 209/88* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 401/10* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 215/12* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *C07D 213/16* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 233/64* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) *C07D 231/56* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 261/20* (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
C07D 235/18 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/000267

(22) Date de dépôt international :
13 mars 2009 (13.03.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
08/01394 14 mars 2008 (14.03.2008) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **ALASIA, Marcel** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **BERTIN, Luc** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **CERVAL, Victor** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **HALLEY, Frank** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MAILLIET, Patrick** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MENDEZ PEREZ, Maria** [ES/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Francfort (DE). **MINOUX, Hervé** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **RUXER, Jean-Marie** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

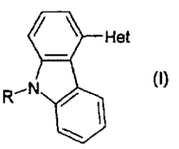
(74) Mandataire : **BOURGOUIN-MULLER, Alessandra**; Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,

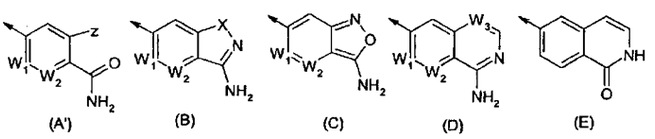
[Suite sur la page suivante]

(54) Title : NOVEL DHSP90 INHIBITORY CARBAZOLE DERIVATIVES, COMPOSITIONS CONTAINING SAME, AND USE THEREOF

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE CARBAZOLE INHIBITEURS D'HSP90, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION



(I)



(57) Abstract : The invention relates to the novel substances in Formula (I): wherein Het is a heterocycle optionally substituted by one or a plurality of radicals R1 or R'1; R is selected from the group comprising Formula (II) with R1 and/or R'1 selected from H, halogen, CF3, nitro, cyano, alkyl, hydroxyl, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, phenylalcoxy, alkythio, or carboxy that is free or esterified by an alkyl, carboxamide, CO-NH(alkyl), CON(alkyl)2, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO2-alkyl, S(O)2-NHalkyl, or S(O2)-N(alkyl)2 radical; all these radicals are optionally substituted; W1, W2, and W3 independently are CH or N; X is O, S, NR2, C(O), S(O), or S(O)2; Z is optionally substituted H, Hal, -O-R2 or –NH-R2 with R2 being H, alkyl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl; and these substances are all isomeric forms and salts thereof, used as drugs.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/122034 A2

WO 2009/122034 A2

CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g))*

L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I) : dans lesquels Het représente un hétérocycle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R1 ou R'1, R est choisi dans le groupe constitué par FORMULE(II) avec R1 et/ou R'1, choisis parmi H, halogène, CF3, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, phénylalcoxy, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl), CON(alkyl)2, NH-CO- alkyl, sulfonamide, NH-S02-alkyl, S(0)2-NHalkyl, S(O2)-N(alkyl)2; tous ces radicaux éventuellement substitués; W1, W2, W3 représentent indépendemment CH ou N, X représente O, S, NR2, C(O), S(O) ou S(0)2; Z représente H, HaI, -0-R2 ou -NH-R2 avec R2 représente H, alkyle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle éventuellement substitués; ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments.

NOUVEAUX DERIVES DE CARBAZOLE INHIBITEURS D'HSP90, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION

La présente invention concerne de nouveaux composés chimiques, dérivés hétérocycliques de carbazole, les compositions qui les contiennent, et leur utilisation comme médicaments.

Plus particulièrement, l'invention concerne, selon un premier aspect, de nouveaux dérivés hétérocycliques de carbazole présentant une activité anticancéreuse, et en particulier une activité inhibitrice de la protéine chaperone Hsp90, et plus particulièrement via l'inhibition de l'activité catalytique de type ATPasique de la protéine chaperone Hsp90.

Protéines Chaperones :

Les chaperones moléculaires de la famille « Heat Shock Proteins » (HSPs), classées en fonction de leur masse moléculaire (Hsp27, Hsp70, Hsp90...), sont des éléments clés de l'équilibre entre la synthèse et la dégradation des protéines cellulaires, responsables du repliement correct des protéines. Elles jouent un rôle vital en réponse au stress cellulaire. Les HSPs, et en particulier Hsp90, sont également impliquées dans la régulation de diverses fonctions majeures de la cellule, via leur association avec diverses protéines clients impliquées dans la prolifération cellulaire ou l'apoptose (Jolly C. et Morimoto R.I., J. N. Cancer Inst. .(2000), 92, 1564-72 ; Smith D.F. et al., Pharmacological Rev. (1998), 50, 493-513 ; Smith D.F. , Molecular Chaperones in the Cell, 165-178, Oxford University Press 2001).

Chaperone Hsp90 et inhibiteurs d'Hsp90 dans le traitement des cancers :

La chaperone Hsp90, qui représente 1 à 2% du contenu protéique de la cellule a été récemment mise en évidence comme une cible particulièrement prometteuse en thérapie anticancéreuse (cf pour revue : Moloney A. et Workman P., Expert Opin. Biol. Ther. (2002), 2(1), 3-24 ; Chiosis et al, Drug Discovery Today (2004), 9, 881-888). Cet intérêt tient en particulier aux interactions cytoplasmiques d'Hsp90 avec les principales protéines clients d'Hsp90, protéines qui sont impliquées dans les six mécanismes de

progression des tumeurs, tels que définis par Hanahan D. et Weinberg R.A. (Cell (2002), 100, 57-70), à savoir :

- une capacité à proliférer en l'absence de facteurs de croissance : EGFR-R/HER2, Src, Akt, Raf, MEK, Bcr-Abl, Flt-3 ...
- une capacité à échapper à l'apoptose : forme mutée de p53, Akt, survivine ...
- une insensibilité aux signaux d'arrêt de prolifération : Cdk4, Plk , Wee1 ...
- une capacité à activer l'angiogénèse : VEGF-R, FAK, HIF-1, Akt ...
- une capacité à proliférer sans limite réplicative : hTert ...
- une capacité à envahir de nouveaux tissus et à métastaser : c-Met

Parmi les autres protéines clients de Hsp90, des récepteurs aux hormones stéroïdiennes, tels que le récepteur à l'estrogène ou le récepteur à l'androgène, présentent également un intérêt important dans le cadre des thérapies anticancéreuses.

Il a été montré récemment que la forme alpha d'Hsp90 avait également un rôle extracellulaire via son interaction avec la métalloprotéase MMP-2, elle-même impliquée dans l'invasion tumorale (Eustace B.K. et al, Nature Cell Biology (2004), 6, 507-514).

Hsp90 est constituée de deux domaines N- et C-terminaux séparés par une région fortement chargée. L'interaction dynamique entre ces deux domaines, coordonnée par la fixation de nucléotides et de co-chaperones, détermine la conformation de la chaperone et son état d'activation. L'association des protéines clients dépend principalement de la nature des co-chaperones Hsp70/Hsp40, Hop60 etc ... et de la nature du nucléotide ADP ou ATP liée au domaine N-terminal de Hsp90. Ainsi l'hydrolyse de l'ATP en ADP et le facteur d'échange ADP/ATP contrôlent l'ensemble de la « machinerie » chaperone, et il a été montré qu'il suffit de prévenir l'hydrolyse de l'ATP en ADP – activité ATPasique d'Hsp90 – pour libérer dans le cytoplasme des protéines-clients qui seront alors dégradées au protéasome (Neckers L et Neckers K, Expert Opin. Emerging Drugs (2002), 7, 277-288 ; Neckers L, Current Medicinal Chemistry, (2003), 10, 733-739 ; Piper P.W., Current Opin. Invest. New Drugs (2001), 2, 1606-1610).

Rôle d'Hsp90 et de ses inhibiteurs dans des pathologies autres que le cancer :

Diverses pathologies humaines sont la conséquence d'un repliement incorrect de protéines clés, conduisant notamment à des maladies neurodégénératives suite à l'agrégation de certaines protéines comme dans les maladies d'Alzheimer et de Huntington ou les maladies liées aux prions (Tytell M. et Hooper P.L., Emerging Ther. Targets (2001), 5, 267- 287). Dans ces pathologies, des approches visant à inhiber Hsp90 dans le but d'activer les voies de stress (Hsp70 par exemple) pourraient être bénéfiques (Nature Reviews Neuroscience 6 : 11, 2005). Quelques exemples sont cités ci-dessous :

i) La maladie de Huntington : Cette maladie neurodégénérative est due à une extension de triplets CAG dans l'exon 1 du gène codant pour la protéine huntingtine. Il a été montré que la geldanamycine inhibe l'agrégation de cette protéine du fait de la surexpression des chaperones Hsp70 et Hsp40 (Human Molecular Genetics 10 : 1307, 2001).

ii) La maladie de Parkinson : Cette maladie est due à la perte progressive des neurones dopaminergiques et caractérisée par l'aggrégation de la protéine alpha-synuclein. Il a été montré que la geldanamycine est capable de protéger la drosophile contre la toxicité de l'alpha-synuclein sur les neurones dopaminergiques.

iii) L'ischémie cérébrale focale : Il a été montré dans un modèle animal de rat que la geldanamycine protège le cerveau contre l'ischémie cérébrale, et ce du fait de l'effet de stimulation de la transcription des gènes codant pour les « heat-shock proteins » par un inhibiteur d'Hsp90.

iv) Les maladies d'Alzheimer et la sclérose en plaques : Ces maladies sont dues en partie à l'expression de cytokines pro-inflammatoires et de la forme inductible de la NOS (Nitric oxide synthase) dans le cerveau, et cette expression délétaire est supprimée par la réponse

au stress. En particulier, les inhibiteurs d'Hsp90 sont capables d'engranger cette réponse au stress, et il a été montré in vitro que la geldanamycine et le 17-AAG présentent une activité anti-inflammatoire dans des cellules gliales de cerveau (J. Neuroscience Res. 67 : 461, 2002).

v) La sclérose latérale amyotrophique : Cette maladie neurodégénérative est due à la perte progressive des neurones moteurs. Il a été montré que l'arimoclomol, un inducteur « heat-shock proteins », retarde l'évolution de la maladie dans un modèle animal (Nature Medicine 10 : 402, 2004). Etant donné qu'un inhibiteur d'Hsp90 est également un inducteur des protéines heat-shock (Mol. Cell Biol. 19 : 8033, 1999 ; Mol. Cell Biol. 18 : 4949, 1998), il est probable qu'un effet bénéfique pourrait être obtenu également dans cette pathologie pour ce type d'inhibiteurs.

D'autre part, un inhibiteur de la protéine Hsp90 pourrait être potentiellement utile dans diverses maladies, autres que le cancer cité précedemment, telles que des infections parasitaires, virales, fongiques, ou des maladies neurodégénératives et ce par une action directe sur Hsp90 et des protéines clients particulières. Quelques exemples sont présentés ci-dessous :

vi) la malaria : la protéine Hsp90 de Plasmodium falciparum présente 59% d'identité et 69% de similarité avec la protéine Hsp90 humaine, et il a été montré que la geldanamycine inhibe la croissance du parasite in vitro (Malaria Journal 2 : 30, 2003 ; J. Biol. Chem. 278 : 18336, 2003 ; J. Biol. Chem. 279: 46692, 2004).

vii) Les filarioses de Brugia et de Bancroft : ces parasites filaires lymphatiques possèdent une protéine Hsp90 pouvant potentiellement être inhibée par des inhibiteurs de la protéine humaine. En effet, il a été montré pour un autre parasite proche, le Brugia pahangi, que ce dernier est sensible à l'inhibition par la geldanamycine. Les séquences de B. pahangi et humaines sont

identiques à 80% et similaires à 87%. (Int. J. for Parasitology 35: 627, 2005)

viii) La toxoplasmose : Toxoplasma gondii, le parasite responsable de la toxoplasmose, possède une protéine chaperone Hsp90, pour laquelle il a été montré l'induction au cours de la conversion tachyzoite-bradyzoite, correspondant au passage de l'infection chronique vers la toxoplasmose active. De plus, la geldanamycine bloque in vitro cette conversion tachyzoite-bradyzoite (J. Mol. Biol. 350 : 723, 2005)

ix) Les mycoses résistantes aux traitements : Il est possible que la protéine Hsp90 potentialise l'évolution de la résistance aux drogues, en permettant à de nouvelles mutations de se développer. Par conséquent, un inhibiteur de Hsp90, seul ou en combinaison avec un autre traitement antifongique, pourrait se révéler utile dans le traitement de certaines souches résistantes (Science 309 : 2185, 2005). De plus, l'anticorps anti-Hsp90 développé par Neu Tec Pharma démontre une activité contre C. albicans, sensible et résistant au fluconazole, C. krusei, C. tropicalis, C. glabrata, C. lusitaniae et C. parapsilosis in vivo (Current Molecular Medicine 5 : 403, 2005).

x) L'hépatite B : Hsp90 est l'une des protéines de l'hôte qui interagit avec la transcriptase inverse du virus de l'hépatite B au cours du cycle de réplication du virus. Il a été montré que la geldanamycine inhibe la réplication de l'ADN viral et l'encapsulation de l'ARN viral (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 1060, 1996)

xi) L'hépatite C : La protéine Hsp90 humaine participe à l'étape de clivage entre les protéines NS2 et NS3 par la protéase virale. La geldanamycine et le radicicol sont capables d'inhiber ce clivage NS2/3 in vitro (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98 : 13931, 2001)

xii) Le virus de l'Herpes : La geldanamycine a démontré des activités d'inhibition de la réplication du virus HSV-1 in vitro, et ce avec un bon index thérapeutique (Antimicrobial Agents and Chemotherapy

48 : 867, 2004). Les auteurs ont également trouvé une activité de la geldanamycine sur les autres virus HSV-2, VSV, Cox B3, HIV-1 et le coronavirus SARS (données non montrées).

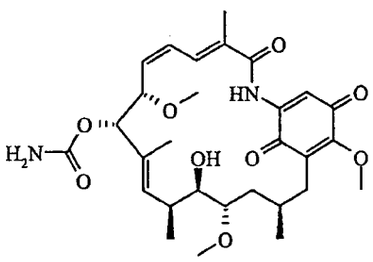
xiii) La dengue (ou grippe tropicale) : Il a été montré que la protéine humaine Hsp90 participe à l'étape d'entrée du virus, en formant un complexe contenant également Hsp70 qui sert de récepteur au virus ; Un anticorps anti-Hsp90 diminue le pouvoir infectieux du virus in vitro (J. of Virology 79 : 4557, 2005)

xiv) L'atrophie musculaire spinale et bulbaire : (SBMA : Spinal and bulbar muscular atrophy), une maladie neurodégénérative héréditaire caractérisée par une extension de triplets CAG dans le gène du récepteur aux androgènes. Il a été montré que le 17-AAG, un dérivé de la Geldanamycine, présente une activité in vivo sur des animaux transgéniques servant de modèles expérimentaux de cette maladie (Nature Medicine 11 : 1088, 2005).

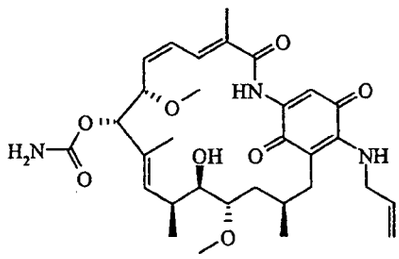
Inhibiteurs d'Hsp90 :

Les premiers inhibiteurs connus d'Hsp90 sont des composés de la famille des amsamycines, en particulier la Geldanamycine (1) et l'Herbimycine A. Des études de rayon X ont montré que la Geldanamycine se lie au site ATP du domaine N-terminal d'Hsp90 où elle inhibe l'activité ATPasique de la chaperone (Prodromou C. et al, Cell (1997), 90, 65-75)

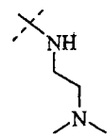
Actuellement le NIH et Kosan BioSciences assurent le développement clinique du 17-AAG (2), qui est un inhibiteur d'Hsp90 dérivé de la geldanamycine (1), qui bloque l'activité ATPasique d'Hsp90, en se liant au site de reconnaissance N-terminal de l'ATP. Les résultats des essais cliniques de phase I du 17-AAG (1) conduisent aujourd'hui à initier des essais de phase II, mais orientent aussi les recherches vers des dérivés plus solubles tel que l'analogue 3 (17-DMAG de Kosan BioSciences), porteur d'une chaîne diméthylaminée à la place du résidu méthoxy, et vers des formulations optimisées du 17AAG (CNF1010 de Conforma Therapeutics) :



Geldanamycine (1)



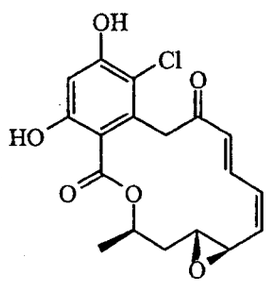
17- AAG (2)



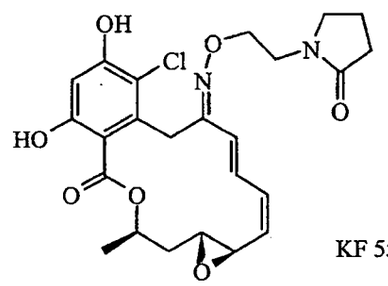
17-DMAG (3)

L'analogue réduit du 17-AAG (WO 2005063714 / US 2006019941) est également en études cliniques de phase I depuis peu par la société Infinity Pharmaceuticals. De nouveaux dérivés de geldanamycine ou d'ansamycines ont été décrits récemment (WO2006016773 / US6855705 / US 2005026894/ WO2006050477 / US2006205705 / WO2007001049 / WO2007064926 / WO2007074347 / WO2007098229 / WO2007128827 / WO2007128829).

Le Radicicol (4) est également un inhibiteur d'Hsp90 d'origine naturelle (Roe S.M. et al, J. Med Chem. (1999), 42, 260-66). Toutefois, si celui-ci est de loin le meilleur inhibiteur in vitro d'Hsp90, son instabilité métabolique vis à vis des nucléophiles soufrés le rend difficilement utilisable in vivo. Des dérivés oximes bien plus stables tel que le KF 55823 (5) ou le KF 25706 ont été développés par la société Kyowa Hakko Kogyo (Soga et al, Cancer Research (1999), 59, 2931-2938)

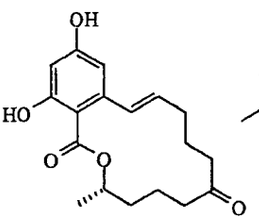


Radicicol (4)

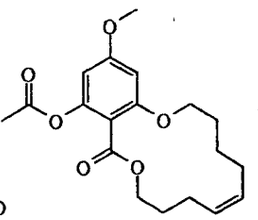


KF 55823 (5)

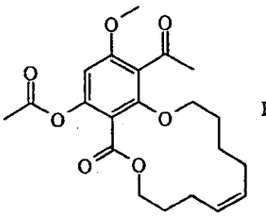
Des structures d'origine naturelle apparentées au radicicol ont également été récemment décrites, comme la zéaralénone (6) par la société Conforma Therapeutics (WO2003041643) ou les composés (7-9).



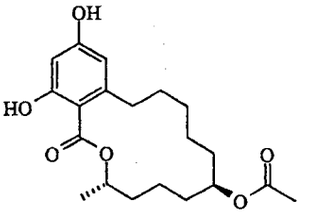
Zéaralénone (6)



7



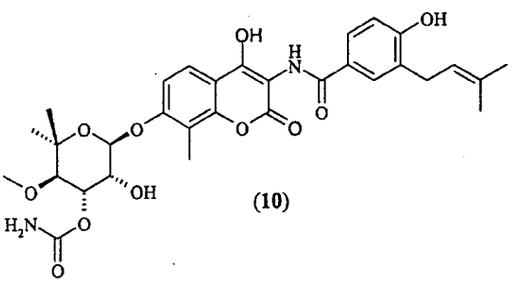
8



Zéaralanol acétate (9)

La demande de brevet US2006089495 décrit des composés mixtes comprenant un noyau quinone, comme les dérivés d'amsamycine, et un noyau résorcinol comme les analogues de radicicol, comme inhibiteurs d'Hsp90.

Un inhibiteur d'Hsp90 d'origine naturelle, la novobiocine (10) se lie à un site ATP différent situé dans le domaine C-terminal de la protéine (Itoh H. et al, Biochem J. (1999), 343, 697-703. Récemment des analogues simplifiés de la Novobiocine ont été identifiés comme plus puissants inhibiteurs d'Hsp90 que la Novobiocine elle-même (J. Amer. Chem. Soc. (2005), 127(37),



(10)

12778-12779).

Les demandes de brevet WO2006050501 et US2007270452 revendiquent des analogues de Novobiocine comme inhibiteurs d'Hsp90.

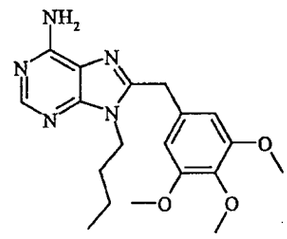
La demande de brevet WO2007117466 revendique des dérivés de Célastrol et de Gédunine comme inhibiteurs d'Hsp90.

Un depsipeptide, nommé Pipalamycin ou ICI101 a également été décrit comme inhibiteur non compétitif du site ATP d'Hsp90 (J. Pharmacol. Exp. Ther. (2004), 310, 1288-1295).

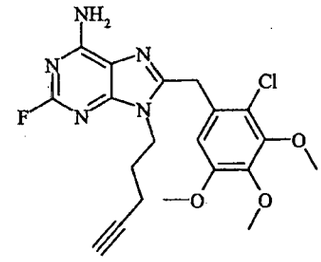
La Sherperdine, nonapeptide KHSSGCAFL, mime une partie de la séquence K79-K90 (KHSSGCAFLSVK) de la Survivine et bloque l'interaction des protéines de la famille IAP avec Hsp90 in vitro (WO2006014744).

Des petits peptides, comprenant une séquence de type Otoferline (YSLPGYMVKKLLGA), ont été récemment décrits comme inhibiteurs de Hsp90 (WO2005072766).

Des purines, comme les composés PU3 (11) (Chiosis et al, Chem. Biol. (2001), 8, 289-299) et PU24FCl (12) (Chiosis et al, Curr. Canc. Drug



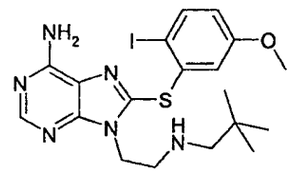
(11)



(12)

Targets (2003), 3, 371-376 ; WO2002036075) ont également été décrites comme inhibiteurs d'Hsp90 :

Un dérivé de purine CNF2024 (13) a été récemment introduit en clinique par la société Conforma therapeutics, en collaboration avec le Sloan Kettering Memorial Institute for Cancer Research (WO2006084030).



(13)

La demande de brevet FR2880540 (Aventis) revendique une autre famille de purines inhibitrices d'Hsp90.

La demande de brevet WO2004072080 (Cellular Genomics) revendique une famille de 8-hétéroaryl-6-phényl-imidazo[1,2-a]pyrazines comme modulateurs de l'activité d'hsp90.

La demande de brevet WO2004028434 (Conforma Therapeutics) revendique des aminopurines, des aminopyrrolopyrimidines, des aminopyrazolopyrimidines et des aminotriazolopyrimidines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2004050087 (Ribotarget/Vernalis) revendique une famille de pyrazoles utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet WO2004056782 (Vernalis) revendique une nouvelle famille de pyrazoles utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet WO200407051 (Vernalis) revendique des dérivés d'arylisoxazoles utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet WO2004096212 (Vernalis) revendique une troisième famille de pyrazoles utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet WO200500300 (Vernalis) revendique de manière plus générale des hétérocycles à 5 chaînons, substitués par des radicaux aryles, utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet JP2005225787 (Nippon Kayaku) revendique une autre famille de pyrazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO200500778 (Kyowa Hakko Kogyo) revendique une famille de dérivés de benzophénone comme inhibiteurs d'Hsp90, utiles pour le traitement des tumeurs.

La demande de brevet WO200506322 (Kyowa Hakko Kogyo) revendique une famille de dérivés de résorcinol comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2005051808 (Kyowa Hakko Kogyo) revendique une famille de dérivés d'acides résorcinyl-benzoïques comme inhibiteurs d'Hsp90.

Les demandes de brevet WO2005021552, WO20050034950, WO200608503 WO2006079789 et WO2006090094 (Vernalis) revendiquent des familles de pyrimidothiophènes ou de pyridothiophènes, utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande WO2006018082 (Merck) revendique une autre famille de pyrazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande WO2006010595 (Novartis) revendique une famille d'indazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande WO2006010594 (Novartis) revendique une famille de dihydrobenzimidazolones comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006055760 (Synta Pharma) revendique une famille de diaryl-triazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006087077 (Merck) revendique une famille de (s-triazol-3-yl)phenols comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet FR2882361 (Aventis) revendique une famille de 3-aryl-1,2-benzisoxazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006091963 (Serenex) revendique des familles de tetrahydroindolones et de tetrahydroindazolone comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet DE10200509440 (Merck) revendique une famille de thiénopyridines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet W02006095783 (Nippon Kayaku) revendique une famille de triazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006101052 (Nippon Kayaku) revendique une famille de dérivés acétyléniques comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006105372 (Conforma Therapeutics) revendique une famille d'alkynyl pyrrolo[2,3-d]pyrimidines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet FR2884252 (Aventis) revendique une famille d'isoindoles comme inhibiteurs d'Hsp90

La demande de brevet WO20061009075 (Astex Therapeutics) revendique une famille de benzamides comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006109085 (Astex Therapeutics) revendique une famille d'hydroxybenzamides comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006113498 (Chiron) revendique une famille de 2-aminoquinazolin-5-ones comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet JP200606755 (Nippon Kayaku) revendique une famille de pyrazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006117669 (Pfizer) revendique une famille d'hydroxyarylcarboxamides comme inhibiteurs d'Hsp90.

Les demandes de brevet WO2006122631 et DE102006008890 (Merck GmbH) revendiquent une famille d'amino-2-phényl-4-quinazolines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006123061 (Aventis) revendique une famille de dérivés d'azabenzimidazolyl- ou de benzimidazolyl-fluorenes comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006123065 (Astex Therapeutics) revendique une famille d'azinamines (amino-2-pyrimidines ou triazines) comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006125531 (Merck GmbH) revendique une famille de thiéno[2,3b]pyridines comme inhibiteurs d'Hsp90.

Les demandes de brevet WO2006125813 et WO2006125815 (Altana Pharma) revendique une famille de tétrahydropyridothiophènes comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2007017069 (Merck GmbH) revendique une famille de dérivés d'adénine comme inhibiteurs d'Hsp90.

Les demandes de brevet WO2007021877 et WO200701966 (Synta Pharma) revendiquent respectivement des familles d'arylpyrazoles et d'arylimidazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2007022042 (Novartis) revendique une famille de pyrimidylaminobenzamides comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2007034185 (Vernalis) revendique une famille d'hétéroarylpurines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2007041362 (Novartis) revendique une famille de 2-amino-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-ones comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2007104944 (Vernalis) revendique une famille de pyrrolo[2,3b]pyridines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet US2007105862 revendique une famille de dérivés d'azole comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2007129062 (Astex Therapeutics) revendique une famille de diazoles (aryle pyrazoles) comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet US2007129334 (Conforma Therapeutics) revendique une famille d'arylthio-purines comme inhibiteurs d'Hsp90, actifs par voie orale.

La demande de brevet WO2007155809 (Synta Pharma) revendique des familles de phényltriazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2007092496 (Conforma Therapeutics) revendique une famille de 7,9-dihydropurine-8-ones comme inhibiteurs d'Hsp90

La demande de brevet WO2007207984 (Serenex) revendique une famille de dérivés de cyclohexylaminobenzène comme inhibiteurs d'Hsp90.

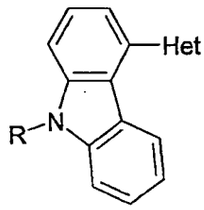
Les demandes de brevet DE10206023336 et DE10206023337 (Merck GmbH) revendiquent respectivement des familles de 1,5-diphénylpyrazoles et de 1,5-diphénylpyrazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2007134298 (Myriad Genetics) revendique une famille de purinamines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2007138994 (Chugai) revendique des familles de 2-aminopyrimidines ou de 2-aminotriazines comme inhibiteurs d'Hsp90.

Les demandes de brevet WO2007139951, WO2007139952, WO2007139960, WO2007139967, WO2007139968, WO2007139955 et WO2007400002 (Synta Pharma) revendiquent des familles de triazoles comme inhibiteurs d'Hsp90 et agents pour le traitement des lymphomes non-Hodgkiniens.

La présente invention concerne des dérivés de carbazole produits de formule (I) :

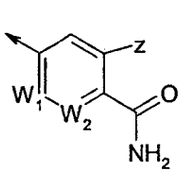


(I)

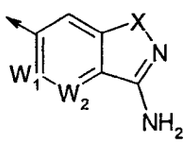
dans lesquels :

Het représente un hétérocycle aromatique ou partiellement insaturé – de type dihydro ou tétrahydro – mono ou bicyclique, de 5 à 11 chaînons, contenant de 1 à 4 hétéroatomes, choisis parmi N, O ou S, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R1 ou R'1 identiques ou différents tels que décrits ci-dessous,

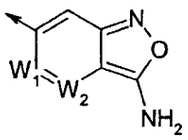
R est choisi dans le groupe constitué par



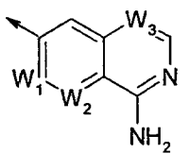
(A')



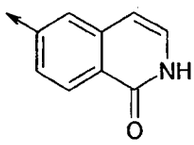
(B)



(C)



(D)



(E)

avec R1 et/ou R'1, identiques ou différents, sont dans le groupe constitué par H, halogène, CF3, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, phénylalcoxy, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl), CON(alkyl)2, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO2-alkyl, S(O)2-NHalkyl, S(O2)-N(alkyl)2, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi halogène, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino et dialkylamino ;

W1, W2, W3 représentent indépendemment CH ou N,

X représente l'atome d'oxygène ou de soufre, ou un radical NR2, C(O), S(O) ou S(O)2 ;

Z représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un radical -O-R2 ou un radical -NH-R2 dans lequel

R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C6, cycloalkyle en C3-C8 ou hétérocycloalkyle en C3-C10, mono ou bicyclique ;

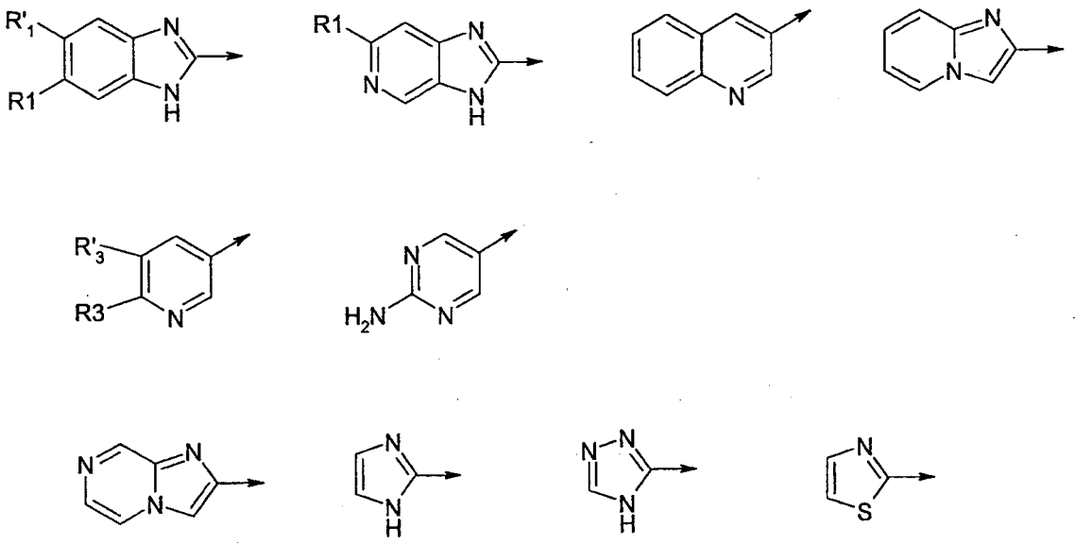
ces radicaux alkyle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi les radicaux

- -O-PO3H2, O-PO3Na2, -O-SO3H2, -O-SO3Na2, -O-CH2-PO3H2, -O-CH2-PO3Na2, O-CO-alanine, O-CO-sérine, O-CO-lysine, O-CO-arginine, O-CO-glycine-lysine, -O-CO-alanine-lysine
- halogène, hydroxy ; mercapto ; amino; carboxamide (CONH2); carboxy;
- hétérocycloalkyle tel que aziridino ; azétidino ; oxétano ; tétrahydrofurano ; pipéridino ; tétrahydropyrano ; pipérazino ; alkylpipérazino ; pyrrolidino ; morpholino ; homopipéridino ; homopipérazino ; quinuclidino ; cycloalkyle, hétéroaryle ; carboxy estérifié par un radical alkyle ; CO-NH(alkyle) ; -O-CO-alkyle, -NH-CO-alkyle ; alkyle ; alkoxy ; hydroxyalcoxy; alkylthio ; alkylamino ; dialkylamino; dans tous ces radicaux, les radicaux alkyles, alkoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un radical hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, CO2alkyle, NHCO2alkyle; azétidino, oxétano, pyrrolidino, tétrahydrofurano, pipéridino, tétrahydropyrano, pipérazino, morpholino, homopipéridino, homopipérazino ou quinuclidino ; dans tous ces radicaux, tous les radicaux cycliques, cycloalkyle, hétérocycloalkyle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi les radicaux hydroxy, alkyle, alcoxy, CH2OH; amino, alkylamino, dialkylamino, CO2alkyle ou NHCO2alkyle ;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule (I).

La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-dessous dans lesquels :

Het est choisi dans le groupe constitué par :



dans lesquels R'3 et R3 sont tels que l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre est choisi parmi les valeurs de R1 et R'1 ;

R1 et/ou R'1, identiques ou différents, sont dans le groupe constitué par H, halogène, CF3, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, phénylalcoxy, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl), CON(alkyl)2, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO2-alkyl, S(O)2-NHalkyl, S(O2)-N(alkyl)2, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi halogène, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino et dialkylamino ;

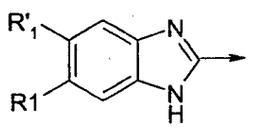
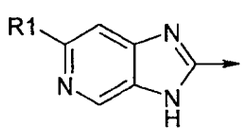
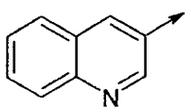
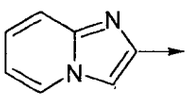
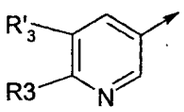
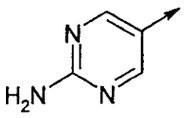
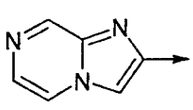
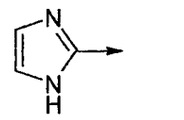
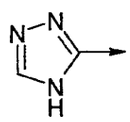
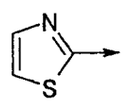
le substituant R desdits produits de formule (I) étant choisi parmi les valeurs définies ci-dessus ou ci-après,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi

que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule (I).

La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-dessous dans lesquels

Het est choisi dans le groupe constitué par :

dans lesquels R'3 et R3 sont tels que l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre est choisi parmi les radicaux -NH2 ; -CN, -CH2-OH, -CF3, -OH, -O-CH2-phényle, -O-CH3, -CO-NH2;

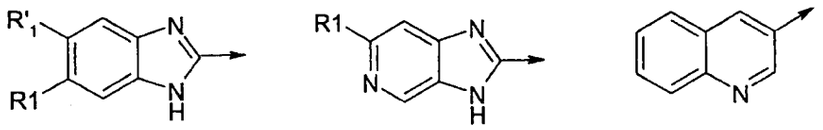
R1 et/ou R'1 est dans le groupe constitué par H, halogène, CF3, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle , carboxamide, CO-NH(alkyl) et CON(alkyl)2, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO2-alkyl, S(O)2-NH(alkyl), S(O)2-N(alkyl)2, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi halogène, hydroxy, alkoxy , amino, alkylamino et dialkylamino ;

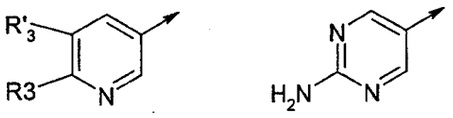
le substituant R desdits produits de formule (I) étant choisi parmi les valeurs définies ci-dessus ou ci-après,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule (I).

La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-dessous dans lesquels

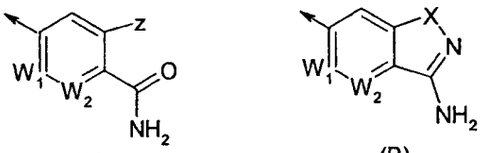
Het est choisi dans le groupe constitué par :





dans lesquels R'3 et R3 sont tels que l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre est choisi parmi les radicaux -NH2 ; -CN, -CH2-OH, -CF3, -OH, -O-CH2-phényle, -O-CH3, -CO-NH2;

R est choisi dans le groupe constitué par



(A') (B)

avec R1 et/ou R'1, identiques ou différents, sont dans le groupe constitué par H, halogène, CF3, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy,-O-CH2-phényle, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl), CON(alkyl)2, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO2-alkyl, S(O)2-NHalkyl, S(O2)-N(alkyl)2, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi halogène, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino et dialkylamino ;

W1, W2, W3 représentent indépendemment CH ou N,

X représente l'atome d'oxygène ou de soufre, ou un radical NR2, C(O), S(O) ou S(O)2 ;

Z représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un radical -O-R2 ou un radical -NH-R2 dans lequel

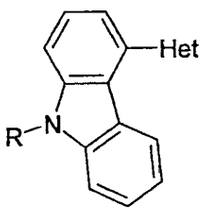
R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C6, cycloalkyle en C3-C8 ou hétérocycloalkyle en C3-C10, mono ou bicyclique ; ces radicaux alkyle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi les radicaux

- halogène, hydroxy ; mercapto ; amino; carboxamide (CONH2); carboxy;
- hétérocycloalkyle tel que pipéridinyle ou ; pyrrolidinyle; cycloalkyle; hétéroaryle tel que furannyle, pyridyle, pyrazolyle, oxazolyle ou imidazolyle; carboxy estérifié par un radical alkyle ; CO-NH(alkyle) ; -O-CO-alkyle, -NH-CO-alkyle ; alkyle ; alkoxy ; hydroxyalcoxy; alkylthio ; alkylamino ; dialkylamino; dans tous ces radicaux, les radicaux alkyles, alkoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un radical hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, CO2alkyle, NHCO2alkyle; azétidino, oxétano, pyrrolidino, tétrahydrofurano, pipéridino, tétrahydropyrano, pipérazino, morpholino, homopipéridino, homopipérazino ou quinuclidino ; dans tous ces radicaux, tous les radicaux cycliques, cycloalkyle, hétérocycloalkyle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi les radicaux hydroxy, alkyle, alcoxy, CH2OH; amino, alkylamino, dialkylamino, CO2alkyle ou NHCO2alkyle ;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec

les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule (I).

La présente invention concerne des dérivés de carbazole tels que définis ci-dessus ou ci-après produits de formule (I)

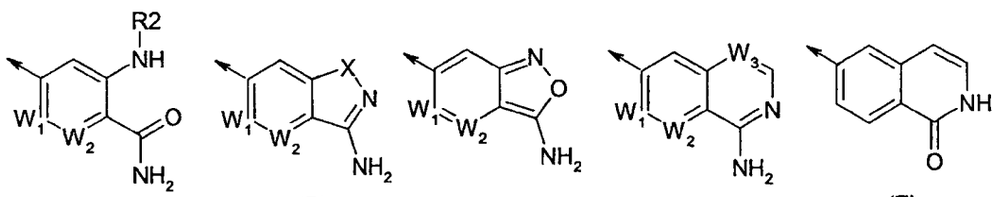


(I)

dans lesquels :

Het représente un hétérocycle aromatique ou partiellement insaturé – de type dihydro ou tétrahydro – mono ou bicyclique, de 5 à 11 chaînons, contenant de 1 à 4 hétéroatomes, choisis parmi N, O ou S, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R1 ou R'1 identiques ou différents tels que décrits ci-dessous,

R est choisi dans le groupe constitué par



(A) (B) (C) (D) (E)

R1 et/ou R'1 sont dans le groupe constitué par H, halogène, CF3, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl), CON(alkyl)2, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO2-alkyl, S(O)2-NHalkyl, S(O2)-N(alkyl)2, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi halogène, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino et dialkylamino ;

W1, W2, W3 représentent indépendemment CH ou N,

X représente l'atome d'oxygène ou de soufre, ou un radical NR2, C(O), S(O) ou S(O)2.

R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C6, cycloalkyle en C3-C8 ou hétérocycloalkyle en C3-C10, mono ou bicyclique, ces radicaux alkyle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi les radicaux :

- hydroxy ; mercapto ; amino; aziridino ; azétidino ; oxétano ; tétrahydrofurano ; pipéridino ; tétrahydropyrano ; pipérazino ; alkylpipérazino ; pyrrolidino ; morpholino ; homopipéridino ; homopipérazino ; quinuclidino ; carboxamide (CONH2) ; carboxy ;
- carboxy estérifié par un radical alkyle ; CO-NH(alkyl) ; -O-CO-alkyl; NH-CO-alkyl ; alkoxy ; hydroxyalcoxy; alkylthio ; alkylamino ; dialkylamino ; tous ces derniers radicaux alkyles, alkoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un radical hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, azétidino, oxétano, pyrrolidino, tétrahydrofurano, pipéridino, tétrahydropyrano, pipérazino, morpholino, homopipéridino, homopipérazino ou quinuclidino;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule générale (I).

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit, les termes indiqués ont les significations qui suivent :

- le terme halogène désigne les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode et de préférence de fluor, chlore ou brome.

- le terme radical alkyle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle, isohexyle, sec-hexyle, tert-hexyle et également heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle et dodécyle, ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés. On cite plus particulièrement les radicaux alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaires ou ramifiés.

- le terme radical alcoxy désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone et préférentiellement 6 atomes de carbone choisi par exemple parmi les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy, hexoxy et heptoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

- Le terme alkylthio ou alkyl-S- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone et représente notamment les radicaux méthylthio, éthylthio, isopropylthio et heptylthio. Dans les radicaux comportant un atome de soufre, l'atome de soufre peut être oxydé en radical SO ou S(O)2

- le terme carboxamide désigne CONH2 .

- le terme sulfonamide désigne SO2NH2 .

- le terme radical acyle ou r-CO- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone dans lequel le radical r représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkényle, hétérocycloalkyle ou aryle, ces radicaux ayant les valeurs indiquées ci-dessus et étant éventuellement substitués comme indiqué : on cite par exemple les radicaux formyle, acétyle, propionyle, butyryle ou benzoyle, ou encore valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle ou carbamoyle

-le terme radical cycloalkyle désigne un radical carbocyclique monocyclique ou bicyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et désigne notamment les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle,

- le terme radical cycloalkylalkyle désigne un radical dans lequel cycloalkyle et alkyle sont choisis parmi les valeurs indiquées ci-dessus : ce radical désigne ainsi par exemple les radicaux cyclopropylméthyle, cyclopentylméthyle, cyclohexylméthyle et cycloheptylméthyle.

- par radical acyloxy, on entend les radicaux acyl-O- dans lesquels acyl a la signification indiquée ci-dessus : on cite par exemple les radicaux acétoxy ou propionyloxy.

- par radical acylamino, on entend les radicaux acyl-N- dans lesquels acyl a la signification indiquée ci-dessus.

- le terme radical aryle désigne les radicaux insaturés, monocycliques ou constitués de cycles condensés, carbocycliques. Comme exemples de tel radical aryle, on peut citer les radicaux phényle ou naphtyle.

- Par arylalkyle on entend les radicaux résultant de la combinaison des radicaux alkyle cités précédemment éventuellement substitués et les radicaux aryles également cités ci-dessus, éventuellement substitués : on cite par exemple les radicaux benzyle, phényléthyle, 2-phénéthyle, triphénylméthyle ou naphthlèneméthyle.

- le terme radical hétérocyclique désigne un radical carbocyclique saturé (hétérocycloalkyle) ou partiellement ou totalement insaturé (hétéroaryle) constitué de 4 à 10 chaînons interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre.

Comme radicaux hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, oxirannyle, oxolannyle, dioxolannyle, pipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, imidazolidine-2,4-dione, pyrazolidinyle, morpholinyle ou encore

tétrahydrofuryle, hexahydropyranne , tétrahydrothiényle, chromanyle, dihydrobenzofuranyle, indolinyle, perhydropyranyle, pyrindolinyle, tétrahydroquinoléinyle, tétrahydroisoquinoléinyle ou thioazolidinyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués.

Parmi les radicaux hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux pipérazinyle éventuellement substitué, N-méthylpipérazinyle, pipéridyle, éventuellement substitués, pyrrolidinyle éventuellement substitué, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, morpholinyle, hexahydropyranne ou thiazolidinyle.

Par radical hétérocycloalkylalkyle, on entend les radicaux dans lesquels les restes hétérocycloalkyle et alkyle ont les significations précédentes

parmi les radicaux hétéroaryles à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyle, pyrrolyle, tétrazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, isoxazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiényle, triazolyle,

Parmi les radicaux hétéroaryles à 6 chaînons on peut citer notamment les radicaux pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle, pyrimidyle, pyridazinyle, pyrazinyle.

Comme radicaux hétéroaryles condensés contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, on peut citer par exemple benzothiényle, benzofuryle, benzopyrrolyle, benzothiazolyle, benzimidazolyle, imidazopyridyle, purinyle, pyrrolopyrimidinyle, pyrolopyridinyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzisothiazolyle, thionaphtyle, chroménYle, indolizinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, indolyle, indazolyle, purinyle, quinolyle, isoquinolyle et naphtyridinyle.

Par radical alkylamino, on entend les radicaux dans lesquels le radical alkyl est choisi parmi les radicaux alkyles cités ci-dessus. On préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone et on peut citer par exemple les

radicaux méthylamino, éthylamino, propylamino ou butylamino, linéaire ou ramifié.

Par radical dialkylamino, on entend les radicaux dans lesquels les radicaux alkyle identiques ou différents sont choisis parmi les radicaux alkyle cités ci-dessus. Comme précédemment on préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone et on peut citer par exemple les radicaux diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino linéaire ou ramifié.

Le terme patient désigne les êtres humains mais aussi les autres mammifères.

Le terme "Prodrogue" désigne un produit qui peut être transformé in vivo par des mécanismes métaboliques (tel que l'hydrolyse) en un produit de formule (I). Par exemple, un ester d'un produit de formule (I) contenant un groupe hydroxyle peut être converti par hydrolyse in vivo en sa molécule mère. Ou encore un ester d'un produit de formule (I) contenant un groupe carboxy peut être converti par hydrolyse in vivo en sa molécule mère.

On peut citer à titre d'exemples des esters de produits de formule (I) contenant un groupe hydroxyle tels que les acétates, citrates, lactates, tartrates, malonates, oxalates, salicylates, propionates, succinates, fumarates, maléates, méthylene-bis-b-hydroxynaphthoates, gentisates, iséthionates, di-p-toluoyltartrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, benzenesulfonates, p-toluènesulfonates, camphorsulfonates, cyclohexylsulfamates et quinates.

Des esters de produits de formule (I) particulièrement utiles contenant un groupe hydroxyle peuvent être préparés à partir de restes acides tels que ceux décrits par Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, page 2503-2507: ces esters incluent notamment des (aminométhyl)-benzoates substitués, dialkylamino-méthylbenzoates dans lesquels les deux groupements alkyle peuvent être liés ensemble ou peuvent être interrompus par un atome d'oxygène ou par un atome d'azote éventuellement substitué soit un atome d'azote alkylé ou encore des morpholino-méthyl)benzoates,

e.g. 3- ou 4-(morpholinométhyl)-benzoates, et (4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates, e.g. 3- ou 4-(4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, à titre d'exemples non limitatifs, les composés suivants.

- parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine,

- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxy-carbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxy-méthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthyl-aminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

Par carboxy estérifié on entend par exemple les radicaux tels que les radicaux alkyloxycarbonyle par exemple méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, butyl ou tert-butyloxycarbonyle, cyclobutyloxycarbonyle, cyclopentyloxycarbonyle ou cyclohexyloxycarbonyle.

On peut également citer des radicaux formés avec les restes esters facilement clivables tels que les radicaux méthoxyméthyle, éthoxyméthyle ; les radicaux acyloxyalkyle tels que pivaloyloxyméthyle, pivaloyloxyéthyle, acétoxyméthyle ou acétoxyéthyle ; les radicaux alkyloxycarbonyloxy alkyle

tels que les radicaux méthoxycarbonyloxy méthyle ou éthyle, les radicaux isopropyloxycarbonyloxy méthyle ou éthyle.

Une liste de tels radicaux esters peut-être trouvée par exemple dans le brevet européen EP 0 034 536.

Par carboxy amidifié, on entend les radicaux du type –CONH2 dont les atomes d'hydrogène sont éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyle pour former des radicaux alkylamino ou dialkylamino eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-dessous, ces radicaux pouvant également former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique tel que définie ci-dessus.

Par carboxy salifié on entend les sels formés par exemple avec un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut également citer les sels formés avec les bases organiques telles que la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine. On préfère le sel de sodium.

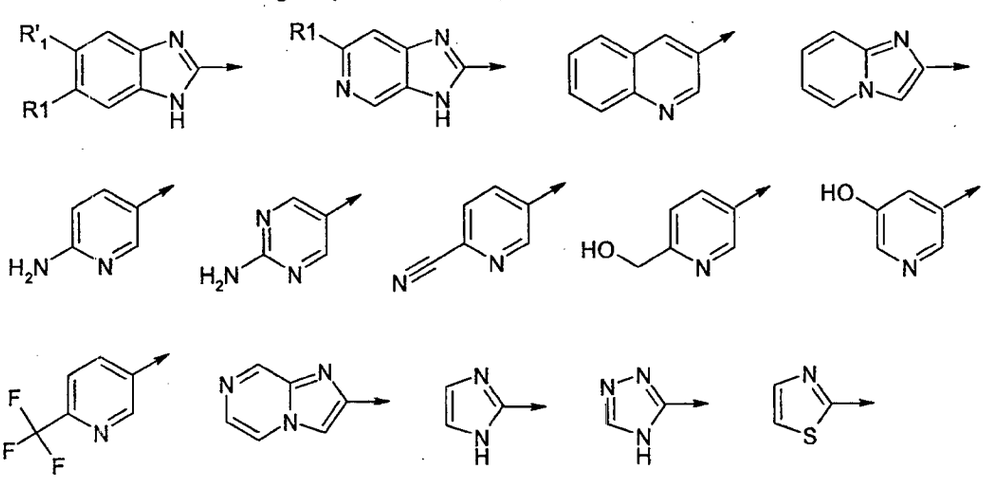
Lorsque les produits de formule (I) comportent un radical amino salifiable par un acide il est bien entendu que ces sels d'acides font également partie de l'invention. On peut citer les sels fournis avec l'acide chlorhydrique ou l'acide méthanesulfonique par exemple.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut rappeler que la stéréoisomérie peut être définie dans son sens large comme l'isomérie de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérie géométrique ou isomérie cis-trans. Le terme stéréoisomère est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels :

Het est choisi dans le groupe constitué par :



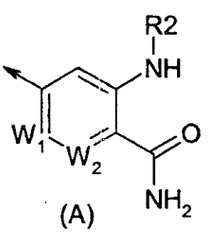
R1 et/ou R'1 est dans le groupe constitué par H, halogène, CF3, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio (méthylthio), carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle , carboxamide, CO-NH(alkyl) et CON(alkyl)2, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO2-alkyl, S(O)2-NH(alkyl), S(O)2-N(alkyl)2, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi halogène, hydroxy, alkoxy , amino, alkylamino et dialkylamino ;

le substituant R desdits produits de formule (I) étant choisi parmi les valeurs définies ci-dessus ou ci-après,

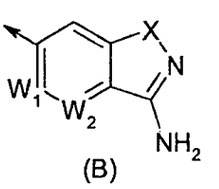
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule générale (I).

La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels :

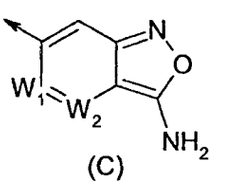
R est choisi dans le groupe constitué par :



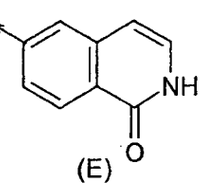
(A)



(B)



(C)



(E)

W1 et W2 représentent CH ou bien l'un représente CH et l'autre N,

X représente l'atome d'oxygène, ou un radical NR2,

R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C6, cycloalkyle en C3-C8 ou hétérocycloalkyl en C4-C8, ces radicaux alkyle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi les radicaux :

- hydroxy ; mercapto ; amino ; azétidino ; oxétano ; tétrahydrofurano ; pipéridino ; tétrahydropyrano ; pipérazino ; alkylpipérazino ; pyrrolidino; morpholino ; homopipéridino ; homopipérazino ; quinuclidino ; carboxamide ; carboxy ;
- carboxy estérifié par un radical alkyle ; CO-NH(alkyl) ; -O-CO-alkyl; NH-CO-alkyl ; alkoxy ; hydroxyalcoxy ; méthylthio) ; alkylamino ; dialkylamino ; tous ces derniers radicaux alkyles et alcoxy étant éventuellement eux-mêmes substitués par un radical hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino,

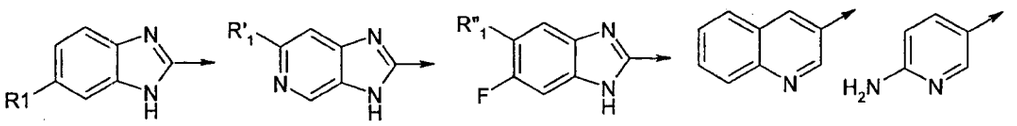
azétidino, oxétano, pyrrolidino, tétrahydrofurano, pipéridino, tétrahydropyrano, pipérazino, morpholino, homopipéridino, homopipérazino ou quinuclidino ;

le substituant Het desdits produits de formule (I) étant choisi parmi les valeurs définies ci-dessus ou ci-après,

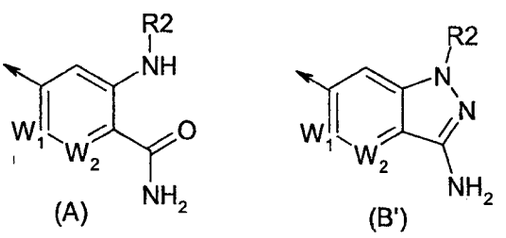
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule générale (I).

La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans lesquels :

Het est choisi dans le groupe constitué par :



R est choisi dans le groupe constitué par :



(A) (B')

R1 est dans le groupe constitué par H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2 ;

R'1 est dans le groupe constitué par H, CONH2, CONHMe et OMe ;

R''1 est dans le groupe constitué par F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe et O-(CH2)3-N(Me)2 ;

W1 et W2 représentent CH ou bien l'un représente CH et l'autre N ;

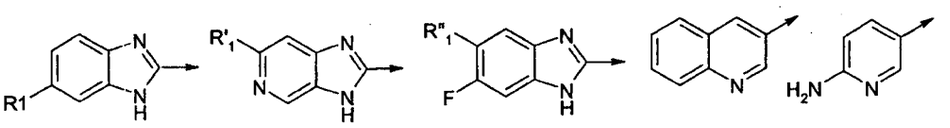
R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C6, cycloalkyle en C3-C8 ou hétérocycloalkyle en C4-C8, tous ces radicaux alkyle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi les radicaux :

- hydroxy ; mercapto ; amino ; azétidino ; oxétano ; tétrahydrofurano ; pipéridino ; tétrahydropyrano ; pipérazino ; alkylpiperazino ; pyrrolidino ; morpholino ; homopipéridino ; homopipérazino ; quinuclidino ; carboxamide ; carboxy ;
- carboxy estérifié par un radical alkyle, CO-NH(alkyl) , -O-CO-alkyl, NH-CO-alkyl, alkoxy, hydroxyalcoxy, méthylthio, alkylamino, dialkylamino, tous ces derniers radicaux alkyles et alcoxy étant eux-mêmes éventuellement substitués par un radical hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, azétidino, oxétano, pyrrolidino, tétrahydrofurano, pipéridino, tétrahydropyrano, pipérazino, morpholino, homopipéridino, homopipérazino ou quinuclidino ;

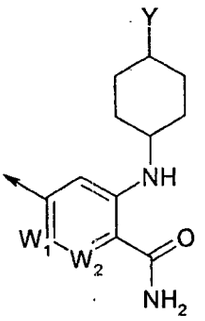
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule générale (I).

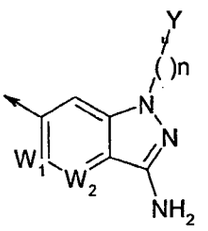
La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans lesquels :

Het est choisi dans le groupe constitué par :



R est choisi dans le groupe constitué par :





R1 est dans le groupe constitué par H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2,

R'1 est dans le groupe constitué par H, CONH2, CONHMe et OMe,

R"1 est dans le groupe constitué par F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe et O-(CH2)3-N(Me)2

W1 et W2 représentent CH ou bien l'un représente CH et l'autre N,

Y représente OH, O-PO3H2, O-PO3Na2, O-SO3H2, O-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NH2 ou O-CO-glycine, O-CO-CH2-N(Me)2, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-alanine, O-CO-sérine, O-CO-lysine, O-CO-arginine, O-CO-glycine-lysine, O-CO-alanine-lysine,

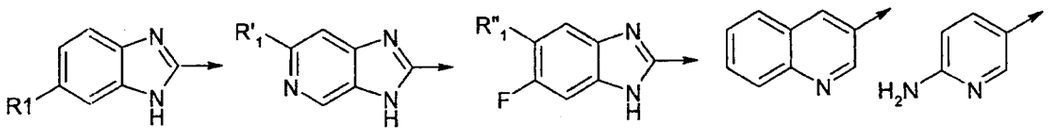
n représente 2 ou 3.

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques.

Dans les radicaux -O-CO-glycine, -O-CO-CH2-N(Me)2, -O-CO-CH2-NHMe, -O-CO-alanine, -O-CO-sérine, -O-CO-lysine, -O-CO-arginine, -O-CO-glycine-lysine et -O-CO-alanine-lysine tels que définis ci-dessus ou ci-après, les termes glycine, -alanine, -sérine, -lysine et –arginine représentent les restes d'acides aminés tels que connus et décrits dans les manuels classiques de l'homme de métier.

L'invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels :

Het est choisi dans le groupe constitué par :



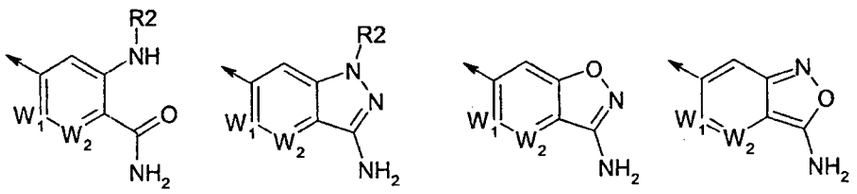
avec :

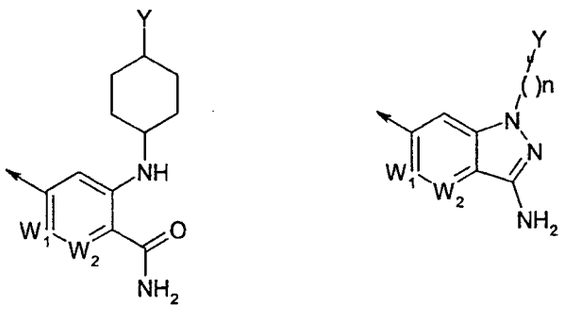
R1 représente H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2;

R'1 représente H, CONH2, CONHMe et Ome;

R"1 représente F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe et O-(CH2)3-N(Me)2 ;

et R est choisi dans le groupe constitué par :





avec :

W1 et W2 représentent CH ou bien l'un représente CH et l'autre N,

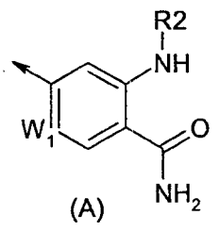
R2 représente hydrogène, éthyle substitué en 2, n-propyle substitué en 3, cyclohexyle trans substitué en 4 par OH, SH, NH2, OMe, NHMe, N(Me)2, N(Et)2, azétidino, oxétano, prolino, tétrahydrofurano, pipéridino, tétrahydropyrano, pipérazino, morpholino, homopipéridino, homopipérazino, quinuclidino, CONH2 ou COOH,

Y représente OH, O-PO3H2, O-PO3Na2, O-SO3H2, O-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NH2 ou O-CO-glycine, O-CO-CH2-N(Me)2, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-alanine, O-CO-sérine, O-CO-lysine, O-CO-arginine, O-CO-glycine-lysine, O-CO-alanine-lysine, avec n représente 2 ou 3;

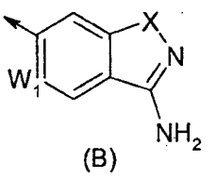
ainsi que leurs prodrogues, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles tautomères, racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

L'invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels :

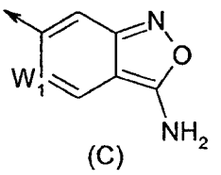
R est choisi dans le groupe constitué par :



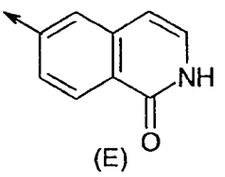
(A)



(B)



(C)



(E)

W1 représente CH ou N,

X représente l'atome d'oxygène, ou un radical NR2,

R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C6, cycloalkyle en C3-C8 ou hétérocycloalkyl en C4-C8, ces radicaux alkyle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi les radicaux :

- hydroxy ; mercapto ; amino ; azétidino ; oxétano ; tétrahydrofurano ; pipéridino ; tétrahydropyrano ; pipérazino ; alkylpipérazino ; pyrrolidino ; morpholino ; homopipéridino ; homopipérazino ; quinuclidino ; carboxamide ; carboxy ;

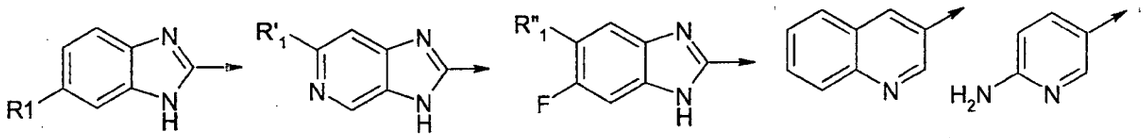
- carboxy estérifié par un radical alkyle ; CO-NH(alkyl) ; -O-CO-alkyl ; NH-CO-alkyl ; alkoxy ; hydroxyalcoxy ; méthylthio ; alkylamino ; dialkylamino ; tous ces derniers radicaux alkyles et alcoxy étant éventuellement eux-mêmes substitués par un radical hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, azétidino, oxétano, pyrrolidino, tétrahydrofurano, pipéridino, tétrahydropyrano, pipérazino, morpholino, homopipéridino, homopipérazino ou quinuclidino ;

le substituant Het desdits produits de formule (I) étant choisi parmi les valeurs définies ci-dessus ou ci-après,

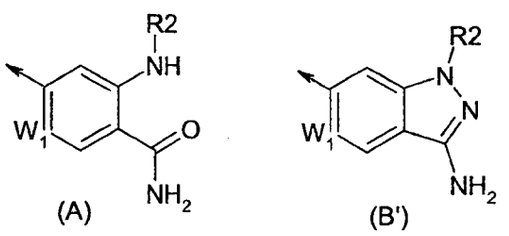
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule (I).

L'invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels :

Het est choisi dans le groupe constitué par :



R est choisi dans le groupe constitué par :



(A) (B')

R1 est dans le groupe constitué par H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2 ;

R'1 est dans le groupe constitué par H, CONH2, CONHMe et OMe ;

R"1 est dans le groupe constitué par F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe et O-(CH2)3-N(Me)2 ;

W1 représente CH ou N ;

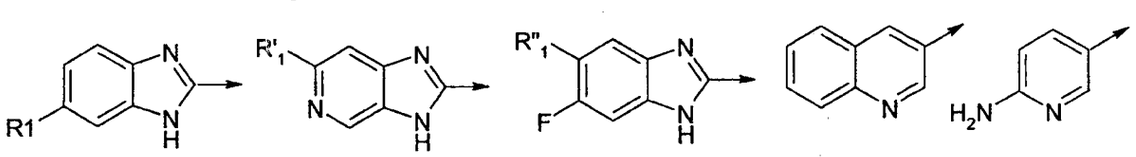
R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C6, cycloalkyle en C3-C8 ou hétérocycloalkyle en C4-C8, tous ces radicaux alkyle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi les radicaux :

- hydroxy ; mercapto ; amino ; azétidino ; oxétano ; tétrahydrofurano ; pipéridino ; tétrahydropyrano ; pipérazino ; alkylpiperazino ; pyrrolidinyle ; morpholino ; homopipéridino ; homopipérazino ; quinuclidino ; carboxamide ; carboxy ;
- carboxy estérifié par un radical alkyle, CO-NH(alkyl) , -O-CO-alkyl, NH-CO-alkyl, alkoxy, hydroxyalcoxy, méthylthio, alkylamino, dialkylamino, tous ces derniers radicaux alkyles et alcoxy étant eux-mêmes éventuellement substitués par un radical hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, azétidino, oxétano, prolino, tétrahydrofurano, pipéridino, tétrahydropyrano, pipérazino, morpholino, homopipéridino, homopipérazino ou quinuclidino ;

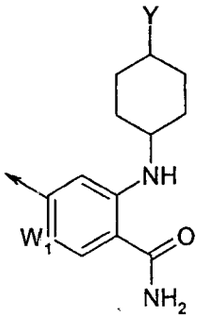
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule (I).

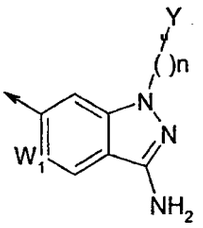
L'invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels :

Het est choisi dans le groupe constitué par :



R est choisi dans le groupe constitué par :





R1 est dans le groupe constitué par H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2,

R'1 est dans le groupe constitué par H, CONH2, CONHMe et OMe,

R"1 est dans le groupe constitué par F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe et O-(CH2)3-N(Me)2

W1 représente CH ou N,

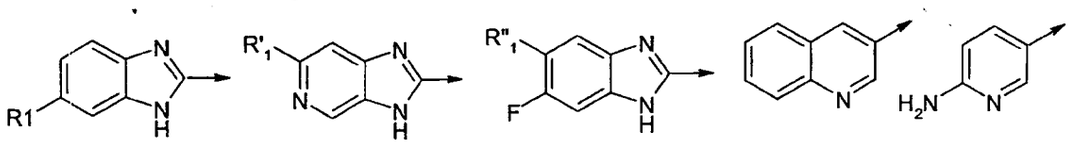
Y représente OH, O-PO3H2, O-PO3Na2, O-SO3H2, O-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NH2 ou O-CO-glycine, O-CO-CH2-N(Me)2, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-alanine, O-CO-sérine, O-CO-lysine, O-CO-arginine, O-CO-glycine-lysine, O-CO-alanine-lysine,

n représente 2 ou 3.

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques.

L'invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels :

Het est choisi dans le groupe constitué par :



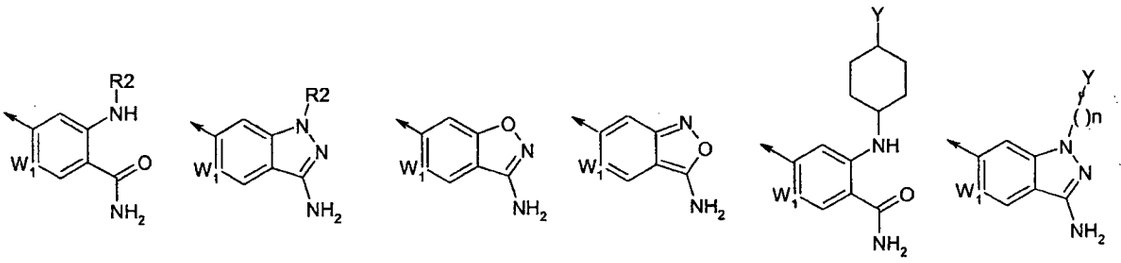
avec :

R1 représente H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2;

R'1 représente H, CONH2, CONHMe et Ome;

R"1 représente F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe et O-(CH2)3-N(Me)2 ;

et R est choisi dans le groupe constitué par :



avec :

R2 représente hydrogène, éthyle substitué en 2, n-propyle substitué en 3, cyclohexyle trans substitué en 4 par OH, SH, NH2, OMe, NHMe, N(Me)2, N(Et)2, azétidino, oxétano, pyrrolidino, tétrahydrofurano, pipéridino, tétrahydropyrano, pipérazino, morpholino, homopipéridino, homopipérazino, quinuclidino, CONH2 ou COOH

Y représente OH, O-PO3H2, O-PO3Na2, O-SO3H2, O-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NH2 ou O-CO-glycine, O-CO-CH2-N(Me)2, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-alanine, O-CO-sérine, O-CO-lysine, O-CO-arginine, O-CO-glycine-lysine, O-CO-alanine-lysine, avec n représente 2 ou 3;

ainsi que leurs prodrogues, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles tautomères, racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

La présente invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dont les noms suivent :

- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4- *trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-benzamide

- le 2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-4-[(4-quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide

- le 2-(2-diéthylamino-éthylamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide

- le 2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-4-[4-(3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide

- l'ester de 4-{2-carbamoyl-5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9yl]-phényl-amino}-cyclohexyle de l'acide acétique

- le 2-cyclohexylamino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide

- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylamino]-benzamide

- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(3-hydroxy-propylamino)-benzamide

- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4-*cis*-hydroxy-cyclohexylamino)-benzamide

- le 2-amino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide

- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-benzamide

- le 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-1H-indazol-3-ylamine

- le 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-1,2-benzisoxazol-3-ylamine,

- le 3-(*trans*-4-hydroxy-cyclohexylamino)-5-[(4-quinolein-3-yl)-9H-carbazol-9-yl)-pyridine-2-carboxamide

- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(tétrahydro-pyran-4-ylamino)-benzamide

- le 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridin-4-yl)amino]benzamide

- l'ester de 4-{[2-carbamoyl-5-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-3-ylamino}-cyclohexyle de l'acide aminoacétique

- le 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amino]benzamide

- le 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-3-(tétrahydropyran-4-yl)-amino)-pyridin-2-carboxamide

- le 2-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-4-(tétrahydropyran-4-yl)-amino)-pyridin-5-carboxamide

- le 2-(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amino-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide

- le 3-[(2-hydroxy-2-méthyl-propylamino)-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-2-carboxamide

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent être préparés selon les méthodes connues de l'homme du métier et particulièrement selon les méthodes décrites ci-après: la présente invention a ainsi également pour objet les méthodes de synthèse des produits de formule (I) selon la présente invention et notamment les méthodes générales de synthèses décrites dans les schémas ci-après.

<u>Méthodes de synthèses générales des composés de formule générale (I) :</u>

Les produits de formule générale (I) peuvent être préparés à partir d'un dérivé du 4-hydroxy-9H-carbazole, de formule générale (II), en introduisant d'abord soit l'hétérocycle Het pour former un composé de formule générale (III), soit un précurseur du radical R pour former un produit de formule générale (IV), selon le schéma général (1) ci-dessous :

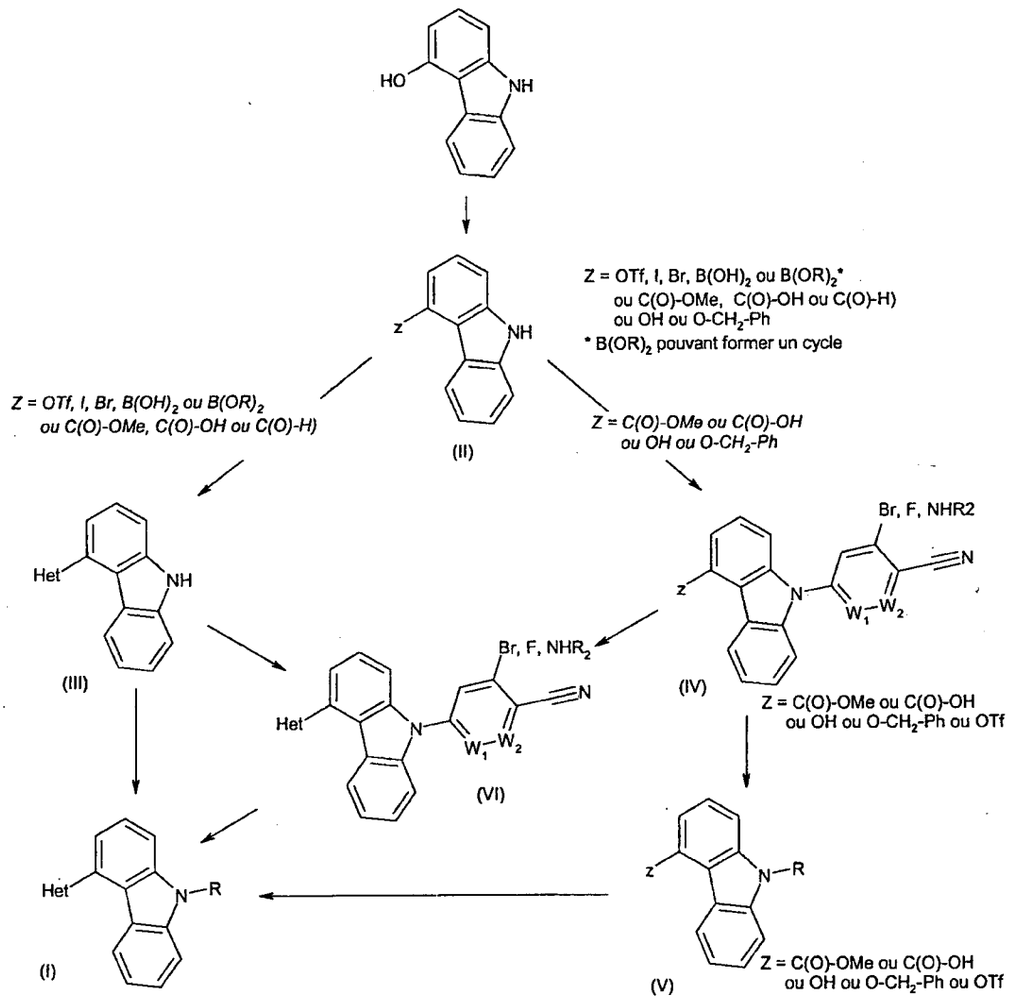


Schéma (1)

La présente invention a ainsi notamment pour objet le schéma (1) ci-dessus de synthèse des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus.

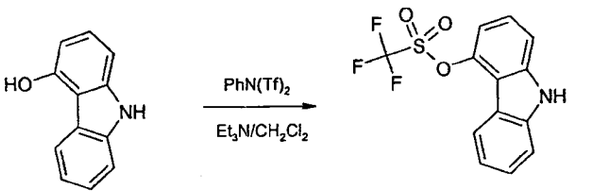
La présente invention a également pour objet à titre de produits industriels nouveaux les intermédiaires de synthèse de formules (III), (IV), (V) et (VI) tels que définis ci-dessus dans lesquels les substituants Het, R, R2, W1 et W2 ont les significations indiquées ci-dessus pour les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus et z a la signication indiquée ci-dessus dans le schéma (1).

Préparation des composés de formule générale (II)

La présente invention a ainsi également pour objet les méthodes de synthèse des produits de formule (II), dans lesquels Z représente le radical triflate, un acide boronique ou un boronate, éventuellement cyclique.

Le produit de formule générale (II) dans lequel Z représente le radical benzyloxy peut être obtenu selon Biorg. Med. Chem. 2005, 13(13), 4279.

Le produit de formule générale (II) dans lequel Z représente le radical trifluorométhanesulfonyloxy (aussi appelé « triflate » dans la suite de l'invention) peut être obtenu par action d'un agent de trifluorométhylsulfonation, tel que le N-phényl–bis(trifluorométhane-sulfonimide), dans un solvant organique comme le dichlorométhane, en présence d'une base organique comme la triéthylamine, selon le schéma (2) ci-dessous.



(II) Z = $OS(O)_2$-CF_3 (OTf)

Schéma (2)

Le produit de formule générale (II) dans lequel Z représente un radical carboxylate de méthyle peut être obtenu en opérant selon Tetrahedron Letters (1985), 26(13), 1647-50. Cependant, il a été trouvé dans le cadre de l'invention, que ce carboxylate de méthyle peut être avantageusement obtenu par une réaction de carbonylation dans le méthanol, catalysée par un complexe de palladium tel que l'acétate de palladium en présence de ligand de type phosphine tel que 1,3-diphénylphosphinopropane, selon le schéma (3) ci-dessous :

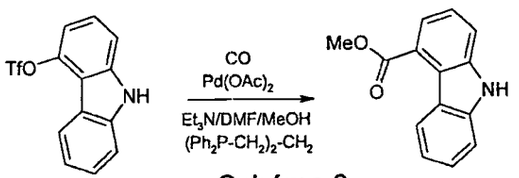


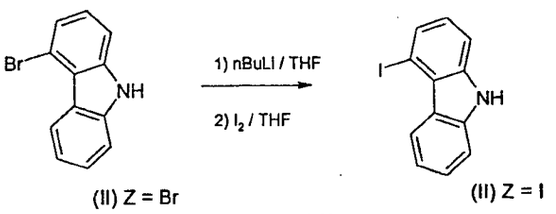
Schéma 3

Le produit de formule générale (II) dans lequel Z représente un radical carboxy peut-être obtenu en opérant selon Journal of the Chemical Society (1937), 1125-9.

Le produit de formule générale (II) dans lequel Z représente un radical formyle peut être obtenu en opérant selon Journal of the Chemical Society (1957), 2210-5.

Le produit de formule générale (II) dans lequel Z représente l'atome de brome peut être obtenu en opérant selon Journal of the Chemical Society (1945), 530-3.

Le produit de formule générale (II) dans lequel Z représente l'atome d'iode peut être obtenu par action de n-butyl-lithium puis d''iode sur le 4-bromo-carbazole à basse température dans un solvant organique tel que le tétrahydrofuranne, selon le schéma (4) :



(II) Z = Br (II) Z = I

Schéma (4)

Les produits de formule générale (II) dans lesquels Z représente un acide boronique ou un ester boronique, éventuellement cyclique, peuvent être avantageusement préparés par action de n-butyl-lithium puis d'un borate, tel que le borate de diméthyle, de di-n.butyle ou le diisopropyle ou le pinacolyle borate, sur le 4-bromo-carbazole à basse température dans un solvant organique tel que le tétrahydrofuranne, ou bien encore à partir du dérivé 4-iodo-carbazole ou du dérivé 4-trifluorométhylsulfonyloxy, en présence d'un catalyseur au palladium(0), selon le schéma (5).

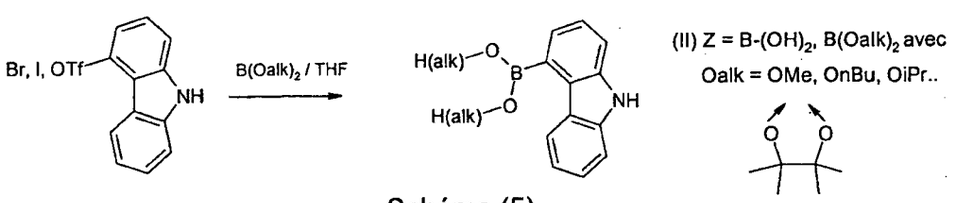
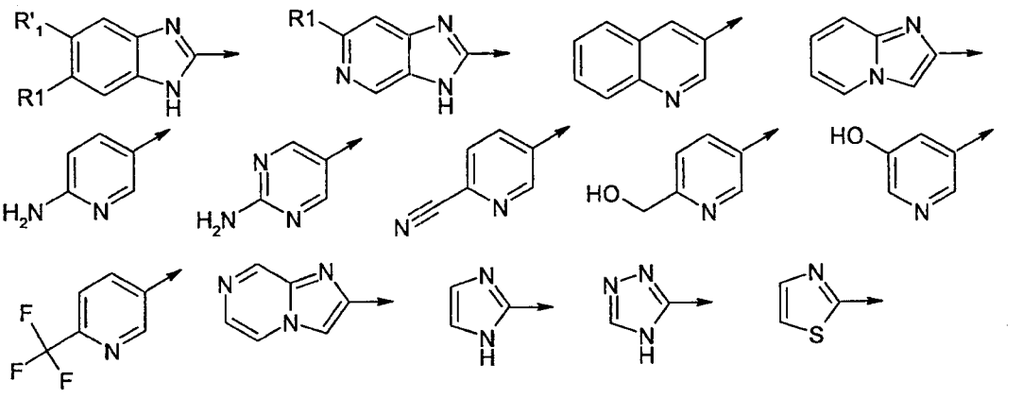


Schéma (5)

Préparation des composés de formule générale (III)

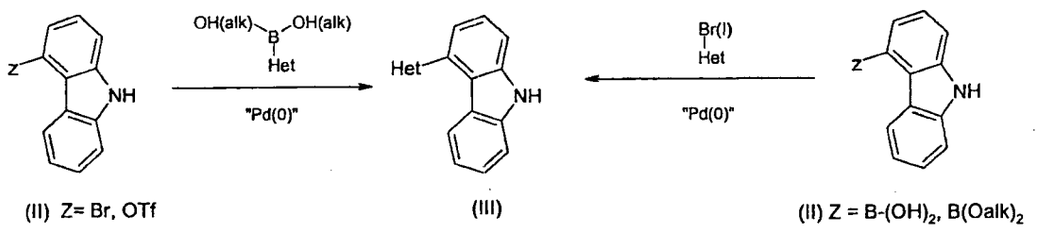
La présente invention a ainsi également pour objet les méthodes de synthèse des produits de formule (III), dans lesquels, R1 et/ou R'1 étant tels que définis précédemment, Het est dans le groupe constitué par :



Plus particulièrement, lorsque Het ne représente pas un hétérocyle de type imidazol-2-yle, triazol-3-yle, benzimidazol-2-yle ou azabenzimidazol-2-yle, et est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R1, tels que définis précédemment, il est particulièrement avantageux selon l'invention de préparer les composés de formule générale (III)

- soit par couplage du 4-bromo-carbazole, du 4-iodo ou du 4-trifluorométhylsulfonyloxy-carbazole avec un dérivé hétérocyclique boronique, acide ou ester,
- soit par couplage de l'acide carbazole-4-boronique, ou d'un de ses esters - tel que l'ester de méthyle, de n-butyle, d'isopropyle ou de pinacole avec un bromo ou un iodo hétérocycle,

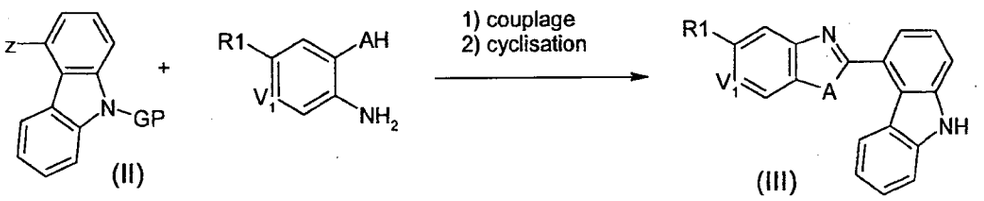
dans les conditions de la réaction de Suzuki, en présence d'un dérivé de Palladium(0) comme catalyseur, en opérant selon le schéma (6) :



(II) Z= Br, OTf (III) (II) Z = B-$(OH)_2$, B$(Oalk)_2$

Schéma (6)

Plus particulièrement, lorsque l'hétérocycle Het est de type benzimidazole ou azabenzimidazole - ou bien encore de type benzoxazole ou azabenzoxazole, benzothiazole ou azabenzothiazole, lié par sa position 2 à la position 4 du carbazole, il est particulièrement avantageux de former ledit hétérocycle par couplage d'un dérivé d'orthophénylènediamine ou de diamino-pyridine - ou bien d'orthoaminophénol, d'orthoaminothiophénol ou d'amino-hydroxy-pyridine ou d'amino-mercapto-pyridine ortho-disubstituée - avec un acide, un chlorure d'acide, un ester de méthyle ou d'éthyle, ou un aldéhyde en position 4 d'un carbazole N-protégé par un groupement protecteur tel qu'un radical *tert*-butyloxycarbonyle (Boc) ou un radical *tert*-butyl-diméthylsilyle (TBDMS) ou un radical 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyl (SEM), suivi d'une cyclisation en milieu acide, qui permet le clivage du groupement protecteur Boc ou TBDMS porté par l'atome d'azote du carbazole, en opérant selon le schéma (7) :



A = NH, O, S

Z= COOH, COCl, COOMe, COOEt, CHO
V1 = N, CR1
GP = TBDMS ou Boc
R1 tel que défini précédemment

Schéma (7)

Il est avantageux, dans le cadre de l'invention de protéger l'azote d'un dérivé de carbazole porteur d'un radical acide, ester ou aldéhyde en position 4, par un groupement *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) - par action du Boc_2O du BocCl ou du BocON dans un solvant organique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne en présence d'une base organique ou minérale – ou par un groupement *tert*-butyl-diméthylsilyl (TBDMS) - par action du chlorure de *tert*-butyl-diméthylsilane (TBDMSCl) dans un solvant organique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne en présence d'une base organique

ou minérale – ou par un groupement 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyl (SEM) - par action du chlorure de 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle (SEMCl) dans un solvant organique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne en présence d'une base organique ou minérale.

Lorsqu'on utilise un dérivé N-protégé d'acide carbazole-4-carboxylique, il est particulièrement avantageux d'activer cet acide à l'aide d'un agent de couplage connu de l'homme de l'art, tel que chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI) en présence de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT), ou de tétrafluoroborate de o-((éthoxy-carbonyl)cyanométhylèneamino)-N,N,N',N'-tetraméthyluronium (TOTU).

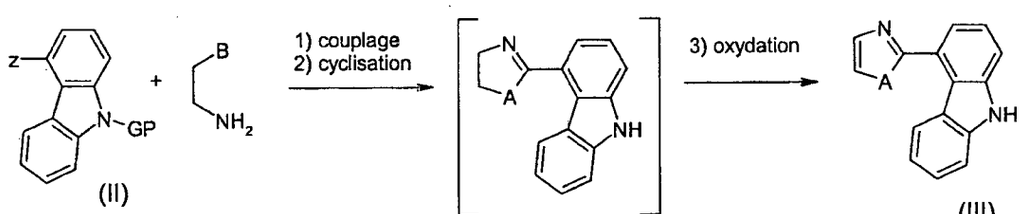
Lorsqu'on utilise un dérivé N-protégé d'ester de méthyle ou d'éthyle de l'acide carbazole-4-carboxylique, il est avantageux dans le cadre de l'invention, d'opérer en présence de triméthylaluminium dans un solvant organique halogéné, tel que le dichlorométhane ou le dichloroéthane.

Lorsqu'on utilise un dérivé N-protégé de carbazole-4-carboxaldéhyde, il est avantageux, dans le cadre de l'invention, d'opérer :

- soit par chauffage micro-onde en présence de silice, selon Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4481-84 ;
- soit en présence de dichloro-dicyano-benzoquinone (DDQ), selon Tetrahedron 1995, 51, 5813-18 ;
- soit en présence d'un mélange de chlorure de thionyle et de pyridine, selon E.P. 511187 ;
- soit en présence de chlorure ferrique, selon Eur. J. Med. Chem. 2006, 31, 635-42.

Diverses conditions de cyclisation du mélange d'amides intermédiaires peuvent être utilisées dans le cadre de l'invention, tels que l'acide acétique ou un mélange d'acide et d'anhydride trifluoroacétique. Il est également particulièrement avantageux, dans le cadre de l'invention, d'effectuer ce type de cyclisation thermique en milieu acide par chauffage dans un réacteur micro-onde.

Plus particulièrement, lorsque ledit hétérocycle est de type imidazole, oxazole, ou thiazole, lié par sa position 2 à la position 4 du carbazole , il est particulièrement avantageux de former ledit hétérocycle à partir d'un acide, d'un chlorure d'acide d'un ester ou d'un aldéhyde en position 4 d'un dérivé N-protégé de carbazole, en opérant selon le schéma (8) :



(II) éventuellement isolé (III)

A = NH, O, S
B = AH ou un groupe réactif précurseur de A
z = COOH, COCl, COOMe, COOEtCHO

Schéma (8)

Il est avantageux, dans le cadre de l'invention de protéger l'azote d'un dérivé de carbazole porteur d'un radical acide, ester ou aldéhyde en position 4, par un groupement *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) - par action du Boc_2O du BocCl ou du BocON dans un solvant organique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne en présence d'une base organique ou minérale – ou par un groupement *tert*-butyl-diméthylsilyl (TBDMS - par action du chlorure de *tert*-butyl-diméthylsilane (TBDMSCl) dans un solvant organique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne en présence d'une base organique ou minérale – ou par un groupement 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyl (SEM) - par action du chlorure de 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle (SEMCl) dans un solvant organique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne en présence d'une base organique ou minérale.

Dans le cadre de l'invention il est particulièrement avantageux d'opérer :

1. dans le cas où ledit hétérocycle est un imidazole ou une imidazoline :
   - à partir d'une 2-azido-éthylamine, selon Tetrahedron, 47(38), 1991, 8177-94,
   - d'une éthylènediamine, selon Biorg. Med. Chem Lett. 12(3), 2002, 471-75,

- de glyoxal et d'ammoniaque, selon J. Med. Chem., 46(25), 2003, 5416-27 ;

2. dans le cas où ledit hétérocycle est un oxazole ou une oxazoline :
   - à partir d'un 2-azido-éthanol, selon J. Org. Chem., 61(7), 1996, 2487-96,
   - d'un 2-aminoéthanol, selon J. Med. Chem. 47(8), 2004, 1969-86 ou Khim. Geterosikl. Soed. 1984(7), 881-4,
   - de diéthylacétal de 2-aminoacétaldéhyde, selon Heterocycles, 39(2), 1994, 767-78 ;
3. dans le cas où ledit hétérocycle est thiazole ou une thiazoline :
   - à partir d'une 2-chloro-éthylamine et de réactif de Lawesson, selon Helv. Chim. Acta, 88(2), 2005, 187-95,
   - d'un 2-aminoéthanethiol, selon J. Org. Chem. 69(3), 2004, 811-4, ou Tetrahedron Lett., 41(18), 2000, 3381-4,

D'une manière plus générale, il est avantageux, dans le cadre de l'invention, de former l'hétérocycle d'un produit de formule générale (III) à partir d'un triflate, d'un dérivé bromé ou iodé, d'un acide ou d'un ester boronique, d'un acide carboxylique, d'un chlorure d'acide d'un ester d'acide carboxylique ou d'un aldéhyde, en position 4 d'un carbazole, par l'une quelconque des méthodes de synthèse connues de l'homme de l'art, telles que celles décrites dans Comprehensive Organic Chemistry, par D. H.R. Barton et al. (Pergamon Press) ou Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic Press) ou Heterocyclic Compounds (Wiley Intersciences).

Préparation des composés de formule générale (IV)

La présente invention a ainsi également pour objet les méthodes de synthèse des produits de formule (IV), dans lesquels Z représente un groupe ester carboxylique, notamment ester de méthyle ou d'éthyle, ou un radical benzyloxy.

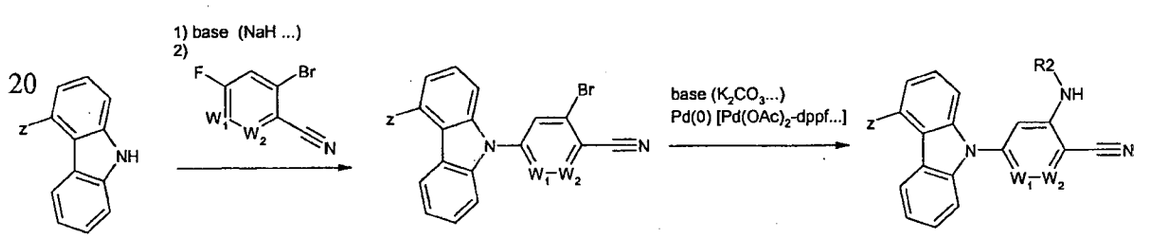
Les produits de formule générale (IV) dans lesquels Z représente un ester carboxylique ou un radical benzyloxy, peuvent être avantageusement

préparés dans le cadre de l'invention en faisant réagir un produit de formule générale (II), dans lesquel Z représente un ester carboxylique ou un radical benzyloxy,

1) soit en opérant selon le schéma (9) :

- par une réaction de substitution nucléophile aromatique du 2-bromo-4-fluoro-benzonitrile, ou de la 4-bromo-5-cyano-2-fluoro-pyridine ou de la 5-bromo-2-cyano-3-fluoro-pyridine, dans un solvant tel que le diméthylformamide (DMF), le diméthylsulfoxyde (DMSO) ou la N-méthyl-pyrrolidone (NMP), après avoir préalablement traité le dérivé de carbazole de formule générale (II) avec une base forte, comme par exemple l'hydrure de sodium,

- suivie d'une amination de type Buchwald-Hartwig avec une amine $R2\text{-}NH_2$, dans laquelle R2 est telle que définie précédemment, en présence d'une base telle que le *tert*-butylate de potassium et d'un dérivé de palladium(0), tel que le « Palladium-dppf », formé à partir d'acétate de palladium et de 1,1'-bis(diphényl-phosphino)ferrocène, dans un solvant tel que le toluène.



(II) Z= COOalk, OBn (IV) Z= COOalk, OBn (IV) Z= COOalk, OBn

Schéma (9)

2) soit en opérant selon le schéma (10)

- par réaction de type Buchwald-Hartwig entre le 4-bromo-2-fluoro-benzonitrile, ou la 2-bromo-5-cyano-4-fluoro-pyridine ou de la 5-bromo-2-cyano-3-fluoro-pyridine, et un carbazole de formule générale (II), en présence d'une base telle que le carbonate de césium et un dérivé de palladium(0), tel que le « Palladium-Xanthphos », formé à partir d'acétate de palladium et de

4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène, dans un solvant tel que le dioxane,

- suivie d'une réaction de substitution nucléophile aromatique avec une amine R2-NH_2, dans laquelle R2 est telle que définie précédemment, en présence d'une base telle que du carbonate de potassium, dans un solvant tel que le DMSO.

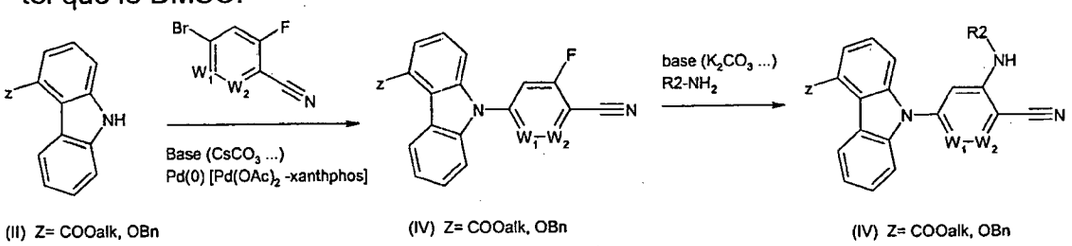


Schéma (10)

Les produits de formule générale (IV) dans lesquels Z représente un acide carboxylique ou un radical hydroxy, peuvent être respectivement préparés par hydrolyse alcaline des esters correspondants ou par hydrogénolyse des dérivés benzyloxy correspondants, selon les méthodes classiques connues de l'homme de l'art.

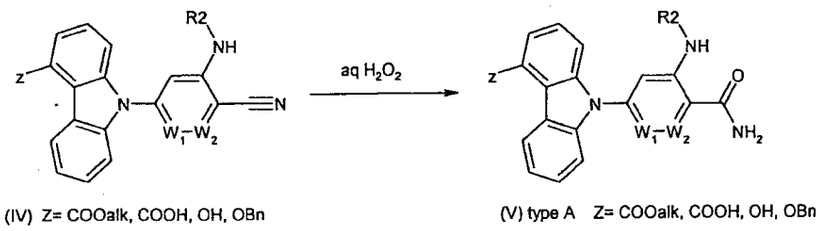
Les produits de formule générale (IV) dans lesquels Z représente un radical trifluorométhanesulfonyloxy, peuvent être obtenus comme décrit précédemment au schéma (2), par action du N-phényl–bis(trifluorométhanesulfonimide), dans un solvant organique comme le dichlorométhane, en présence d'une base organique comme la triéthylamine, sur un produit de formule générale (IV) dans lequel Z représente un radical hydroxy.

Préparation des composés de formule générale (V)

La présente invention a ainsi également pour objet les méthodes de synthèse des produits de formule (V), dans lesquels Z représente un groupe ester carboxylique, notamment ester de méthyle ou d'éthyle, ou un radical benzyloxy.

Les composés de formule générale (V) dans lesquels R est de type A peuvent être préparés par hydrolyse du radical cyano d'un composé de

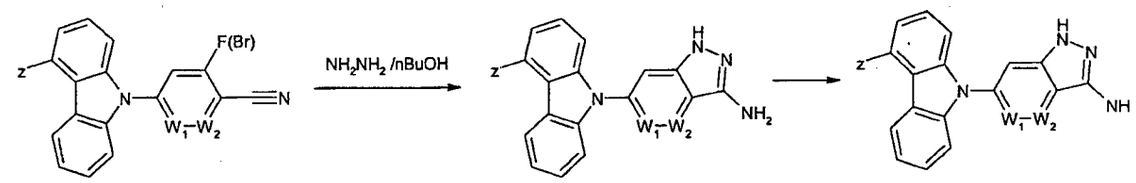
formule générale (IV). Cette hydrolyse peut être réalisée, avantageusement dans le cadre de l'invention, par action d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène, selon le schéma (11) :



(IV) Z= COOalk, COOH, OH, OBn (V) type A Z= COOalk, COOH, OH, OBn

Schéma (11)

Les composés de formule générale (V) dans lesquels R est de type B et X est un radical NH peuvent être préparés, avantageusement dans le cadre de l'invention, par une réaction de substitution nucléophile aromatique, suivie de cyclisation intramoléculaire, par action de l'hydrate d'hydrazine dans un solvant polaire, comme le n-butanol, sur un nitrile de formule générale (IV), orthosubstitué par un atome d'halogène, très préférentiellement un atome de fluor, selon le schéma (12) :



(IV) Z= OH, OBn (V) type B X = NH Z= OH, OBn (V) type B X = NH Z= COOalk, COOH, OTf, $B(OR)_2$

Schéma (12)

Les composés de formule générale (V), dans lesquels R est de type B et X est un radical NR2, avec R2 tel que défini précédemment, peuvent être préparés selon le schéma (13) :

- soit, avantageusement dans le cadre de l'invention, par action d'une hydrazine monosubstituée par un radical R2, dans un solvant polaire, comme le n-butanol, sur un nitrile de formule générale (IV),

orthosubsitué par un atome d'halogène, très préférentiellement un atome de fluor,

- soit par N-alkylation d'un produit de formule générale (V) de type B avec X = NH. Cette alkylation peut être réalisée selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par traitement avec une base telle que l'hydrure de sodium suivie de l'action d'un dérivé halogéné R2-Hal.

En opérant ainsi, on obtient généralement un mélange de régioisomères N1-N3-alkylés, qui pourront être séparés en utilisant les méthodes classiques connues de l'homme de l'art.

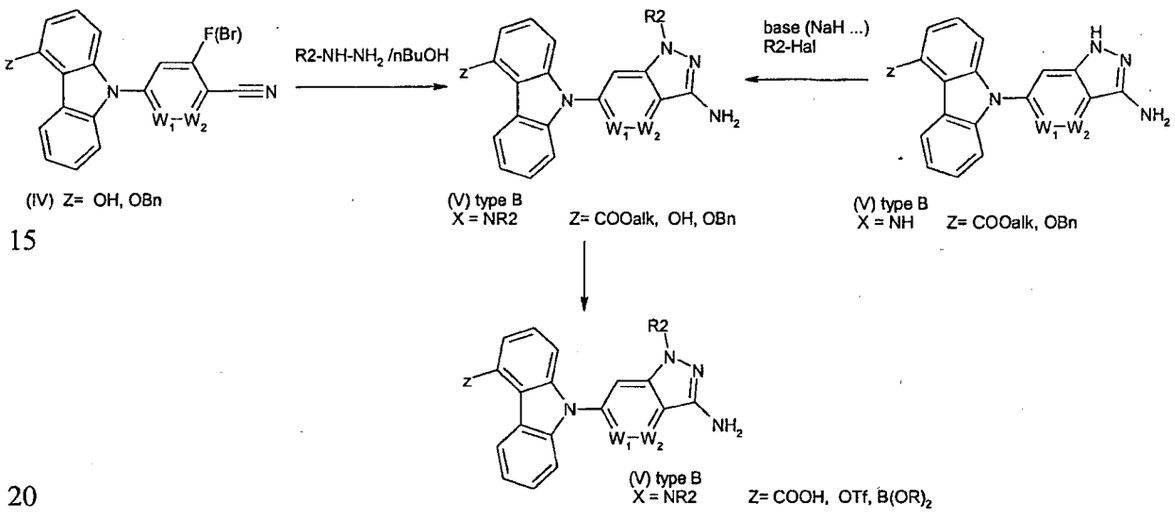


Schéma (13)

Les composés de formule générale (V), dans lesquels R est de type B et X est un atome d'oxygène, peuvent être préparés, avantageusement dans le cadre de l'invention, par action d'une hydroxylamine-N-protégée, telle que la N-*tert*-butyloxycarbonyl-hydroxylamine, en présence d'une base forte, telle que le tert-butylate de potassium, sur un nitrile de formule générale (IV), orthosubsitué par un atome d'halogène, très préférentiellement un atome de fluor,dans un solvant tel que le DMF, en opérant selon le schéma (14) :

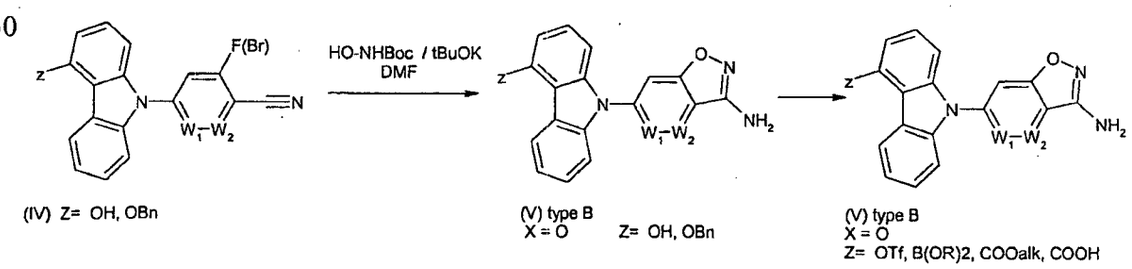


Schéma (14)

Les composés de formule générale (V), dans lesquels R est de type B et X est un atome de soufre, peuvent être préparés, avantageusement dans le cadre de l'invention, par action du sulfure de sodium dans un solvant comme le DMSO, sur un nitrile de formule générale (IV), orthosubstitué par un atome d'halogène, très préférentiellement un atome de fluor, suivie de l'action de l'ammoniaque en présence d'hypochlorite de sodium, en opérant selon le schéma (15), notamment dans les conditions décrites dans Biorg. Med. Chem Lett. (2007), 17(6), 4568 :

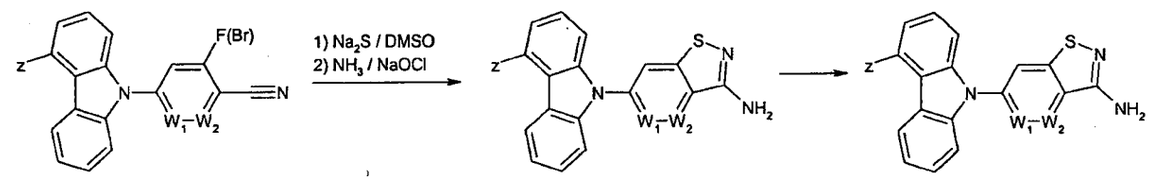


Schéma (15)

Les composés de formule générale (V), dans lesquels R est de type C, peuvent être préparés, avantageusement dans le cadre de l'invention, par action du chlorhydrate d'hydroxylamine, sur un nitrile de formule générale (IV), orthosubstitué par un atome d'halogène, très préférentiellement un atome de fluor, en opérant selon le schéma (16), notamment dans les conditions décrites dans Zeitschrift für Chemie (1984), 24(7), 254 :

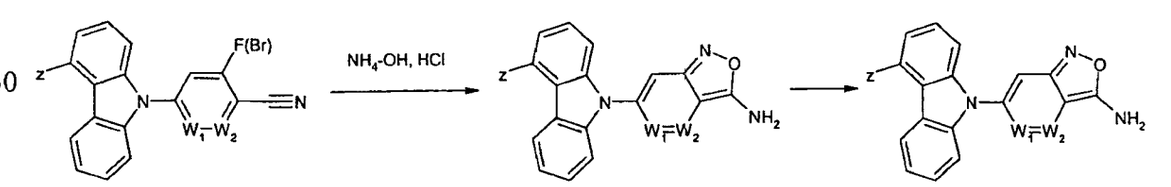


Schéma (16)

Les composés de formule générale (V), dans lesquels R est de type D, avec W3 est un atome d'azote, peuvent être préparés, avantageusement dans le cadre de l'invention, par action de l'ammoniaque, sur un nitrile de formule générale (IV), orthosubstitué par un atome d'halogène, très préférentiellement un atome de fluor, suivie de l'action d'un mélange d'orthoformiate d'éthyle et d'acétate d'ammonium, en opérant selon le schéma (17), notamment dans les conditions décrites dans J. Het. Chem. (2006), 43(4), 913 :

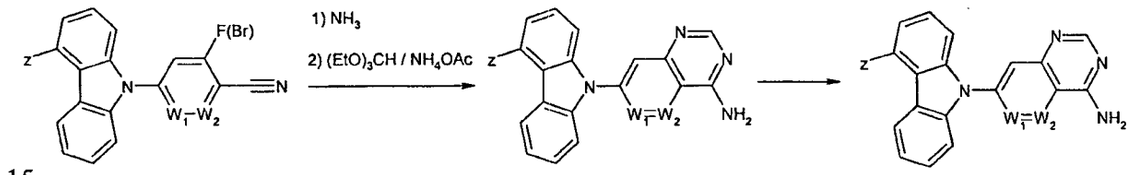


Schéma (17)

Les composés de formule générale (V), dans lesquels R est de type E, peuvent être préparés, avantageusement dans le cadre de l'invention, par action du triméthylsilylacétylène, en présence d'une base, telle que la triéthylamine ou n.butylamine, en présence d'iodure cuivreux et de tétrakis(triphénylphosphine)palladium sur un composé de formule générale (IV) orthosubstitué par un atome de brome, pour conduire à un intermédiaire acétylènique, qui est alors successivement traité par de l'éthylate de sodium dans l'éthanol, puis par une solution de peroxyde d'hydrogène en milieu alcalin et enfin chauffé en présence d'acide paratoluène sulfonique, en opérant selon le schéma général (18), notamment dans les conditions décrites dans Chem. Pharm. Bull. (1986), 34, 2760.

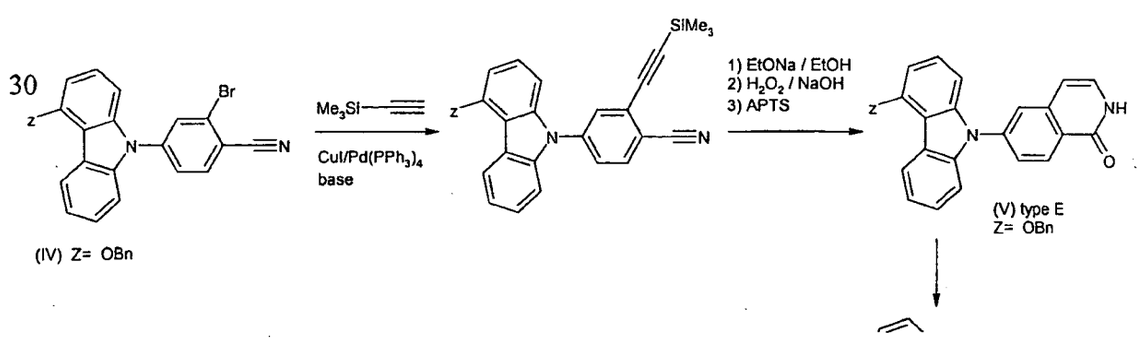


Schéma (18)

Les composés de formule générale (V), dans lesquels R est de type D, avec W_1, W_2 et W_3 = CH peuvent être préparés, avantageusement dans le cadre de l'invention, par action du trichlorure de phosphore puis de l'acétamide, à une température proche de 180° en présence d'une base telle que le carbonate de potassium, sur un produit de formule générale (V) de type E, en opérant selon le schéma (19, notamment dans les conditions décrites dans Bioorg. Med. Chem. (2006), 14(20), 6832.

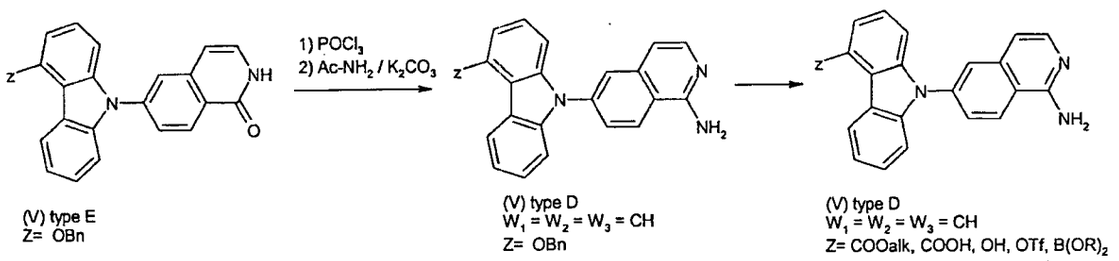


Schéma (19)

Préparation des composés de formule générale (VI)

La présente invention a ainsi également pour objet les méthodes de synthèse des produits de formule (VI).

A) partir de produit de formule générale (IV)

Plus particulièrement, lorsque Het ne représente pas un hétérocyle de type imidazol-2-yle, triazol-3-yle, benzimidazol-2-yle ou azabenzimidazol-2yle, et est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R1, tels que définis précédemment, il est particulièrement avantageux selon l'invention de préparer les composés de formule générale (VI) par couplage :

- soit d'un produit de formule générale (IV) dans lequel Z représente un

radical trifluorométhylsulfonyloxy-carbazole avec un dérivé hétérocyclique boronique, acide ou ester, tel que l'ester de méthyle, de n-butyle, d'isopropyle ou de pinacole, dans les conditions de la réaction de Suzuki, en présence d'un dérivé de Palladium(0) comme catalyseur,

- soit d'un produit de formule générale (IV) dans lequel Z représente en dérivé boronique, acide ou ester, tel que l'ester de méthyle, de n-butyle, d'isopropyle ou de pinacole, avec un dérivé hétérocyclique bromé ou iodé,

en opérant selon le schéma (20) :

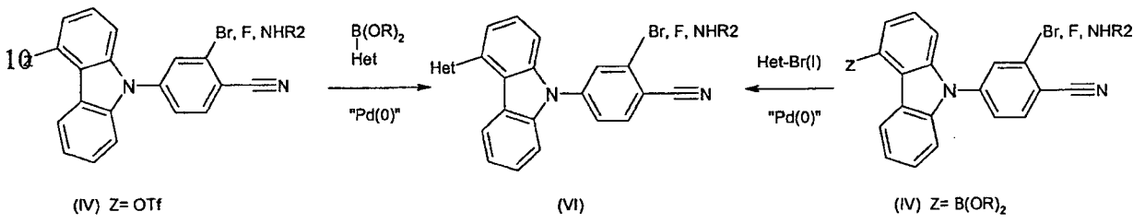


Schéma (20)

Plus particulièrement, lorsque Het est un hétérocycle de type benzimidazole ou azabenzimidazole - ou bien encore de type benzoxazole ou azabenzoxazole, benzothiazole ou azabenzothiazole, lié par sa position 2 à la position 4 du carbazole, il est particulièrement avantageux de former ledit hétérocycle par couplage d'un dérivé d'orthophénylènediamine ou de diamino-pyridine - ou bien d'orthoaminophénol, d'orthoaminothiophénol ou d'amino-hydroxy-pyridine ou d'amino-mercapto-pyridine ortho-disubstituée - avec dérivé de formule générale (IV) dans lequel Z représente un acide ou un ester, notamment un ester de méthyle ou d'éthyle, en opérant selon le schéma (21) :

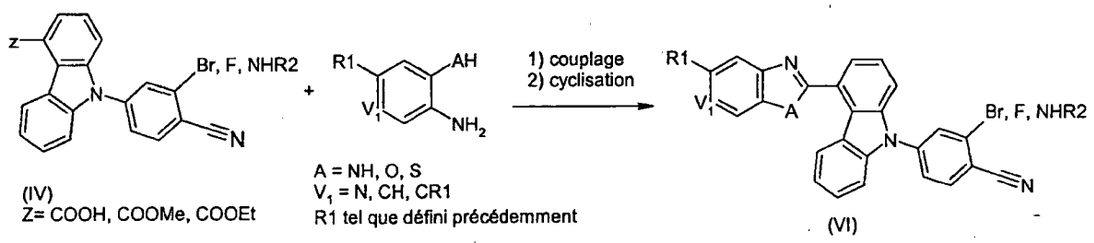


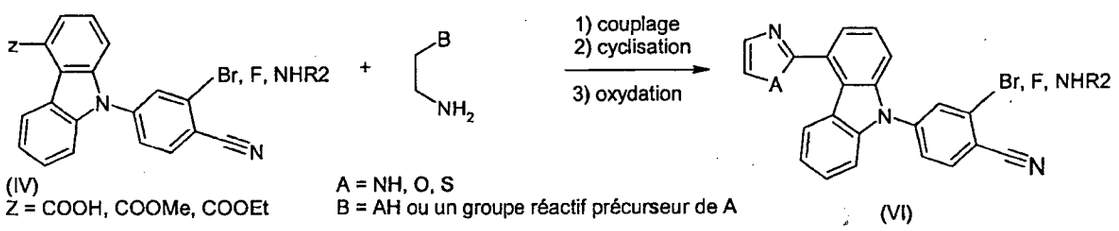
Schéma (21)

Lorsqu'on utilise un produit de formule générale (IV) dans lequel Z est un acide, il est particulièrement avantageux d'activer cet acide à l'aide d'un agent de couplage connu de l'homme de l'art, tel que chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI) en présence de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT), ou de tétrafluoroborate de o-((éthoxy-carbonyl)cyanométhylèneamino)-N,N,N',N'-tetraméthyluronium (TOTU).

Lorsqu'on utilise un produit de formule générale (IV) dans lequel Z est un ester de méthyle ou d'éthyle, il est avantageux dans le cadre de l'invention, d'opérer en présence de triméthylaluminium dans un solvant organique halogéné, tel que le dichlorométhane ou le dichloroéthane.

Diverses conditions de cyclisation du mélange d'amides intermédiaires peuvent être utilisées dans le cadre de l'invention, tels que l'acide acétique ou un mélange d'acide et d'anhydride trifluoroacétique. Il est également particulièrement avantageux, dans le cadre de l'invention, d'effectuer ce type de cyclisation thermique en milieu acide par chauffage dans un réacteur micro-onde.

Plus particulièrement, lorsque ledit hétérocycle est de type imidazole, oxazole, ou thiazole, lié par sa position 2 à la position 4 du carbazole , il est particulièrement avantageux de former ledit hétérocycle à partir d'un acide, ou d'un ester, en opérant selon le schéma (22) :



(IV)
Z = COOH, COOMe, COOEt

A = NH, O, S
B = AH ou un groupe réactif précurseur de A

(VI)

Schéma (22)

Dans le cadre de l'invention il est particulièrement avantageux d'opérer :

1. dans le cas où ledit hétérocycle est un imidazole ou une imidazoline :

- à partir d'une 2-azido-éthylamine, selon Tetrahedron, 47(38), 1991, 8177-94,
- d'une éthylènediamine, selon Biorg. Med. Chem Lett. 12(3), 2002, 471-75,
- de glyoxal et d'ammoniaque, selon J. Med. Chem., 46(25), 2003, 5416-27 ;

2. dans le cas où ledit hétérocycle est un oxazole ou une oxazoline :
- à partir d'un 2-azido-éthanol, selon J. Org. Chem., 61(7), 1996, 2487-96,
- d'un 2-aminoéthanol, selon J. Med. Chem. 47(8), 2004, 1969-86 ou Khim. Geterosikl. Soed. 1984(7), 881-4,
- de diéthylacétal de 2-aminoacétaldéhyde, selon Heterocycles, 39(2), 1994, 767-78 ;

3. dans le cas où ledit hétérocycle est thiazole ou une thiazoline :
- à partir d'une 2-chloro-éthylamine et de réactif de Lawesson, selon Helv. Chim. Acta, 88(2), 2005, 187-95,
- d'un 2-aminoéthanethiol, selon J. Org. Chem. 69(3), 2004, 811-4, ou Tetrahedron Lett., 41(18), 2000, 3381-4,

D'une manière plus générale, il est avantageux, dans le cadre de l'invention, de former l'hétérocycle d'un produit de formule générale (III) à partir d'un triflate, d'un acide carboxylique, ou d'un ester d'acide carboxylique par l'une quelconque des méthodes de synthèse connues de l'homme de l'art, telles que celles décrites dans Comprehensive Organic Chemistry, par D. H. R. Barton et al. (Pergamon Press) ou Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic Press) ou Heterocyclic Compounds (Wiley Intersciences).

<u>B) A partir de produit de formule générale (III)</u>

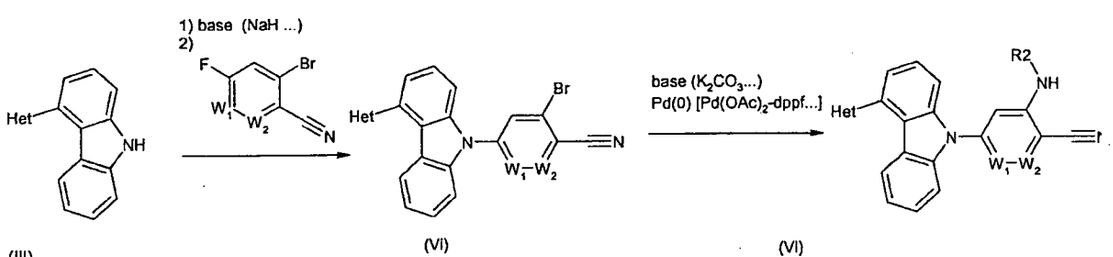
Plus particulièrement, lorsque Het ne représente pas un hétérocyle de type imidazol-2-yle, triazol-3-yle, benzimidazol-2-yle ou azabenzimidazol-2-

yle, et est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R1, tels que définis précédemment, il est particulièrement avantageux selon l'invention de préparer les composés de formule générale (VI), à partir des produits de formule générale (III) :

1) soit en opérant selon le schéma (23) :

- par une réaction de substitution nucléophile aromatique du 2-bromo-4-fluoro-benzonitrile, ou de la 4-bromo-5-cyano-2-fluoro-pyridine, ou de la 5-bromo—2cyano-3-fluoro-pyridine, dans un solvant tel que le diméthylformamide (DMF), le diméthylsulfoxyde (DMSO) ou la N-méthyl-pyrrolidone (NMP), après avoir préalablement traité le dérivé de carbazole de formule générale (III) avec une base forte, comme par exemple l'hydrure de sodium,

- suivie éventuellement d'une amination de type Buchwald-Hartwig avec une amine R2-NH_2, dans laquelle R2 est telle que définie précédemment, en présence d'une base telle que le *tert*-butylate de potassium et d'un dérivé de palladium(0), tel que le « Palladium-dppf », formé à partir d'acétate de palladium et de 1,1'-bis(diphényl-phosphino)ferrocène, dans un solvant tel que le toluène.



(III) (VI) (VI)

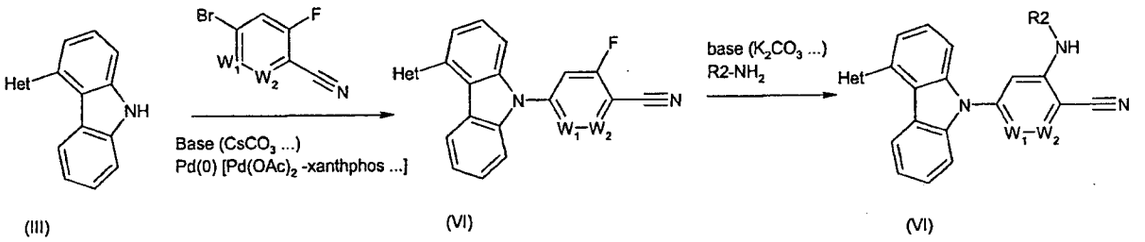
Schéma (23)

2) soit en opérant selon le schéma (24)

- par réaction de type Buchwald-Hartwig entre le 4-bromo-2-fluoro-benzonitrile, ou la 2-bromo-5-cyano-4-fluoro-pyridine ou la 5-bromo-2-cyano-3-fluoro-pyridine, et un carbazole de formule générale (III), en présence d'une base telle que le carbonate de césium et un dérivé de palladium(0), tel que le « Palladium-Xanthphos » formé à partir d'acétate de palladium et de 4,5-

bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène, dans un solvant tel que le dioxane,

- suivie éventuellement d'une réaction de substitution nucléophile aromatique avec une amine R2-NH_2, dans laquelle R2 est telle que définie précédemment, en présence d'une base telle que du carbonate de potassium, dans un solvant tel que le DMSO.



(III) (VI) (VI)

Schéma (24)

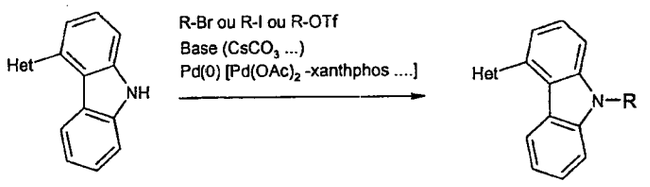
Lorsque Het représente un hétérocyle de type imidazol-2-yle, triazol-3-yle, benzimidazol-2-yle ou azabenzimidazol-2yle, et est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R1, tels que définis précédemment, il est également avantageux selon l'invention de préparer les composés de formule générale (VI), à partir des produits de formule générale (III), en opérant selon les méthodes décrites précédemment aux schémas (23) et (24). Cependant, dans ces cas, il est opportun de protéger, préalablement à la réaction de Buchwald-Hartwig et/ou de substitution nucléophile aromatique, l'azote de type NH de l'hétérocycle Het, par un groupement protecteur tel qu'un radical Boc ou TBDMS ou SEM, selon l'une quelconque des méthodes décrites précédemment ou connues de l'homme de l'art. Ledit groupement protecteur sera soit spontanément clivé lors des réactions de Buchwald-Hartwig et/ou de substitution nucléophile aromatique, soit clivé après ces réactions, en utilisant l'une quelconque des méthodes connues de l'homme de l'art.

Préparation des composés de formule générale (I)

La présente invention a ainsi également pour objet les méthodes de synthèse des produits de formule (I).

A) A partir des produits de formule générale (III)

Il est particulièrement avantageux selon l'invention de préparer les composés de formule générale (I), à partir des produits de formule générale (III), par réaction de type Buchwald-Hartwig entre un dérivé hétérocyclique de carbazole de formule générale (III) et un dérivé aromatique R-Br, R-I ou R-OTf, dans lequel R est tel que décrit précédemment. On opère alors selon le schéma (25), en présence d'une base telle que le carbonate de césium et un dérivé de palladium(0), tel que le « Palladium-Xanthphos », formé à partir d'acétate de palladium et de 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthyl-xanthène, dans un solvant tel que le dioxane :



(III) Schéma (25) (I)

B) A partir des produits de formule générale (V)

Plus particulièrement, lorsque Het ne représente pas un hétérocyle de type imidazol-2-yle, triazol-3-yle, benzimidazol-2-yle ou azabenzimidazol-2-yle, et est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R1, tels que définis précédemment, il est particulièrement avantageux selon l'invention de préparer les composés de formule générale (I) par couplage : - soit d'un produit de formule générale (V) dans lequel Z représente un radical trifluorométhylsulfonyloxy-carbazole avec un dérivé hétérocyclique boronique, acide ou ester, tel que l'ester de méthyle, de n-butyle, d'isopropyle ou de pinacole, dans les conditions de la réaction de Suzuki, en présence d'un dérivé de Palladium(0) comme catalyseur,

- soit d'un produit de formule générale (V) dans lequel Z représente en dérivé boronique, acide ou ester, tel que l'ester de méthyle, de n-butyle, d'isopropyle ou de pinacole, avec un dérivé hétérocyclique bromé ou iodé,

en opérant selon le schéma (26) :

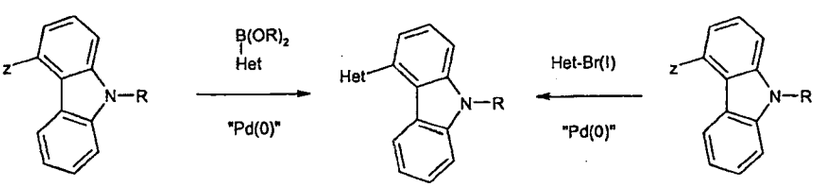
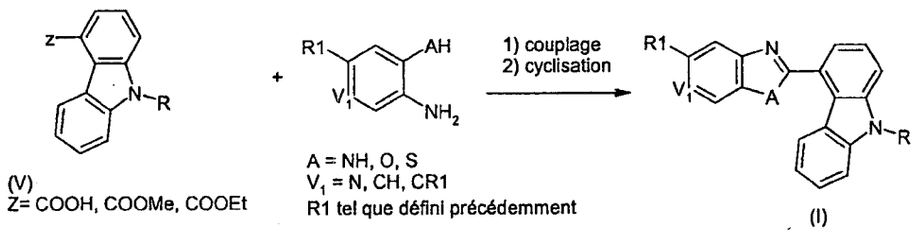


Schéma (26)

Plus particulièrement, lorsque l'hétérocycle Het est de type benzimidazole ou azabenzimidazole - ou bien encore de type benzoxazole ou azabenzoxazole, benzothiazole ou azabenzothiazole, lié par sa position 2 à la position 4 du carbazole, il est particulièrement avantageux de former ledit hétérocycle par couplage d'un dérivé d'orthophénylènediamine ou de diamino-pyridine - ou bien d'orthoaminophénol, d'orthoaminothiophénol ou d'amino-hydroxy-pyridine ou d'amino-mercapto-pyridine ortho-disubstituée - avec un dérivé de formule générale (V) dans lequel Z représente un acide ou un ester, notamment un ester de méthyle ou d'éthyle, en opérant selon le schéma (27) :



(V)
Z= COOH, COOMe, COOEt

A = NH, O, S
V_1 = N, CH, CR1
R1 tel que défini précédemment

(I)

Schéma (27)

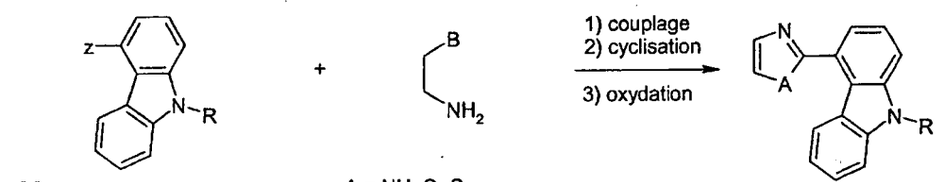
Lorsqu'on utilise un produit de formule générale (V) dans lequel Z est un acide, il est particulièrement avantageux d'activer cet acide à l'aide d'un agent de couplage connu de l'homme de l'art, tel que chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI) en présence de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) ou de tétrafluoroborate de o-((éthoxy-carbonyl)cyanométhylèneamino)-N,N,N',N'-tetraméthyluronium (TOTU).

Lorsqu'on utilise un produit de formule générale (V) dans lequel Z est un ester de méthyle ou d'éthyle, il est avantageux dans le cadre de

l'invention, d'opérer en présence de triméthylaluminium dans un solvant organique halogéné, tel que le dichlorométhane ou le dichloroéthane.

Diverses conditions de cyclisation du mélange d'amides intermédiaires peuvent être utilisées dans le cadre de l'invention, tels que l'acide acétique ou un mélange d'acide et d'anhydride trifluoroacétique. Il est également particulièrement avantageux, dans le cadre de l'invention, d'effectuer ce type de cyclisation thermique en milieu acide par chauffage dans un réacteur micro-onde.

Plus particulièrement, lorsque l'hétérocycle Het est de type imidazole, oxazole, ou thiazole, lié par sa position 2 à la position 4 du carbazole , il est particulièrement avantageux de former ledit hétérocycle à partir d'un acide, ou d'un ester, en opérant selon le schéma (28) :



(V)
Z = COOH, COOMe, COOEt

A = NH, O, S
B = AH ou un groupe réactif précurseur de A

(I)

Schéma (28)

Dans le cadre de l'invention il est particulièrement avantageux d'opérer :

1. dans le cas où ledit hétérocycle est un imidazole ou une imidazoline :

- à partir d'une 2-azido-éthylamine, selon Tetrahedron, 47(38), 1991, 8177-94,
- d'une éthylènediamine, selon Biorg. Med. Chem Lett. 12(3), 2002, 471-75,
- de glyoxal et d'ammoniaque, selon J. Med. Chem., 46(25), 2003, 5416-27 ;

2. dans le cas où ledit hétérocycle est un oxazole ou une oxazoline :

- à partir d'un 2-azido-éthanol, selon J. Org. Chem., 61(7), 1996, 2487-96,

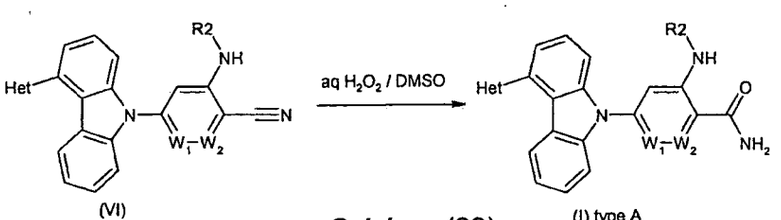
- d'un 2-aminoéthanol, selon J. Med. Chem. 47(8), 2004, 1969-86 ou Khim. Geterosikl. Soed. 1984(7), 881-4,
- de diéthylacétal de 2-aminoacétaldéhyde, selon Heterocycles, 39(2), 1994, 767-78 ;

3. dans le cas où ledit hétérocycle est thiazole ou une thiazoline :
   - à partir d'une 2-chloro-éthylamine et de réactif de Lawesson, selon Helv. Chim. Acta, 88(2), 2005, 187-95,
   - d'un 2-aminoéthanethiol, selon J. Org. Chem. 69(3), 2004, 811-4, ou Tetrahedron Lett., 41(18), 2000, 3381-4,

D'une manière plus générale, il est avantageux, dans le cadre de l'invention, de former l'hétérocycle d'un produit de formule générale (I) à partir d'un triflate, d'un acide carboxylique, ou d'un ester d'acide carboxylique par l'une quelconque des méthodes de synthèse connues de l'homme de l'art, telles que celles décrites dans Comprehensive Organic Chemistry, par D.H.R. Barton et al. (Pergamon Press) ou Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic Press) ou Heterocyclic Compounds (Wiley Intersciences).

C) A partir d'un produit de formule générale (VI)

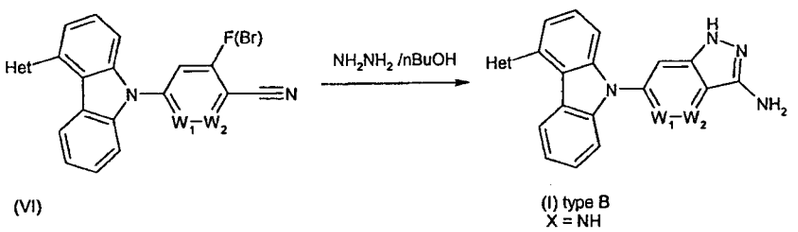
Les composés de formule générale (I) dans lesquels R est de type A peuvent être préparés par hydrolyse du radical cyano d'un composé de formule générale (VI). Cette hydrolyse peut être réalisée, avantageusement dans le cadre de l'invention, par action d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène en milieu alcalin dans un mélange de DMSO et d'éthanol, selon le schéma (29) :



(VI) (I) type A

Schéma (29)

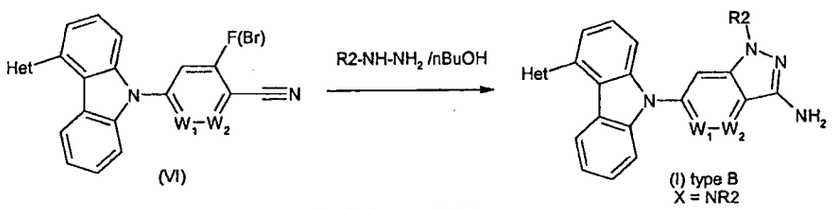
Les composés de formule générale (I) dans lesquels R est de type B et X est un radical NH peuvent être préparés, avantageusement dans le cadre de l'invention, par une réaction de substitution nucléophile aromatique, suivie de cyclisation intramoléculaire, par action de l'hydrate d'hydrazine dans un solvant polaire, comme le n-butanol, sur un nitrile de formule générale (VI), orthosubsitué par un atome d'halogène, très préférentiellement un atome de fluor, selon le schéma (30) :



(VI) (I) type B X = NH

Schéma (30)

Les composés de formule générale (I), dans lesquels R est de type B et X est un radical NR2, avec R2 tel que défini précédemment, peuvent être préparés, avantageusement dans le cadre de l'invention, selon le schéma (31), par action d'une hydrazine monosubstituée par un radical R2, dans un solvant polaire, comme le n-butanol, sur un nitrile de formule générale (VI), orthosubsitué par un atome d'halogène, très préférentiellement un atome de fluor.



(VI) (I) type B X = NR2

Schéma (31)

Les composés de formule générale (I), dans lesquels R est de type B et X est un atome d'oxygène, peuvent être préparés, avantageusement dans le cadre de l'invention, par action d'une hydroxylamine-N-protégée, telle que la N-*tert*-butyloxycarbonyl-hydroxylamine, en présence d'une base forte, telle que le tert-butylate de potassium, sur un nitrile de formule générale (VI),

orthosubsitué par un atome d'halogène, très préférentiellement un atome de fluor,dans un solvant tel que le DMF, en opérant selon le schéma (32) :

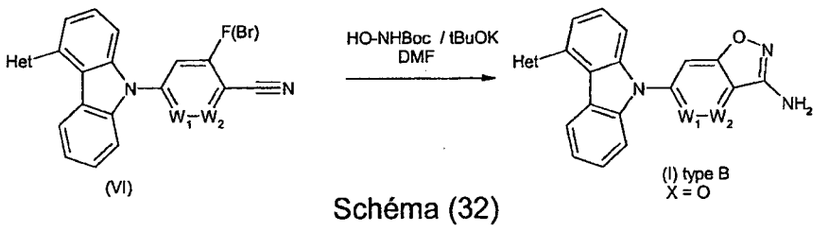


Schéma (32)

Les composés de formule générale (I), dans lesquels R est de type B et X est un atome de soufre, peuvent être préparés, avantageusement dans le cadre de l'invention, par action du sulfure de sodium dans un solvant comme le DMSO, sur un nitrile de formule générale (VI), orthosubstitué par un atome d'halogène, très préférentiellement un atome de fluor, suivie de l'action de l'ammoniaque en présence d'hypochlorite de sodium, en opérant selon le schéma (33), notamment dans les conditions décrites dans Biorg. Med. Chem Lett. (2007), 17(6), 4568 :

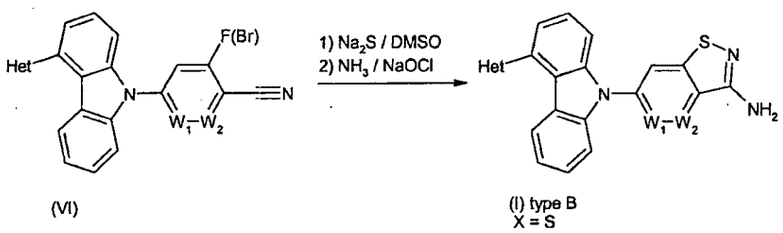


Schéma (33)

Les composés de formule générale (I), dans lesquels R est de type C, peuvent être préparés, avantageusement dans le cadre de l'invention, par action du chlorhydrate d'hydroxylamine, sur un nitrile de formule générale (VI), orthosubstitué par un atome d'halogène, très préférentiellement un atome de fluor, en opérant selon le schéma (34), notamment dans les conditions décrites dans Zeitschrift für Chemie (1984), 24(7), 254 :

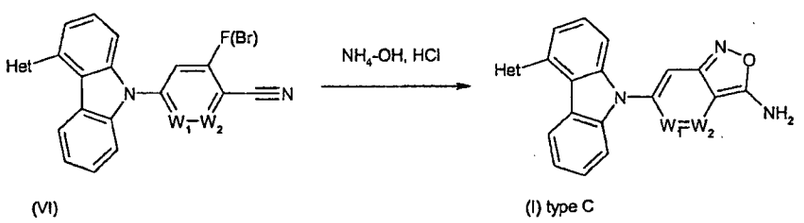


Schéma (34)

Les composés de formule générale (I), dans lesquels R est de type D, avec W3 est un atome d'azote, peuvent être préparés, avantageusement dans le cadre de l'invention, par action de l'ammoniaque, sur un nitrile de formule générale (VI), orthosubstitué par un atome d'halogène, très préférentiellement un atome de fluor, suivie de l'action d'un mélange d'orthoformiate d'éthyle et d'acétate d'ammonium, en opérant selon le schéma (35), notamment dans les conditions décrites dans J. Het. Chem. (2006), 43(4), 913 :

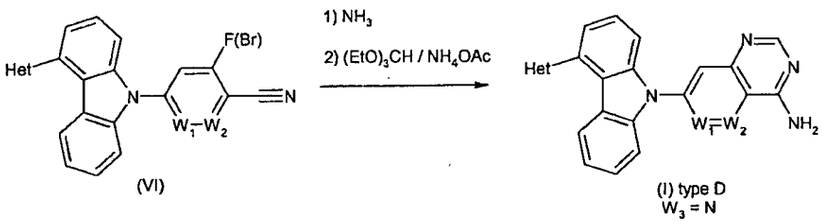


Schéma (35)

Les composés de formule générale (I), dans lesquels R est de type E, peuvent être préparés, avantageusement dans le cadre de l'invention, par action du triméthylsilylacétylène, en présence d'une base, telle que la triéthylamine ou n.butylamine, en présence d'iodure cuivreux et de tétrakis(triphénylphosphine)palladium sur un composé de formule gnérale (VI) orthosubstitué par un atome de brome, pour conduire à un intermédiaire acétylènique, qui est alors successivement traité par de l'éthylate de sodium dans l'éthanol, puis par une solution de peroxyde d'hydrogène en milieu alcalin et enfin chauffé en présence d'acide paratoluène sulfonique, en opérant selon le schéma général (36), notamment dans les conditions décrites dans Chem. Pharm. Bull. (1986), 34, 2760.

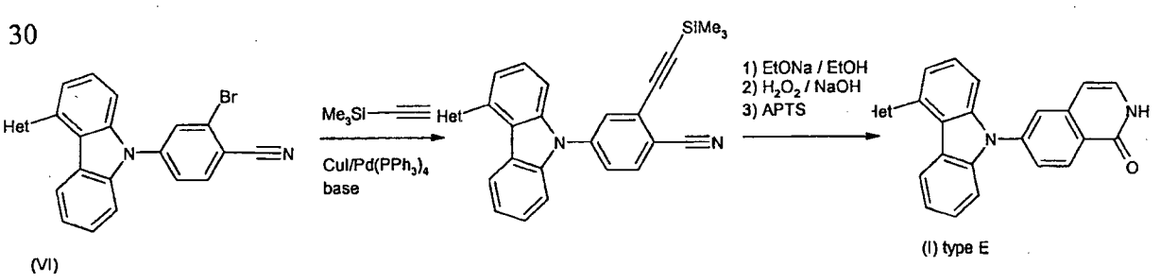


Schéma (36)

D) A partir de produits de formule générale (I)

Les composés de formule générale (I), dans lesquels R est de type B et X est un radical NR2, avec R2 tel que défini précédemment, et dans lesquels Het ne représente pas un hétérocyle de type imidazol-2-yle, triazol-3-yle, benzimidazol-2-yle ou azabenzimidazol-2yle, peuvent être préparés selon le schéma (37) par N-alkylation d'un produit de formule générale (I) de type B avec X = NH. Cette alkylation peut être réalisée selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par traitement avec une base telle que l'hydrure de sodium suivie de l'action d'un dérivé halogéné R2-Hal. En opérant ainsi, on obtient généralement un mélange de régioisomères N1- et N3-alkylés, qui pourront être séparés en utilisant les méthodes classiques connues de l'homme de l'art.

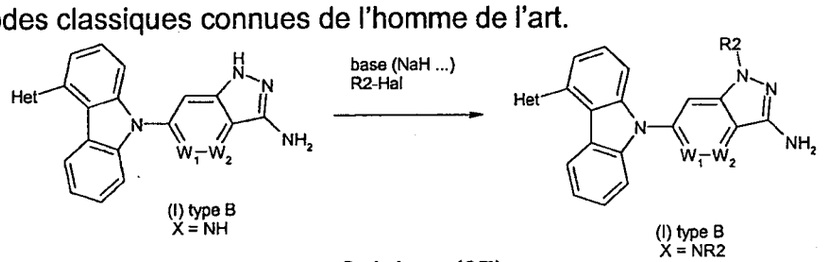


Schéma (37)

Les composés de formule générale (I), dans lesquels R est de type A', dans lesquels Y représente O-PO3H2, O-PO3Na2, O-SO3H2, O-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-alkyle, dont notamment O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-CH2-N(Me)2 et les dérivés esters des acides aminés de série naturelle ou non naturelle et les dérivés esters de di- ou de tripeptides, et plus particulièrement O-CO-glycine, O-CO-alanine, O-CO-sérine, O-CO-lysine, O-CO-arginine, O-CO-glycine-lysine, O-CO-alanine-lysine et n représente 2 ou 3, peuvent être préparés à partir des composés de formule générale (I) dans lesquels R est de type A' avec Y représente OH, en opérant selon le schéma (38).

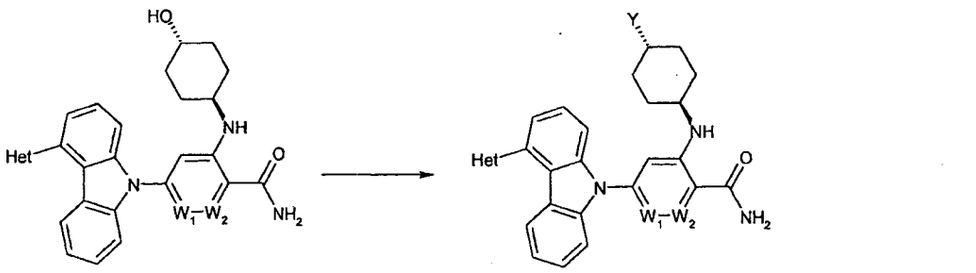


Schéma (38)

Les composés de formule générale (I), dans lesquels R est de type B' dans lesquels Y représente O-PO3H2, O-PO3Na2, O-SO3H2, O-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-alkyle, dont notamment O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-CH2-N(Me)2 et les dérivés esters des acides aminés de série naturelle ou non naturelle et les dérivés esters de di- ou de tripeptides, et plus particulièrement O-CO-glycine, O-CO-alanine, O-CO-sérine, O-CO-lysine, O-CO-arginine, O-CO-glycine-lysine, O-CO-alanine-lysine et n représente 2 ou 3 peuvent être préparés à partir des composés de formule générale (I) dans lesquels R est de type B' avec Y représente OH, en opérant selon le schéma (39).

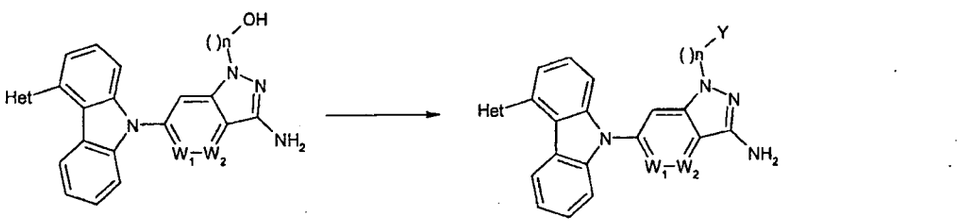


Schéma (39)

Plus particulièrement, lorsque Y représente un radical phosphate, sous forme acide ou salifiée, on opère généralement par action du chlorure de l'acide di-O-benzyl- ou di-O-phényl-phosphorique sur un dérivé de formule générale (I) de type A' ou B' dans lequel Y est OH, dans un solvant tel que la pyridine, suivie d'hydrogénolyse en présence d'un catalyseur au palladium

(palladium sur charbon ou hydroxyde de palladium). Lorque l'hétérocyclique Het est de type benzimidazole ou azabenzimidazole ou imidazole, lié par sa position 2 à la position 4 du carbazole, il peut être avantageux dans le cadre de l'invention de protéger le NH de l'hétérocycle sous forme de N-Boc, N-TBDMS ou N-SEM.

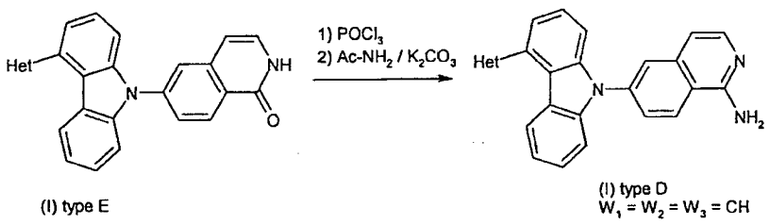
Plus particulièrement, lorsque Y représente un radical sulfate, sous forme acide ou salifiée, on opère généralement par action de l'anhydride sulfurique - ou trioxyde de soufre – ou d'oléum – mélange d'acide sulfurique et d'anhydride sulfurique - sur un dérivé de formule générale (I) de type A' ou B' dans lequel Y est OH, dans un solvant tel que la pyridine. Lorque l'hétérocyclique Het est de type benzimidazole ou azabenzimidazole ou imidazole, lié par sa position 2 à la position 4 du carbazole, il peut être avantageux dans le cadre de l'invention de protéger le NH de l'hétérocycle sous forme de N-Boc, N-TBDMS ou N-SEM.

Plus particulièrement, lorsque Y représente un radical phosphonyloxyméthyloxy, on opère généralement par action d'une base forte, comme l'hydrure de sodium, puis de l'ester de di-*tert*-butyle de l'acide phosphorique ou de l'ester de chlorométhyle de l'acide phosphorique sur un dérivé de formule générale (I) de type A' ou B' dans lequel Y est OH, dans un solvant tel que le DMF, suivie d'une hydrolyse en milieu acide, tel qu'une solution 4N d'acide chlorhydrique. Lorque l'hétérocyclique Het est de type benzimidazole ou azabenzimidazole ou imidazole, lié par sa position 2 à la position 4 du carbazole, il peut être avantageux dans le cadre de l'invention de protéger le NH de l'hétérocycle sous forme de N-Boc, N-TBDMS ou N-SEM.

Plus particulièrement, lorsque Y représente un radical ester carboxylique, on opère généralement par action d'un acide carboxylique, en présence d'un agent d'activation de la fonction acide, tel que le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI) et d'une base, telle que 4-diméthylaminopyridine (DMAP), ou de tétrafluoroborate de o-((éthoxy-carbonyl)cyanométhylèneamino)-N,N,N',N'-tetraméthyluronium (TOTU), dans un solvant comme le dichlorométhane. Lorsque le dit ester est un ester

dérivé d'acide aminé, de di- ou de tri-peptide, il est avantageux, dans le cadre de l'invention, d'utiliser un acide aminé ou un acide dérivé de di- ou de tripeptide, dont le(s) résidu(s) amino et/ou hydroxy sont protégés, par exemple sous forme NH-Boc, NH-Fmoc ou O-Su.

Les composés de formule générale (I), dans lesquels R est de type D, avec W_1, W_2 et W_3 = CH peuvent être préparés, avantageusement dans le cadre de l'invention, par action du trichlorure de phosphore puis de l'acétamide, à une température proche de 180° en présence d'une base telle que le carbonate de potassium, sur un produit de formule générale (I) de type E en opérant selon le schéma (39), notamment dans les conditions décrites dans Bioorg. Med. Chem. (2006), 14(20), 6832. Lorque l'hétérocyclique Het est de type benzimidazole ou azabenzimidazole ou imidazole, lié par sa position 2 à la position 4 du carbazole, il peut être avantageux dans le cadre de l'invention de protéger le NH de l'hétérocycle sous forme de N-Boc, N-TBDMS ou N-SEM.



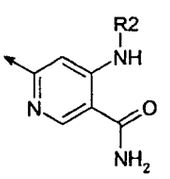
(I) type E

(I) type D
$W_1 = W_2 = W_3 = CH$

Schéma (39)

E) Méthode générale de synthèse des composés de formule (I) dans lesquels W1 représente CH et W2 représente N :

Les composés de formule générale (IA), dans lesquels R représente le groupe ci-dessous :



peuvent être avantageusement préparés à partir du 4,6-dichloronicotinamide en opérant :

-soit selon le schéma (40), à partir de composés de formule générale (II) et de 4-amino(substitués)-6-chloro-nicotinamides, qui peuvent être obtenus en opérant selon le brevet US 2006/027417 :

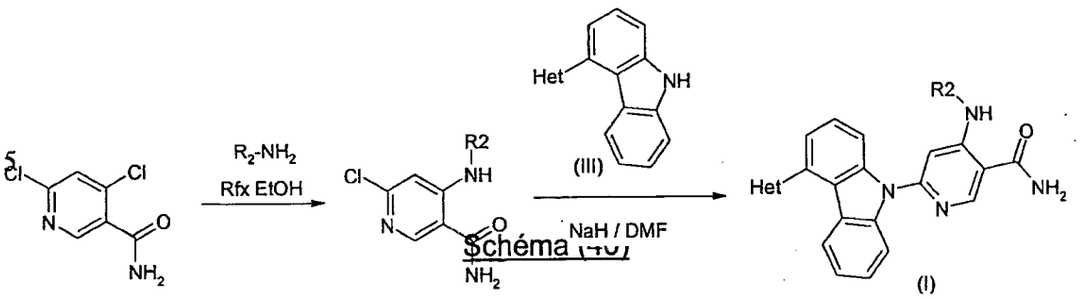


Schéma (40)

-soit selon le schéma 41, à partir de composés de formule générale (VII), qui peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (II) et de et de 4-amino(substitués)-6-chloro-nicotinamides, qui peuvent eux-mêmes être obtenus en opérant selon le brevet US 2006/027417 :

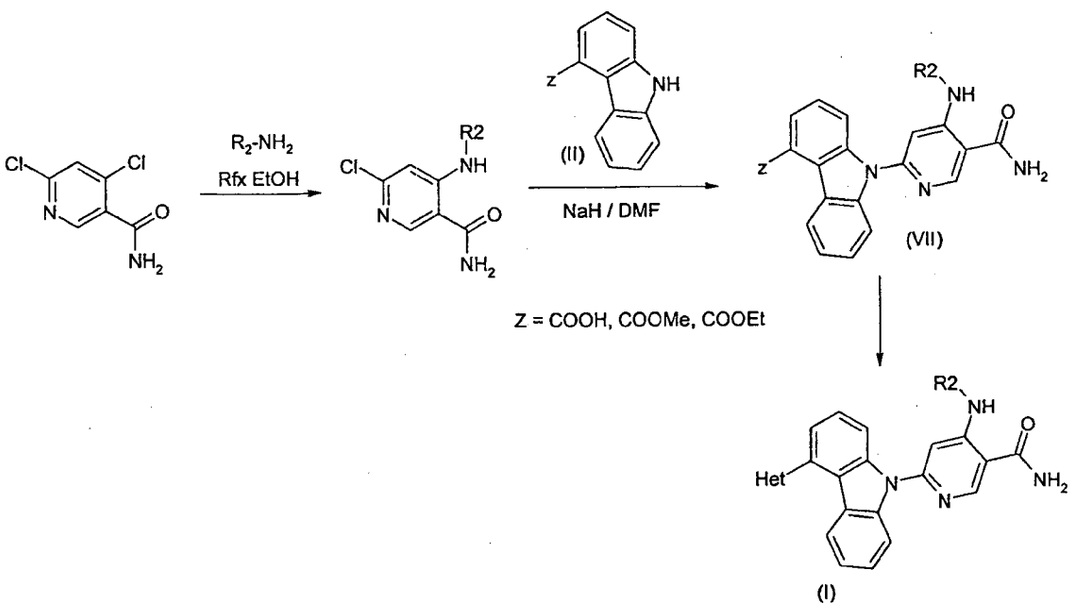
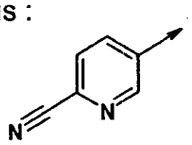


Schéma (41)

F-Méthode de synthèse des composés de formule générale (I) dans lesquels Het représente une 2-cyanopyridine substituée attachée au noyau carbazole par sa position 5 :

Plus particulièrement les composés de formule générale (I) où R représente le groupe ci-dessous :



peuvent être avantageusement préparés à partir des composés de formule générale (III) en opérant selon le schéma (42) :

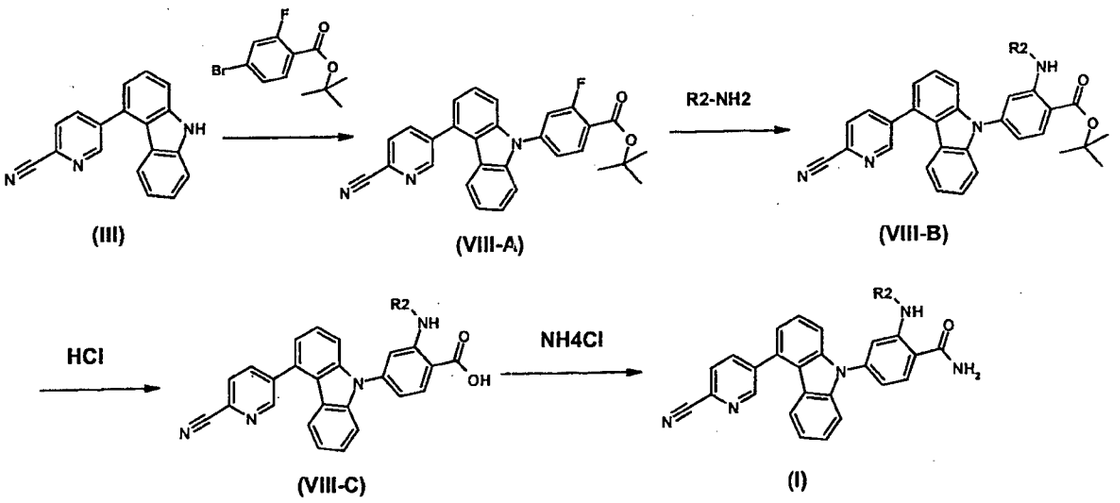


Schéma (42)

qui met en œuvre les réactions successives suivantes :

- une réaction de type Buchwald-Hartwig entre le produit de formule générale (III) dans lequel Het représente le radical 2-cyano-pyridin-5-yl et l'ester *tert*-butylique de l'acide 4-bromo-2-fluoro-benzoique, en présence d'une base telle que le carbonate de césium et un dérivé de palladium(0), tel que le « Palladium-Xanthphos », formé à partir d'acétate de palladium et de 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène, dans un solvant tel que le dioxanne, pour conduire au composé de formule générale (VIII- A),

- puis une réaction de substitution nucléophile aromatique avec une amine R2-NH2, dans laquelle R2 est telle que définie précédemment, en présence d'une base telle que du carbonate de potassium, dans un solvant tel que le DMSO, pour conduire à des composés de formule générale (VIII-B),
- puis l'hydrolyse des esters de formule générale (VIII-A) en acides de formule générale (VIII-C), par réaction avec de l'acide chlorhydrique dans un solvant tel que le dioxanne à une température proche de 100°C, pour conduire à des produits de formule générale (VIII-C).
- et enfin la formation du radical carbamoyle par couplage des acides de formule générale (VIII-C), préalablement activés avec de l'hexafluorophosphate de (1H-benzotriazol-1-yloxy) [tris(diméthylamino)] phosphonium (BOP) et de l'hydroxybenxotriazole (HOBT), avec du chlorure d'ammonium, en présence d'une base telle que la diisopropyléthylamine dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide.

Les réactions décrites ci-dessus peuvent être réalisées selon les conditions décrites dans la préparation des exemples ci-après et également selon les méthodes générales connues de l'homme de l'art, en particulier celles décrites dans : Comprehensive Organic Chemistry, par D.H.R. Barton et al. (Pergamon Press); Advanced Organic Chemistry, par J. Marsh (Wiley Interscience).

Les produits objet de la présente invention sont doués de propriétés pharmacologiques intéressantes: on a constaté qu'ils possédaient notamment des propriétés inhibitrices des activités des protéines chaperones et notamment de leurs activités ATPasiques.

Parmi ces protéines chaperones, on cite notamment la chaperone humaine HSP90.

Les produits répondant à la formule générale (I) tels que définis ci-dessus présentent ainsi une activité inhibitrice de la chaperone Hsp90 importante.

Des tests donnés dans la partie expérimentale ci-après illustrent l'activité inhibitrice de produits de la présente invention vis-à-vis de telles protéines chaperones.

Ces propriétés rendent donc les produits de formule générale (I) de la présente invention utilisables comme médicaments pour le traitement de tumeurs malignes.

Les produits de formule (I) peuvent également être utilisés dans le domaine vétérinaire.

L'invention a donc pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus.

L'invention a particulièrement pour objet l'application à titre de médicaments, des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dont les noms suivent :

- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-benzamide
- le 2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-4-[(4-quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide
- le 2-(2-diéthylamino-éthylamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide
- le 2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-4-[4-(3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide
- l'ester de 4-{2-carbamoyl-5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9yl]-phényl-amino}-cyclohexyle de l'acide acétique
- le 2-cyclohexylamino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide
- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylamino]-benzamide

- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(3-hydroxy-propylamino)-benzamide

- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4-*cis*-hydroxy-cyclohexylamino)-benzamide

- le 2-amino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide

- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-benzamide

- le 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-1H-indazol-3-ylamine

- le 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-1,2-benzisoxazol-3-ylamine,

- le 3-(*trans*-4-hydroxy-cyclohexylamino)-5-[(4-quinolein-3-yl)-9H-carbazol-9-yl)-pyridine-2-carboxamide

- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(tétrahydro-pyran-4-ylamino)-benzamide

- le 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridin-4-yl)amino]benzamide

- l'ester de 4-{[2-carbamoyl-5-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-3-ylamino}-cyclohexyle de l'acide aminoacétique

- le 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amino]benzamide

- le 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-3-(tétrahydropyran-4-yl)-amino)-pyridin-2-carboxamide

- le 2-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-4-(tétrahydropyran-4-yl)-amino)-pyridin-5-carboxamide

- le 2-(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amino-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide

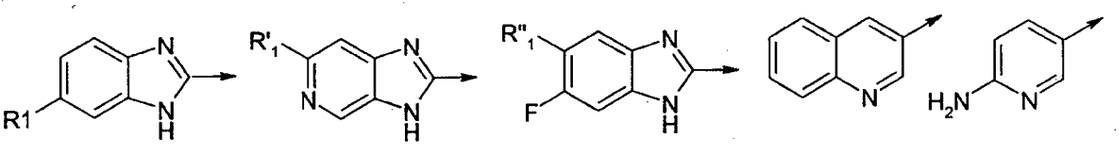
- le 3-[(2-hydroxy-2-méthyl-propylamino)-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-2-carboxamide

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec

les bases minérales et organiques pharmaceutiquement aceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a notamment pour objet à titre de médicaments, des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus :

Het est choisi dans le groupe constitué par :



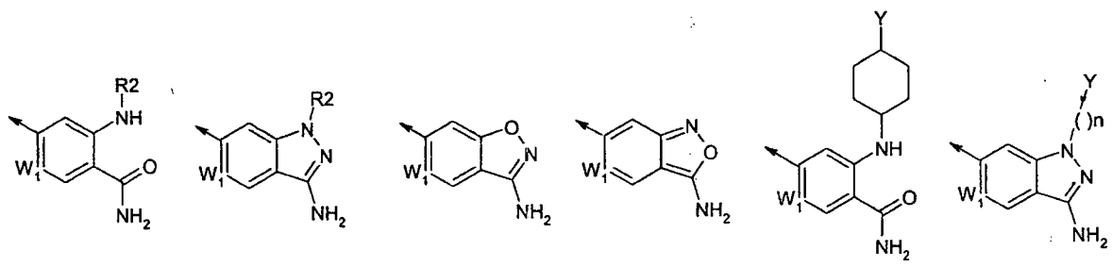
avec :

R1 représente H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2,

R'1 représente H, CONH2, CONHMe et OMe,

R"1 représente F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe et O-(CH2)3-N(Me)2

et R est choisi dans le groupe constitué par :



avec :

R2 représente hydrogène, éthyle substitué en 2, n-propyle substitué en 3, cyclohexyle trans substitué en 4 par OH, SH, NH2, OMe, NHMe, N(Me)2, N(Et)2, azétidino, oxétano, pyrrrolidino, tétrahydrofurano, pipéridino, tétrahydropyrano, pipérazino, morpholino, homopipéridino, homopipérazino, quinuclidino, CONH2 ou COOH

et ou Y représente OH, O-PO3H2, O-PO3Na2, O-SO3H2, O-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NH2 ou

O-CO-glycine, O-CO-CH2-N(Me)2, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-alanine, O-CO-sérine, O-CO-lysine, O-CO-arginine, O-CO-glycine-lysine, O-CO-alanine-lysine, avec n représente 2 ou 3.

ainsi que leurs prodrogues, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles tautomères, racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

Les produits peuvent être administrés par voie parentérale, buccale, perlinguale, rectale ou topique.

L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, un au moins des médicaments de formule générale (I).

Ces compositions peuvent être présentées sous forme de solutions ou de suspensions injectables, de comprimés, de comprimés enrobés, de capsules, de sirops, de suppositoires, de crèmes, de pommades et de lotions. Ces formes pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions, tels que les véhicules aqueux ou non, le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La dose usuelle, variable selon le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 10 mg à 500 mg par jour chez l'homme, par voie orale.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) tels que définis ci –dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à inhiber l'activité de protéines chaperones et notamment d'Hsp90.

La présente invention concerne ainsi particulièrement l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine chaperone est HSP90.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité d'une protéine chaperone de type Hsp90 et notamment une telle maladie chez un mammifère.

La présente invention concerne l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie appartenant au groupe suivant: les maladies neurodégénératives telles que la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson, l'ischémie cérébrale focale, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques et la sclérose latérale amyotrophique, la malaria, les filarioses de Brugia et de Bancroft, la toxoplasmose, les mycoses résistantes aux traitements, l'hépatite B, l'hépatite C, le virus de l'Herpes, la dengue (ou grippe tropicale), l'atrophie musculaire spinale et bulbaire, désordres de la prolifération de cellules mésangiales, thromboses, rétinopathies, psoriasis, dégénération musculaire, maladies en oncologie, cancers.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des maladies en oncologie.

La présente invention concerne particulièrement l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers.

Parmi ces cancers, la présente invention s'intéresse tout particulièrement au traitement des tumeurs solides et au traitement de cancers résistants aux agents cytotoxiques

La présente invention concerne ainsi notamment l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers parmi lesquels les cancers du poumon, du sein et de l'ovaire, les glioblastomes, les leucémies myéloïdes chroniques, les leucémies lymphoblastiques aigûes, les cancers de la prostate, du pancréas et du colon, les mélanomes métastatiques, les tumeurs de la thyroïde et les carcinomes rénaux .

Aussi parmi les principales indications potentielles d'inhibiteurs d'Hsp90, peut-on citer, à titre non limitatif:

- les cancers du poumon « à non petites cellules », les cancers du sein, les cancers de l'ovaire ete les glioblastomes qui surexpriment EGF-R ou HER2 ;

- les leucémies myéloïdes chroniques qui surexpriment Bcr-Abl ;

- les leucémies lymphoblastiques aigûes qui surexpriment Flt-3 ;

- les cancers du sein, de la prostate, du poumon, du pancrés, du colon ou de l'ovaire qui surexpriment Akt ;

- les mélanomes metastatiques et les tumeurs de la thyroïde qui surexpriment la forme mutée de la protéine B-Raf ;

- les cancers de la prostate androgène-dépendants et androgène-indépendants ;

- les cancers du sein estrogène-dépendants et estrogène-indépendants ;

- les carcinomes rénaux qui surexpriment HIF-1a ou la protéine c-met mutée.

La présente invention s'intéresse encore plus particulièrement au traitement du cancer du sein, du colon et des poumons.

La présente invention concerne aussi l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à la chimiothérapie de cancers.

A titre de médicaments selon la présente invention destinés à la chimiothérapie de cancers, les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent être utilisés seuls ou en association avec chimiothérapie ou radiothérapie ou alternativement en association avec d'autres agents thérapeutiques.

La présente invention concerne ainsi notamment les compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus contenant en plus, des principes actifs d'autres médicaments de chimiothérapie contre le cancer.

De tels agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux utilisés communément.

Comme exemples d'inhibiteurs connus de protéines kinases, on peut citer notamment la butyrolactone, le flavopiridol, la 2-(2-hydroxyéthylamino)-6-benzylamino-9-méthylpurine, l'olomucine, le Glivec ainsi que l'Iressa.

Les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent ainsi également être avantageusement utilisés en combinaison avec des agents anti-prolifératifs : à titre d'exemples de tels agents anti-prolifératifs mais sans toutefois se limiter à cette liste, on peut citer les inhibiteurs d'aromatase, les antiestrogènes, les inhibiteurs de topoisomérase I, les inhibiteurs de topoisomérase II, les agents actifs sur les microtubules, les agents d'alkylation, les inhibiteurs d'histone désacétylase, les inhibiteurs de farnésyl transférase, les inhibiteurs de COX-2, les inhibiteurs de MMP, les inhibiteurs de mTOR , les antimétabolites antinéoplastique, les composés du platine, les inhibiteurs de protéasome, comme le Bortezomib, les inhibiteurs d'Histone Déactylase (HDACs), comme le SAHA, et notamment les inhibiteurs

d'HDAC6, les composés faisant décroître l'activité des protéines kinases et également les composés anti-angiogéniques, les agonistes de la gonadoréline, les anti-androgènes, les bengamides, les biphophonates et le trastuzumab.

On peut citer ainsi à titre d'exemples, des agents anti-microtubules, comme les taxoides, les epothilones, les vinka-alkaloides, des agents d'alkylation tels que cyclophosphamide, des agents DNA-intercalant comme le cis-platinum, et l'oxaliplatine, des agents interactifs sur topoisomérase comme la camptothécine et dérivés, les anthracyclines comme l'adriamycine, des antimétabolites comme le 5-fluorouracile et dérivés et analogues.

La présente invention concerne donc des produits de formule (I) comme inhibiteurs de la chaperone Hsp90, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles tautomères, racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) ainsi que leurs prodrugs.

La présente invention concerne particulièrement des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus comme inhibiteurs de HSP90.

Les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent être préparés par l'application ou l'adaptation de méthodes connues et notamment des méthodes décrites dans la littérature comme par exemple celles décrites par R.C.Larock dans: Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.

Dans les réactions décrites ci-après, il peut être nécessaire de protéger des groupes fonctionnels réactifs tels que par exemple des groupements hydroxy, amino, imino, thio ou carboxy, quand ceux-ci sont désirés dans le produit final mais quand leur participation n'est pas souhaitée dans les réactions de synthèse des produits de formule (I).On peut utiliser des groupes protecteurs conventionnels en accord avec les pratiques usuelles standard comme ceux

décrits par exemple par T.W. Greene and P.G.M.Wuts dans "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

La partie expérimentale ci-après donne des exemples non limitatifs de produits de départ: d'autres produits de départ peuvent être trouvés dans le commerce ou préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Exemples illustrant l'invention : Les exemples dont la préparation suit illustrent la présente invention sans toutefois la limiter.

Tous les exemples décrits ont été caractérisés par spectroscopie RMN du proton et par spectroscopie de masse, la majorité de ces exemples ont également été caractérisés en spectroscopie Infra Rouge.

Sauf conditions différentes spécifiquement décrites, les spectres de masse de type LC/MS, reportés dans la description des différents exemples ci-dessous, ont été effectués dans les conditions de chromatographie liquide suivantes :

Méthode A :

Colonne : ACQUITY BEH C_{18} 1.7 µm 2.1 x 50 mm

Solvant : A : H_2O (0.1 % acide formique) B : CH3CN (0.1 % acide formique)

Température de colonne : 50°C

Débit : 1 ml/min

Gradient (2 mn) : 5 à 50% B en 0.8 min ; 1,2 mn : 100% de B ; 1,85 mn 100% de B ; 1,95 mn 5% de B

Méthode B :

Colonne : XBridge C_{18} 2.5 µm 3 x 50 mm

Solvant : A : H_2O (0.1 % acide formique) B : CH3CN (0.1 % acide formique)

Température de colonne : 70°C

Débit : 0.9 ml/min

Gradient : 5% à 100% de B en 5.3 ; 5.5 mn : 100% de B ; 6.3 min : 5% de B

Méthode C :

Colonne : ACQUITY BEH C_{18} 1.7 µm 2.1 x 50 mm

Solvant : A : H_2O (0.1 % acide formique) B : CH3CN (0.1 % acide formique)

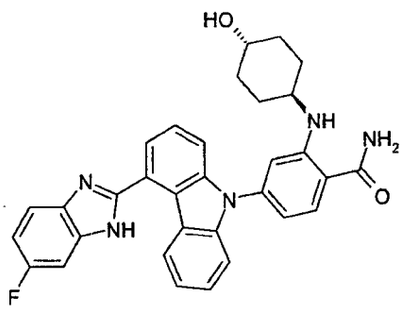
Température de colonne : 70°C

Débit : 0.7 ml/min

Gradient : 5% de B en 0.1 min ; 5% à 95 % de B en 8.3 min ; 95% de B en 8.5 min ;

95% à 5% B en 9.5 min ; 95% de B à 12 min

Exemple 1 : Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4- *trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-benzamide.



Etape 1 : Dans un ballon de 250 mL on agite pendant 24 heures sous argon à température ambiante un mélange de 4,78 g de 4-hydroxycarbazole, 9.32 g de N-phényl–bis(trifluorométhanesulfonimide), 3.64 mL de triéthylamine dans 200 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous vide et le résidu noirâtre est chromatographié sur gel de silice (40-63 µm) en éluant avec du dichlorométhane. On obtient 7,07 g de 4-trifluorométhanesulfonyloxycarbazole sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) : 90°C

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,48 à 7,57 (m, 2H); 7,63 (m, 2H); 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 11,89 (s large, 1H).

- Spectre de masse (EI) : m/z = 315 (M+)

Etape 2 : Dans un autoclave on maintient à 50°C pendant 8 heures sous 2 bars de monoxyde de carbone un mélange de 2,0 g de 4-trifluorométhanesulfonyloxycarbazole obtenu selon l'étape précédente, 142 mg d'acétate de palladium, 262 mg de 1,3-diphénylphosphinopropane et 0,88 mL de triéthylamine dans 35 mL de méthanol et 85 mL de diméthylformamide. Après purge à l'argon, on évapore à sec sous vide le milieu réactionnel et le résidu orangé est chromatographié sur gel de silice (40-63 µm) en éluant avec du dichlorométhane. On obtient 1,29 g d'ester de méthyle de l'acide 9H-carbazole-4-carboxylique sous forme d'un solide verdâtre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) : 95°C

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 4,00 (s, 3H); 7,18 (m, 1H); 7,43 à 7,57 (m, 3H); 7,75 (dd, J = 7,8 Hz et 1,1 Hz, 1H); 7,78 (dd, J = 8,8 Hz et 1,1 Hz, 1H); 8,69 (d large, J = 8,3 Hz, 1H); 11,67 (s large, 1H).

- Spectre de masse (EI) : m/z = 225 (M+)

Etape 3 : Dans un ballon de 250 mL sous argon, on additionne à température ambiante en 4 fois en ½ heure 391 mg d'une suspension à 60% dans la vaseline d'hydrure de sodium à une solution de 2,0 g d'ester de méthyle de l'acide 9H-carbazole-4-carboxylique obtenu selon l'étape précédente et de 1,95 g de 2-bromo-4-fluoro benzonitrile dans 50 mL de diméthylformamide. On agite à température ambiante pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous vide et le résidu est chromatographié sur gel de silice (40-63µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de cyclohexane (50 : 50).

On obtient 3,2 g d'ester de méthyle de l'acide 9-(3-bromo-4-cyano-phényl)-9H-carbazole-4-carboxylique sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 4,03 (s, 3H); 7,36 (m,1H); 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,50 à 7,60 (m, 2H); 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,91 (dd, J = 8,3 Hz et 2,0 Hz, 1H); 8,26 (m, 2H); 8,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 6,08 ; m/z = 405 (M+).

Etape 4 : Dans un réacteur à micro-ondes on chauffe à 115°C pendant 30 minutes un mélange de 405 mg d'ester de méthyle de l'acide 9-(3-bromo-4-cyano-phényl)-9H-carbazole-4-carboxylique obtenu selon l'étape précédente, 461 mg de *trans*-4-amino-cyclohexanol, 45 mg d'acétate de palladium, 192 mg de tertiobutylate de sodium et de 111 mg de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène dans 18 mL de toluène. Le milieu réactionnel est filtré sur clarcel avec lavage avec 200 mL d'acétate d'éthyle. Le filtrat est évaporé à sec sous vide et le résidu est chromatographié sur gel de silice (40-63 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97,5 : 2,5). On obtient 222 mg d'ester de méthyle de l'acide 9-[4-cyano-3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-phényl]-9H-carbazole-4-carboxylique sous forme d'une huile brunâtre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,21 (m, 2H); 1,41 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 3,32 à 3,50 (m, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,47 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 5,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,82 (dd, J = 8,3 Hz et 2,0 Hz, 1H); 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,32 (m,1H); 7,42 (d large, J = 8,1 Hz, 1H); 7,48 à 7,58 (m, 2H); 7,64 à 7,68 (dd, J = 8,1 Hz et 1,3 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,84 (dd, J = 7,5 Hz et 1,1 Hz, 1H); 8,74 (d large, J = 8,1 Hz, 1H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 4,77 ; m/z = 438 (M-H-) ; 440 (M+H+).

Etape 5 : Dans un ballon de 250 mL on chauffe au reflux pendant 7 heures un mélange de 220 mg d'ester de méthyle de l'acide 9-[4-cyano-3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-phényl]-9H-carbazole-4-carboxylique obtenu selon l'étape précédente et de 401 µL d'hydroxyde de sodium 2,5N dans 20 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous vide. Le résidu est repris dans 20 mL d'acide chlorhydrique 1M et extrait avec 3 fois 30 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques regroupées sont lavées avec 25 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous vide. Le résidu huileux est chromatographié sur gel de silice (15 – 40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95 : 5). On obtient 157 mg d'acide 9-[4-cyano-3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-phényl]-9H-carbazole-4-carboxylique sous forme d'une mousse beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,14 à 1,29 (m, 2H); 1,41 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 3,34 à 3,51 (m, 2H); 4,47 (d large, J = 4,2 Hz, 1H); 5,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,82 (dd, J = 8,3 Hz et 2,0 Hz, 1H); 7,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,40 (d large, J = 8,0 Hz, 1H); 7,44 à 7,59 (m, 2H); 7,61 (dd, J = 8,0 Hz et 1,1 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,83 (dd, J = 8,0 Hz et 1,1 Hz, 1H); 8,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 13,24 (m étalé, 1H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,96 ; m/z = 424 (M-H-) ; 426 (M+H+).

Etape 6 : Dans un ballon de 50 mL on agite à température ambiante pendant 3,5 heures un mélange de 155 mg d'acide 9-[4-cyano-3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-phényl]-9H-carbazole-4-carboxylique obtenu selon l'étape précédente, de 48 mg de 4-fluoro-o-phénylènediamine, de 131 mg de tétrafluoroborate de o-((éthoxycarbonyl)cyanométhylèneamino)-N,N,N',N'-tetraméthyluronium (TOTU) et de 70 µL de diisopropyléthylamine dans 20 mL de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous vide. Le

résidu est repris par 40 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 3 fois 30 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 1 fois avec 30 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée à sec sous vide.

On obtient 185 mg de (2-amino-4-fluoro-phényl)-amide de l'acide 9-[4-cyano-3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-phényl]-9H-carbazole-4-carboxylique sous forme d'une mousse brunâtre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,14 à 1,27 (m, 2H); 1,42 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 3,34 à 3,50 (m, 2H); 4,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 5,30 (s large, 2H); 5,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,46 (td, J = 8,4 Hz et 2,7 Hz, 1H); 6,61 (dd, J = 11,2 Hz et 2,7 Hz, 1H); 6,83 (dd, J = 8,3 Hz et 2,2 Hz, 1H); 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,38 à 7,64 (m, 6H); 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 9,81 (s, 1H).
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,03 ; m/z = 532 (M-H-) ; 534 (M+H+).

Etape 7 : Dans un ballon de 100 mL on chauffe pendant 1 heure sous reflux 185 mg de (2-amino-4-fluoro-phényl)-amide de l'acide 9-[4-cyano-3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-phényl]-9H-carbazole-4-carboxylique obtenu selon l'étape précédente dans 15 mL d'acide acétique glacial. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous vide et le résidu est chromatographié sur gel de silice (15 – 40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (99 : 1).

On obtient 121 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-benzonitrile sous forme d'une mousse brunâtre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,14 à 1,28 (m, 2H); 1,43 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 3,34 à 3,54 (m, 2H); 4,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 5,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,86 (dd, J = 8,2 Hz et 2,0 Hz, 1H); 7,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,10 à 7,23 (m, 2H); 7,33 à 7,51 (m, 2,5H); 7,54 à

7,69 (m, 4H); 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,84 (dd, J = 8,8 Hz et 5,1 Hz, 0,5H); 8,61 (d, J = 7,8 Hz, 0,5H); 8,66 (d, J = 7,8 Hz, 0,5H); 13,08 (s, 1H) (2 conformères 50 :50).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,98 ; m/z = 514 (M-H-) ; 516 (M+H+).

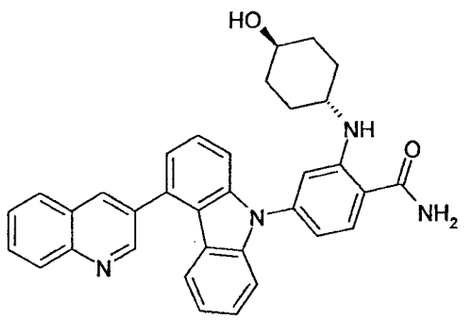
Etape 8 : Dans un ballon de 100 mL on additionne 0,4 mL d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène à 30% à un mélange de 111 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-benzonitrile obtenu selon l'étape précédente dans 2 mL d'éthanol et 0,8 mL de diméthylsulfoxyde et 0,4 mL d'hydroxyde de sodium 1M et agite le mélange pendant ¼ heure à température ambiante. On rajoute 40 mL d'eau distillée et extrait avec 3 fois 30 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques regroupées sont lavées avec 30 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (15–40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5).

On obtient 105 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-benzamide sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,16 à 1,32 (m, 4H); 1,78 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 3,33 (m partiellement masqué, 1H); 3,47 (m, 1H); 4,47 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 6,70 (dd, J = 8,3 Hz et 2,0 Hz, 1H); 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,11 à 7,22 (m, 2H); 7,27 (m étalé, 1H); 7,39 à 7,50 (m, 2H), 7,50 à 7,80 (m, 5H); 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,96 (m étalé, 1H); 8,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 13,08 (s large, 1H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,8 ; m/z = 532 (M-H-) ; 534 (M+H+).

Exemple 2 : Synthèse du 2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-4-[(4-quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide



Etape 1 : Dans un réacteur micro-onde de 5 mL, on charge successivement 78,8 mg d'ester de 9-H-carbazol-4-yle de l'acide trifluorométhanesulfonique, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 1, 2,5 mL de toluène, 56,2 mg d'acide quinoléin-3-boronique, 55,6 mg de carbonate de sodium et 57,8 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0). Après 30 secondes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est chauffé, sous agitation, à 115°C pendant 30 minutes. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est repris avec 5 mL d'acétate d'éthyle et 2 mL d'eau. Après filtration d'un insoluble et décantation, la phase organique est lavée 2 fois par 2 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur de gel de silice (15-40 µm), en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 puis 70/30 en volumes), on obtient 27 mg de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de RMN 1H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d6) : 6.90 (m, 1 H) 7.18 (dd, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1 H) 7.22 (d large, *J*=8.0Hz, 1 H) 7.34 (m, 1 H) 7.53 (m, 2 H) 7.61 (dd, *J*=8.3, 1.0 Hz, 1 H) 7.71 (m, 1 H) 7.86 (m, 1 H) 8.11 (d large, *J*=8.3, 1 H) 8.17 (d large, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.59 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 9.13 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 11.55 (s large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,95 ; MH+ = 295 + ; MH- = 293.

Etape 2 : Dans un ballon monocol de 20 mL, sous atmosphère d'argon, on dissout 80 mg de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole, obtenus selon l'étape précédente, et 60 mg de 2-bromo-4-fluoro-benzonitrile dans 2 mL de diméthylformamide (DMF) anhydre. On ajoute alors 16,3 mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile, et on agite à température ambiante pendant 4 heures. Après addition de 15 mL d'acétate d'éthyle et 3 mL d'eau, la phase organique est décantée, lavée 3 fois par 3 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression résuite. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (15-40 µm), en éluant avec du dichlorométhane, on obtient 95 mg de 2-bromo-4-[(4-quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, sous forme d'une laque beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de RMN 1H NMR (400 MHz, δ ppm, DMSO-d6) : 7.08 (m, 1 H) 7.24 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.36 (dd, *J*=6.4, 2.0 Hz, 1H) 7.43 (m, 1 H) 7.49 à 7.53 (m, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 2 H) 7.74 (m, 1 H) 7.89 (m, 1 H) 7.96 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 8.14 (d large, *J*=7.9 Hz, 1 H) 8.19 (d large, *J*=8.2 Hz, 1 H) 8.28 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.30 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 9.14 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,22 ; MH^+ = 474 +.

Etape 3 : Dans un réacteur micro-onde de 5 mL, on charge successivement 95 mg de 2-bromo-4-[(4-quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, obtenu à l'étape précédente, 92 mg de *trans*-4-aminocyclohexanol, 9 mg d'acétate de palladium (II), 38,5 mg de *tert*-butylate de potassium et 3,6 mL de toluène. Après 30 secondes d'agitation à température ambiante, le mileu réactionnel est chauffé à 115°C pendant 15 minutes sous agitation. Après refroidissement, on ajoute 5 mL d'acétate d'éthyle et 3 mL d'eau. La phase organique est décantée, lavée 2 fois par 2 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice (15-40 µm), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en

volumes), on obtient 73 mg de 2-(4-*trans*-hydroxycyclohexylamino)-4-[(4-quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, sous forme d'une meringue beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de RMN 1H NMR (400 MHz, δ ppm, DMSO-d6) : 1.23 (m, 2 H) 1.43 (m, 2 H) 1.81 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 3.34 à 3.54 (m, 2 H) 4.49 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H) 5.89 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 6.89 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 7.04 (m, 1 H) 7.10 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.24 (d large, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.32 (d large, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.37 à 7.48 (m, 2 H) 7.54 (d large, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.60 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.73 (m, 1 H) 7.78 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.89 (m, 1 H) 8.13 (d large, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.19 (d large, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.62 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 9.15 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1.14 ; MH^+ = 509 +.

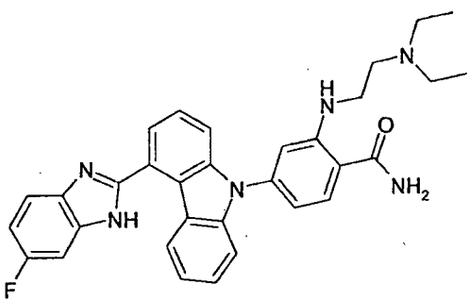
Etape 4 : Dans un ballon monocol de 10 mL, on dissout 72 mg de 2-(4-*trans*-hydroxycyclohexylamino)-4-[(4-quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, obtenu à l'étape précédente dans 1,2 mL d'éthanol et 0,5 mL de diméthylsulfoxyde (DMSO), puis on ajoute, successivement à l'aide d'une seringue, 269 µL d'une solution aqueuse 1N d'hydroxyde de sodium puis 960 µL (2,55 mmoles) d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène. Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est repris avec 25 mL d'acétate d'éthyle et 5 mL d'eau. La phase organique est décantée, lavée 3 fois par 5 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par cristallisation dans 1 mL de mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes), on obtient 71 mg de 2-(4-*trans*-hydroxycyclohexylamino)-4-[(4-quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de RMN 1H NMR (400 MHz, δ ppm, DMSO-d6 : 1.25 (m, 4 H) 1.79 (m, 2 H) 2.00 (m, 2 H) 3.33 (m, 1 H) 3.47 (m, 1 H) 4.47 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H) 6.72 (dd, *J*=8.3, 2.1 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H) 7.03 (m, 1 H) 7.19 à

7.37 (m, 3 H) 7.36 à 7.46 (m, 2 H) 7.53 (d large, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.60 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.73 (m, 1 H) 7.85 à 7.93 (m, 2 H) 7.98 (m étalé, 1 H) 8.14 (d large, *J*=8.2 Hz, 1 H) 8.19 (d large, *J*=8.2 Hz, 1 H) 8.46 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H); 9.16 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,99 ; MH^+ = 527 +.

Exemple 3 : Synthèse du 2-(2-diéthylamino-éthylamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide



Etape 1 : A une solution de 0,40 g d'ester de méthyle de l'acide 9H-carbazole-4-carboxylique, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 1, dans 30 mL de dioxanne sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés successivement 0,43g de 4-bromo-2-fluorobenzonitrile, 2,2 g de carbonate de césium, 0,12 g de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthène et 0,04 g d'acétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures, puis refroidi, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle (96/4 en volumes) pour donner 496 mg d'ester de méthyle de l'acide 9-(4-cyano-3-fluoro-phényl)-9H-carbazole-4-carboxylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 4.03 (s, 3 H) 7.36 (m, 1 H) 7.47 à 7.62 (m, 3 H) 7.73 à 7.79 (m, 2 H) 7.87 (dd, *J*=7.7, 1.1 Hz, 1 H) 8.02 (dd, *J*=10.3, 2.0 Hz, 1 H) 8.26 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 8.75 (d, *J*=8.1Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,14 ; MH^+ = 345 +.

Etape 2 : A une solution de 0,69 g de 1,2-diamino-4-fluoro-benzène dans 40 mL de toluène et 20 mL de tetrahydrofuranne, sous atmosphère d'argon, sont additionnés, en 5 minutes à température ambiante 5,44 mL d'une solution de triméthylaluminium 2 M dans le toluène. Après 15 minutes d'agitation à température ambiante on ajoute 1,25 g d'ester de méthyle de l'acide 9-(4-cyano-3-fluoro-phényl)-9H-carbazole-4-carboxylique, obtenu selon l'étape précédente, dans 20 mL de tétrahydrofuranne puis on chauffe au reflux pendant 1 heure. Après retour à température ambiante, on ajoute lentement 50 mL d'eau et une solution aqueuse 2M de HCl afin d'amener le pH autour de 6. La phase aqueuse est extraite par 100 mL d 'acétate d'éthyle, puis la phase organique est lavée 1 fois par 20 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans 20 mL d'acide acétique puis chauffé à 110°C pendant 1 heure. Après refroidissement et évaporation du solvant, on ajoute 30 mL d'eau et la phase aqueuse est amenée à pH = 8-9 par addition d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de potassium. Le solide brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (15-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'ammoniac à 7N dans le méthanol (95/5 en volumes). On obtient ainsi 0,82 g de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 7.16 (m, 1 H) 7.25 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.36 à 7.84 (m, 8 H) 8.04 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H) 8.27 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 8.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 13.12 (s large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,02 ; MH^+ = 421 + ; MH^- = 419 -.

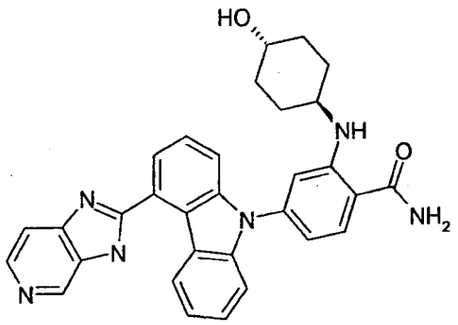
Etape 3 : Dans un réacteur micro-onde de 2 mL, on charge successivement 100 mg 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-

carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu à l'étape précédente, 0,8 mL de diméthylsulfoxyde, 263 mg de carbonate de potassium et 111 mg de N,N-diéthyléthylènediamine. Après 10 secondes d'agitation à température ambiante, le mileu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 45 minutes sous agitation. Après refroidissement, on ajoute successivement 2 mL d'éthanol, 0,4 mL d'hydroxyde de sodium 1M, 0,4 mL d'eau oxygénée à 30% et on agite le mélange pendant ¼ heure à température ambiante. On rajoute 20 mL d'eau distillée puis on extrait avec 2 fois 30 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques regroupées sont lavées avec 20 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous vide. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (15-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'ammoniac à 7N dans le méthanol (95/5 en volumes). On obtient ainsi 70 mg de 2-(2-diéthylamino-éthylamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 0.95 (t, *J*=7.1 Hz, 6 H) 2.50 (m partiellement masqué, 4 H) 2.63 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H) 3.15 (m, 2 H) 6.74 (dd, *J*=8.3, 2.1 Hz, 1 H) 6.84 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H) 7.12 à 7.21 (m, 2 H) 7.25 (m étalé, 1 H) 7.41 à 7.87 (m, 7 H) 7.90 (d, *J*=8.3 Hz, 1H) 7,93 (m étalé, 1 H) 8.47 (t large, *J*=5.1 Hz, 1 H) 8.62 (d large, *J*=8.2 Hz, 1 H); 13.09 (m étalé, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,68 ; MH^+ = 535 ; MH^- = 533 .

Exemple 4 : Synthèse du 2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-4-[4-(3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide



Etape 1 : Dans un ballon de 250 mL on agite à température ambiante pendant 4 heures un mélange de 545 mg d'acide 9-[4-cyano-3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-phényl]-9H-carbazole-4-carboxylique, obtenu selon l'étape 5 de l'exemple 1, de 147 mg de 3,4-diaminopyridine, de 462 mg de tétrafluoroborate de o-[(éthoxycarbonyl)cyanométhylèneamino]-N,N,N',N'-tetraméthyluronium (TOTU) et de 245 µL de diisopropyléthylamine dans 75 mL de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous vide. Le résidu est repris par 100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 3 fois 60 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 1 fois avec 60 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée à sec sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (15–40µm) en éluant avec du dichlorométhane pur puis un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90/10 en volumes). On obtient 599 mg de (3-amino-pyridin-4-yl)-amide de l'acide 9-[4-cyano-3-(4-trans-hydroxy-cyclohexylamino)-phényl]-9H-carbazole-4-carboxylique sous forme d'une huile orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,11 à 1,31 (m, 2H); 1,42 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 3,35 à 3,51 (m, 2H); 4,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 5,26 (s large, 2H); 5,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,84 (dd, J = 8,3 Hz et 1,9 Hz, 1H); 7,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,41 à 7,53 (m, 2H); 7,52 à 7,66 (m, 3H); 7,77 (m, 2H); 7,88 (d, J = 5,4 Hz, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 10,06 (s, 1H).

Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr(mn) = 0,75 ; m/z = 515 (M-H-) ; 517 (M+H+).

Etape 2 : Dans un ballon de 250 mL on chauffe pendant 1 heure sous reflux 590 mg de (3-amino-pyridin-4-yl)-amide de l'acide 9-[4-cyano-3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-phényl]-9H-carbazole-4-carboxylique, obtenu selon l'étape précédente, dans 50 mL d'acide acétique glacial. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous vide et le résidu est chromatographié sur gel de silice (15–40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (99/1 puis 90/10). On obtient 244 mg de 2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-4-[4-(3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile sous forme d'une mousse brunâtre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,22 (m, 2H); 1,43 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,94 (m, 2H); 3,34 à 3,53 (m, 2H); 4,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 5,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,87 (dd, J = 8,2 Hz et 2,0 Hz, 1H); 7,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,21 (m,1H); 7,41 à 7,52 (m, 2H); 7,59 à 7,74 (m, 4H); 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,41 (d, J = 5,4 Hz, 1H); 8,58 (d large, J = 8,3 Hz, 1H); 9,09 (s large, 1H); 13,40 (m étalé, 1H).
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,71 ;m/z = 497 (M-H-) ; 499 (M+H+).

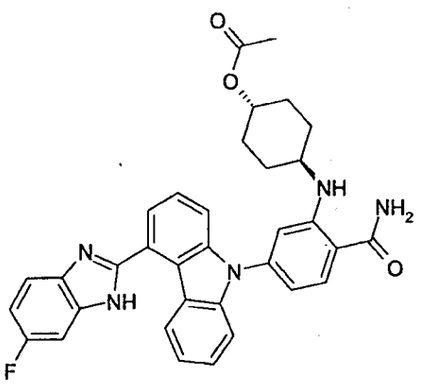
Etape 3 : Dans un ballon de 100 mL on additionne 0,98 mL d'eau oxygénée à 30% à un mélange de 240 mg de 2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-4-[4-(3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzoni-trile, obtenu selon l'étape précédente, dans 7 mL d'éthanol et 3,5 mL de diméthylsulfoxyde et 0,96 mL d'hydroxyde de sodium 1M et agite le mélange pendant ¼ heure à température ambiante. On rajoute 40 mL d'eau distillée et extrait avec 3 fois 40 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques regroupées sont lavées avec 2 fois 40 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (15 – 40 µm)

en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3 puis 90/10). On obtient 188 mg de 2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-4-[4-(3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,15 à 1,31 (m, 4H); 1,78 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 3,21 à 3,53 (m partiellement masqué, 2H); 4,47 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 6,70(dd, J = 8,3 Hz et 2,0 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,20 (m, 1H); 7,28 (m étalé, 1H); 7,39 à 7, 52 (m, 2H); 7,54 à 7,76 (m, 4H); 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,97 (m étalé, 1H); 8,41 (d, J =5,6 Hz, 1H); 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 8,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 9,09 (s large, 1H); 13,40 (m étalé, 1H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,54 ; m/z = 515 (M-H-) ; 517 (M+H+).

Exemple 5: Synthèse de l'ester de 4-{2-carbamoyl-5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9yl]-phénylamino}-*trans*-cyclohexyle de l'acide acétique



Etape 1 : On porte à reflux, pendant 1 heure et demie, 2,2 g de (2-amino-4-fluoro-phényl)-amide de l'acide 9-[4-cyano-3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-phényl]-9H-carbazole-4-carboxylique, obtenu selon l'étape 6 de l'exemple 1, dans 100 mL d'acide acétique. Après traitement comme à l'étape 7 de l'exemple 1, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (15–40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de

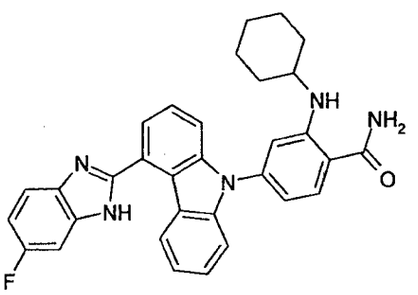
méthanol (96/4 en volumes). En recueillant la première fraction éluée, on obtient après concentration 0,2 g d'ester de 4-{2-cyano-5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9yl]-phénylamino}-*trans*-cyclohexyle de l'acide acétique, sous forme d'un solide beige utilisé tel quel à l'étape suivante. En recueillant la seconde fraction éluée, on obtient 1,6 g de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylami-no)benzonitrile, décrit à l'étape 7 de l'exemple 1.

Etape 2 : Dans un tricol de 50 mL on additionne 1,36 mL d'eau oxygénée à 30% à un mélange de 200 mg de d'ester de 4-{2-cyano-5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9yl]-phénylamino}-*trans*-cyclohexyle de l'acide acétique, obtenu à l'étape précédente, dans 7,5 mL d'éthanol et 3 mL de diméthylsulfoxyde et 0,96 mL d'hydroxyde de sodium 1M et agite le mélange pendant ¼ heure à température ambiante. On rajoute 40 mL d'eau distillée et extrait avec 3 fois 40 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques regroupées sont lavées avec 2 fois 40 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (15–40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (96/4 en volumes). On obtient 170 mg d'ester de 4-{2-carbamoyl-5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9yl]-phénylamino}-*trans*-cyclohexyle de l'acide acétique, sous forme d'un solide blanc cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de1H NMR (400 MHz, δ ppm, DMSO-d6) : 1.25 à 1.53 (m, 4 H) 1.87 (m, 2 H) 1.95 (s, 3 H) 2.03 (m, 2 H) 3.44 (m, 1 H) 4.66 (m, 1 H) 6.72 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.04 à 7.23 (m, 2 H) 7.29 (m étalé, 1 H) 7.39 à 7.78 (m, 7 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.99 (m étalé, 1 H) 8.51 (d, *J*=7.8 Hz, 1H) 8.65 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 13.08 (m étalé, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,99 ; MH^+ = 576 + ; MH^- = 574 -.

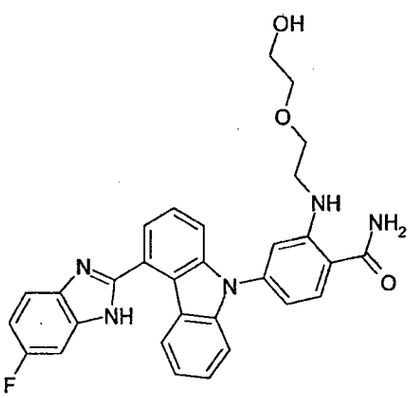
Exemple 6 : Synthèse du 2-cyclohexylamino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 100 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, ~~0.8 mL de diméthylsulfoxyde~~, 263 mg de carbonate de potassium et 94 mg de cyclohexylamine dans 0,8 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 0,4 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,4 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 2 mL d'éthanol sont additionnés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement et purification comme à l'étape 3 de l'exemple 3, 40 mg de 2-cyclohexylamino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.16 - 1.40 (m, 5 H) 1.50 (m, 1 H) 1.64 (m, 2 H) 1.92 (m, 2 H) 3.24 0 3.43 (m partiellement masqué, 1 H) 6.70 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.86 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.10 à 7.85 (m, 10 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.98 (m étalé, 1 H) 8.56 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 13.07 (m étalé, 1 H).
- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,07 ; MH+ = 518 + ; MH- = 516 -.

Exemple 7: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(2-hydroxy-éthoxy)-éthylamino]-benzamide

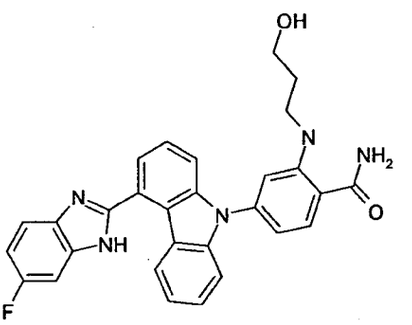


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 84 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, ~~0.67 mL de diméthylsulfoxyde~~, 83 mg de carbonate de potassium et 421 mg de 2-(2-aminoéthoxy)éthanol dans 0,67 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 0,4 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,4 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 2 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement et purification comme à l'étape 3 de l'exemple 3, 76 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(2-hydroxy-éthoxy)-éthylamino]-benzamide, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 3.31 (m partiellement masqué, 2 H) 3.39 à 3.56 (m, 4 H) 3.64 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H) 4.53 (t, *J*=5.6 Hz, 1 H) 6.76 (dd, *J*=8.3, 2.1 Hz, 1 H) 6.90 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H) 7.08 à 7.86 (m, 10 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.99 (m étalé, 1 H) 8.54 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 8.62 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 13.08 (m étalé, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,78 ; MH^+ = 524 + ; MH^- = 522 - .

Exemple 8: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(3-hydroxy-propylamino)-benzamide

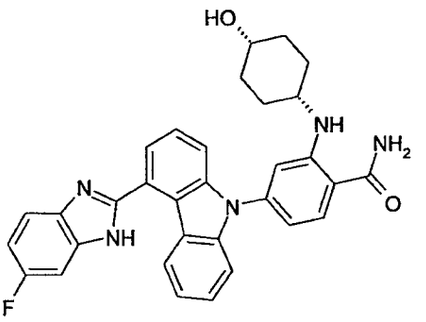


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 84 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, ~~0.67 mL de diméthylsulfoxyde~~, 83 mg de carbonate de potassium et 300 mg de 3-amino-1-propanol dans 0,67 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 0,4 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,4 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 2 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement et purification comme à l'étape 3 de l'exemple 3, 85 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(3-hydroxy-propylamino)-benzamide, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.73 (m, 2 H) 3.19 (q, *J*=5.4 Hz, 2 H) 3.50 (q, *J*=5.4 Hz, 2 H) 4.49 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 6.74 (dd, *J*=8.3, 2.1 Hz, 1 H) 6.86 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H) 7.08 à 7.83 (m, 9 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.99 (m étalé, 1 H) 8.45 (t, *J*=5.4 Hz, 2 H) 8.62 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 13.08 (m étalé, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,78 ; MH+ = 494 + ; MH- = 492 - .

Exemple 9 : Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4-*cis*-hydroxy-cyclohexylamino)-benzamide

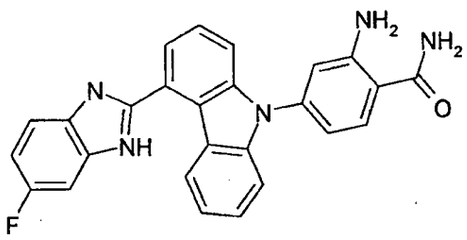


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 84 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 111 mg de carbonate de potassium et 607 mg de chlorhydrate de *cis*-4-aminocyclohexanol dans 0.67 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 0,4 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,4 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 2 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement et purification comme à l'étape 3 de l'exemple 3, 85 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-2-(4-*cis*-hydroxycyclohexylamino)-benzamide sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.44 à 1.76 (m, 8 H) 3.48 (m, 1 H) 3.59 (m, 1 H) 4.48 (d, *J*=3.7 Hz, 1 H) 6.71 (dd, *J*=8.3, 2.1 Hz, 1 H) 6.86 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H) 7.05 à 7.86 (m, 10 H) 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.98 (m étalé, 1 H) 8.62 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 8.70 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 13.08 (m étalé, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,86 ; MH^+ = 534 + ; MH^- = 532 -.

Exemple 10 : Synthèse du 2-amino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide



Etape 1 : Dans un réacteur à micro-ondes on chauffe à 160°C pendant 1,5 heures un mélange de 1,015 g d'ester de méthyle de l'acide 9-(3-bromo-4-cyano-phényl)-9H-carbazole-4-carboxylique, obtenu selon l'étape 3 de l'exemple 1, 444 mg d'acétamide, 71 mg de *trans*-N,N'-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine, 1.039 g de carbonate de potassium et 95 mg d'iodure de cuivre dans 20 mL de dioxanne. Le milieu réactionnel est versé sur 200 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 100 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est réextraite avec 2 fois 100 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques regroupées sont lavées avec 2 fois 50 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 1 fois avec 100 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (40-63 µm) en éluant avec du dichlorométhane pur. On obtient 520 mg d'ester de méthyle de l'acide 9-(3-acétylamino-4-cyano-phényl)-9H-carbazole-4-carboxylique sous forme d'un solide blanc cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 2,15 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 7,35 (m, 1H); 7,52 à 7,60 (m, 3H); 7,63 (dd, J = 8,3 Hz et 2,0 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 10,42 (s, 1H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,08 ; m/z = 382 (M-H-) ; 384 (M+H+).

Etape 2 : Dans un ballon de 250 mL on chauffe au reflux pendant 2 heures un mélange de 300 mg d'ester de méthyle de l'acide 9-(3-acétylamino-4-cyano-phényl)-9H-carbazole-4-carboxylique, obtenu à l'étape précédente et de 66 mg de monohydrate d'hydroxyde de lithium dans 30 mL

de méthanol. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous vide et le résidu repris par 30 mL d'acide chlorhydrique 1M est extrait avec 3 fois 30 mL de dichlorométhane. Les phases organiques regroupées sont lavées avec 30 mL d'une solution de chlorure de sodium saturée, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (15-40 µm) en éluant avec du dichlorométhane pur. On obtient 113 mg d'ester de méthyle de l'acide 9-(3-amino-4-cyano-phényl)-9H-carbazole-4-carboxylique sous forme d'une mousse blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 4,03 (s, 3H); 6,40 (s, 2H); 6,83 (dd, J = 8,3 Hz et 2,0 Hz, 1H); 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,49 à 7,58 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 7,84 (d large, J = 7,6 Hz, 1H); 8,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,14 ; m/z = 342 (M+H+).

Etape 3 : Dans un ballon de 100 mL on chauffe au reflux un mélange de 113 mg d'ester de méthyle de l'acide 9-(3-amino-4-cyano-phényl)-9H-carbazole-4-carboxylique, obtenu à l'étape précédente, et de 0,3 mL d'hydroxyde de sodium 2,5 M dans 10 mL de méthanol. Après 3,5 heures on rajoute 0,3 mL d'hydroxyde de sodium 2,5 M et poursuit le reflux 5 heures au total puis laisse revenir à température ambiante pendant la nuit. Le lendemain on évapore à sec le milieu réactionnel et reprend le résidu avec 10 mL d'acide chlorhydrique 1M. La suspension est agitée à température ambiante pendant ½ heure et le solide est filtré et lavé avec 50 mL d'eau distillée. Le solide jaune est chromatographié sur gel de silice (15-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5). On obtient 77 mg d'acide 9-(3-amino-4-cyano-phényl)-9H-carbazole-4-carboxylique sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 6,40 (s, 2H); 6,83 (dd, J = 8,3 Hz et 2,0 Hz, 1H); 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,30 (td, J = 7,8 Hz et

1,0 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,46 à 7,56 (m, 2H); 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H) ; 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; 8,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H) ; 13,37 (m étalé, 1H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 3,90 ; m/z = 326 (M-H-).

Etape 4 : Dans un ballon de 250 mL on agite à température ambiante pendant 3 heures un mélange de 77 mg d'acide 9-(3-amino-4-cyano-phényl)-9H-carbazole-4-carboxylique, obtenu à l'étape précédente, 30 mg 4-fluoro-o-phénylènediamine, de 81 mg de tétrafluoroborate de o-((éthoxycarbonyl)cyanométhylèneamino)-N,N,N',N'-tetraméthyluronium (TOTU) et de 43 µL de diisopropyléthylamine dans 10 mL de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous vide et le résidu est repris par 75 mL d'acétate d'éthyle et 50 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. On décante et réextrait la phase aqueuse avec 2 fois 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 fois 50 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous vide. On obtient 155 mg d'un solide marron clair de (2-amino-4-fluoro-phényl)-amide de l'acide 9-(3-amino-4-cyano-phényl)-9H-carbazole-4-carboxylique, utilisé sans autre caractérisation à l'étape suivante.

Etape 5 : Dans un ballon de 250mL on chauffe au reflux pendant 1 heure un mélange de 155 mg de (2-amino-4-fluoro-phényl)-amide de l'acide 9-(3-amino-4-cyano-phényl)-9H-carbazole-4-carboxylique, obtenu à l'étape précédente, et de 10 mL d'acide acétique. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous vide et le résidu est chromatographié 2 fois sur gel de silice (15-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5). On obtient 40 mg de 2-amino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile sous forme d'une mousse brunâtre dont les caractéritiques sont les suivantes :

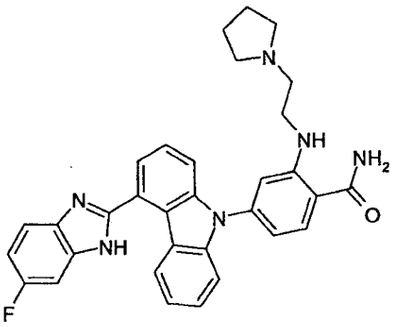
- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 6,42 (s, 2H); 6,87 (dd, J = 8,3 Hz et 2,0 Hz, 1H); 7,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,10 à 7,24 (m,2H); 7,35 à 7,80 (m étalé, 2H); 7,47 (m, 2H); 7,60 à 7,69 (m, 3H); 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 13,10 (m étalé, 1H).

Etape 6 : Dans un ballon de 50 mL on ajoute 0,2 mL d'eau oxygénée à 30% à un mélange de 40 mg de 2-amino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu à l'étape précédente, dans 1,0 mL d'éthanol et 0,4 mL de diméthylsulfoxyde et 0,2 mL d'hydroxyde de sodium 1M et agite le mélange pendant ¼ heure à température ambiante. On rajoute 20 mL d'eau distillée et extrait avec 3 fois 30 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques regroupées sont lavées avec 30 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (15-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes). On obtient 24 mg de 2-amino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 6,73 (dd, J = 8,6 Hz et 2,2 Hz, 1H); 6,92 (s, 2H); 6,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,10 à 7,30 (m, 3H); 7,42 à 7,50 (m, 3H); 7,58 à 7,66 (m, 4H); 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,90 (m étalé, 1H); 8,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 13.09 (m étalé, 1H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 3,41 ; m/z = 434 (M-H-) ; 436 (M+H+).

Exemple 11 : Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-éthylamino)-benzamide

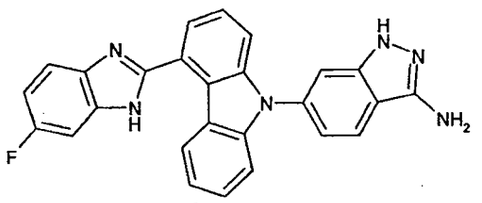


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 67 mg 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu à l'étape 2 de l'exemple 3, 66 mg de carbonate de potassium et 364 mg de N-(2-aminoéthyl)pyrrolidine dans 0.54 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 0,32 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,32 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 1,6 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement et purification comme à l'étape 3 de l'exemple 3, 62 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-éthylamino)-benzamide, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.67 (m, 4 H) 2.42 à 2.54 (m partiellement masqué, 4 H) 2.67 (t, *J*=6.5 Hz, 2 H) 3.23 (m, 2 H) 6.75 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1 H) 6.86 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H) 7.04 à 7.79 (m, 10 H) 7.90 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.93 à 8.02 (m étalé, 1 H) 8.49 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H)13.12 (m étalé, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,67 ; MH^+ = 533 + ; MH^- = 531 - .

Exemple 12 : Synthèse de la 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-1H-indazol-3-ylamine

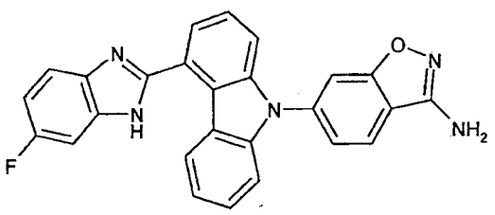


Dans un réacteur micro-onde de 5 mL, on charge successivement 200 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu à l'étape 2 de l'exemple 3, 2 mL de n-butanol et 61 mg d'hydrate d'hydrazine. Après 10 secondes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est chauffé à 150°C pendant 10 minutes sous agitation. Après refroidissement, on ajoute encore 61 mg d'hydrate d'hydrazine et le mileu réactionnel est chauffé à 150°C pendant 20 minutes supplémentaires sous agitation. Après refroidissement, on dilue le milieu réactionnel avec 5 mL d'acétate d'éthyle puis on évapore à sec sous vide. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (15-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'ammoniac à 7N dans le méthanol (95/5 en volumes). On obtient ainsi 60 mg de 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-1H-indazol-3-ylamine, sous forme d'un solide ambre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 5.54 (s large, 2 H) 7.08 (dd, *J*=8.5, 1.6 Hz, 1 H) 7.11 à 7.23 (m, 2 H) 7.32 à 7.91 (m, 9 H) 7.99 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.64 (m large, 1 H) 11.63 (m large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 3,39 ; MH+ = 433 + ; MH- = 431 -.

Exemple 13 : Synthèse de la 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-1,2-benzisoxazol-3-ylamine

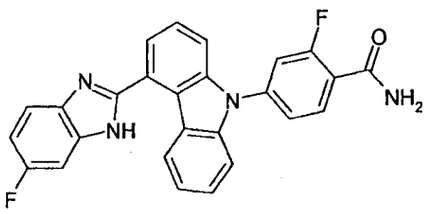


Dans un ballon à température ambiante, on charge successivement 190 mg de N-Boc-hydroxylamine, 160 mg de *tert*-butylate de potassium et 5 mL de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est agité pendant 40 minutes puis on ajoute 200 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3 et on agite pendant 12 heures. On ajoute ensuite 100 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on extrait avec 100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement avec 50 mL d'eau et 50 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec sous vide. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (15-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'ammoniac à 7N dans le méthanol (95/5 en volumes). On obtient ainsi 100 mg de 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-1,2-benzisoxazol-3-ylamine sous forme d'un solide ambre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 6.61 (s large, 2 H) 7.08 à 7.19 (m large, 1 H) 7.21 (t, *J*=7.4 Hz, 1 H) 7.36 à 7.70 (m, 7 H) 7.82 (s large, 1 H) 7.86 (m étalé, 1 H) 8.13 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.49 à 8.73 (m large, 1 H) 13.12 (s large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,86 ; MH^+ = 434 $^+$; MH^- = 432 $^-$.

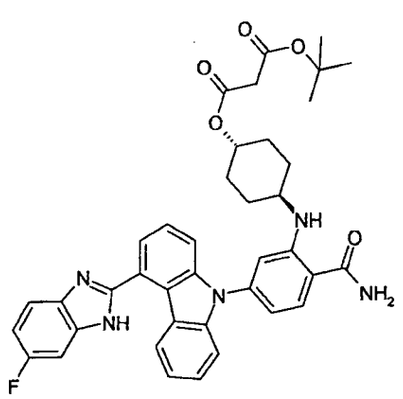
Exemple 14 : Synthèse du 2-Fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide



Dans un ballon, on charge successivement 150 mg 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 1 mL de diméthylsulfoxyde, 2 mL d'éthanol, 0,5 mL d'hydroxyde de sodium 1M, 0,5 mL d'eau oxygénée à 30% et on agite le mélange pendant ¼ heure à température ambiante. On rajoute 20 mL d'eau distillée puis on filtre la suspension sur verre fritté. On obtient ainsi 141 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide sous forme d'un solide blanc dont la caractéristique est la suivante :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 7.05 - 7.31 (m, 3 H) 7.36 - 7.92 (m, 10 H) 7.99 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H) 8.65 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 13.10 (m étalé, 1 H).

Exemple 15 : Synthèse de l'ester de *tert*-butyle et de 4-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide malonique



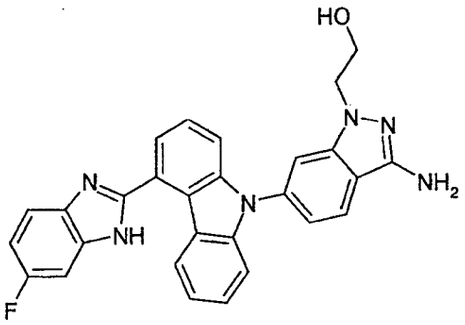
Dans un tricol de 50 mL, sous atmosphère d'argon, on dissous 200 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4- *trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-benzamide, qui peut être obtenu comme à l'exemple 1, et

0,120 g de monoester de tert-butyle de l'acide malonique dans 20 mL de dichlorométhane et 2 mL de diméthylformamide. On ajoute ensuite 45,8 mg de 4-diméthylaminopyridine et 144 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. Le milieu réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par 25 mL d'eau et 50 mL d'un mélange de dichlorométhane et de méthanol (9/1 en volumes). La phase organique est décantée, puis la phase aqueuse est réextraite 2 fois par 50 mL d'un mélange de dichlorométhane et de méthanol (9/1 en volumes). Les phases organiques jointes sont lavées avec 25 mL d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par flash-chromatographie sur 15 g de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes). On obtient ainsi 165 mg d'ester de *tert*-butyle et de 4-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide malonique, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ ppm : 1.30 - 1.56 (m, 4 H) 1.37 (s, 9 H) 1.83 - 1.93 (m, 2 H) 1.97 - 2.08(m, 2 H) 3.30 (s, 2 H) 3.41 - 3.54 (m, 1 H) 4.66 - 4.80 (m, 1 H) 6.71 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1 H) 6.94 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.39 - 7.68 (m, 7 H) 7.72 (br. s., 1 H) 7.92 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.52 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 13.07 (s. large 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,11 ; [M + H]+ m/z 676 ; [M + H]- m/z 674

Exemple 16 : Synthèse du 2-{3-amino-6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-indazol-1-yl}-éthanol

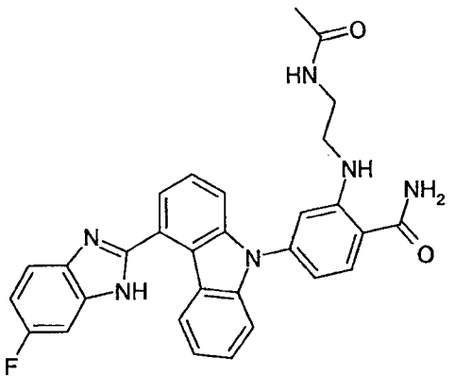


Dans un réacteur micro-onde de 5 mL, on charge successivement 200 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 2 mL d'éthanol et 161 mg de 2-hydrazinoéthanol. Après 10 secondes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est chauffé à 150°C pendant 2 fois 30 minutes sous agitation. Après refroidissement, le solvant est évaporé à sec sous vide. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (15-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'ammoniac 7N dans le méthanol (95/5 en volumes). On obtient ainsi 60 mg de 2-{3-amino-6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-indazol-1-yl}-éthanol, sous forme d'un solide blanc cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 3.74 (br. s., 2 H) 4.20 (t, *J*=5.5 Hz, 2 H) 4.76 (br. s., 1 H) 5.62 (s,2 H) 7.07 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1 H) 7.11 - 7.24 (m, 2 H) 7.38 - 7.48 (m, 2 H) 7.49 - 7.69 (m, 5 H) 7.84 (br.s., 1 H) 7.96 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.65 (br. s., 1 H) 13.13 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,75 ; MH^+ = 477+, MH^- = 475 -.

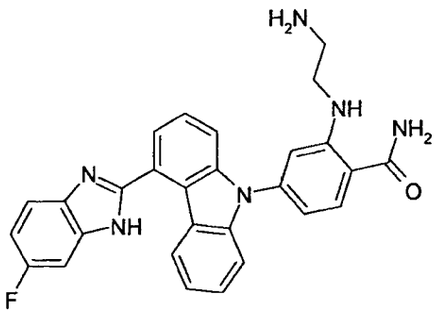
Exemple 17 : Synthèse du 2-(2-acétylamino-ethylamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 150 mg 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 148 mg de carbonate de potassium et 810 mg de N-acétyléthylènediamine dans 1,2 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 0,4 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,4 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 2 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement et purification comme à l'étape 3 de l'exemple 3, 72 mg de 2-(2-acétylamino-ethylamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.76 (s, 3 H) 3.19 - 3.27 (m, 4 H) 6.75 (dd, *J*=8.1, 1.7 Hz, 1 H) 6.94 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.09 - 7.23 (m, 2 H) 7.31 (br. s., 1 H) 7.41 - 7.50 (m, 2 H) 7.57 - 7.75 (m, 5 H) 7.84 - 8.06 (m, 3 H) 8.50 (br. s., 1 H) 8.62 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 13.09 (s. large, 1 H)
- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,75 ; MH^+ = 521+, MH^- = 519 -.

Exemple 18 : Synthèse du 2-(2-amino-éthylamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide

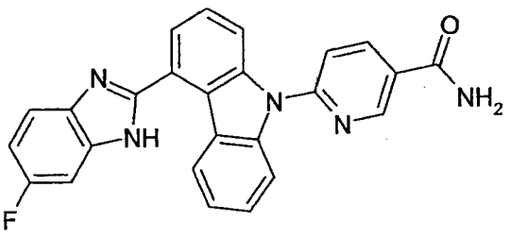


Dans un réacteur micro-onde de 5 mL, on charge successivement 60 mg de 2-(2-acétylamino-ethylamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, obtenu selon l'exemple 17, 3,4 mL de dioxanne et 0.68mL d'acide chlorhydrique 2M. Après 10 secondes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 2 fois 30 minutes sous agitation. Après refroidissement, le solvant est évaporé à sec sous vide. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (15-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'ammoniac 7N dans le méthanol (90/10 en volumes). On obtient ainsi 20 mg de 2-(2-amino-éthylamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide sous forme d'un solide blanc cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 2.77 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H) 3.14 (q, *J*=6.0 Hz, 2 H) 6.74 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H) 6.88 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 7.10 - 7.35 (m, 3 H) 7.38 - 7.85 (m, 8 H) 7.87 - 8.04 (m, 2 H) 8.50 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,64 ; MH^+ = 479+, MH^- = 477 -.

Exemple 19 : Synthèse du 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-nicotinamide



Etape 1 : A une solution de 0,40 g d'ester de méthyle de l'acide 9H-carbazole-4-carboxylique, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 1, dans 30 mL de dioxanne sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés successivement 0,49g de 2-bromo-5-cyanopyridine, 2,2 g de carbonate de césium, 0,12 g de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthène et 0,04 g d'acétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures, puis refroidi, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (15-40 µm), en éluant par un mélange d'éther de pétrole et de dichlorométhane (60/40 en volumes), pour donner 376 mg d'ester de méthyle de l'acide 9-(5-cyano-pyridin-2-yl)-9H-carbazole-4-carboxylique sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 4.03 (s, 3 H) 7.39 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.51 - 7.64 (m, 2 H) 7.84 - 7.92 (m, 2 H) 8.04 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.15 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.61 (dd, *J*=8.6, 2.2 Hz, 1 H) 8.70 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 9.21 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).
- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,11 ; m/z = 328 [M+H]+ ; m/z = 326 [M-H]-.

Etape 2 : A une solution de 0,33 g d'ester de méthyle de l'acide 9-(5-cyano-pyridin-2-yl)-9H-carbazole-4-carboxylique, obtenu selon l'étape précédente, dans 30 mL de méthanol, sont ajoutés 1,6mL d'hydroxyde de sodium 2M puis on chauffe à 60°C pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, puis on ajoute 20 mL d'eau et une solution aqueuse 1M de HCl afin d'amener le pH autour de 6. La phase aqueuse est extraite par 3x100 mL

d 'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,24 g d'acide 9-(5-carbamoyl-pyridin-2-yl)-9H-carbazole-4-carboxylique sous forme d'un résidu gommeux, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.35 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.46 - 7.59 (m, 2 H) 7.71 (br. s., 1 H) 7.80 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.86 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.03 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.30 (br. s., 1 H) 8.54 (dd, *J*=8.3, 2.4 Hz, 1 H) 8.86 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 9.20 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 13.35 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,60 ; m/z = 332 [M+H]+ ; m/z = 330 [M-H]-.

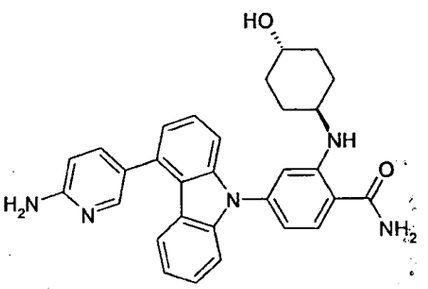
Etape 3 : Dans un ballon de 50 mL on agite à température ambiante pendant 12 heures un mélange de 210 mg d'acide 9-(5- carbamoyl-pyridin-2-yl)-9H-carbazole-4-carboxylique obtenu selon l'étape précédente, de 105 mg de 4-fluoro-o-phénylènediamine, de 273 mg de tétrafluoroborate de o-((éthoxycarbonyl)cyanométhylèneamino)-N,N,N',N'-tetraméthyluronium (TOTU) et de 138 µL de diisopropyléthylamine dans 36 mL de diméthylformamide. 300mL d'eau sont additionnés au milieu réactionnel puis la phase aqueuse est extraite avec 2 fois 300mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 100 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées à sec sous vide. Le résidu brut obtenu est dissout par 8,5 mL d'acide acétique glacial dans un tube-réacteur de 20mL et chauffé au micro-onde à 110°C pendant 1 heure. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis on ajoute 10 mL d'eau et une solution aqueuse 10% d'hydrogénocarbonate de sodium afin d'amener le pH autour de 8. La phase aqueuse est extraite par 1x100 mL d 'acétate d'éthyle puis la phase organique est concentrée sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (15-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'ammoniac

7N dans le méthanol (95/5 en volumes). On obtient ainsi 110 mg de 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-nicotinamide, sous forme d'un solide beige cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 7.16 (dd, *J*=9.8, 2.4 Hz, 1 H) 7.24 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.41 - 7.58 (m, 2 H) 7.58 - 7.79 (m, 4 H) 7.84 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.01 (dd, *J*=8.1, 1.2 Hz, 1 H) 8.30 (br. s., 1 H) 8.48 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.56 (dd, *J*=8.3, 2.4 Hz, 1 H) 9.22 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 13.12 (s. large, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,69 ; m/z = 422 (M-H-) ; 420 (M+H+).

Exemple 20 : Synthèse du 4-[4-(6-aminopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]benzamide.



Etape 1 : A une solution de 0,6 g de 4-trifluorométhanesulfonyloxycarbazole, obtenu à l'étape 1 de l'exemple 1, dans un mélange de 28 mL de dioxanne et de 9 mL d'eau, sont ajoutés successivement sous argon, 1,85 g de [5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle, 2,48 g de carbonate de césium et 70 mg de dichlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocene palladium (II), en complexe avec le dichlorométhane (1/1) [$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$]. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 5 heures et concentré sous pression réduite. Le résidu brun est repris dans du dichlorométhane, traité au noir animal, filtré sur célite et concentré sous pression réduite pour donner une huile jaune qui est ensuite purifiée par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un

mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (85/15 en volumes). On obtient 0,39 g de [5-(9H-carbazol-4-yl)pyridin-2-yl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle sous forme d'un solide blanc, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.52 (s, 9 H) 6.97 (m, 1 H) 7.02 (dd, *J*=7.5, 1.1 Hz, 1 H) 7.31 -7.42 (m, 2 H) 7.43 - 7.55 (m, 3 H) 7.93 - 8.02 (m, 2 H) 8.44 (dd, *J*=2.3, 1.1 Hz, 1 H) 9.92 (s large, 1 H) 11.47 (s large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,11 ; m/z = 360 [M+H]+

Etape 2 : A une solution de 0,26 g de [5-(9H-carbazol-4-yl)pyridin-2-yl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle dans 15 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0,217 g de 4-bromo-2-fluorobenzonitrile, 0,9 g de carbonate de césium, 0,05 g de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-4,5-diyl)bis(diphénylphosphane) et 0,016 g d'acétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 5 heures, refroidi à température ambiante et filtré sur célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner une huile marron qui après trituration dans de l'éther diisopropylique donne un solide jaune qui est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes). On obtient ainsi 0,11 g de {5-[9-(4-cyano-3-fluorophényl)-9H-carbazol-4-yl]pyridin-2-yl}carbamate de 2-méthylpropan-2-yle, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.53 (s, 9 H) 7.15 (m, 1 H) 7.21 (m, 1 H) 7.38 - 7.47 (m, 2 H) 7.51 - 7.59 (m, 3 H) 7.77 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1 H) 7.95 - 8.05 (m, 3 H) 8.25 (m, 1 H) 8.46 (dd, *J*=2.4, 1.0 Hz, 1 H) 9.97 (s large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,26; m/z = 479 [M+H]+

Etape 3 : A une solution de 0,11 g de {5-[9-(4-cyano-3-fluorophényl)-9H-carbazol-4-yl]pyridin-2-yl}carbamate de 2-méthylpropan-2-yle dans 1 mL de diméthylsulfoxide sont ajoutés successivement 0,095 g de carbonate de potassium et 0,53 g de *trans*-4-aminocyclohexanol. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 1 heure au micro-onde, puis 2,5 mL d'éthanol sont ajoutés, suivis par 0,46 mL d'une solution 1N de soude et 0,46 mL d'eau oxygénée à 30%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 minutes puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (94/6 en volumes). On obtient ainsi 0,04 g [5-(9-{4-carbamoyl-3-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]phényl}-9H-carbazol-4-yl)pyridin-2-yl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

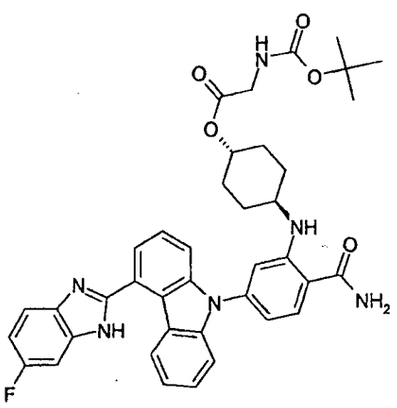
- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.24 (m, 4 H) 1.53 (s, 9 H) 1.78 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 3.33 (m partiellement masqué, 1 H) 3.47 (m, 1 H) 4.47 (d, *J*=4.2 Hz, 1 H) 6.69 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.87 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.10 (m, 1 H) 7.14 (dd, *J*=7.2, 1.0 Hz, 1 H) 7.25 (m étalé, 1 H) 7.35 - 7.48 (m, 4 H) 7.52(dd, *J*=8.5, 7.2 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.95 (m étalé, 1 H) 7.99 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1 H) 8.03 (dd, *J*=8.5, 1.0 Hz, 1 H) 8.45 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 8.47 (dd, *J*=2.3, 1.0 Hz, 1 H) 9.96 (s large, 1 H).
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 4,73; m/z = 592 [M+H]+; 590 [M-H]-

Etape 4 : A une solution de 0,04 g) de 4-carbamoyl-3-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]phényl}-9H-carbazol-4-yl)pyridin-2-yl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle dans 1 mL de dioxanne sont ajoutés 0,13 mL d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C au micro-onde pendant 15 minutes puis concentré sous pression réduite. Le résidu est trituré

avec de l'éther diisopropylique et le solide formé est filtré pour donner 37 mg de chlorhydrate de 4-[4-(6-aminopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]benzamide, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.16 - 1.31 (m, 4 H) 1.78 (m, 2 H) 1.97 (m, 2 H) 3.29 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 6.67 (dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1 H) 6.84 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 7.11 - 735 (m, 4 H) 7.43 - 7.68 (m, 6H) 7.90 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.97 (m étalé, 1 H) 8.10 - 8.29 (m, 4 H) 8.49 (m étalé, 1 H) 13.85 (m étalé, 1 H).
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 2,84; m/z = 492 [M+H]+; 490 [M-H]-

Exemple 21 : Synthèse de l'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide *tert*-butoxycarbonylamino-acétique



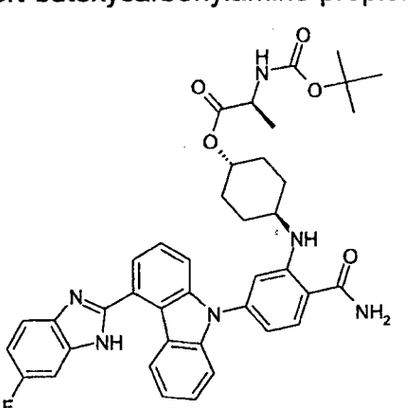
On opère comme à l'exemple 15, mais à partir de 267 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-benzamide, qui peut être obtenu comme à l'exemple 1, 175 mg de N-*tert*-butoxycarbonyl-glycine, 61 mg de 4-diméthylaminopyridine et 192 mg chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 50 mL de dichlorométhane et 5 mL de diméthylformamide pendant 20 heures à 45°C. On rajoute alors de nouveau 175 mg de N-*tert*-

butoxycarbonyl-glycine, 61 mg de 4-diméthylaminopyridine et 192 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et on agite 3 jours à température ambiante. Après traitement et purification par flash-chromatographie en opérant comme à l'exemple 15, le produit alors obtenu est cristallisé dans 5 mL d'oxyde de diisopropyle. On obtient ainsi 275 mg d'ester de 4-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide *tert*-butoxycarbonylamino-acétique, sous forme de fins cristaux beige-clairs, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.36 (s, 9 H) 1.40 - 1.56 (m, 4 H) 1.80 - 1.95 (m, 2 H) 1.97 - 2.09 (m, 2 H) 3.39 - 3.52 (m, 1 H) 3.59 (d, *J*=6.1 Hz, 2 H) 4.65 - 4.81 (m, 1 H) 6.72 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.08 - 7.23 (m, 3 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.39 - 7.68 (m, 7 H) 7.72 (br. s., 1 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.53 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H) 8.66 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 13.08 (br. s., 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,05 ; [M + H]+ m/z 691 ; [M + H]- m/z 689

Exemple 22 : Synthèse de l'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide 2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionique

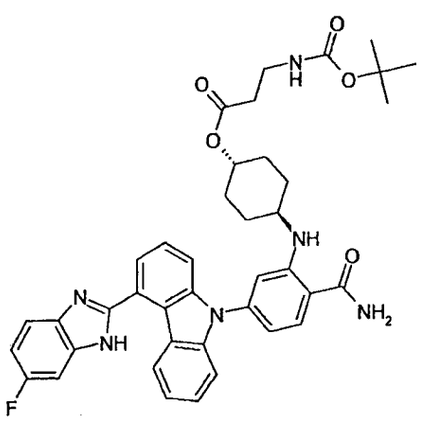


On opère comme à l'exemple 15, mais à partir de 534 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-benzamide, qui peut être obtenu comme à l'exemple 1, 189 mg de N-*tert*-butoxycarbonyl-alanine, 122 mg de 4-diméthylaminopyridine et 383,5 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 50 mL de dichlorométhane et 5 mL de diméthylformamide pendant 20 heures à 45°C. On rajoute alors de nouveau 189 mg de N-*tert*-butoxycarbonyl-alanine, 122 mg de 4-diméthylaminopyridine et 383,5 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et on agite 3 jours à température ambiante. Après traitement, purification par flash-chromatographie et cristallisation, en opérant comme à l'exemple 16, on obtient ainsi 435 mg d'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide 2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionique, sous forme de fins cristaux beige-clairs, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.19 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.35 (s, 9 H) 1.40 - 1.56 (m, 4 H) 1.78 - 1.92 (m, 2 H) 1.96 - 2.08 (m, 2 H) 3.41 - 3.52 (m, 1 H) 3.85 - 3.96 (m, 1 H) 4.64 - 4.76 (m, 1 H) 6.72 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.09 - 7.24 (m, 3 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.40 - 7.68 (m, 7 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.00 (br. s., 1 H) 8.55 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H) 8.66 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 13.08 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,08 ; [M + H]+ m/z 705 ; [M + H]- m/z 703

Exemple 23 : Synthèse de l'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide 3-*tert*-butoxycarbonylamino-propionique



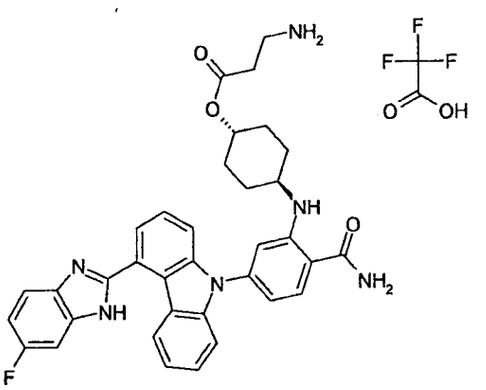
Dans un tricol de 250 mL, sous atmosphère d'argon, on dissous 750 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-benzamide, qui peut être obtenu comme à l'exemple 1, et 532 mg de N-*tert*-butoxycarbonyl-béta-alanine dans 70 mL de dichlorométhane et 14 mL de diméthylformamide. On ajoute ensuite 343,5 mg de 4-diméthylaminopyridine et 923 mg de O-[(éthoxycarbonyl)cyanométhylèneamino]-N,N,N',N'-tétraméthyl-urée (TOTU), puis on agite pendant 20 heures à température ambiante. On rajoute alors de nouveau 750 mg de N-*tert*-butoxycarbonyl-béta-alanine, 343,5 mg de 4-diméthylaminopyridine et 923 mg de O-[(éthoxycarbonyl)cyanométhylèneamino]-N,N,N',N'-tétraméthyl-urée (TOTU), puis on agite de nouveau pendant 20 heures à température ambiante. Après traitement, purification par flash-chromatographie et cristallisation, en opérant comme à l'exemple 16, on obtient ainsi 725 mg d'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide 3-*tert*-butoxycarbonylamino-propionique, sous forme de fins cristaux beige-clairs, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.33 (s, 9 H) 1.37 - 1.51 (m, 4 H) 1.83 - 1.92 (m, 2 H) 1.97 - 2.07 (m, 2 H) 2.36 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H) 3.12 (q, *J*=6.7 Hz, 2 H) 3.38 - 3.52 (m, 1 H) 4.61 - 4.78 (m, 1 H) 6.72 (dd, *J*=8.1, 1.5 Hz, 1 H) 6.74 - 6.83 (m, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.30 (br. s.,

1 H) 7.37 - 7.68 (m, 7 H) 7.92 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.99 (br. s., 1 H) 8.53 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.64 (dd, *J*=19.2, 7.7 Hz, 1H) 13.08 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 4,47 ; [M + H]+ m/z 705 ; [M + H]- m/z 703

Exemple 24 : Synthèse du trifluoroacétate de l'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide 3-amino-propionique

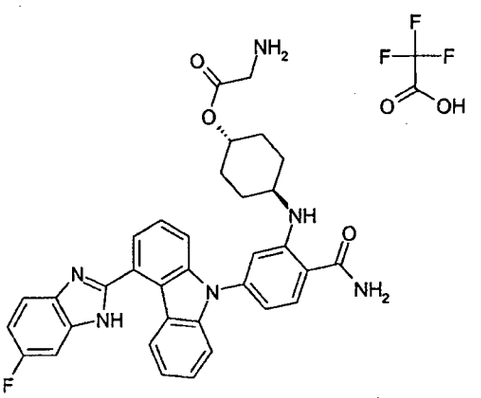


Dans un ballon monocol de 50 mL, on dissous, dans 15 mL de dichlorométhane, 560 mg d'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide 3-*tert*-butoxycarbonyl-amino-propionique, obtenu à l'exemple 23. La solution obtenue est refroidie à 0°C, puis on ajoute 10 mL d'acide trifluoroacétique et on agite à 0°C pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est alors dissous dans le minimum de méthanol (1,2 mL), puis précipité par addition lente de 5 mL d'oxyde de diisopropyle. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le précipité formé est essoré, lavé 2 fois par 5 mL d'oxyde de diisopropyle et séché pendant 4 heures en étuve sous vide à 50°C, en présence de pastilles de potasse. On obtient ainsi 559 mg de trifluoroacétate de l'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide 3-amino-propionique, sous forme d'une poudre blanc-cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6 + TFA, δ ppm) : 1.38 - 1.59 (m, 4 H) 1.89 - 2.01 (m, 2 H) 2.03 - 2.14 (m, 2 H) 2.59 - 2.69 (m, 2 H) 2.98 - 3.11 (m, 2 H) 3.44 - 3.57 (m, 1 H) 4.73 - 4.83 (m, 1 H) 6.83 (d, *J*=7.8 Hz, 1H) 7.01 (s, 1 H) 7.27 (s. large, 1 H) 7.52 - 7.63 (m, 3 H) 7.67 - 7.93 (m, 5 H) 7.97 - 8.09 (m, 2 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,73 ; [M + H]+ m/z 605 ; [M + H]- m/z 603

Exemple 25: Synthèse du trifluoroacétate de l'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide aminoacétique



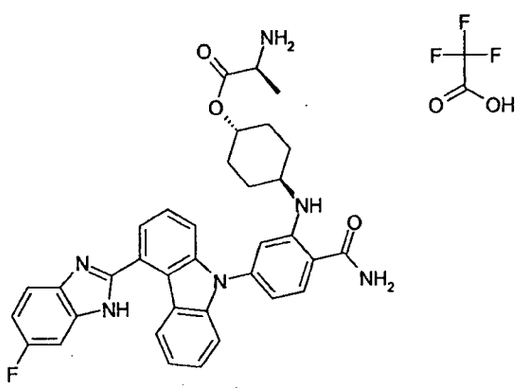
On opère comme à l'exemple 24, mais à partir de 400 mg d'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide *tert*-butoxycarbonylaminoacétique, obtenu à l'exemple 21, dans 10 mL de dichlorométhane et 10 mL d'acide trifluoroacétique, pendant 1 heure et demie à 0°C. Après traitement comme à l'exemple 24, on obtient 347 mg du trifluoroacétate de l'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide aminoacétique, sous forme d'une poudre jaune très pâle, dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6 + TFA, δ ppm) : 1.37 - 1.63 (m, 4 H) 1.89 - 2.01 (m, 2 H) 2.02 - 2.15 (m, 2H) 3.45 - 3.57 (m, 1 H) 3.78 (s,

2 H) 4.82 - 4.94 (m, 1 H) 6.79 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.26 (s. large, 1 H) 7.49 - 7.62 (m, 3 H) 7.67 - 7.92 (m, 5 H) 7.94 - 8.10 (m, 2 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,70 ; [M + H]+ m/z 591 ; [M + H]- m/z 589

Exemple 26 : Synthèse du trifluoroacétate de l'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide 2(S)-amino-propionique

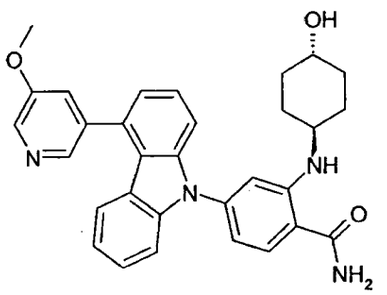


On opère comme à l'exemple 24, mais à partir de 300 mg d'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide 2(S)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionique, obtenu à l'exemple 22, dans 7,5 mL de dichlorométhane et 10 mL d'acide trifluoroacétique, pendant 2 heures à 0C. Après traitement comme à l'exemple 24, on obtient 290 mg du trifluoroacétate de l'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide 2(S)-amino-propionique, sous forme de fins crisatux jaunes pâles, dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1.35 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H) 1.39 - 1.60 (m, 4 H) 1.87 - 1.97 (m, 2 H) 2.00 - 2.10 (m, 2 H) 3.44 - 3.54 (m, 1 H) 4.00 - 4.11 (m, 1 H) 4.79 - 4.88 (m, 1 H) 6.73 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.16 - 7.24 (m, 2 H) 7.31 (s. large, 1 H) 7.41 - 7.69 (m, 7 H) 7.71 - 7.79 (m, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.01 (s. large, 1 H) 8.25 (s. large, 3 H) 8.56 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 3,14 ; [M + H]+ m/z 605 ; [M + H]- m/z 603

Exemple 27 : Synthèse du 2-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]-4-[4-(5-méthoxypyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzamide.



Etape 1 : A une solution de 0,8 g de 4-trifluorométhanesulfonyloxycarbazole, obtenu à l'étape 1 de l'exemple 1, dans un mélange de 37 mL de dioxanne et de 12 mL d'eau, sont ajoutés successivement sous argon, 0,54 g d'acide (5-méthoxypyridin-3-yl)boronique, 3,3 g de carbonate de césium et 93 mg de dichlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène palladium (II) en complexe avec le dichlorométhane (1/1) [$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$]. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures et demie, filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (75/25 en volumes) pour donner 0,7 g de 4-(5-méthoxypyridin-3-yl)-9H-carbazole sous forme d'une huile incolore, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 3.90 (s, 3 H) 6.97 (td, *J*=7.6, 1.0 Hz, 1 H) 7.07 (dd, *J*=7.2, 1.1Hz, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 2 H) 7.48 (dd, *J*=8.1, 7.2 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.55 - 7.59 (m, 2 H) 8.39 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.44 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H) 11.51 (s large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,77; m/z = 275 [M+H]+; 273 [M-H]-

Etape 2 : A une solution de 0,68 g de 4-(5-méthoxypyridin-3-yl)-9H-carbazole dans 30 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0,74 g de 4-bromo-2-fluorobenzonitrile, 3,07 g de carbonate de césium, 0,172 g de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-4,5-diyl)bis(diphénylphosphane) et 0,055 g d'acétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures et demie, refroidi à température ambiante, filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes), pour donner 0,78 g de 2-fluoro-4-[4-(5-méthoxypyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, sous forme d'une huile incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 3.91 (s, 3 H) 7.15 (m, 1 H) 7.26 (dd, *J*=7.1, 1.2 Hz, 1 H) 7.33 (d,*J*=8.1 Hz, 1 H) 7.44 (m, 1 H) 7.51 - 7.63 (m, 4 H) 7.78 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 8.01 (dd, *J*=10.5, 2.0 Hz, 1H) 8.26 (m, 1 H) 8.39 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.48 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 4,72; m/z = 394 [M+H]+

Etape 3 : A une solution de 0,3 g de 2-fluoro-4-[4-(5-méthoxypyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile dans 3,3 mL de diméthylsulfoxide sont ajoutés successivement 0,316 g de carbonate de potassium et 1,75 g de 4-*trans*-aminocyclohexanol. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 1 heure au micro-onde, puis 7,6 mL d'éthanol sont ajoutés, suivis par 1,51 mL d'une solution 1N de soude et 1,51 mL d'eau oxygénée à 30%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 10 minutes puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le solide blanc obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'acétonitrile et de méthanol (90/5/5 en volumes) pour donner 0,2 g de 2-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]-4-[4-(5-méthoxypyridin-

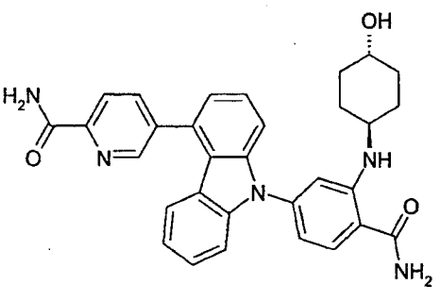
3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzamide sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Point de fusion (Kofler) : 263°C

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.24 (m, 4 H) 1.78 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 3.30 (m masqué, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.47 (d, *J*=4.2 Hz, 1 H) 6.70 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1 H) 6.87 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.09 (m, 1 H) 7.19 (dd, *J*=7.1, 1.1 Hz, 1 H) 7.26 (m étalé, 1 H) 7.34 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.38 - 7.45 (m, 2 H) 7.48 (dd, *J*=8.3, 1.1 Hz, 1 H) 7.54 (dd, *J*=8.3, 7.1 Hz, 1 H) 7.61 (dd, *J*=2.9, 1.9 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.97 (m étalé, 1 H) 8.41 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.45 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 8.48 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 3,76; m/z = 507 [M+H]+; 505 [M-H]-

Exemple 28 : Synthèse du 5-(9-{4-carbamoyl-3-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]phényl}-9H-carbazol-4-yl)pyridine-2-carboxamide.



Etape 1 : A une solution de 0,8 g de 4-trifluorométhanesulfonyloxycarbazole, obtenu à l'étape 1 de l'exemple 1, dans un mélange de 37 mL de dioxanne et de 12 mL d'eau, sont ajoutés successivement sous argon, 0,72 g de 2-cyano-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine, 3,3 g de carbonate de césium et 92 mg de dichlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocene palladium (II) en complexe avec le dichlorométhane (1/1) [$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$]. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 heures, refroidit à température ambiante, filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le résidu est

ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (85/15 en volumes) pour donner 0,24 g de 5-(9H-carbazol-4-yl)pyridine-2-carbonitrile, sous forme d'un solide jaune, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 6.98 (m, 1 H) 7.10 (dd, *J*=7.2, 1.1 Hz, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.38 (m, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 2 H) 7.63 (d, *J*=8.2, 1.0 Hz, 1 H) 8.24 (dd, *J*=8.0, 1.0 Hz, 1 H) 8.31 (dd, *J*=8.0, 2.2 Hz, 1 H) 8.99 (dd, *J*=2.2, 1.0 Hz, 1 H) 11.60 (s large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,99; m/z = 270 [M+H]+; 268 [M-H]-

Etape 2 : A une solution de 0,24 g de 5-(9H-carbazol-4-yl)pyridine-2-carbonitrile dans 10 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0,267 g de 4-bromo-2-fluorobenzonitrile, 1,1 g de carbonate de césium, 0,06 g de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-4,5-diyl)bis(diphénylphosphane) et 0,02 g d'acétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures, refroidi à température ambiante, filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (85/15 en volumes), pour donner 0,2 g de 5-[9-(4-cyano-3-fluorophényl)-9H-carbazol-4-yl]pyridine-2-carbonitrile, sous forme d'un solide blanc cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 7.16 (m, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 2 H) 7.46 (m, 1 H) 7.53 - 7.68 (m, 3 H) 7.78 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1 H) 8.01 (dd, *J*=10.5, 2.0 Hz, 1 H) 8.24 - 8.30 (m, 2 H) 8.34 (d, *J*=7.9, 2.2 Hz, 1 H) 9.01 (dd, *J*=2.2, 1.0 Hz, 1 H)

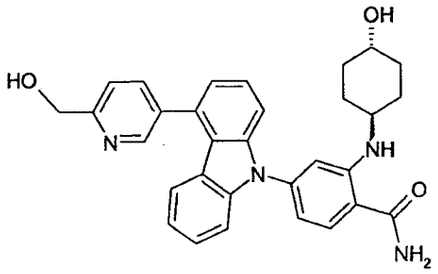
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,16; m/z = 389 [M+H]+

Etape 3 : A une solution de 0,2 g de 5-[9-(4-cyano-3-fluorophényl)-9H-carbazol-4-yl]pyridine-2-carbonitrile dans 2,2 mL de diméthylsulfoxide sont

ajoutés successivement 0,21 g de carbonate de potassium et 1,2 g de 4-*trans*-aminocyclohexanol. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 1 heure au micro-onde, puis 5,1 mL d'éthanol sont ajoutés, suivis par 1 mL d'une solution 1N de soude et 1 mL d'eau oxygénée à 30%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 minutes puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le solide blanc cassé obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'acétonitrile et de méthanol (92/4/4 en volumes) et recristallisé dans l'éthanol, pour donner 0,13 g de 5-(9-{4-carbamoyl-3-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]phényl}-9H-carbazol-4-yl)pyridine-2-carboxamide, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Point de fusion (Kofler) > 260°C
- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.24 (m, 4 H) 1.78 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 3.32 (m partiellement masqué, 1 H) 3.47 (m, 1 H) 4.47 (d, *J*=4.2 Hz, 1 H) 6.70 (dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1 H) 6.88 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 7.09 (m, 1 H) 7.22 (dd, *J*=7.1, 1.2 Hz, 1 H) 7.26 (m étalé, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 2 H) 7.51 (dd, *J*=8.3, 1.0 Hz, 1 H) 7.57 (dd, *J*=8.3, 7.1 Hz, 1 H) 7.73 (s large, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.96 (m étalé, 1 H) 8.19 - 8.30 (m, 3 H) 8.45 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 8.87 (dd, *J*=2.1, 1.1 Hz, 1 H).
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,81; m/z = 520 [M+H]+

Exemple 29 : Synthèse du 2-[(4-trans-hydroxycyclohexyl)amino]-4-{4-[6-(hydroxyméthyl)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}benzamide.



Etape 1 : A une solution de 0,8 g de 4-trifluorométhanesulfonyloxycarbazole, obtenu à l'étape 1 de l'exemple 1, dans un mélange de 37 mL de dioxanne et de 12 mL d'eau, sont ajoutés successivement sous argon, 0,54 g d'acide [6-(hydroxyméthyl)pyridin-3-yl]boronique, 3,3 gde carbonate de césium et 93 mg de dichlorure de 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocene palladium (II) en complexe avec le dichlorométhane (1/1) [$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$]. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 5 heures, refroidit à température ambiante, et concentré sous pression réduite. Le résidu est ensuite repris avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle, traité au noir de charbon, filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (55/45 en volumes), pour donner 0,33 g de [5-(9H-carbazol-4-yl)pyridin-2-yl]méthanol sous forme d'une huile incolore, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 4.71 (d, *J*=5.7 Hz, 2 H) 5.50 (t, *J*=5.7 Hz, 1 H) 6.95 (m, 1 H) 7.03 (dd, *J*=7.2, 1.1 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.35 (m, 1 H) 7.44 - 7.49 (dd, *J*=8.1, 7.6 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.56 (dd, *J*=8.1, 1.1 Hz, 1 H) 7.67 (d large, *J*=8.1, Hz, 1 H) 8.02 (dd, *J*=8.1, 2.4 Hz, 1 H) 8.68 (dd, *J*=2.4, 1.0 Hz, 1 H) 11.49 (s large, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,54; m/z = 275 [M+H]+; 273 [M-H]-

Etape 2 : A une solution de 0,31 g de [5-(9H-carbazol-4-yl)pyridin-2-yl]méthanol dans 15 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0.34 g de 4-bromo-2-fluorobenzonitrile, 1,4 g de carbonate de césium,

0,08 g de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-4,5-diyl)bis(diphénylphosphane) et 25 mg d'acétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 heures, refroidi à température ambiante, filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (85/15 en volumes), pour donner 70 mg de 2-fluoro-4-{4-[6-(hydroxyméthyl)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}benzonitrile, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 4.73 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H) 5.53 (t, *J*=5.6 Hz, 1 H) 7.13 (m, 1 H) 7.22 (m, 1 H) 7.33 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.43 (m, 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 3 H) 7.70 (dd, *J*=8.0, 1.0 Hz, 1 H) 7.78 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1 H) 7.99 - 8.06 (m, 2 H) 8.25 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H) 8.70 (dd, *J*=2.0, 1.0 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,94; m/z = 394 [M+H]+

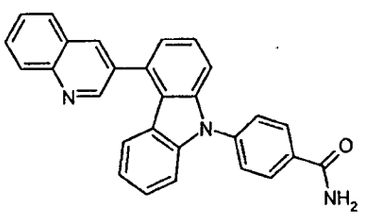
Etape 3 : A une solution de 70 mg de 2-fluoro-4-{4-[6-(hydroxyméthyl)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}benzonitrile dans 2 mL de diméthylsulfoxide sont ajoutés successivement 73 mg de carbonate de potassium et 0,4 g de 4-*trans*-aminocyclohexanol. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 1 heure et quart au micro-onde, puis 1,8 mL d'éthanol sont ajoutés, suivis par 0,35 mL d'une solution 1N de soude et 0,35 mL d'eau oxygénée à 30%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 40 minutes puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le solide blanc-cassé obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'acétonitrile et de méthanol (90/5/5 en volumes), et trituré dans le dichlorométhane pour donner 0,13 g de 2-[(4-trans-hydroxycyclohexyl)amino]-4-{4-[6-(hydroxyméthyl)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-

yl}benzamide, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.25 (m, 4 H) 1.79 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 3.33 (m, 1 H) 3.47 (m, 1 H) 4.47 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H) 4.74 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H) 5.53 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 6.70 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.88 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.08 (m, 1 H) 7.16 (dd, *J*=7.2, 1.0 Hz, 1 H) 7.26 (m étalé, 1 H) 7.32 - 7.57 (m, 5 H) 7.71 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.96 (m étalé, 1 H) 8.06 (dd, *J*=8.2, 2.3 Hz, 1 H) 8.45 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.72 (dd, *J*=2.3, 0.9 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,67; m/z = 507 [M+H]+

Exemple 30 : Synthèse du 4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzamide



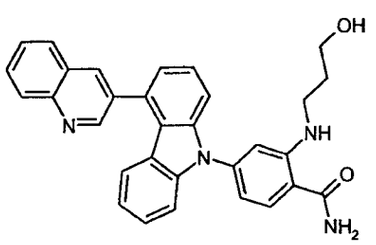
Etape 1 : On opère, comme à l'étape 3 de l'exemple 2, mais à partir de 100 mg de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole, obtenu à l'étape 2 de l'exemple 2, de 32,28 µL de 3-amino-propanol, de 206 mg de carbonate de césium, de 5 mg d'acétate de palladium et de 14,6 mg de 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthyl-xanthène dans 10 mL de dioxanne pendant 2 heures au reflux. Après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 1, puis purification par flash-chromatographie sur 15 g de gel de silice, en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant la seconde fraction éluée, on obtient 35 mg de [4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, dont la caractéristique est la suivante :

- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 5,98 mn

Etape 2 : En opérant comme à l'étape 4 de l'exemple 2, mais à partir de 34 mg du composé obtenu à l'étape précédente, de 172 µL d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium et de 0,158 µL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène, pendant 30 mn à température ambiante, dans 1 mL d'éthanol et 0,44 mL de diméthylsulfoxyde, on obtient, après purification sur une plaque préparative de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (80/20 en volumes), 11 mg de 4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzamide, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 7.05 (ddd, *J*=8.0, 6.5, 1.6 Hz, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.33 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H) 7.37 - 7.45 (m, 2 H) 7.49 - 7.54 (m, 2 H) 7.60 (dd, *J*=8.3, 7.3 Hz, 1 H) 7.70 - 7.80 (m, 3 H) 7.89 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.11 - 8.24 (m, 5 H) 8.64 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.17 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,00 ; m/z = 414 [M+H]+

Exemple 31: Synthèse du 2-(3-hydroxypropyl)amino-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzamide.



Etape 1: Dans un tricol de 250 mL, sous atmosphère d'argon, on dissout 1 g de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole, obtenu à l'étape 2 de l'exemple 2, dans 75 mL de dioxanne, puis on ajoute successivement 3,32 g de carbonate de césium et 1,019 g de 4-bromo-2-fluoro-benzonitrile. Le milieu réactionnel est dégazé par bullage d'argon pendant 10 minutes, puis on ajoute successivement 3,3 mg d'acétate de palladium et 236 mg de 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène et on chauffe à reflux pendant

2 heures sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est filtré sur Célite, concentré sous pression réduite, et repris avec 100 mL d'eau et 100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur 200 g de silice, en éluant au dichlorométhane. On obtient ainsi 1,05 g de 2-fluoro-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 7.08 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.24 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.36 (dd, *J*=6.7, 1.6 Hz, 1 H) 7.43 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.59 - 7.67 (m, 2 H) 7.73 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.81 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 7.89 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H) 8.04 (dd, *J*=10.3, 1.7 Hz, 1 H) 8.13 (d, *J*=7.8 Hz, 1H) 8.19 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.27 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H) 8.62 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.14 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

Etape 2 : Dans un tricol de 100 mL, on dissout 584 mg du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 mL de diméthylformamide puis on ajoute successivement 424 mg de 3-amino-propanol et 1,562 g de carbonate de potassium. On chauffe à 140°C pendant 2 heures, puis on ajoute 100 mL d'eau et 100 mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée, puis la phase organique est ré-extraite 2 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié sur 30 g de gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes). On obtient ainsi 565 mg de 2-(3-hydroxypropyl)amino-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, dont la caractéristique est la suivante :

- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 5,52 mn

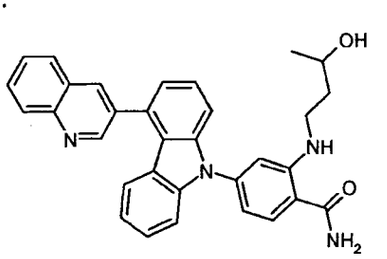
Etape 3 : En opérant comme à l'étape 4 de l'exemple 2, mais à partir de 565 mg du composé obtenu à l'étape précédente, de 2,41 mL d'une

solution 1N d'hydroxyde de sodium et de 2,22 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène, pendant 30 minutes à température ambiante, dans 15 mL d'éthanol et 6,2 mL de diméthylsulfoxyde, on obtient, après purification par flash-chromatographie sur 70 g de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes), 334 mg de 2-(3-hydroxypropyl)amino-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzamide, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1.74 (quin, *J*=6.6 Hz, 2 H) 3.20 (q, *J*=6.6 Hz, 2 H) 3.51 (q, *J*=6.0 Hz, 2 H) 4.50 (t, *J*=5.1 Hz, 1 H) 6.77 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1 H) 6.88 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.02 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.28 (br. s., 1 H) 7.30 (dd, *J*=6.6, 1.7 Hz, 1 H) 7.40 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 2 H) 7.73 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.88 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1H) 7.99 (s. large, 1 H) 8.13 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.46 (t, *J*=5.3 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.16 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,00 ; [M + H]+ m/z 487 ; [M + H]- m/z 485

Exemple 32: Synthèse du 2-(3-hydroxybutyl)amino-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzamide.



Etape 1 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 31, mais à partir de 150 mg de 2-fluoro-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, obtenu à l'étape 2 de l'exemple 31, 129 mg de 3-amino-butan-2-ol et 401 mg de carbonate de potassium, à 140°C pendant 1 heures dans 5 mL de diméthylformamide. Après traitement et purification par flash-

chromatographie, dans les conditions décrites à l'étape 2 de l'exemple 31, on obtient 149 mg de 2-(3-hydroxybutyl)amino-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, dont la caractéristique est la suivante :

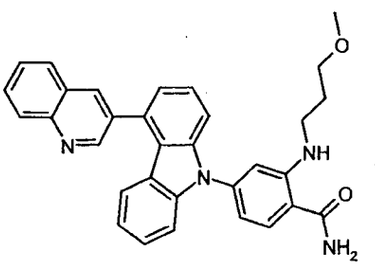
- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 5,48 mn

Etape 2 : En opérant comme à l'étape 4 de l'exemple 2, mais à partir de 149 mg du composé obtenu à l'étape précédente, de 0,62 mL d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium et de 0,568 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène, pendant 1 heure à température ambiante, dans 3,7 mL d'éthanol et 1,57 mL de diméthylsulfoxyde, on obtient, après purification par flash-chromatographie sur 10 g de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3 en volumes), 106 mg de 2-(3-hydroxybutyl)amino-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzamide, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1.09 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H) 1.60 - 1.68 (m, 2 H) 3.16 - 3.24 (m, 2 H) 3.69 - 3.77 (m, 1 H) 4.50 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H) 6.77 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1 H) 6.87 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.02 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.28 (s. large, 1 H) 7.30 (dd, *J*=6.4, 1.7 Hz, 1 H) 7.40 (t, *J*=8.1 Hz, 1H) 7.49 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 2 H) 7.73 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H) 7.85 - 7.91 (m, 1 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.97 (s. large, 1 H) 8.13 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.44 (t, *J*=5.3 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.16 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,03 ; [M + H]+ m/z 501 ; [M + H]- m/z 499

Exemple 33: Synthèse du 2-(3-méthoxypropyl)amino-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzamide.



Etape 1 : On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 206 mg de 2-fluoro-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, obtenu à l'étape 1 de l'exemple 31, 177 mg de 3-méthoxypropylamine et 551 mg de carbonate de potassium, à 140°C pendant 1 heure dans 7 mL de diméthylformamide. Après traitement comme à l'étape 2 de l'exemple 31, puis purification par flash-chromatographie sur silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (70/30 en volumes), on obtient 190 mg de 2-(3-méthoxypropyl)amino-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, dont la caractéristique est la suivante :

- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 6,02 mn

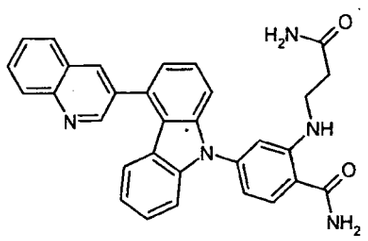
Etape 2 : En opérant comme à l'étape 4 de l'exemple 2, mais à partir de 190 mg du composé obtenu à l'étape précédente, de 0,787 mL d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium et de 0,724 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène, pendant 1 heure à température ambiante, dans 4,8 mL d'éthanol et 2 mL de diméthylsulfoxyde, on obtient, après purification par flash-chromatographie sur 15 g de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (60/40 en volumes), 113 mg de 2-(3-méthoxypropyl)amino-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzamide, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1.82 (quin, *J*=6.5 Hz, 2 H) 3.17 - 3.23 (m, 5 H) 3.42 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H) 6.78 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.88 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.02 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.30 (dd, *J*=6.6, 1.5 Hz, 1 H) 7.31 (s. large, 1 H) 7.40 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 2 H) 7.73 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.88 (ddd, *J*=8.4, 7.0, 1.5 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.99 (s. large, 1H) 8.14 (d, *J*=7.6 Hz,

1 H) 8.19 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.48 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.16 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,12 ; [M + H]+ m/z 501

Exemple 34: Synthèse du 2-(2-carbamoyléthyl-amino)-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzamide.



Etape 1 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 31, mais à partir de 206 mg de 2-fluoro-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, obtenu à l'étape 1 de l'exemple 31, 248 mg de chlorhydrate de béta-alaninamide, 551 mg de carbonate de potassium et 139 µl de triéthylamine, à 140°C pendant 3 heures dans 7 mL de diméthylformamide. Après traitement comme à l'étape 2 de l'exemple 31, on obtient 160 mg d'un mélange, utilisé tel quel à l'étape suivante, qui contient environ 40% de 2-(2-carbamoyléthyl-amino)-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, dont la caractéristique est la suivante :

- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 5,15 mn

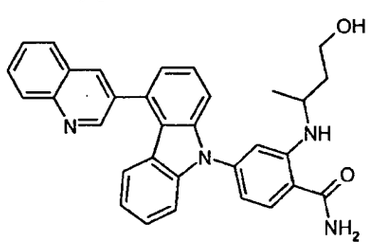
Etape 2 : En opérant comme à l'étape 4 de l'exemple 2, mais à partir de 160 mg du composé brut obtenu à l'étape précédente, de 0,665 mL d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium et de 0,61 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène, pendant 1 heure à température ambiante, dans 4 mL d'éthanol et 2 mL de diméthylsulfoxyde, on obtient, après purification par flash-chromatographie sur 10 g de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3 en volumes), 34 mg de 2-

(2-carboxamidoéthyl)amino-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzamide, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 2.38 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H) 3.37 (q, *J*=6.4 Hz, 2 H) 6.78 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1 H) 6.83 (br. s., 1 H) 6.91 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.03 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.28 (br. s., 1 H) 7.30 (dd, *J*=5.1, 3.2 Hz, 1 H) 7.37 (s. large, 1 H) 7.40 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.57 - 7.63 (m, 2 H) 7.73 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.85 - 7.94 (m, 2 H) 7.97 (s. large, 1 H) 8.13 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.45 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.16 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,36 ; [M + H]+ m/z 500 ; [M + H]- m/z 498.

Exemple 35: Synthèse du 2(R,S)-(1-hydroxy-propan-2-yl)amino-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzamide.



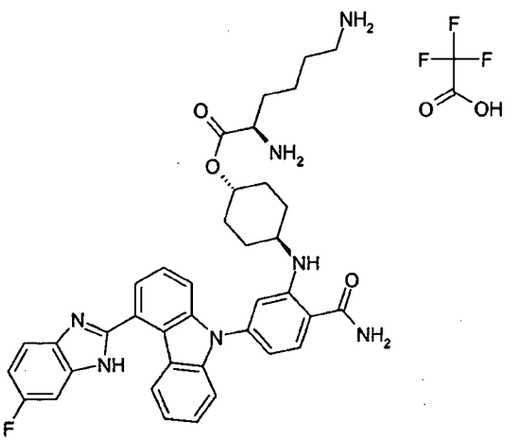
Dans un tube spécifique pour réacteur micro-onde de 5 mL, on charge successivement 300 mg de 2-fluoro-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, obtenu à l'étape 1 de l'exemple 31, 1,073 g de DL-alaninol, 296 mg de carbonate de potassium et 3 mL de diméthylsulfoxyde. Le tube est alors scellé, puis chauffé au micro-onde pendant 45 minutes à 100°C. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute successivement 7 mL d'éthanol, 1,357 mL d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium et 1,313 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène, puis on agite 5 minutes à température ambiante. Le milieu réactionnel est coulé sur un mélange de 50 mL d'eau et 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 25 mL d'acétate

d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium er concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur 70 g de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes). On obtient ainsi 115 mg de, sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1.16 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H) 3.34 - 3.56 (m, 3 H) 4.79 (t, *J*=4.9 Hz, 1H) 6.72 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.11 - 7.21 (m, 2 H) 7.26 (s. large, 1 H) 7.44 - 7.47 (m, 2 H) 7.48 - 7.56 (m, 1 H) 7.58 - 7.62 (m, 2 H) 7.62 - 7.67 (m, 1 H) 7.68 - 7.75 (m, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.95 (s. large, 1 H) 8.46 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.65 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 13.08 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,80 ; [M + H]+ m/z 494 ; [M + H]- m/z 492

Exemple 36 : Synthèse du trifluoroacétate de l'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide (S)-2,6-diamino-hexanoïque



Etape 1: Dans un tricol de 250 mL, sous atmosphère d'argon, on dissous 534 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-benzamide, qui peut être obtenu comme à l'exemple 1, et 258,5 mg de 2,6-bis-N,N'-*tert*-butoxycarbonyl-lysine dans 50

mL de dichlorométhane et 10 mL de diméthylformamide. On ajoute ensuite 0,349 mL de N,N-diisopropyléthylamine, 244,3 mg de 4-diméthylaminopyridine et 656 mg de O-[(éthoxycarbonyl)cyanométhylèneamino]-N,N,N',N'-tétraméthyl-urée (TOTU), puis on agite pendant 20 heures à température ambiante. On rajoute alors de nouveau 258,5 mg de 2,6-bis-N,N'-*tert*-butoxycarbonyl-lysine, 0,349 mL de N,N-diisopropyléthylamine, 244,3 mg de 4-diméthylaminopyridine et 656 mg de O-[(éthoxycarbonyl)cyanométhylèneamino]-N,N,N',N'-tétraméthyl-urée, puis on agite de nouveau pendant 20 heures à température ambiante. Après traitement, purification par flash-chromatographie et cristallisation, en opérant comme à l'exemple 16, on obtient ainsi 725 mg d'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide (S)-2,6-bis-*tert*-butoxycarbonylamino-hexanoïque, sous forme d'une poudre beige, dont la caractéristique est la suivante :

- Spectre de masse (LC/MS méthode C) : temps de rétention = 5,44 mn.

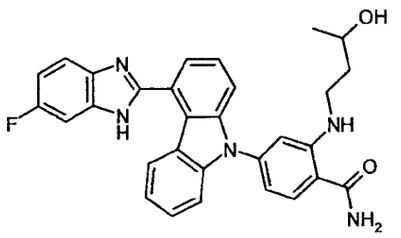
Etape 2: Dans un ballon monocol de 50 mL, on dissout 687 mg du composé, obtenu à l'étape précédente, dans 20 mL de dichlorométhane. La solution obtenue est refroidie à 0°C, puis on ajoute 10 mL d'acide trifluoroacétique et on agite à 0°C pendant 30 minutes puis à température ambiante pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est alors repris avec 5 mL d'oxyde de diisopropyle. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le précipité formé est essoré, lavé 2 fois par 5 mL d'oxyde de diisopropyle et séché pendant 4 heures en étuve sous vide à 50°C, en présence de pastilles de potasse. On obtient ainsi 559 mg de trifluoroacétate de l'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide (S)-2,6-diamino-hexanoïque, sous forme d'une poudre beige clair, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1.19 - 1.60 (m, 8 H) 1.68 - 1.77 (m, 2 H) 1.88 - 1.97 (m, 2 H) 2.01 - 2.10 (m, 2 H) 2.31 (s, 6 H)

2.65 - 2.77 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.91 - 4.00 (m, 1 H) 4.80 - 4.91 (m, 1 H) 6.74 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 7.20 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.31 (s. large, 1 H) 7.41 - 7.51 (m, 2 H) 7.52 - 7.70 (m, 6 H) 7.76 (s. large, 1 H) 7.94 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.02 (s. large, 1 H) 8.26 (s. large, 3 H) 8.58 (s. large, 2 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,60 ; [M + H]+ m/z 662 ; [M + H]- m/z 660

Exemple 37: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[3(R,S)-hydroxy-butylamino)-benzamide.



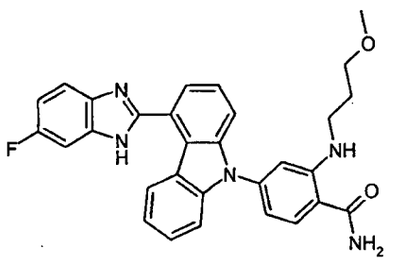
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 296 mg de carbonate de potassium et 1,273 g de 4-amino-butan-2(RS)-ol dans 3 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,357 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,313 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), 270 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[3(RS)-hydroxy-butylamino]-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1.08 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H) 1.57 - 1.71 (m, 2 H) 3.13 - 3.24 (m, 2 H) 3.66 - 3.77 (m, 1 H) 4.49 (d, *J*=4.2 Hz, 1 H) 6.74 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.10 - 7.23 (m, 2 H) 7.28 (s.

large, 1 H) 7.41 - 7.79 (m, 7 H) 7.92 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.98 (br. s., 1 H) 8.44 (br. s., 1 H) 8.62 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 13.08 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,81 ; [M + H]+ m/z 508 ; [M + H]- m/z 506

Exemple 38: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(3-méthoxy-propylamino)-benzamide.



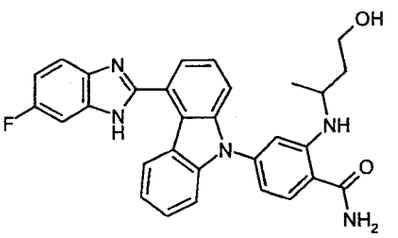
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 296 mg de carbonate de potassium et 1,273 g de 3-méthoxypropylamine dans 3 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,357 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,313 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), 285 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(3-méthoxy-propylamino)-benzamide, sous forme d'un solide blanc-cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1.81 (quin, *J*=6.4 Hz, 2 H) 3.16 - 3.23 (m, 5 H) 3.41 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H) 6.75 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 7.12 - 7.22 (m, 2 H) 7.30 (s. large, 1 H) 7.46 (d, *J*=3.9 Hz, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 1 H) 7.59 - 7.67 (m, 4 H) 7.67 - 7.76 (m, 1 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H)

7.99 (s. large, 1 H) 8.48 (t, *J*=5.3 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 13.08 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,35 ; [M + H]+ m/z 508 ; [M + H]- m/z 506

Exemple 39: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4-hydroxy-butan-3(RS)-ylamino)-benzamide.

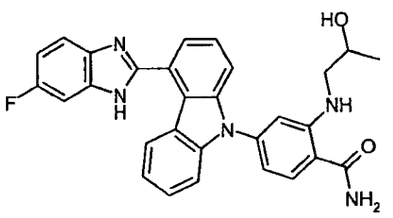


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 296 mg de carbonate de potassium et 1,273 g de 3(RS)-aminopropanol dans 3 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,357 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,313 mLd'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 165 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4-hydroxy-butan-3(RS)-ylamino)-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1.18 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H) 1.54 - 1.79 (m, 2 H) 3.46 - 3.52 (m, 2 H) 3.62 - 3.71 (m, 1 H) 4.42 (t, *J*=4.5 Hz, 1 H) 6.72 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 7.11 - 7.21 (m, 2 H) 7.28 (s. large, 1 H) 7.47 (d, *J*=3.9 Hz, 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 1 H) 7.59 - 7.67 (m, 4 H) 7.67 - 7.76 (m, 1 H) 7.91 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.97 (s. large, 1 H) 8.43 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.61 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 13.09 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,28 ; [M + H]+ m/z 508 ; [M + H]- m/z 506

Exemple 40: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2(RS)-hydroxy-propylamino)-benzamide.

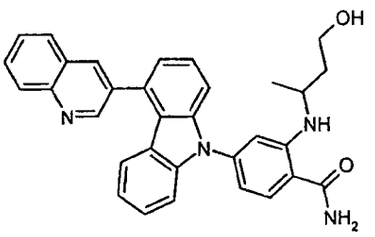


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 296 mg de carbonate de potassium et 1,073 g de 1-amino-2(RS)-propanol dans 3 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,357 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,313 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec des mélanges de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 à 90/10 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 180 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2(RS)-hydroxy-propylamino)-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1.11 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H) 2.96 - 3.17 (m, 2 H) 3.79 - 3.89 (m, 1 H) 4.78 (d, *J*=4.2 Hz, 1 H) 6.73 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.26 (s. large, 1 H) 7.46 (d, *J*=3.4 Hz, 1 H) 7.47 - 7.56 (m, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 4 H) 7.67 - 7.76 (m, 1 H) 7.91 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.96 (s. large, 1 H) 8.55 (t, *J*=5.1 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 13.08 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,80 ; [M + H]+ m/z 494 ; [M + H]- m/z 492

Exemple 41: Synthèse du 2-[1-hydroxy-butan-3(RS)-ylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



Etape 1 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 31, mais à partir de 206 mg de 2-fluoro-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, obtenu à l'étape 1 de l'exemple 31, 177 mg) de 3(RS)-amino-butan-1-ol et 551 mg de carbonate de potassium, à 140°C pendant 3 heures dans 7 mL de diméthylformamide. Après traitement comme à l'étape 2 de l'exemple 31, puis purification par flash-chromatographie en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (50/50 en volumes), on obtient 110 mg de 2-[1-hydroxy-butan-3(RS)-ylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, dont la caractéristique est la suivante :

- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 5,46 mn

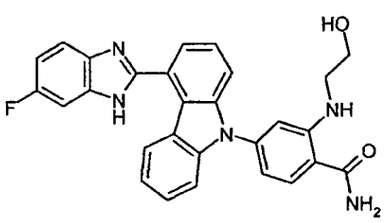
Etape 2 : En opérant comme à l'étape 4 de l'exemple 2, mais à partir de 110 mg du composé brut obtenu à l'étape précédente, de 0,456 mL d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium et de 0,419 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène, pendant 1 heure à température ambiante, dans 2,8 mL d'éthanol et 1,2 mL de diméthylsulfoxyde, on obtient, après purification par flash-chromatographie sur 10 g de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (90/10 en volumes), 33 mg de 2-[1-hydroxy-butan-3(RS)-ylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1.19 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 1.55 - 1.79 (m, 2 H) 3.45 - 3.53 (m, 2 H) 3.62 - 3.71 (m, 1 H) 4.42 (t, *J*=4.9

Hz, 1 H) 6.74 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 7.02 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.27 (s. large, 1 H) 7.30 (dd, *J*=6.5, 1.6 Hz, 1 H) 7.40 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 2 H) 7.73 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.85 - 7.94 (m, 2 H) 7.98 (s. large, 1 H) 8.13 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.43 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 9.16 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,03 ; [M + H]+ m/z 501 ; [M + H]- m/z 499

Exemple 42: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2-hydroxy-éthylamino)-benzamide.



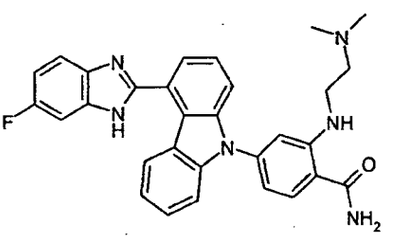
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 296 mg de carbonate de potassium et 0,872 g de 2-aminoéthanol dans 3 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,357 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,313 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec des mélanges de dichlorométhane et d'éthanol (de 95/5 à 90/10 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 180 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2-hydroxy-éthylamino)-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 3.18 - 3.50 (m, 2 H) 3.60 (s. large, 2 H) 4.78 (s. large, 1 H) 6.75 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H)

7.09 - 7.23 (m, 2 H) 7.27 (s. large, 1 H) 7.40 - 7.55 (m, 2 H) 7.57 - 7.78 (m, 5 H) 7.91 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.97 (s. large, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.63 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 13.09 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,76 ; [M + H]+ m/z 480 ; [M + H]- m/z 478

Exemple 43: Synthèse du 2-(2-diméthylamino-éthylamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



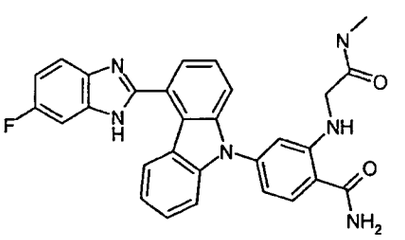
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 296 mg de carbonate de potassium et 1,259 g de N,N-diméthyléthylènediamine dans 3 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,357 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,313 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec des mélanges de dichlorométhane et d'une solution 7M d'ammoniac dans le méthanol (de 95/5 à 90/10 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 200 mg de 2-(2-diméthylamino-éthylamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 2.18 (s, 6 H) 3.15 - 3.22 (m, 2 H) 3.30 (masqué., 2 H) 6.75 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.10 - 7.21 (m, 2 H) 7.25 (s. large, 1 H) 7.42 - 7.55 (m, 2 H) 7.57 - 7.77 (m, 5 H)

7.90 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.96 (s. large, 1 H) 8.42 (s. large, 1 H) 8.62 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 13.09 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,62 ; [M + H]+ m/z 507 ; [M + H]- m/z 505

Exemple 44: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9Hcarbazol-9-yl]-2-(méthylcarbamoylméthylamino)-benzamide.

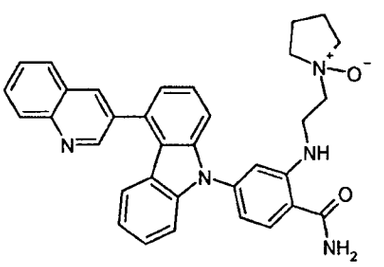


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 296 mg de carbonate de potassium, 1 g de chlorhydrate de N-méthylglycine et 820 mg de triéthylamine dans 3 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,357 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,313 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec des mélanges de dichlorométhane et d'une solution 7M d'ammoniac dans le méthanol (de 95/5 à 90/10 en volumes), suivie de cristallisation dans 5 mL d'acétate d'éthyle, 55 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(méthylcarbamoylméthylamino)-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 2.63 (d, *J*=4.4 Hz, 3 H) 3.81 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H) 6.66 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 6.84 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H) 7.12 - 7.22 (m, 2 H) 7.31 - 7.39 (m, 1 H) 7.42 - 7.50 (m, 3 H) 7.55 - 7.78 (m, 4 H) 7.87 - 7.92 (m, 1 H) 7.94 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.01 (s. large, 1 H) 8.59 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.70 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H) 13.08 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,19 ; [M + H]+ m/z 507 ; [M + H]- m/z 505

Exemple 45: Synthèse du 2-[2-(1-oxy-pyrrolidin-1-yl)-éthylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzamide.



Etape 1 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 31, mais à partir de 230 mg de 2-fluoro-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, obtenu à l'étape 1 de l'exemple 31, 254 mg de N-(2-aminoéthyl)pyrrolidine et 615 mg de carbonate de potassium, à 140°C pendant 3 heures dans 7 mL de diméthylformamide. Après traitement comme à l'étape 2 de l'exemple 31, on obtient 273 mg d'un mélange contenant majoritairement du 2-[2-(pyrrolidin-1-yl)-éthylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, utilisé tel quel à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

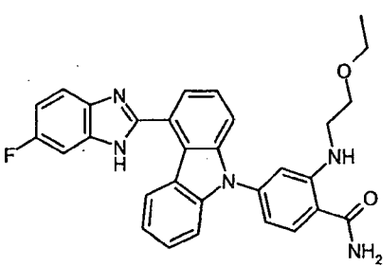
- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 3,98 mn

Etape 2 : En opérant comme à l'étape 4 de l'exemple 2, mais à partir de 273 mg du composé brut obtenu à l'étape précédente, de 1,076 mLd'une solution 1N d'hydroxyde de sodium et de 0,998 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène, pendant 1 heure à température ambiante, dans 2,8 mL d'éthanol et 1,2 mL de diméthylsulfoxyde, on obtient, après purification par flash-chromatographie sur 10 g de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, de méthanol et d'une solution aqueuse 5M d'ammoniaque (90/10/1 en volumes), 126 mg de 2-[2-(1-oxy-pyrrolidin-1-yl)-éthylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzamide, sous forme d'une poudre beige-clair dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1.76 - 1.85 (m, 2 H) 2.07 - 2.17 (m, 2 H) 3.11 - 3.19 (m, 2 H) 3.30 (s. large, 2 H) 3.43 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H) 3.78 (q, *J*=5.8 Hz, 2 H) 6.79 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1 H) 7.02 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.09 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.24 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 1 H) 7.34 (s. large, 1 H) 7.39 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.50 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=3.9 Hz, 2 H) 7.73 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.85 - 7.93 (m, 2 H) 7.99 (s. large, 1 H) 8.13 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.70 (t, *J*=5.7 Hz, 1 H) 9.16 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,84 ; [M + H]+ m/z 542 ; [M + H]- m/z 541

Exemple 46: Synthèse du 2-(2-éthoxy-éthylamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



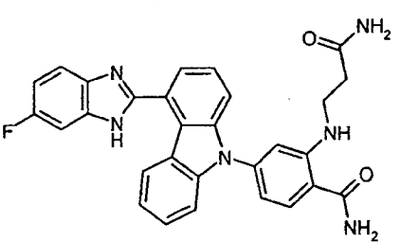
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 296 mg de carbonate de potassium et 1,273 g de 2-éthoxyéthylamine dans 3 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,357 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,313 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec des mélanges de dichlorométhane et d'éthanol (de 95/5 à 90/10 en volumes), suivie de cristallisation dans 5 mL d'acétate d'éthyle, 205 mg de 2-(2-éthoxy-éthylamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-

2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1.12 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 3.30 - 3.33 (m, 2 H) 3.48 (q, *J*=6.8 Hz, 2 H) 3.58 (t, *J*=5.4 Hz, 2 H) 6.76 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1 H) 6.90 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.11 - 7.21 (m, 2 H) 7.29 (s. large, 1 H) 7.41 - 7.55 (m, 3 H) 7.56 - 7.81 (m, 4 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.98 (s. large, 1 H) 8.55 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 8.62 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 13.08 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,37 ; [M + H]+ m/z 508 ; [M + H]- m/z 506

Exemple 47: Synthèse du 2-(2-carbamoyl-éthylamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



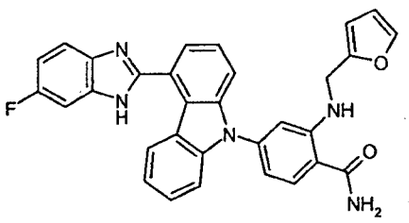
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 296 mg de carbonate de potassium, 1,779 g de chlorhydrate de béta-alanineamide et 1,445 g de triéthylamine dans 3 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,357 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,313 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec des mélanges de dichlorométhane et d'éthanol (de 95/5 à 90/10 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 200 mg de 2-(2-carbamoyl-éthylamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-

yl]-benzamide., sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 2.38 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H) 3.36 (q, *J*=6.3 Hz, 2 H) 6.76 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H) 6.82 (s. large, 1 H) 6.89 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 7.12 - 7.22 (m, 2 H) 7.27 (s. large, 1 H) 7.36 (s. large, 1H) 7.43 - 7.54 (m, 3 H) 7.54 - 7.81 (m, 4 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.97 (s. large, 1 H) 8.44 (t, *J*=5.5 Hz, 1H) 8.61 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 13.07 (s. large, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,72 ; [M + H]+ m/z 507 ; [M + H]- m/z 505.

Exemple 48: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(furan-2-ylméthyl)-amino]-benzamide.

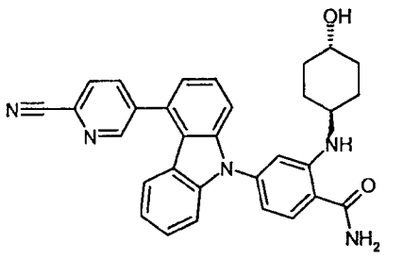


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 296 mg de carbonate de potassium et 1,387 g de furfurylamine dans 3 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,357 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,313 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (96/4 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 160 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(furan-2-ylméthyl)-amino]-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*, δ ppm) : 4.46 (d, *J*=5.9 Hz, 2 H) 6.29 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 6.45 - 6.50 (m, 1 H) 6.81 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1 H) 7.00 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.11 - 7.22 (m, 2 H) 7.34 - 7.79 (m, 9 H) 7.94 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.03 (br. s., 1 H) 8.59 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.82 (t, *J*=5.9 Hz, 1 H) 13.07 (s. large, 1 H) .

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,96 ; [M + H]+ m/z 516 ; [M + H]- m/z 514.

Exemple 49: Synthèse du 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]-benzamide.



Etape 1 : A une solution de 0,41 g de 5-(9H-carbazol-4-yl)pyridine-2-carbonitrile obtenu à l'étape 1 de l'exemple 28 dans 20 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0,63 g de 4-bromo-2-fluorobenzoate de 2-méthylpropan-2-yle, 1,88 g de carbonate de césium, 0,11 g de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-4,5-diyl)bis(diphénylphosphane) et 0,03 g d'acétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 heures et demie, refroidi à température ambiante, filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes), pour donner 0,48 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-fluorobenzoate de 2-méthylpropan-2-yle sous forme d'une huile marron clair dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.60 (s, 9 H) 7.15 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.27 (dd, *J*=6.9, 1.2 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.45 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 3 H) 7.74 (dd, *J*=11.4,

1.7 Hz, 1 H) 8.13 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.29 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.34 (dd, *J*=8.1, 2.2 Hz, 1 H) 9.02 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 5,81; m/z = 464 [M+H]+

Etape 2 : A une solution de 0,34 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-fluorobenzoate de 2-méthylpropan-2-yle dans 6 mL de diméthylsulfoxide sont ajoutés successivement 0,3 g de carbonate de potassium et 1,68 g de 4-*trans*-aminocyclohexanol. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 2 heures au micro-onde, puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (75/ 25 en volumes), pour donner 0,15 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]-benzoate de 2-méthylpropan-2-yle, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.20 - 1.35 (m, 4 H) 1.55 - 1.85 (m, 3 H) 1.59 (s, 9 H) 2.01 (m, 1 H) 3.30 - 3.52 (m, 2 H) 4.50 (d, *J*=4.3 Hz, 1 H) 6.75 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H) 6.99 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 7.11 (ddd, *J*=8.2, 6.9, 2.2 Hz, 1 H) 7.23 (dd, *J*=6.9, 2.2 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 2 H) 7.52 - 7.61 (m, 2 H) 7.85 (dd, *J*=8.2 Hz, 1 H) 8.04 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.29 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 8.34 (dd, *J*=7.9, 2.0 Hz, 1 H) 9.02 (d large, *J*=2.0 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 5,95; m/z = 559 [M+H]+

Etape 3 : A une solution de 0,14 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]benzoate de 2-méthylpropan-2-yle dans 5 mL de dioxanne sont ajoutés 1,5 mL d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C au microonde

pendant 1 heure et 50 minutes puis concentré sous pression réduite. Le résidu est trituré avec de l'éther diisopropylique et le solide formé est filtré pour donner 100 mg d'acide 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]-benzoïque sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.27 (m, 4 H) 1.79 (m, 2 H) 2.01 (m, 2 H) 3.39 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 4.48 (d, *J*=4.3 Hz, 1 H) 6.72 (d large, *J*=8.3 Hz, 1 H) 6.94 (s large, 1 H) 7.11 (m, 1 H) 7.23 (m, 1 H) 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.40 - 7.50 (m, 2 H) 7.53 - 7.61 (m, 2 H) 8.07 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.19 (m étalé, 1 H) 8.29 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 8.35 (dd, *J*=8.2, 2.4 Hz, 1 H) 9.03 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 12.79 (m étalé, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 4,56; m/z = 503 [M+H]+ ; 501[M+H]-

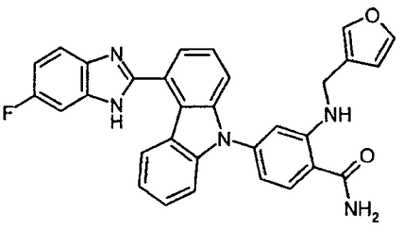
Etape 4 : A une solution de 100 mg d'acide 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]-benzoïque dans 10 mL de N,N-diméthylformamide sont ajoutés successivement 132 mg d'hexafluorophosphate de (1H-benzotriazol-1-yloxy) [tris(diméthylamino)] phosphonium (BOP), 40 mg d'hydroxybenxotriazole (HOBT), 21 mg (de chlorure d'ammonium et 0,13 mL (de diisopropyléthylamine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures et demie puis dilué avec de l'eau distillée et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec de l'eau distillée, une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'acétonitrile et de méthanol (96/2/2 en volumes) et trituré dans l'éther diisopropylique pour donner 35 mg de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(4-*trans*-hydroxycyclo-hexyl)amino]-benzamide sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Point de fusion (Buchi melting point B-545) = 274°C

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.24 (m, 4 H) 1.78 (m, 2 H) 1.98 (m, 2 H) 3.30 (m partiellement masqué, 1 H) 3.46 (m, 1 H) 4.48 (d, *J*=4.2 Hz, 1 H) 6.69 (dd, *J*=8.6, 1.9 Hz, 1 H) 6.88 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 7.11 (m, 1 H) 7.23 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H) 7.27 (m étalé, 1 H) 7.32 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.44 (m, 2 H) 7.51 - 7.61 (m, 2 H) 7.90 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.97 (m étalé, 1 H) 8.29 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 8.35 (dd, *J*=7.9, 2.0 Hz, 1 H) 8.45 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 9.03 (s large, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,99; m/z = 502 [M+H]+; 500 [M-H]-

Exemple 50: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(furan-3-ylméthyl)-amino]-benzamide.

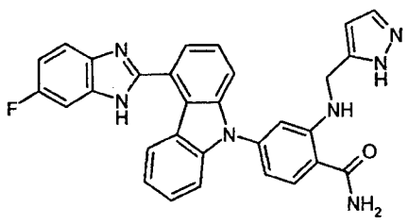


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 296 mg de carbonate de potassium et 1,387 g de 3-furylméthylamine dans 3 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,357 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,313 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (96/4 en volumes), suivie de cristallisation dans 5 mL d'acétate d'éthyle, 220 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(furan-3-ylméthyl)-amino]-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*, δ ppm) : 4.27 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H) 6.48 (s, 1 H) 6.79 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 7.10 - 7.21 (m, 2 H) 7.29 - 7.76 (m, 10 H) 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.01 (s. large, 1 H) 8.59 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.70 (t, *J*=5.3 Hz, 1 H) 13.09 (s. large, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,95; m/z = 516 [M+H]+; 514 [M-H]-

Exemple 51: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(2H-pyrazol-3-ylméthyl)-amino]-benzamide.

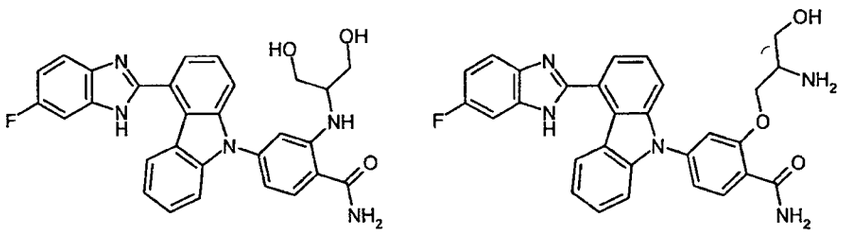


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 296 mg de carbonate de potassium et 1,387 g de 2H-pyrazol-3-yl-méthylamine dans 3 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,357 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,313 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 2 mL d'acétate d'éthyle, 50 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(2H-pyrazol-3-ylméthyl)-amino]-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*, δ ppm) : 4.38 (s. large, 2 H) 6.19 (s, 1 H) 6.77 (d, *J*=6.1 Hz, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.11 - 7.22 (m, 2 H) 7.28 - 8.10 (m, 11 H) 8.55 (s, 1 H) 8.80 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H) 12.63 (s. large, 1 H) 13.07 (s. large, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,78; m/z = 516 [M+H]+; 514 [M-H]-

Exemples 52 et 53: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2-hydroxy-1-hydroxyméthyl-éthylamino)-benzamide et du 2-(2-amino-1-hydroxyméthyl-éthyloxy)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 296 mg de carbonate de potassium et 1,301 g de 2-amino-1,3-propanediol dans 3 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,357 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,313 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. Le milieu réactionnel est traité comme à l'étape 3 de l'exemple 3. Le résidu obtenu est purifié par HPLC préparative sur une colonne chirale Whelk 01 SS (10 µM, 250 x 4,6 mm) en éluant avec une phase mobile constituée d'un mélange d'heptane, d'éthanol/, de méthanol et de triéthylamine (30/60/10/0,1 en volumes).

En concentrant la première fraction éluée (temps de rétention = 4,19 mn), on obtient 18,1 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2-hydroxy-1-hydroxyméthyl-éthylamino)-benzamide, exemple 52, sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6+ TFA, δ ppm) : 3.39 - 3.45 (m, 1 H) 3.49 - 3.58 (m, 4 H) 6.74 (dd, *J*=8.1, 1.7 Hz, 1 H) 7.00 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H)

7.23 (ddd, *J*=8.1, 5.7, 2.3 Hz, 1 H) 7.51 - 7.59 (m, 3 H) 7.66 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.72 - 7.77 (m, 2 H) 7.81 - 7.87 (m, 2 H) 7.91 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.01 (dd, *J*=8.8, 4.4 Hz, 1 H)..

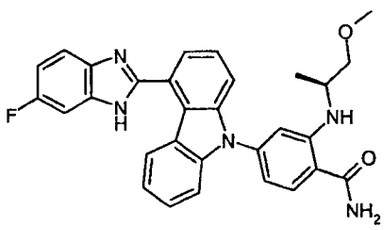
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 3,22; m/z = 510 [M+H]+; 508 [M-H]-

En concentrant la seconde fraction éluée (temps de rétention = 9,36 mn), on obtient 45,3 mg de 2-(2-amino-1-hydroxyméthyl-éthyloxy)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, exemple 53, sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6, δ ppm) : 1.94 (s. large, 2 H) 3.06 - 3.17 (m, 1 H) 3.39 - 3.50 (m, 2 H) 4.05 (dd , *J*=10, 5 Hz,1 H) 4.20 (dd , *J*=10, 5 Hz,1 H) 4.71 (t, *J*=5.3 Hz, 1 H) 7.08 - 7.26 (m, 2 H) 7.31 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1 H) 7.36 - 7.44 (m, 2 H) 7.44 - 7.52 (m, 2 H) 7.57 - 7.70 (m, 4 H) 7.79 - 7.90 (m, 1 H) 8.12 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.17 (s. large, 1 H) 8.65 (dd, *J*=19.9, 7.9 Hz, 1 H) 13.09 (s. large, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 2,77 ; m/z = 510 [M+H]+; 508 [M-H]-

Exemples 54: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-2-[3(S)-méthoxy-propylamino]-benzamide



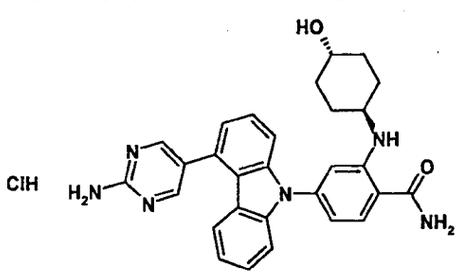
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 3 de l'exemple 3, 296 mg de carbonate de potassium et 1,273 g de 1-méthoxy-2(S)-propylamine dans 3 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,357 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,313 mL

d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. Le milieu réactionnel est traité comme à l'étape 2 de l'exemple 3. Le résidu obtenu est purifié par HPLC préparative sur une colonne de silice Chiralpak AD (20 µm, 250 x 4,6 mm), en éluant avec un mélange d'heptane, d'éthanol et d'acide trifluoroacétique (80/20/0,1 en volumes). On obtient ainsi 155 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-2-[3(S)-méthoxy-propylamino]-benzamide, sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6+ TFA, δ ppm) : 1.18 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.37 - 3.41 (m, 2 H) 3.68 - 3.78 (m, 1 H) 6.76 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1 H) 6.94 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 7.10 - 7.24 (m, 2 H) 7.42 - 7.50 (m, 3 H) 7.57 - 7.68 (m, 4 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.57 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,93 ; m/z = 508 [M+H]+; 506 [M-H]-

Exemple 55: Synthèse du chlorhydrate de 4-[4-(2-aminopyrimdin-5-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]-benzamide.



Etape 1 : A une solution de 1,2 g de 2-amino-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidine dans 50 mL de dichlorométhane sont ajoutés successivement 2,72 g (12,4 mmol) de di-tert-butyldicarbonate et 6,6 mg (0,54 mmol) de 4-diméthylaminopyridine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures, versé sur de l'eau distillée puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est ensuite lavée à l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est trituré à l'éther

diisopropylique pour donner 1,7 g de [5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]imidodicarbonate de bis(2-méthylpropan-2-yle) sous forme d'un solide blanc, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.32 (s, 12 H) 1.40 (s, 18 H) 8.93 (s, 2 H)
- Spectre de masse (IE) : m/z = 421 (M+)

Etape 2 : A une solution de 0,96 g de 4-trifluorométhanesulfonyloxycarbazole, obtenu à l'Etape 1 de l'Exemple 1, dans un mélange de 36 mL de dioxanne et de 12 mL d'eau, sont ajoutés successivement sous argon, 1,7 g de [5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-bis-carbamate de 2-méthylpropan-2-yle, obtenu à l'étape précédente, 3,72 g de carbonate de césium et 100 mg de dichlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocene palladium (II) en complexe avec le dichlorométhane (1/1) [$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$]. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 heures, refroidi à température ambiante, filtré sur celite et concentré sous pression réduite. Le résidu brun est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (85/15 en volumes). On obtient ainsi 0,56 g de [5-(9H-carbazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]-bis-carbamate de 2-méthylpropan-2-yle sous forme d'un solide blanc, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.46 (s, 18 H) 6.92 (m, 1 H) 7.14 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.39 (m, 1 H) 7.49 - 7.57 (m, 2 H) 7.64 (dd, *J*=8.1, 1.0 Hz, 1 H) 9.11 (s, 2 H) 11.62 (s large, 1 H)
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,16; m/z = 461 [M+H]+; 459 [M-H]-

Etape 3 : A une solution de 0,5 g de [5-(9H-carbazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]-bis-carbamate de 2-méthylpropan-2-yle dans 30 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0,325 g de 4-bromo-2-fluorobenzonitrile, 1,3 g de carbonate de césium, 75 mg de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-4,5-diyl)bis(diphénylphosphane) et 24 mg d'acétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 6 heures, refroidi à température ambiante, filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes). On obtient ainsi 0,51 g de {5-[9-(4-cyano-3-fluorophényl)-9H-carbazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}-bis-carbamate de 2-méthylpropan-2-yle, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.47 (s, 18 H) 7.10 (m, 1 H) 7.23 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.34 (dd, *J*=7.2, 1.1 Hz, 1 H) 7.48 (m, 1 H) 7.55 - 7.69 (m, 3 H) 7.78 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 8.02 (dd, *J*=10.2, 2.0 Hz, 1 H) 8.27 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H) 9.15 (s, 2 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,26; m/z = 580 [M+H]+

Etape 4 : A une solution de 0,25 g de {{5-[9-(4-cyano-3-fluorophényl)-9H-carbazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}-bis-carbamate de 2-méthylpropan-2-yle dans 6 mL de diméthylsulfoxide sont ajoutés successivement 0,18 g de carbonate de potassium et 1,01 g de 4-*trans*-aminocyclohexanol. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 1 heure et 15 minutes au micro-onde, puis 4,5 mL d'éthanol sont ajoutés, suivis par 0,86 mL d'une solution 1N de soude et 0,86 mL d'eau oxygénée à 30%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'acétonitrile et de méthanol

(92/4/4 en volumes). On obtient ainsi 0,1 g [5-(9-{4-carbamoyl-3-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]phényl}-9H-carbazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.24 (m, 4 H) 1.52 (s, 9 H) 1.78 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 3.30 (m masqué, 1 H) 3.46 (m, 1 H) 4.47 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H) 6.69 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.87 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.20 (dd, *J*=7.1, 1.0 Hz, 1 H) 7.26 (m étalé, 1 H) 7.41 - 7.45 (m, 3 H) 7.4 (dd, *J*=8.6, 1.0 Hz, 1 H) 7.55 (dd, *J*=8.6, 7.1 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.95 (m étalé, 1 H) 8.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 8.86 (s, 2 H) 10.29 (s large, 1 H)

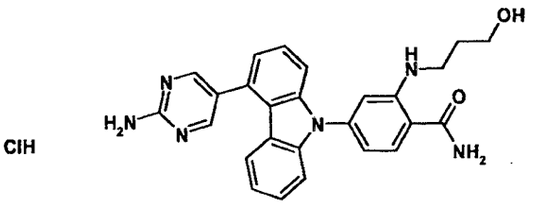
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,00; m/z = 593 [M+H]+

Etape 5 : A une solution de 0,1 g (0,17 mmol) de [5-(9-{4-carbamoyl-3-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]phényl}-9H-carbazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle dans 1,3 mL de dioxanne sont ajoutés 0,32 mL d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C au microonde pendant 15 minutes puis concentré sous pression réduite. Le résidu est trituré avec de l'éther diisopropylique et le solide formé est filtré pour donner 87 mg de chlorhydrate de 4-[4-(2-amino-pyrimdin-5-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]-benzamide, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.24 (m, 4 H) 1.78 (m, 2 H) 1.98 (m, 2 H) 3.33 (m, 1 H) 3.50 (m masqué, 1 H) 6.68 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 6.86 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.13 - 7.19 m, 2 H) 7.27 (m étalé, 1 H) 7.41 - 7.46 (m, 2 H) 7.51 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.61 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.96 (m étalé, 1 H) 8.60 (s, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,73; m/z = 493 [M+H]+

Exemple 56: Synthèse du chlorhydrate de 4-[4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(3-hydroxypropyl)amino]-benzamide.



Etape 1 : A une solution de 0,25 g de {{5-[9-(4-cyano-3-fluorophényl)-9H-carbazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}-bis-carbamate de 2-méthylpropan-2-yle obtenu à l'étape 3 de l'exemple 55 dans 6 mL de diméthylsulfoxide sont ajoutés successivement 0,18 g de carbonate de potassium et 0,64 g de 3-amino-1-propanol. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 1 heure et 15 minutes au micro-onde, puis 4,5 mL d'éthanol sont ajoutés, suivis par 0,86 mL d'une solution 1N de soude et 0,86 mL d'eau oxygénée à 30%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'acétonitrile et de méthanol (92/4/4 en volumes). On obtient ainsi 0,15 g [5-(9-{4-carbamoyl-3-[(3-hydroxypropyl)amino]phényl}-9H-carbazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]-bis-carbamate de 2-méthylpropan-2-yle, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.52 (s, 9 H) 1.72 (m, 2 H) 3.18 (m, 2 H) 3.49 (m, 2 H) 4.48 (t, J=5.1 Hz, 1 H) 6.73 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.20 (m, 1 H) 7.27 (m étalé, 1 H) 7.39 - 7.58 (m, 5 H) 7.91 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.98 (m étalé, 1 H) 8.44 (t, J=5.7 Hz, 1 H) 8.86 (s, 2 H) 10.29 (s large, 1 H)

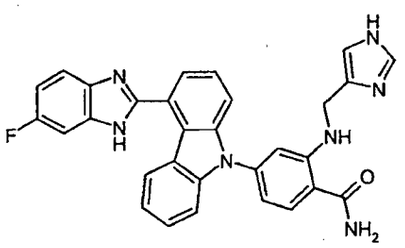
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,11; m/z = 553 [M+H]+

Etape 2 : A une solution de 0,15 g de [5-(9-{4-carbamoyl-3-[(3-hydroxypropyl)amino]phényl}-9H-carbazol-4-yl)pyrimidin-2-yl]-bis-carbamate de 2-méthylpropan-2-yle de 2-méthylpropan-2-yle dans 2 mL de dioxanne sont ajoutés 0,51 mL d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C au micro-onde pendant 15 minutes puis concentré sous pression réduite. Le résidu est trituré avec de l'éther diisopropylique et le solide formé est filtré pour donner 130 mg de chlorhydrate de 4-[4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(3-hydroxypropyl)amino]-benzamide, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.72 (m, 2 H) 3.18 (t, *J*=6.9 Hz, 2 H) 3.50 (m masqué, 2 H) 6.73 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.83 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.11 - 7.20 (m, 2 H) 7.29 (m étalé, 1 H) 7.38 - 7.56 (m, 4 H) 7.60 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.91 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.98 (m étalé, 1 H) 8.58 (s, 2 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,70; m/z = 453 [M+H]+

Exemple 57: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1H-imidazoly-4-yl)méthylamino]-benzamide.



Etape 1 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 31, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]benzonitrile, obtenu à l'étape 3 de l'exemple 3, 121,4 mg de chlorhydrate de (1H-imidazol-4-yl)méthylamine, 789 mg de carbonate de potassium et 289 mg de triéthylamine, à 140°C pendant 3 heures dans 7 mL de

diméthylformamide. Après traitement comme à l'étape 2 de l'exemple 31, on obtient 421 mg d'un mélange, utilisé tel quel à l'étape suivante, contenant majoritairement du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1H-imidazol-4-yl)méthylamino]-benzontrile, dont la caractéristique est la suivante :

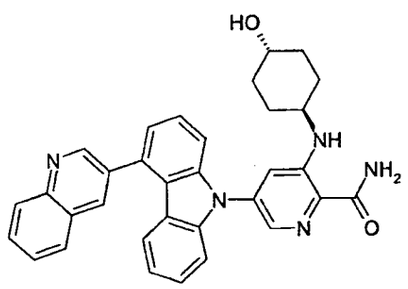
- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 3,23 mn

Etape 2 : En opérant comme à l'étape 4 de l'exemple 2, mais à partir de 421 mg du composé brut obtenu à l'étape précédente, de 1,816 mL d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium et de 1,668 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène, pendant 10 minutes à température ambiante, dans 10 mL d'éthanol et 4 mL de diméthylsulfoxyde, on obtient, après purification par flash-chromatographie sur 15 g de silice en éluant avec des mélange de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque 5M (80/20/1 puis 75/25/1 en volumes), 33 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1H-imidazoly-4-yl)méthylamino]-benzamide, sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3.64 (s, 2 H) 7.13 (t, *J*=10.8 Hz, 1 H) 7.19 - 7.25 (m, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.43 - 7.89 (m, 14 H) 8.03 (s. large, 1 H) 8.72 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 2,70; m/z = 516 [M+H]+ ; m/z = 514 [M-H]-

Exemple 58 : Synthèse du 3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-5-[(4-quinolein-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridine-2-carboxamide.



Etape 1 : Dans un ballon de 20 mL on ajoute sous argon par petites quantités 60 mg d'hydrure de sodium dispersé à 60% dans l'huile à un mélange de 500 mg de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 2 et de 262 mg de 2-cyano-3,5-difluoropyridine dissous dans 6mL de diméthylformamide anhydre. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 3 heures puis on rajoute 262 mg de 2-cyano-3,5-difluoropyridine et 60 mg d'hydrure de sodium dispersé à 60% dans l'huile. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit sous argon, puis versé sur de l'eau distillée contenant un peu de chlorure de sodium. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (15-40 µm) en éluant avec un gradient de dichlorométhane et d'éther diisopropylique (de 99/1 à 90/10 en volumes). On obtient 483 mg d'un mélange d'isomères de position qui est séparé par chromatographie sur gel de silice (15-40µm) en éluant avec un gradient d'acétate d'éthyle et d'heptane (90/10 à 80/20 en volumes). On obtient 129 mg de 3-fluoro-5-[(4-quinolein-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridine-2-carbonitrile, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 7.11 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H); 7.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); 7.39 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H); 7.44 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H); 7.61 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H); 7.65 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H); 7.70 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); 7.74 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H); 7.89 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H); 8.14 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); 8.19 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H); 8.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H); 8.70 (dd, *J*=9.8 et 2.0 Hz, 1 H); 9.07 (s, 1 H); 9.13 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1.16; $[M+H]^+$ = 415.

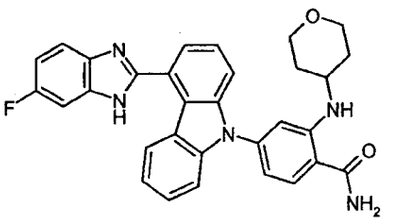
On obtient également 251 mg de l'isomère 5-fluoro-3-[(4-quinolein-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridine-2-carbonitrile.

Etape 2 : Dans un réacteur micro-onde de 2 mL, on charge successivement 127 mg de 3-fluoro-5-(4-quinolein-3-yl-carbazol-9-yl)-pyridine-2-carbonitrile, obtenu selon l'étape précédente, 706 mg de 4-*trans*-aminocyclohexanol, 127 mg de carbonate de potassium et 1,5 mL de diméthylsulfoxide. Après 30 secondes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 45 minutes sous agitation. Après refroidissement, on transvase dans un ballon de 25 mL et rajoute successivement à température ambiante sous argon, 3 mL d'éthanol, 0,58 mL de soude 1N et 0,57 mL d'eau oxygénée à 30%. Après agitation à température ambiante pendant 30 minutes, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau distillée et la phase aqueuse extraite 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (15-40 µm) en éluant avec un gradient de dichlorométhane et de méthanol (de 99/1 à 95/5 en volumes). Après regroupement et évaporation des fractions intéressantes, le solide est empâté dans de l'éther de diisopropyle, filtré, lavé avec du pentane et séché sous vide. On obtient 81 mg de 3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-5-[4-quinolein-3-yl]-9H-carbazol-9-yl]-pyridine-2-carboxamide, sous forme d'un solide blanc cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.21 à 1.36 (m, 4 H); 1.75 à 1.84 (m, 2 H); 1.97 à 2.04 (m, 2 H); 3.44 à 3.53 (m, 2 H); 4.51 (s large, 1 H); 7.05 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H); 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H); 7.33 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H); 7.39 à 7.47 (m, 2 H); 7.50 à 7.57 (m, 3 H); 7.58 à 7.65 (m, 1 H); 7.74 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H); 7.89 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H); 7.99 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H); 8.11 à 8.16 (m, 2 H); 8.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); 8.62 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H); 8.74 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H); 9.15 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1.07; $[M+H]_+$ = 528.

Exemple 59: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(tétrahydro-pyran-4-ylamino)-benzamide.

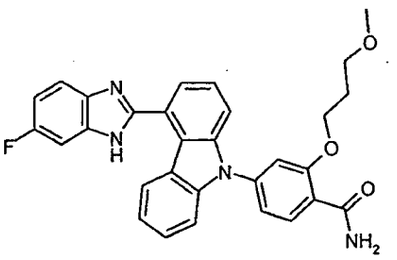


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 296 mg de carbonate de potassium et 1,444 g de 4-aminotétrahydropyrane dans 3 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,357 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,313 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (97/3 en volumes), suivie de cristallisation dans 2 mL d'acétate d'éthyle, 150 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)9-H-carbazol-9-yl]-2-(tétrahydro-pyran-4-ylamino)-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.35 - 1.50 (m, 2 H) 1.89 - 1.97 (m, 2 H) 3.36 - 3.46 (m, 2 H) 3.56 - 3.68 (m, 1 H) 3.80 (dt, *J*=11.6, 3.8 Hz, 2 H) 6.73 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1 H) 6.96 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.10 - 7.23 (m, 2 H) 7.32 (s. large, 1 H) 7.37 - 7.67 (m, 6 H) 7.67 - 7.78 (m, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.01 (s. large, 1 H) 8.58 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 13.08 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 3,83 ; $[M+H]^+$ = 520 ; $[M-H]^-$ = 518.

Exemple 60: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(3-méthoxy-propoxy)-benzamide.



Etape 1 : Dans un tricol de 25 mL sous atmosphère d'argon, on dissout 1,257 g de 3-méthoxy-propanol dans 10 mL de diméthylformamide, puis on ajoute 228,5 mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et on agite 30 minutes à température ambiante après la fin du dégagement gazeux observé. On ajoute alors 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu à l'étape 3 de l'exemple 3, et on agite de nouveau pendant 30 minutes à température ambiante. Le milieu réactionnel est coulé sur 200 mL d'eau et extrait 3 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est agité dans 2 mL d'oxyde de diisopropyle, les cristaux formés sont essorés et lavés à l'oxyde de diisopropyle. On obtient ainsi 300 mg d'un mélange, utilisé tel quel à l'étape suivante, contenant très majoritairement du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(3-méthoxy-propoxy)-benzonitrile, dont la caractéristique est la suivante :

- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 4,93 mn

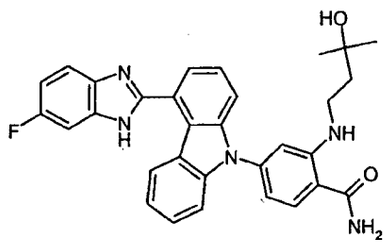
Etape 2 : En opérant comme à l'étape 4 de l'exemple 2, mais à partir de 450 mg de composé brut, identique à celui obtenu à l'étape précédente, de 1,742 mL d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium et de 1,6686 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène, pendant 15 minutes à température ambiante, dans 9 mL d'éthanol et 4 mL de diméthylsulfoxyde, on obtient, après purification par cristallisation dans 15 mL d'oxyde de diisopropyle, 345 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-

yl]-2-(3-méthoxy-propoxy)-benzamide, sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 2.00 - 2.10 (m, 2 H) 3.24 (s, 3 H) 3.53 (t, *J*=4.9 Hz, 2 H) 4.26 (t, *J*=4.8 Hz, 2 H) 7.10 - 7.25 (m, 2 H) 7.31 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.43 - 7.56 (m, 3 H) 7.57 - 7.76 (m, 5 H) 7.88 (s. large, 1 H) 8.15 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.66 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 13.06 (s. large, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 3,82 ; $[M+H]^+$ = 509 ; $[M-H]^-$ = 507.

Exemple 61: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(3-hydroxy-3-méthyl-butylamino)-benzamide.

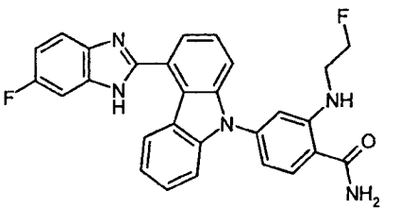


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 155,6 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 153,4 mg de carbonate de potassium, 1,033 g de chlorhydrate de 4-amino-2-méthyl-butan-2-ol et 0,749 g de triéthylamine dans 2 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 0,703 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,681 mLd'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 4 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 5 mL d'acétate d'éthyle, 185 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(3-hydroxy-3-méthyl-butylamino)-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.11 (s, 6 H) 1.71 (t, *J*=7.8 Hz, 2 H) 3.16 - 3.23 (m, 2 H) 4.26 (s, 1 H) 6.74 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H) 6.86 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.11 - 7.22 (m, 2 H) 7.29 (s. large, 1 H) 7.44 - 7.57 (m, 3 H) 7.58 - 7.67 (m, 3 H) 7.68 - 7.75 (m, 1 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.98 (s. large, 1 H) 8.40 (t, *J*=4.9 Hz, 1 H) 8.62 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 13.08 (s. large, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 3,70 ; $[M+H]^+$ = 522 ; $[M-H]^-$ = 520.

Exemple 62: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2-fluoro-éthylamino)-benzamide.

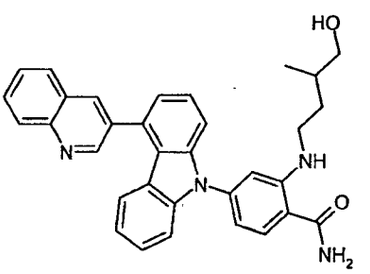


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 500 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 493 mg de carbonate de potassium, 1,78 g de chlorhydrate de 2-fluoro-éthylamine et 1,805 g de triéthylamine dans 5 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 2,26 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 2,19 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 10 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 1 mL d'acétate d'éthyle, 390 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2-fluoro-éthylamino)-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3.51 (dq, *J*=27.9, 5.1 Hz, 2 H) 4.61 (dt, *J*=47.7, 4.6 Hz, 2 H) 6.80 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.97 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.10 - 7.21 (m, 2 H) 7.35 (s. large, 1 H) 7.39 (dd, *J*=8.8, 2.4 Hz, 1 H) 7.45 - 7.48 (m, 2 H) 7.57 - 7.66 (m, 3 H) 7.84 (dd, *J*=8.8, 4.9 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.03 (s. large, 1 H) 8.58 - 8.70 (m, 2 H) 13.08 (s. large, 1 H). .

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,87 ; $[M+H]^+$ = 482 ; $[M-H]^-$ = 480.

Exemple 63: Synthèse du 4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4-hydroxy-3(RS)-méthyl-buylamino)-benzamide.

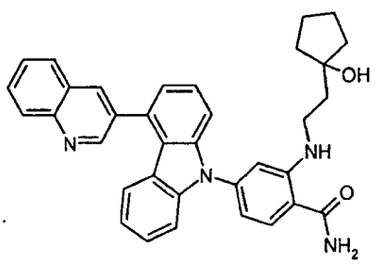


On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 301 mg de carbonate de potassium et 1,50 g de 4-amino-2(RS)-méthyl-butanol dans 3 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,38 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,336 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 5 mL d'acétate d'éthyle, 225 mg de 4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4-hydroxy-3(RS)-méthyl-buylamino)-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 0.87 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.31 - 1.43 (m, 1 H) 1.58 - 1.68 (m, 1 H) 1.70 - 1.80 (m, 1 H) 3.10 - 3.22 (m, 2 H) 3.24 - 3.28 (m, 2 H) 4.44 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 6.77 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1 H) 6.88 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.02 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.28 (s. large, 1 H) 7.30 (dd, *J*=5.9, 2.2 Hz, 1 H) 7.40 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.56 - 7.63 (m, 2 H) 7.73 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.88 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.98 (s. large, 1 H) 8.14 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.43 (t, *J*=5.0 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.16 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,07 ; $[M+H]^+$ = 515 ; $[M-H]^-$ = 513.

Exemple 64: Synthèse du 2-(2-hydroxy-2-cyclopentyl-éthylamino)-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



Etape 1 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 31, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 375 mg de 1-(2-aminoéthyl)cyclopentanol et 803 mg de carbonate de potassium, à 140°C pendant 3 heures dans 10 mL de diméthylformamide. Après traitement comme à l'étape 2 de l'exemple 31, on obtient 537 mg d'un mélange, utilisé tel quel à l'étape suivante, contenant majoritairement du 2-(2-hydroxy-2-cyclopentyl-éthylamino)-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, dont la caractéristique est la suivante :

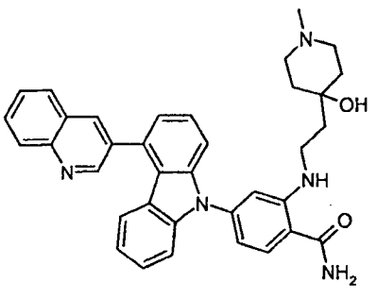
- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 5,87 mn

Etape 2 : En opérant comme à l'étape 4 de l'exemple 2, mais à partir du composé brut obtenu à l'étape précédente, de 2,054 mL d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium et de 1,89 mL 'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène, pendant 1 heure à température ambiante, dans 13,6 mL d'éthanol et 5,7 mL de diméthylsulfoxyde, on obtient, après purification par flash-chromatographie sur 30 g de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (97/3 en volumes), 246 mg de 2-(2-hydroxy-2-cyclopentyl-éthylamino)-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.40 - 1.71 (m, 8 H) 1.81 - 1.85 (m, 2 H) 3.21 - 3.29 (m, 2 H) 4.14 (s, 1 H) 6.76 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.88 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.03 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.28 (s. large, 1 H) 7.30 (dd, *J*=6.4, 2.0 Hz, 1 H) 7.40 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 2 H) 7.73 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.97 (s. large, 1 H) 8.13 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.42 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 9.16 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,3 ; m/z = 541 [M+H]+ ; m/z = 539 [M-H]-

Exemple 65: Synthèse du 2-[2-(4-hydroxy-1-méthyl-pipéridin-4-yl)éthylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



Etape 1 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 31, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 31, 460 mg ede 4-(2-aminoéthyl)-1-

méthyl-pipéridin-4-ol et 803 mg (ede carbonate de potassium, à 140°C pendant 3 heures dans 10 mL de diméthylformamide. Après traitement comme à l'étape 2 de l'exemple 31, on obtient 487 mg d'un mélange, utilisé tel quel à l'étape suivante, contenant majoritairement du 2-[2-(4-hydroxy-1-méthyl-pipéridin-4-yl)éthylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, dont la caractéristique est la suivante :

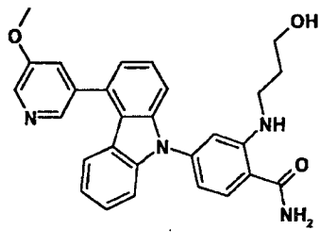
- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 3,77 mn

Etape 2 : En opérant comme à l'étape 4 de l'exemple 2, mais à partir du composé brut obtenu à l'étape précédente, de 1,768 mL ed'une solution 1N d'hydroxyde de sodium et de 1,625 mL ed'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène, pendant 1 heure à température ambiante, dans 11,7 mL d'éthanol et 4,9 mL de diméthylsulfoxyde, on obtient, après purification par flash-chromatographie sur 25 g de silice en éluant avec des mélanges de dichlorométhane et d'ammoniac 7M dans le méthanol (96/4 puis 90/10 puis 80/20 en volumes), 130 mg de 2-[2-(4-hydroxy-1-méthyl-pipéridin-4-yl)éthylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.44 - 1.52 (m, 4 H) 1.67 - 1.75 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.17 - 2.25 (m, 2 H) 2.28 - 2.36 (m, 2 H) 3.18 - 3.26 (m, 2 H) 4.11 (s, 1 H) 6.76 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.89 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.02 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.28 (s. large, 1 H) 7.30 (dd, *J*=6.5, 1.6 Hz, 1 H) 7.40 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.54 - 7.63 (m, 2 H) 7.73 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.85 - 7.91 (m, 1 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.98 (s. large, 1 H) 8.13 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.38 (t, *J*=5.1 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.16 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,81 ; m/z = 570 [M+H]+ ; m/z = 568 [M-H]-

Exemple 66 : Synthèse du 2-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-[4-(5-méthoxypyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



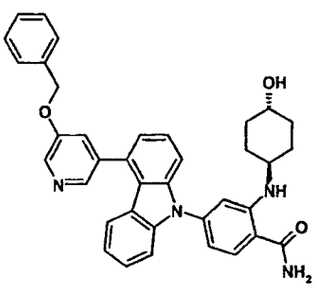
A une solution de 0,81 g de 2-fluoro-4-[4-(5-méthoxypyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile obtenu à l'étape 2 de l'exemple 27 dans 7 mL de diméthylsulfoxide sont ajoutés successivement 0,85 g de carbonate de potassium et 3,14 mL de 3-amino-1-propanol. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 1 heure et 20 minutes au micro-onde, puis 20,9 mL d'éthanol sont ajoutés, suivis par 4 mL d'une solution 1N de soude et 4 mL d'eau oxygénée à 30%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le solide blanc obtenu est purifié par trituration dans de l'éther diisopropylique pour donner 0,45 g de 2-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-[4-(5-méthoxypyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Point de fusion (Kofler) : 198°C

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.73 (m, 2 H) 3.19 (m, 2 H) 3.50 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.48 (t, *J*=5.3 Hz, 1 H) 6.74 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1 H) 6.84 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.09 (m, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.28 (m étalé, 1 H) 7.34 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.41 (m, 1 H) 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.49 - 7.57 (m, 2 H) 7.61 (dd, *J*=2.9, 1.9 Hz, 1 H) 7.91 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.98 (m étalé, 1 H) 8.41 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.44 (t, *J*=5.3 Hz, 1 H) 8.48 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,84; m/z = 467 [M+H]+

Exemple 67 : Synthèse du 4-{4-[5-(benzyloxy)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}-2-[(4-trans-hydroxycyclohexyl)amino]-benzamide.



Etape 1 : A une solution de 2 mL de triisopropylborate dans un mélange de 12 mL de toluène et de 3 mL de tetrahydrofuranne sont ajoutés 1,91 g de 3-bromo-5-benzyloxy-pyridine sous argon. La solution est refroidie à -70°C puis 5,42 mL de n-butyllithium (1,6N dans l'hexane) sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures, remonté à -20°C et 7,23 mL d'acide chlorhydrique 2N sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est laissé remonter à température ambiante et versé sur de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle, puis la phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite pour donner 0,21 g d'acide [5-(benzyloxy)pyridin-3-yl]boronique sous forme d'une poudre blanche, (*Adapté de Wenjie Li et al. An Improved Protocol for the Preparation of 3-Pyridyl- and Some Arylboronic Acids J. Org. Chem.,* (**2002**), 67(15), 5394 -5397) dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,44; m/z = 230 [M+H]+ ; 228 [M+H]-

Etape 2 : A une solution de 1,57 g de 4-trifluorométhanesulfonyloxycarbazole, obtenu à l'étape 1 de l'exemple 1, dans un mélange de 71 mL de dioxanne et de 24 mL d'eau, sont ajoutés successivement sous argon, 1,63 g d'acide [5-(benzyloxy)pyridin-3-yl]boronique, 6,4 g de carbonate de césium et 0,182 g de dichlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocene palladium (II) en complexe avec le

dichlorométhane (1/1) [$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$]. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 5 heures, filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) pour donner 1,4 g de 4-[5-(benzyloxy)pyridin-3-yl]-9H-carbazole sous forme d'une huile jaune pâle, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 5.27 (s, 2 H) 6.94 (m, 1 H) 7.05 (dd, *J*=7.3, 1.1 Hz, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.31 - 7.53 (m, 8 H) 7.56 (dd, *J*=8.1, 1.1 Hz, 1 H) 7.66 (dd, *J*=3.0, 1.9 Hz, 1 H) 8.39 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.50 (d, *J*=3.0 Hz, 1 H) 11.51 (s large, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,05; m/z = 351 [M+H]+

Etape 3 : A une solution de 1,27 g de 4-[5-(benzyloxy)pyridin-3-yl]-9H-carbazole dans 100 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 1,08 g de 4-bromo-2-fluorobenzonitrile, 4,48 g de carbonate de césium, 0,25 g de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-4,5-diyl)bis(diphénylphosphane) et 0,08 g d'acétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures et demie, refroidi à température ambiante, filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes), pour donner 1,1 g de 4-{4-[5-(benzyloxy)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}-2-fluorobenzonitrile, sous forme d'une huile incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 5.29 (s, 2 H) 7.12 (m, 1 H) 7.24 (dd, J=7.0, 1.3 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.32 - 7.62 (m, 9 H) 7.68 (dd, J=2.9, 1.9 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H) 8.01 (dd, =10.4, 2.1 Hz, 1 H) 8.25 (m, 1 H) 8.39 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=2.9 Hz, 1 H).

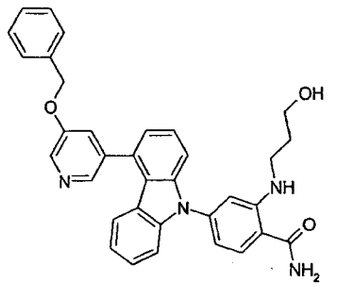
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,22; m/z = 470 [M+H]+

Etape 4 : A une solution de 0,55 g de 4-{4-[5-(benzyloxy)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}-2-fluorobenzonitrile dans 6 mL de diméthylsulfoxide sont ajoutés successivement 0,47 g de carbonate de potassium et 2,6 g (22 mmol) de 4-*trans*-aminocyclohexanol. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 1 heure et 20 minutes au micro-onde, puis 11,5 mL d'éthanol sont ajoutés, suivis par 2,2 mL d'une solution 1N de soude et 2,2 mL d'eau oxygénée à 30%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le solide blanc obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3), pour donner 0,3 g de 4-{4-[5-(benzyloxy)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}-2-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)-amino]-benzamide, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.24 (m, 4 H) 1.78 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 3.33 (m partiellement masqué, 1 H) 3.47 (m, 1 H) 4.47 (d, *J*=4.3 Hz, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 6.69 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1 H) 6.87 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.06 (m, 1 H) 7.17 (dd, *J*=7.2, 1.1 Hz, 1 H) 7.30 - 7.58 (m, 11 H) 7.69 (dd, *J*=2.9, 1.9 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.96 (m étalé, 1 H) 8.41 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 8.55 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,06; m/z = 583 [M+H]+

Exemple 68 : Synthèse du 4-{4-[5-(benzyloxy)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}-2-[(3-hydroxypropyl)amino]-benzamide.



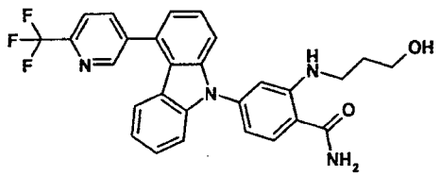
A une solution de 0,55 g de 4-{4-[5-(benzyloxy)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}-2-fluorobenzonitrile obtenu à l'étape 3 de l'exemple 67 dans 6 mL de diméthylsulfoxide sont ajoutés successivement 0,47 g de carbonate de potassium et 1,7 g de 3-amino-1-propanol. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 1 heure et 20 minutes au micro-onde, puis 11,5 mL d'éthanol sont ajoutés, suivis par 2,2 mL d'une solution 1N de soude et 2,2 mL d'eau oxygénée à 30%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite et le résidu est trituré avec du dichlorométhane et de l'éther diisopropylique pour donner 0,29 g de 4-{4-[5-(benzyloxy)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}-2-[(3-hydroxypropyl)amino]-benzamide, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Point de fusion (Kofler) : 168°C

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.73 (m, 2 H) 3.19 (m, 2 H) 3.50 (m, 2 H) 4.48 (t, *J*=5.2 Hz, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 6.74 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1 H) 6.84 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.06 (m, 1 H) 7.17 (m, 1 H) 7.20 -7.57 (m, 11 H) 7.70 (dd, *J*=2.9, 1.8 Hz, 1 H) 7.91 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.96 (m étalé, 1 H) 8.41 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H) 8.44 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 8.54 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,05; m/z = 543 [M+H]+ ; 541 [M-H]-

Exemple 69 : Synthèse du 2-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-{4-[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}-benzamide.



Etape 1 : A une solution de 1,1 g de 4-trifluorométhane-sulfonyloxycarbazole, obtenu à l'étape 1 de l'exemple 1, dans un mélange de 50 mL de dioxanne et de 17 mL d'eau, sont ajoutés successivement sous argon, 0,96 g d'acide [2-trifluoromethylpyridin-5-yl]boronique, 4,55 g de carbonate de césium et 0,13 g de dichlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocene palladium (II) en complexe avec le dichlorométhane (1/1) [PdCl2(dppf).CH2Cl2]. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 5 heures, filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (85/15 en volumes) pour donner 0,54 g de 4-[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]-9H-carbazole, sous forme d'une huile jaune pâle, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 6.98 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H) 7.11 (dd, *J*=7.1, 1.0 Hz, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.37 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.49 - 7.57 (m, 2 H) 7.63 (dd, *J*=8.1, 1.0 Hz, 1 H) 8.12 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.34 (dd, *J*=8.1, 1.7 Hz, 1 H) 9.00 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 11.59 (s. large 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,11; m/z = 313 [M+H]+ ; 311 [M-H]-

Etape 2 : A une solution de 0,54 g de 4-[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]-9H-carbazole dans 50 mL de dioxanne sont ajoutés successivement sous argon, 0.52 g de 4-bromo-2-fluorobenzonitrile, 2,14 g de carbonate de césium, 0,12 g de (9,9-diméthyl-9H-xanthène-4,5-diyl)bis(diphénylphosphane) et 39 mg d'acétate de palladium. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 6 heures, refroidi à température

ambiante, filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (96/4 en volumes) pour donner 0,37 g de 2-fluoro-4-{4-[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}-benzonitrile, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 5,44; m/z = 432 [M+H]+

Etape 3 : A une solution de 0,18 g de 2-fluoro-4-{4-[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}-benzonitrile dans 2 mL de diméthylsulfoxide sont ajoutés successivement 0,17 g de carbonate de potassium et 0,64 mL, de 3-amino-1-propanol. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 1 heure et 20 minutes au micro-onde, puis 4,2 mL d'éthanol sont ajoutés, suivis par 0,8 mL d'une solution 1N de soude et 0,8 mL d'eau oxygénée à 30%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le solide blanc obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, acétonitrile et méthanol (96/2/2 en volumes) pour donner 24 mg de 2-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-{4-[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}-benzamide sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

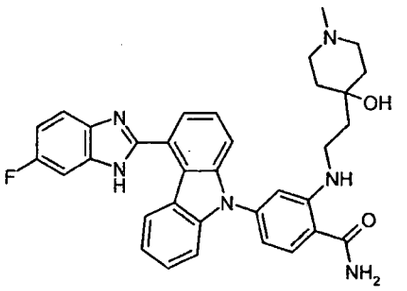
- Point de fusion (Kofler) : 180°C

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.73 (quin, *J*=6.5 Hz, 2 H) 3.15 - 3.22 (m, 2 H) 3.50 (d, *J*=6.1 Hz, 2 H) 4.48 (t, *J*=5.1 Hz, 1 H) 6.74 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.85 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.07 - 7.13 (m, 1 H)v 7.24 (dd, *J*=5.3, 3.1 Hz, 1 H) 7.25 (s. large, 1 H) 7.29 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.39 - 7.50 (m, 2 H) 7.56 - 7.59 (m, 2 H) 7.91 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.97 (s. large, 1 H)

8.15 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.38 (dd, *J*=7.9, 1.8 Hz, 1 H) 8.45 (t, *J*=5.0 Hz, 1 H) 9.04 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,09; m/z = 505 [M+H]+; 503[M+H]-

Exemple 70: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(4-hydroxy-1-méthyl-pipéridin-4-yl)éthylamino]-benzamide.



Etape 1 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 31, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-9-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 452 mg de 4-(2-aminoéthyl)-1-méthyl-pipéridin-4-ol et 789 mgde carbonate de potassium, à 140°C pendant 3 heures dans 10 mL de diméthylformamide. Après traitement comme à l'étape 2 de l'exemple 31, on obtient 527 mg d'un mélange, utilisé tel quel à l'étape suivante, contenant majoritairement du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(4-hydroxy-1-méthyl-pipéridin-4-yl)éthylamino]-benzonitrile, dont la caractéristique est la suivante :

- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 3,41 mn

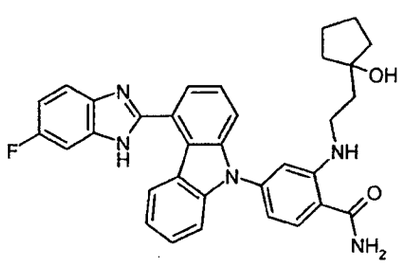
Etape 2 : En opérant comme à l'étape 4 de l'exemple 2, mais à partir du composé brut obtenu à l'étape précédente, de 1,886 mL d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium et de 1,733 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène, pendant 1 heure à température ambiante, dans 13,3 mL d'éthanol et 5,6 mL de diméthylsulfoxyde, on obtient, après purification par flash-chromatographie sur 25 g de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'ammoniac 7M dans le méthanol (90/10 en volumes), 80 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(4-hydroxy-

1-méthyl-pipéridin-4-yl)éthylamino]-benzamide, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.43 - 1.52 (m, 4 H) 1.70 (t, *J*=7.8 Hz, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.16 - 2.26 (m, 2 H) 2.28 - 2.37 (m, 2 H) 3.18 - 3.25 (m, 2 H) 4.11 (s, 1 H) 6.74 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.87 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.09 - 7.22 (m, 2 H) 7.24 - 7.44 (m, 1 H) 7.46 (d, *J*=3.9 Hz, 2 H) 7.57 - 7.68 (m, 4 H) 7.78 - 8.02 (m, 2 H) 7.91 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.38 (t, *J*=5.1 Hz, 1 H) 8.63 (s. large, 1 H) 13.08 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 2,92 ; m/z = 577 [M+H]+ ; m/z = 575 [M-H]-.

Exemple 71: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(1-hydroxy-cyclopentyl)éthylamino]-benzamide.



Etape 1 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 31, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-9-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 92,5 mg de 1-(2-aminoéthyl)cyclopentanol et 789 mg de carbonate de potassium, à 140°C pendant 3 heures dans 10 mL de diméthylformamide. Après traitement comme à l'étape 2 de l'exemple 31, on obtient 581 mg d'un mélange, utilisé tel quel à l'étape suivante, contenant majoritairement du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(1-hydroxy-cyclopentyl)éthylamino]-benzonitrile, dont la caractéristique est la suivante :

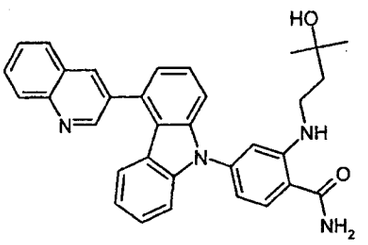
- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 4,82 mn

Etape 2 : En opérant comme à l'étape 4 de l'exemple 2, mais à partir du composé brut obtenu à l'étape précédente, de 2,12 mL d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium et de 1,95 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène, pendant 1 heure à température ambiante, dans 15 mL d'éthanol et 6,3 mL de diméthylsulfoxyde, on obtient, après purification par flash-chromatographie sur 25 g de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (94/6 en volumes), 112 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(1-hydroxy-cyclopentyl)éthylamino]-benzamide, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H(400 MHz, DMSO-*d6*, δ ppm) : 1.39 - 1.70 (m, 8 H) 1.82 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 4.12 (s, 1 H) 6.74 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.86 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.23 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (d, *J*=3.4 Hz, 2 H) 7.57 - 7.67 (m, 4 H) 7.83 (s. large, 1 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.96 (s. large, 1 H) 8.42 (t, *J*=5.3 Hz, 1 H) 8.62 (s. large, 1 H) 13.08 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 3,96 ; m/z = 548 [M+H]+ ; m/z = 546 [M-H]-.

Exemple 72: Synthèse du 2-(3-hydroxy-3-méthyl-buylamino)-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



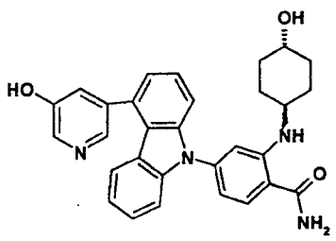
On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 3, mais à partir de 153 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 153,4 mg de carbonate de potassium, 1,033 g de 5-amino-pentan-2-ol et 0,749 g de triéthylamine dans 2 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 0,703 mLd'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,681 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et

4 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 5 mL d'acétate d'éthyle, 165 mg de 2-(3-hydroxy-3-méthyl-buylamino)-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.11 (s, 6 H) 1.66 - 1.77 (m, 2 H) 3.16 - 3.25 (m, 2 H) 4.28 (s, 1 H) 6.76 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 7.02 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.28 (s. large, 1 H) 7.30 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 1 H) 7.49 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 2 H) 7.73 (t, =7.1 Hz, 1 H) 7.85 - 7.94 (m, 2 H) 7.97 (s. large, 1 H) 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.39 (t, *J*=4.4 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 9.16 (s, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,06 ; m/z = 515 [M+H]+ ; m/z = 513 [M-H]-.

Exemple 73 : Synthèse du 2-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]-4-[4-(5-hydroxypyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.

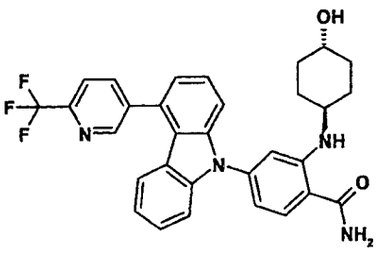


A une suspension de 5,2 mg de palladium à 10% sur charbon dans 5 mL de méthanol sont ajoutés successivement 0,19 g de 4-{4-[5-(benzyloxy)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}-2-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)-amino]-benzamide obtenu à l'étape 4 de l'exemple 67 et 0,16 g de formate d'ammonium. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures puis filtré sur célite et lavé au méthanol. Le filtrat est concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un

mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes) pour donner 94 mg de 2-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]-4-[4-(5-hydroxypyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.15 - 1.32 (m, 4 H) 1.78 (br. s., 2 H) 1.99 (s. large, 2 H) 3.33 (s. large, 1 H) 3.47 (s. large, 1 H) 4.47 (d, *J*=3.9 Hz, 1 H) 6.70 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.89 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.09 (ddd, *J*=8.1, 5.7, 2.6 Hz, 1 H) 7.14 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H) 7.26 (s. large, 1 H) 7.33 - 7.55 (m, 6 H) 7.89 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.96 (s. large, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.30 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 8.45 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 10.41 (s. large, 1 H)
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 3,06; m/z = 493 [M+H]+ ; 491 [M+H]-

Exemple 74 : Synthèse du 2-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]-4-{4-[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}benzamide.



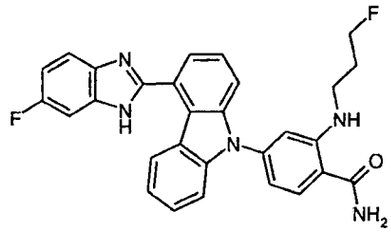
A une solution de 0,18 g de 2-fluoro-4-{4-[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}benzonitrile obtenu à l'étape 2 de l'exemple 69 dans 2 mL de diméthylsulfoxide sont ajoutés successivement 0,17 g de carbonate de potassium et 0,96 g de 4-*trans*-aminocyclohexanol. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 1 heure et 20 minutes au micro-onde, puis 4,2 mL d'éthanol sont ajoutés, suivis par 0,8 mL d'une solution 1N de soude et 0,8 mL d'eau oxygénée à 30%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous

pression réduite. Le solide blanc obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'acétonitrile et de méthanol (95/2,5/2,5 en volumes) pour donner 21 mg de 2-[(4-*trans*-hydroxycyclohexyl)amino]-4-{4-[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}benzamide sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.17 - 1.32 (m, 4 H) 1.78 (s. large, 2 H) 1.99 (br. s., 2 H) 3.32 (s. large, 1 H) 3.47 (br. s., 1 H) 4.47 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H) 6.70 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.89 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.11 (ddd, *J*=8.1, 4.9, 3.2 Hz, 1 H) 7.24 (dd, *J*=7.1, 1.2 Hz, 1 H) 7.27 (s. large, 1 H) 7.30 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.42 - 7.46 (m, 2 H) 7.50 - 7.62 (m, 2 H) 7.90 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.97 (s. large, 1 H) 8.16 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.38 (dd, *J*=7.9, 1.8 Hz, 1 H) 8.45 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 9.04 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,10; m/z = 545 [M+H]+ ; 543 [M+H]-

Exemple 75: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(3-fluoro-propylamino)-benzamide.

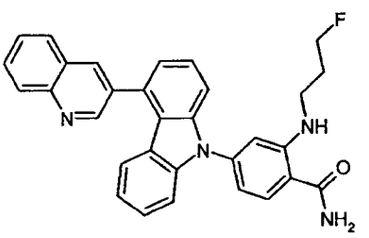


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 200 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 197,3 mg (de carbonate de potassium, 1,081 g de chlorhydrate de 3-fluoro-propylamine et 0,963 g de triéthylamine dans 2 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 0,904 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,875 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 4 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de

dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 2 mL d'acétate d'éthyle, 175 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-2-(3-fluoro-propylamino)-benzamide, sous forme d'un solide blanc-cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,92 ; m/z = 496 [M+H]+ ; m/z = 494 [M-H]-.

Exemple 76: Synthèse du 2-(3-fluoro-propylamino)-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]- benzamide.



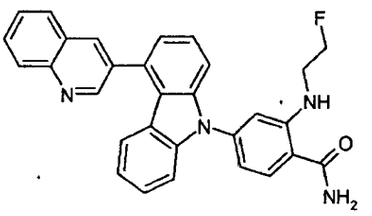
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 196,8 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 197,3 mg de carbonate de potassium, 1,081 g de chlorhydrate de 3-fluoro-propylamine et 0,963 g de triéthylamine dans 2 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 0,904 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,875 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 4 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 1 mL d'acétate d'éthyle, 185 mg de 2-(3-fluoro-propylamino)-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'un solide blanc-cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.88 - 2.07 (m, 2 H) 3.23 - 3.35 (m, 2 H) 4.55 (dt, *J*=47.4, 5.9 Hz, 2 H) 6.79 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.02 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.30 (dd, *J*=6.6, 1.7 Hz, 1 H) 7.33 (br. s., 1 H) 7.40 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=8.1

Hz, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 2 H) 7.73 (ddd, *J*=8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1 H) 7.88 (ddd, *J*=8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.00 (s. large, 1 H) 8.14 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.52 (t, *J*=5.6 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 9.15 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,12 ; m/z = 489 [M+H]+ ; m/z = 487 [M-H]-.

Exemple 77: Synthèse du 2-(2-fluoro-éthylamino)-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]- benzamide.

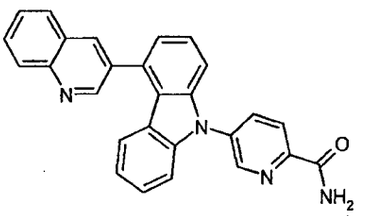


On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 3, mais à partir de 196,8 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 197,3 mg de carbonate de potassium, 0,948 g de chlorhydrate de 2-fluoro-éthylamine et 0,963 g de triéthylamine dans 2 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 0,904 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,875 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 4 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 1 mL d'acétate d'éthyle, 165 mg de 2-(2-fluoro-éthylamino)-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]- benzamide, sous forme d'un solide blanc-cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

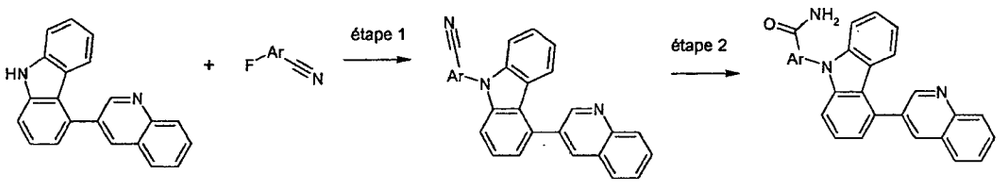
- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 3.52 (dq, *J*=27.9, 5.1 Hz, 2 H) 4.61 (dt, *J*=47.7, 4.6 Hz, 2 H) 6.82 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.99 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.02 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.30 (dd, *J*=5.9, 2.2 Hz, 1 H) 7.35 (s. large, 1 H) 7.40 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.54 - 7.64 (m, 2 H) 7.73 (t, *J*=7.1 Hz, 1 H) 7.88 (ddd, *J*=8.4, 7.0, 1.5 Hz, 1 H)

7.95 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.03 (s. large, 1 H) 8.14 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.62 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.67 (t, *J*=5.6 Hz, 1 H) 9.15 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

Exemple 78 : Obtention d'une librairie de [4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-arylcarboxamides – application à la synthèse du 5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-2-amide.



Une librairie de 40 dérivés de type [4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-arylcarboxamides divers peut être préparée selon le schéma ci-dessous,



et en opérant selon le mode opératoire suivant :

Etape 1 : Dans un tricol de 250 mL sous atmosphère d'argon, on agite 800 mg d'hydrure de sodium, à 60% dans l'huile, dans 10 mL d'heptane pendant 5 minutes, puis on laisse décanter 15 minutes. Le surnageant est éliminé à la pipette. On ajoute alors 80 mL de diméthylformamide anhydre, puis, par portions en 30 minutes, 2,944 g de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole, obtenu à l'étape 1 de l'exemple 2. Le milieu réactionnel est agité jusqu'à cessation du dégagement gazeux d'hydrogène. La solution obtenue est répartie en 40 échantillons identiques de 2 mL, qui sont transférés chacun dans un tube-réacteur de 5 mL. Dans chaque tube, on ajoute, sous atmosphère d'argon, 0,25 mmol d'un fluorure d'aryle différent. Les tube-

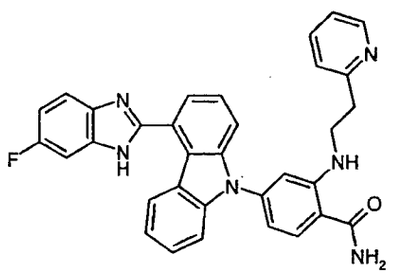
réacteurs sont fermés à l'aide de septum, puis chauffés la nuit à 60°C. On ajoute ensuite 0,1 mL d'acide trifluoroacétique dans chaque tube réacteur. Les 40 milieux réactionnels obtenus sont extraits, en parallèle, par addition de 20 mL d'acétate d'éthyle, lavage avec 10 mL d'une solution aqueuse à 5% d'hydrogénocarbonate de sodium, séchage sur une cartouche de sulfate de magnésium et évaporation à sec sous pression réduite. Les 40 résidus ainsi obtenus sont purifiés par chromatographie supercritique en parallèle, pour donner 40 [4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-arylnitriles, utilisés à l'étape 2.

Etape 2 : Les 40 arylnitriles, obtenus à l'étape 1, sont transférés dans 40 tube-réacteurs de 5 mL où ils sont dissous dans 3 mL d'un mélange d'éthanol et de diméthylsulfoxyde (2/1 en volumes). On ajoute alors dans chaque tube-réacteur 0,25 mL d'une solution aqueuse 2N d'hydroxyde de sodium et 0,5 mL d'une solution aqueuse à 30-35% de peroxyde d'hydrogène. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, les 40 milieux réactionnels sont extraits en parallèle par addition de 20 mL d'acétate d'éthyle, lavage avec 10 mL d'une solution aqueuse à 10% de chlorure de sodium, séchage sur une cartouche de sulfate de magnésium et évaporation à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 40 [4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-arylcarboxamides.

L'exemple 78 est préparé au sein de cette librairie et on obtient ainsi 37,2 mg de 5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-2-amide, exemple 78, sous forme d'une poudre beige-clair dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (DMSO, 500 MHz, δ ppm) : 9.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.02 (m, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.7Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (td, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.62 (dt, J = 8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, 8.1 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.36 (dm, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H).

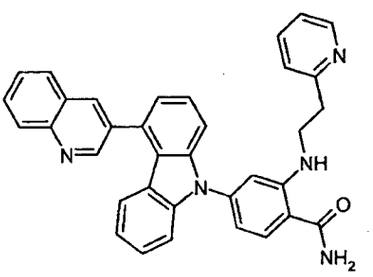
Exemple 79: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(pyridin-2-yl)éthylamino]-benzamide.



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 250 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 247,6 mg de carbonate de potassium et 1,454 g de 2-(2-aminoéthyl)pyridine dans 2,5 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,131 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,094 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 6 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec des mélanges de dichlorométhane et d'éthanol (de 96/4 à 94/6 en volumes), suivie de cristallisation dans 5 mL d'oxyde de diisopropyle, 261 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(pyridin-2-yl)éthylamino]-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,27 (dichlorométhane/éthanol 95/5).
- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3.05 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H) 3.54 (q, *J*=6.6 Hz, 2 H) 6.75 (dd, *J*=8.2, 1.6 Hz, 1 H) 6.93 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.11 - 7.22 (m, 3 H) 7.27 (s. large, 1 H) 7.31 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.42 - 7.55 (m, 3 H) 7.57 - 7.80 (m, 5 H) 7.91 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.96 (s. large, 1 H) 8.43 (d, *J*=4.2 Hz, 1 H) 8.54 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 8.62 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 13.08 (s. large, 1 H).
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,68 ; m/z = 541 [M+H]+ ; m/z = 539 [M-H]-.

Exemple 80: Synthèse du 4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(pyridin-2-yl)éthylamino]-benzamide.



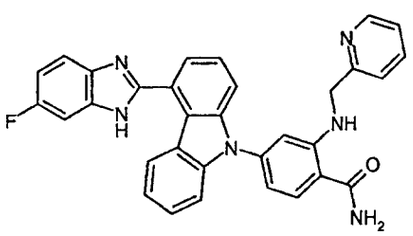
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 250 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 250,7 mg de carbonate de potassium et 1,477 g de 2-(2-aminoéthyl)pyridine dans 2,5 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,149 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,111 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 6 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 5 mL d'oxyde de diisopropyle, 167 mg de 4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(pyridin-2-yl)éthylamino]-benzamide, sous forme de cristaux blancs dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,29 (dichlorométhane/éthanol 95/5).

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6, δ ppm) : 3.06 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H) 3.51 - 3.59 (m, 2 H) 6.78 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.95 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.03 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.19 (ddd, *J*=7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1 H) 7.23 - 7.35 (m, 4 H) 7.40 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 2 H) 7.68 (td, *J*=7.6, 1.8 Hz, 1 H) 7.73 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.85 - 7.93 (m, 2 H) 7.96 (s. large, 1 H) 8.14 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.44 (ddd, *J*=4.9, 1.7, 1.0 Hz, 1 H) 8.54 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 9.16 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,88 ; m/z = 534 [M+H]+.

Exemple 81: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(pyridin-2-ylméthyl)-amino]-benzamide.

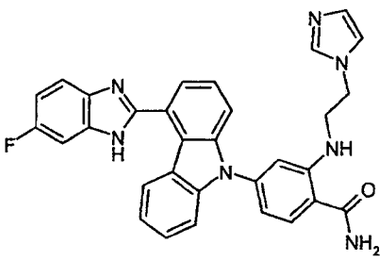


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 148 mg de carbonate de potassium et 0,772 g de 2-(aminométhyl)pyridine dans 2 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 0,678 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,656 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 3 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec des mélanges de dichlorométhane et d'une solution 7M d'ammoniac dans le méthanol (de 95/5 à 80/20 en volumes), suivie de cristallisation dans 2 mL d'acétate d'éthyle, 75 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(pyridin-2-ylméthyl)-amino]-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 4.55 (d, *J*=5.9 Hz, 2 H) 6.74 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 6.79 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1 H) 7.09 - 7.21 (m, 3 H) 7.30 - 7.43 (m, 5 H) 7.49 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 2 H) 7.80 - 7.87 (m, 2 H) 7.94 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.03 (s. large, 1 H) 8.47 - 8.57 (m, 2 H) 9.09 (t, *J*=6.0 Hz, 1 H) 13.06 (s. large, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,73 ; m/z = 527 [M+H]+ ; m/z = 525 [M-H]-.

Exemple 82: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthylamino]-benzamide.

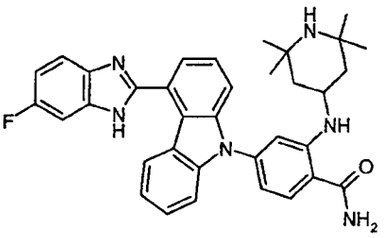


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 148 mg de carbonate de potassium, 1,314 g de dichlorhydrate de 2-(1H-imidazol-1-yl)éthylamine et 1,445 g de triéthylamine dans 2 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 0,678 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,656 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 3 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (90/10 en volumes), suivie de cristallisation dans 2 mL d'acétate d'éthyle, 130 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthylamino]-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3.56 (q, *J*=5.4 Hz, 2 H) 4.20 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H) 6.77 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.12 - 7.22 (m, 3 H) 7.33 (s. large, 1 H) 7.45 (s. large, 2 H) 7.57 - 7.67 (m, 5 H) 7.82 (s. large, 1 H) 7.92 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.01 (s. large, 1 H) 8.56 - 8.66 (m, 2 H) 13.08 (br. s., 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 2,91 ; m/z = 530 [M+H]+ ; m/z = 528 [M-H]-.

Exemple 83: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2,2,6,6-tétraméthyl-1H-pipéridin-4-ylamino]-benzamide.



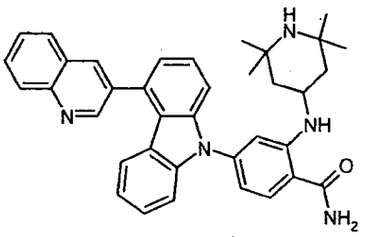
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 250 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 247,6 mg de carbonate de potassium et 1,86 g de 4-amino-2,2,6,6-tétraméthylpipéridine dans 2,5 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 110°C. Puis 1,131 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,094 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 6 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'ammoniac en solution 7M dans le méthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 142 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2,2,6,6-tétraméthyl-1H-pipéridin-4-ylamino]-benzamide, sous forme de fins cristaux écrus dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,43 (dichlorométhane/ammoniac 7M dans le méthanol 90/10).

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.02 - 1.08 (m, 14 H) 1.95 (d, *J*=10.0 Hz, 2 H) 3.72 - 3.83 (m, 1 H) 6.80 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.11 - 7.23 (m, 2 H) 7.29 (s. large, 1 H) 7.43 - 7.56 (m, 3 H) 7.58 - 7.78 (m, 4 H) 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.99 (s. large, 1 H) 8.36 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H) 8.59 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 13.08 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,69 ; m/z = 575 [M+H]+ ; m/z = 573 [M-H]-.

Exemple 84: Synthèse du 4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2,2,6,6-tétraméthyl-1H-pipéridin-4-ylamino]-benzamide.



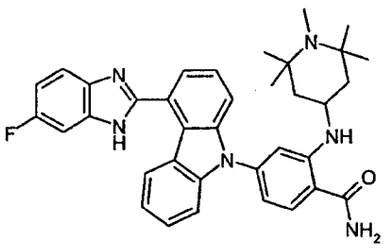
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 250 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 251 mg de carbonate de potassium et 1,891 g de 4-amino-2,2,6,6-tétraméthylpipéridine dans 2,5 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 1,15 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,113 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 6 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'ammoniac en solution 7M dans le méthanol (96/4 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 306 mg de 4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2,2,6,6-tétraméthyl-1H-pipéridin-4-ylamino]-benzamide, sous forme de fins cristaux écrus dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,13 (dichlorométhane/ammoniac 7M dans le méthanol 95/5).

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.04 - 1.10 (m, 14 H) 1.96 (dd, *J*=12.0, 2.4 Hz, 2 H) 3.73 - 3.85 (m, 1 H) 6.81 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.03 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.28 (s. large, 1 H) 7.31 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H) 7.41 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.53 - 7.67 (m, 3 H) 7.73 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.88 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.98 (s. large, 1 H) 8.13 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.37 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 9.16 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 3,50 ; m/z = 568 [M+H]+ ; m/z = 566 [M-H]-.

Exemple 85: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(1,2,2,6,6-pentaméthyl-1H-pipéridin-4-ylamino]-benzamide.



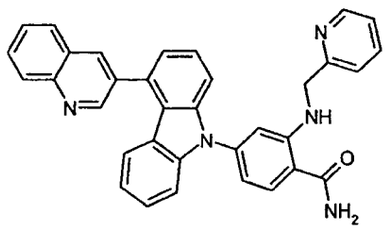
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 148 mg de carbonate de potassium et 0,486 g de 4-amino-1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine dans 1,5 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 110°C. Puis 0,678 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,656 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 3,5 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un gradient de mélanges de dichlorométhane et d'éthanol (de 95/5 à 85/15 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 56,5 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(1,2,2,6,6-pentaméthyl-1H-pipéridin-4-ylamino]-benzamide, sous forme de fins cristaux écrus dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,09 (dichlorométhane/éthanol 90/10).

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6+TFA, δ ppm) : 1.35 (s, 6 H) 1.48 (s, 6 H) 1.73 (t, *J*=12.5 Hz, 2 H) 2.32 (d, *J*=12.7 Hz, 2 H) 2.75 (s, 3 H) 4.09 (t, *J*=11.7 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.27 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 2 H) 7.64 - 7.81 (m, 4 H) 7.88 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H) 8.01 - 8.08 (m, 2 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,74 ; m/z = 589 [M+H]+ ; m/z = 587 [M-H]-.

Exemple 86: Synthèse du 2-[(pyridin-2-ylméthyl)-amino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]- benzamide.

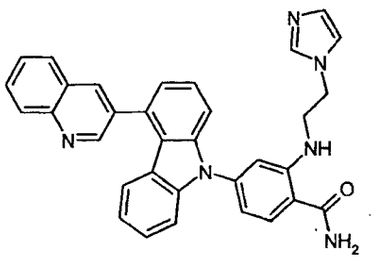


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 150 mg 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 150,5 mg de carbonate de potassium et 0,785 g de 2-(aminométhyl)pyridine dans 2 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 0,69 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,667 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 3 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'ammoniac en solution 7M dans le méthanol (de 90/10 à 80/20 en volumes), suivie de cristallisation dans 1 mL d'acétate d'éthyle et 3 mL d'oxyde de diisopropyle, 95 mg de 2-[(pyridin-2-ylméthyl)-amino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 4.56 (d, J=5.9 Hz, 2 H) 6.75 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 6.81 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.99 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.17 - 7.22 (m, 2 H) 7.24 - 7.31 (m, 3 H) 7.33 - 7.37 (m, 1 H) 7.37 (s. large, 1 H) 7.41 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.47 (dd, J=8.3, 7.3 Hz, 1 H) 7.72 (t, J=8.1 Hz, 1 H) 7.80 - 7.91 (m, 2 H) 7.94 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.03 (s. large, 1 H) 8.12 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 8.52 (d, J=4.9 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 9.10 (t, J=6.1 Hz, 1 H) 9.13 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,93 ; m/z = 520 [M+H]+ ; m/z = 518 [M-H]-.

Exemple 87: Synthèse du 2-[2-(1H-imidazol-1-yl)-éthylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]- benzamide.

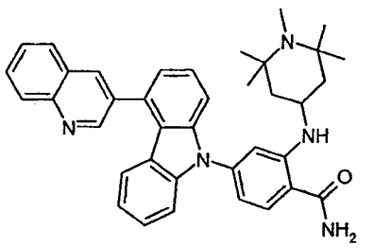


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 150 mg 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 150,5 mg de carbonate de potassium, 1,336 g de de dichlorhydrate de 2-(1H-imidazol-1yl)éthylamine dans 2 mL de diméthylsulfoxyde. Puis 0,69 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,667 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 3 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (90/10 en volumes), suivie de cristallisation dans 1 mL d'acétate d'éthyle et 3 mL d'oxyde de diisopropyle, 130 mg de 2-[2-(1H-imidazol-1-yl)-éthylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3.53 - 3.60 (m, 2 H) 4.21 (t, *J*=6.1 Hz, 2 H) 6.80 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 6.98 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.03 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.30 (dd, *J*=6.8, 1.2 Hz, 1 H) 7.34 (s. large, 1 H) 7.40 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.54 - 7.63 (m, 3 H) 7.73 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.89 (ddd, *J*=8.4, 7.0, 1.2 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.01 (s. large, 1 H) 8.14 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.60 (t, *J*=5.9 Hz, 1 H) 8.62 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 9.15 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,81 ; m/z = 523 [M+H]+ ; m/z = 521 [M-H]-.

Exemple 88: Synthèse du (1,2,2,6,6-pentaméthyl-1H-pipéridin-4-ylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-benzamide.



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 147,6 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 148 mg de carbonate de potassium et 0,486 g de 4-amino-1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine dans 1,5 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 110°C. Puis 0,678 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,656 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 3,5 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 61,9 mg de(1,2,2,6,6-pentaméthyl-1H-pipéridin-4-ylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-benzamide, sous forme de fins cristaux blanc-cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

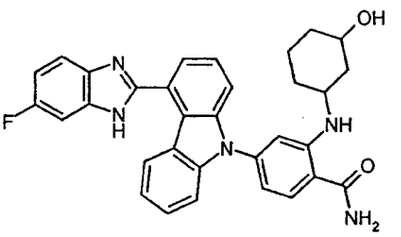
- CCM sur gel de silice : Rf = 0,21 (dichlorométhane/éthanol 95/5).

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 0.96 (s, 6 H) 1.12 (s, 6 H) 1.27 (t, *J*=10.8 Hz, 2 H) 1.97 (d, *J*=10.3 Hz, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 3.61 - 3.76 (m, 1 H) 6.82 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.03 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.28 (s. large, 1 H) 7.31 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H) 7.40 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.53 - 7.67 (m, 3 H) 7.73 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.88 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.94 (d,

J=8.8 Hz, 1 H) 7.99 (s. large, 1 H) 8.13 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.36 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 9.15 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,88 ; m/z = 582 [M+H]+ .

Exemple 89: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(3(RS)-hydroxy-cyclohexyl-1(RS)-amino)-benzamide.

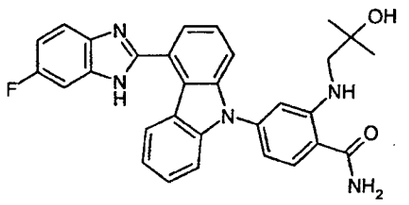


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 200 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 263 mg de carbonate de potassium et 0,658 g de 3(RS)-amino-cyclohexan-1(RS)-ol dans 4,7 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 110°C. Puis 0,952 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,875 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 9,5 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un gradient de mélanges de dichlorométhane et d'éthanol (de 94/6 à 92/8 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 98,7 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(3(RS)-hydroxy-cyclohexyl-1(RS)-amino)-benzamide, sous forme de fins cristaux écrus dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,11 (dichlorométhane/éthanol 95/50).
- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6+TFA, δ ppm) : 1.10 - 1.29 (m, 2 H) 1.63 - 1.85 (m, 4 H) 1.93 - 2.26 (m, 2 H) 3.35 - 3.47 (m, 1 H) 3.73 - 3.92 (m, 1 H) 6.82 - 6.89 (m, 1 H) 6.93 - 7.01 (m, 1 H) 7.26 (ddd, *J*=8.0, 5.8, 2.3 Hz, 1 H) 7.52 - 7.61 (m, 3 H) 7.67 - 7.90 (m, 5 H) 7.98 - 8.06 (m, 2 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,85 ; m/z = 534 [M+H]+ ; m/z = 532 [M-H]-.

Exemple 90: Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2-hydroxy-2-méthyl-propylamino)-benzamide.

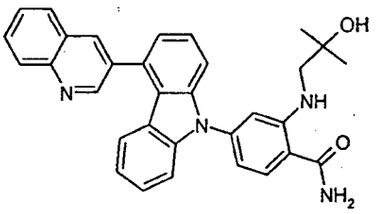


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 148 mg de carbonate de potassium et 0,477 g de 1-amino-2-méthyl-propan-2-ol dans 2 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 15 minutes à 115°C. Puis 0,678 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,656 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 3 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 1 mL d'acétate d'éthyle et 4 mL d'oxyde de diisopropyle, 85 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2-hydroxy-2-méthyl-propylamino)-benzamide, sous forme d'un solide beige écrus dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6,δ ppm) : 1.17 (s, 6 H) 3.04 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H) 4.52 (s, 1 H) 6.71 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.89 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.10 - 7.21 (m, 2 H) 7.25 (s. large, 1 H) 7.34 - 7.53 (m, 3 H) 7.57 - 7.67 (m, 3 H) 7.84 (dd, *J*=8.6, 5.1 Hz, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.96 (s. large, 1 H) 8.58 - 8.69 (m, 2 H) 13.08 (s. large, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,84 ; m/z = 508 [M+H]+ ; m/z = 506 [M-H]-.

Exemple 91: Synthèse du (2-hydroxy-2-méthyl-propylamino)-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-benzamide.

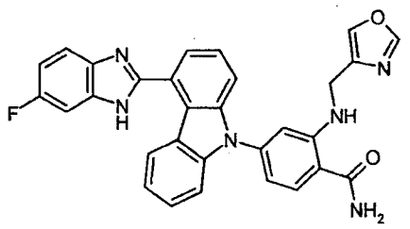


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 155,5 mg de carbonate de potassium et 0,485 g de 1-amino-2-méthyl-propan-2-ol dans 2 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde à 100°C pendant 1 heure. Puis 0,69 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,667 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 3 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec des mélanges de dichlorométhane et d'ammoniac en solution 7M dans le méthanol (de 95/5 à 80/20 en volumes), suivie de cristallisation dans 1 mL d'acétate d'éthyle et 4 mL d'oxyde de diisopropyle, 155 mg de (2-hydroxy-2-méthyl-propylamino)-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-benzamide, sous forme de fins cristaux écrus dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.17 (s, 6 H) 3.05 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H) 4.52 (s, 1 H) 6.73 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.02 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.27 (s. large, 1 H) 7.30 (dd, *J*=6.8, 1.2 Hz, 1 H) 7.39 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.53 - 7.62 (m, 2 H) 7.73 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.86 - 7.92 (m, 2 H) 7.96 (s. large, 1 H) 8.14 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.60 - 8.65 (m, 2 H) 9.15 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,06 ; m/z = 501 [M+H]+ ; m/z = 499 [M-H]-.

Exemple 92 : Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(oxazol-4-ylméthyl)-amino]-benzamide.



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 195 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 256,5 mg de carbonate de potassium, 499,5 mg de chlorhydrate d'oxazol-4-yl-méthylamine et 187,8 mg de triéthylamine dans 4 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,928 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,853 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 8 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un gradient de mélanges de dichlorométhane et d'éthanol (de 97/3 à 92/8 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 111 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(oxazol-4-ylméthyl)-amino]-benzamide, sous forme d'une poudre jaune-pâle, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,31 (dichlorométhane/éthanol 95/5)

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 4.34 (s, 2 H) 6.78 (dd, *J*=8.1, 1.7 Hz, 1 H) 6.98 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 7.09 - 7.19 (m, 2 H) 7.34 - 7.74 (m, 9 H) 7.90 - 7.95 (m, 2 H) 8.27 (s, 1 H) 8.54 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.68 (s. large, 1 H) 12.83 (s. large, 1 H).

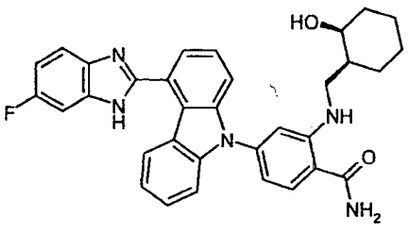
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,82 ; m/z = 517 [M+H]+ ; m/z = 515 [M-H]-.

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

10-108118

Tomo 2/3

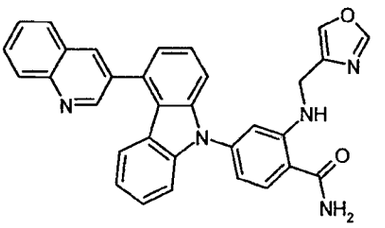
Exemple 93 : Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-{[(1(RS), 2(RS)-2-hydroxy-cyclohexylméthyl)-amino}-benzamide.



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 160 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 210 mg de carbonate de potassium, 504 mg de chlorhydrate de cis-2-aminométhyl-cyclohexan-1-ol et 308 mg de triéthylamine dans 3,2 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,7 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 6,5 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un gradient de mélanges de dichlorométhane et d'éthanol (de 95/5 à 92/8 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 165 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-{[(1(RS), 2(RS)-2-hydroxy-cyclohexylméthyl)-amino}-benzamide, sous forme de fins cristaux écrus, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,19 (dichlorométhane/éthanol 95/5)
- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.18 - 1.73 (m, 9 H) 2.90 - 3.22 (m, 2 H) 3.82 (s. large, 1 H) 4.41 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H) 6.74 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 7.11 - 7.23 (m, 2 H) 7.31 (s. large, 1 H) 7.39 - 7.68 (m, 6 H) 7.84 (s. large, 1 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.01 (s. large, 1 H) 8.54 (t, *J*=4.9 Hz, 1 H) 8.63 (s. large, 1 H) 10.22 (s. large, 1 H).
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,96 ; m/z = 548 [M+H]+ ; m/z = 546 [M-H]-.

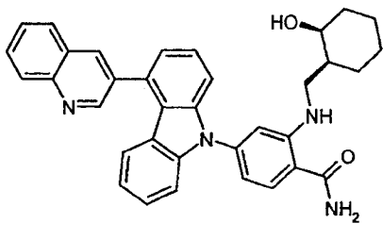
Exemple 94 : Synthèse du 2-[(oxazol-4-ylméthyl)-amino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 165,4 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 221 mg de carbonate de potassium, 431 mg de chlorhydrate d'oxazol-4-yl-méthylamine et 324 mg de triéthylamine dans 3,5 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,8 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,735 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (96/4 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 36 mg de 2-[(oxazol-4-ylméthyl)-amino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'une poudre jaune-pâle, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,21 (dichlorométhane/éthanol 95/5)
- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6+TFA, δ ppm) : 4.39 (s, 2 H) 6.86 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.06 (t, *J*=7.2 Hz, 1 H) 7.40 - 7.50 (m, 4 H) 7.58 - 7.66 (m, 2 H) 7.96 - 8.03 (m, 2 H) 8.07 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 8.26 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.44 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.49 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 9.56 (s, 1 H) 9.80 (s, 1 H).
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 4,38 ; m/z = 510 [M+H]+.

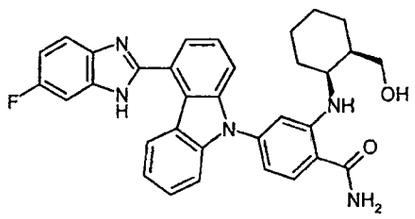
Exemple 95 : Synthèse du 2-{[(1(RS), 2(RS)-2-hydroxy-cyclohexylméthyl)-amino}-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 157 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 210 mg de carbonate de potassium, 504 mg de chlorhydrate de cis-2-aminométhyl-cyclohexan-1-ol et 308 mg de triéthylamine dans 2,5 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,7 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 5 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 127 mg de 2-{[(1(RS), 2(RS)-2-hydroxy-cyclohexylméthyl)-amino}-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'une poudre jaune-pâle, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,17 (dichlorométhane/éthanol 95/5)
- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6+TFA, δ ppm) : 1.16 - 1.79 (m, 9 H) 2.93 - 3.27 (m, 2 H) 3.85 (s. large, 1 H) 6.81 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 7.07 (t, *J*=6.7 Hz, 1 H) 7.38 - 7.59 (m, 4 H) 7.68 (s, 2 H) 7.96 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.06 (t, *J*=6.6 Hz, 1 H) 8.25 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 8.42 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.48 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 9.52 (s, 1 H) 9.77 (s, 1 H).
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 4,89 ; m/z = 541 [M+H]+ ; m/z = 539 [M-H]-.

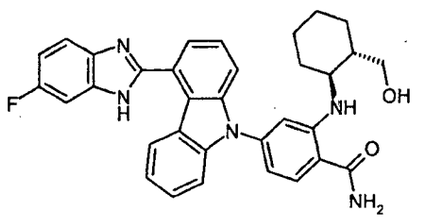
Exemple 96 : Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[1(RS), 2(RS)-2-hydroxyméthyl-cyclohexyl-1-amino])-benzamide.



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 160 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 210 mg de carbonate de potassium, 504 mg de chlorhydrate de cis-2-hydroxyméthyl-cyclohexanamine et 308 mg de triéthylamine dans 3,2 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,7 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 6,5 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 110 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[1(RS), 2(RS)-2-hydroxyméthyl-cyclohexyl-1-amino]-benzamide, sous forme de fins cristaux beige-clairs, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,10 (dichlorométhane/éthanol 95/5)
- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.12 - 1.88 (m, 9 H) 3.21 - 3.34 (m, 2 H) 3.87 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H) 4.45 (t, *J*=5.0 Hz, 1 H) 6.70 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.06 - 7.23 (m, 2 H) 7.30 (s. large, 1 H) 7.37 - 7.52 (m, 2H) 7.58 - 7.72 (m, 4 H) 7.85 (dd, *J*=8.8, 4.9 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.03 (s. large, 1 H) 8.62 (dd, *J*=19.8, 8.1 Hz, 1 H) 8.93 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 13.12 (s, 1 H).
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,93 ; m/z = 548 [M+H]+ ; m/z = 546 [M-H]-.

Exemple 97 : Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[1(SR), 2(RS)-2-hydroxyméthyl-cyclohexyl-1-amino])-benzamide.



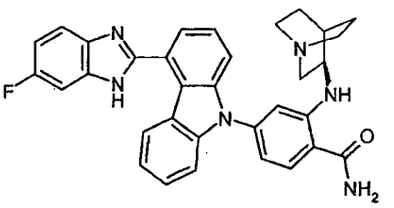
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 160 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 210 mg de carbonate de potassium, 504 mg de chlorhydrate de trans-2-hydroxyméthyl-cyclohexanamine et 308 mg de triéthylamine dans 3,2 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,7 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 6,5 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (96/4 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 99 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[1(SR), 2(RS)-2-hydroxyméthyl-cyclohexyl-1-amino]-benzamide, sous forme de cristaux écrus brillants, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,10 (dichlorométhane/éthanol 95/5)

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6, δ ppm) : 1.11 - 1.32 (m, 4 H) 1.37 - 1.51 (m, 1 H) 1.50 - 1.73 (m, 2 H) 1.81 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H) 2.02 (d, *J*=12.7 Hz, 1 H) 3.24 - 3.48 (m masqué, 2 H) 3.49 - 3.60 (m , 1 H) 4.43 (t, *J*=4.9 Hz, 1 H) 6.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 7.05 - 7.25 (m, 2 H) 7.24 - 7.51 (m, 3 H) 7.54 - 7.73 (m, 4 H) 7.76 - 7.96 (m, 2 H) 8.01 (s. large, 1 H) 8.45 - 8.74 (m, 2 H) 13.11 (s. large, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,94 ; m/z = 548 [M+H]+ ; m/z = 546 [M-H]-.

Exemple 98 : Synthèse du 2-{(R)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)amino}-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



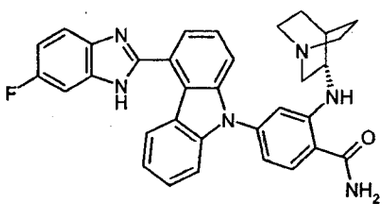
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 160 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 210 mg de carbonate de potassium, 806 mg de chlorhydrate de (R)-(+)-3-aminoquinuclidine et 308 mg de triéthylamine dans 3,2 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,7 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 6,5 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'une solution 7M d'ammoniac dans le méthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 67 mg de 2-{(R)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)amino}-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'une meringue écrue, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,13 (dichlorométhane / ammoniac 7M dans le méthanol 95/5)

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.32 - 1.68 (m, 3 H) 1.75 (s. large, 1 H) 1.90 (s. large, 1 H) 2.45 (d, *J*=12.7 Hz, 1 H) 2.54 - 2.87 (m, 4 H) 3.11 - 3.28 (m, 1 H) 3.54 (s. large, 1 H) 6.59 - 6.88 (m, 2 H) 7.19 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H) 7.25 - 7.51 (m, 3 H) 7.53 - 7.74 (m, 4 H) 7.72 - 8.01 (m, 2 H) 8.06 (s. large, 1 H) 8.64 (s. large, 1 H) 8.97 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 13.14 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,67 ; m/z = 545 [M+H]+ ; m/z = 543 [M-H]-.

Exemple 99 : Synthèse du 2-{(S)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)amino}-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.

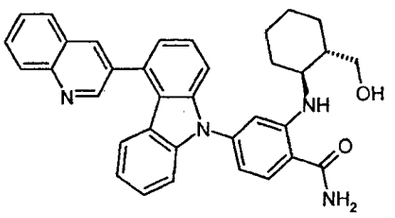


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 160 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 210 mg de carbonate de potassium, 806 mg de chlorhydrate de (S)-(-)-3-aminoquinuclidine et 308 mg de triéthylamine dans 3,2 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,7 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 6,5 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'une solution 7M d'ammoniac dans le méthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 42 mg de 2-{(S)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)amino}-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'une poudre écrue, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,13 (dichlorométhane / ammoniac 7M dans le méthanol 95/5)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,66 ; m/z = 545 [M+H]+ ; m/z = 543 [M-H]-.

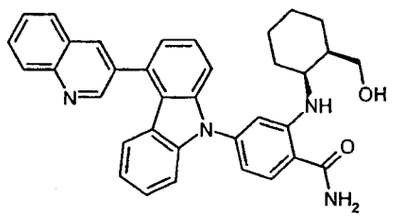
Exemple 100 : Synthèse du 2-[1(RS), 2(RS)-2-hydroxyméthyl-cyclohexyl-1-amino]- 4-[4-(quinoléin-3-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 157 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 210 mg de carbonate de potassium, 504 mg de chlorhydrate de trans-2-hydroxyméthyl-cyclohexanamine et 308 mg de triéthylamine dans 3,2 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,7 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 6,5 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 100,5 mg de 2-[1(RS), 2(RS)-2-hydroxyméthyl-cyclohexyl-1-amino]-4-[4-(quinoléin-3-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'une poudre blanc-cassé, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,20 (dichlorométhane/éthanol 95/5)
- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.09 - 1.35 (m, 4 H) 1.34 - 1.52 (m, 1 H) 1.51 - 1.73 (m, 2 H) 1.73 - 1.89 (m, 1 H) 1.94 - 2.10 (m, 1 H) 3.41 - 3.63 (m masqué , 3 H) 4.45 (s. large, 1 H) 6.70 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 6.93 (s. large, 1 H) 6.97 - 7.09 (m, 1 H) 7.25 - 7.36 (m 4 H) 7.57 (m, , 3 H) 7.74 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.82 - 7.95 (m, 2 H) 8.01 (s. large, 1 H) 8.14 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.58 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.64 (s. large, 1 H) 9.16 (s. large, 1 H).
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 4,83 ; m/z = 541 [M+H]+ ; m/z = 539 [M-H]-.

Exemple 101 : Synthèse du 2-[1(SR), 2(RS)-2-hydroxyméthyl-cyclohexyl-1-amino]- 4-[4-(quinoléin-3-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.

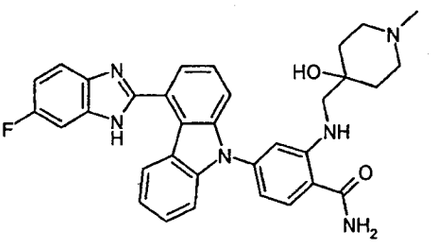


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 157 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 210 mg de carbonate de potassium, 504 mg de chlorhydrate de cis-2-hydroxyméthyl-cyclohexanamine et 308 mg de triéthylamine dans 3,2 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,7 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 6,5 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 93 mg de 2-[1(SR), 2(RS)-2-hydroxyméthyl-cyclohexyl-1-amino]-4-[4-(quinoléin-3-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'une poudre blanc-cassé, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,20 (dichlorométhane/éthanol 95/5)
- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.20 - 1.88 (m, 9 H) 3.23 - 3.33 (m masqué , 2 H) 3.88 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H) 4.46 (t, *J*=5.0 Hz, 1 H) 6.72 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.03 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.19 - 7.36 (m, 3 H) 7.40 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.50 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 2 H) 7.67 - 7.81 (m, 1 H) 7.89 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.03 (s. large, 1 H) 8.14 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.64 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 8.94 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 9.16 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 4,77 ; m/z = 541 [M+H]+ ; m/z = 539 [M-H]-.

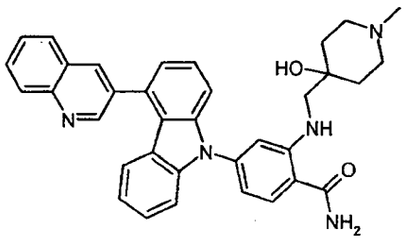
Exemple 102 : Synthèse du [4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(4-hydroxy-1-méthyl-pipéridin-4-ylméthyl)-amino]-benzamide.



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 148 mg de carbonate de potassium et 412 mg de 4-aminométhyl-1-méthyl-pipéridin-4-ol dans 1,5 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,678 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,656 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 3,6 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'une solution 7M d'ammoniac dans le méthanol (95/5 en volumes), 3 mg de [4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(4-hydroxy-1-méthyl-pipéridin-4-ylméthyl)-amino]-benzamide, sous forme d'une poudre blanche, dont la caractéristique est la suivante :

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 4,48 ; m/z = 562 [M+H]+ ; m/z = 560 [M-H]-.

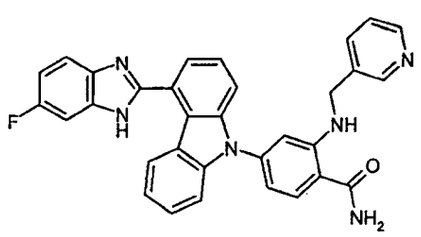
Exemple 103 : Synthèse du 2-[(4-hydroxy-1-méthyl-pipéridin-4-ylméthyl)-amino]-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 147,6 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 148 mg de carbonate de potassium et 412 mg de 4-aminométhyl-1-méthyl-pipéridin-4-ol dans 1,5 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,678 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,656 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 3,6 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'une solution 7M d'ammoniac dans le méthanol (95/5 en volumes), 15 mg de 2-[(4-hydroxy-1-méthyl-pipéridin-4-ylméthyl)-amino]-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'une poudre blanche, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 3,33 ; m/z = 556 [M+H]+ ; m/z = 554 [M-H]-.

Exemple 104 : Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(pyridin-3-ylméthyl)-amino]-benzamide.



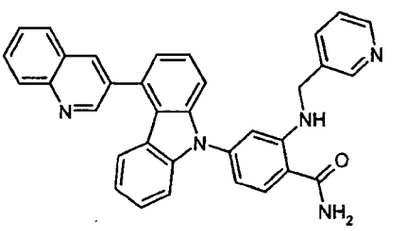
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 168,2 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-

benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 166 mg de carbonate de potassium et 346 mg de 3-(aminométhyl)pyridine dans 1,7 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,735 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 4 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), 35 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(pyridin-3-ylméthyl)-amino]-benzamide, sous forme d'une poudre blanche, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de RMN 1H (300 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 4.54 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H) 6.66 - 6.88 (m, 2 H) 6.99 - 7.21 (m, 3 H) 7.25 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.33 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.37 - 7.56 (m, 4 H) 7.61 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.64 - 7.79 (m, 2 H) 7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 8.05 (s. large, 1 H) 8.51 - 8.62 (m, 3 H) 8.97 (t, *J*=6.3 Hz, 1 H) 13.05 (s.large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,68 ; [M + H]+ m/z 527 ; [M + H]- m/z 525.

Exemple 105 : Synthèse du 2-[(pyridin-3-ylméthyl)-amino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



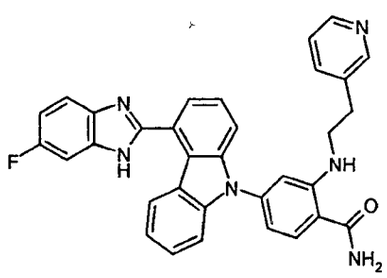
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 165,4 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 166 mg de carbonate de potassium et 346 mg de 3-(aminométhyl)pyridine dans 1,7 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse

1M d'hydroxyde de sodium, 0,735 mLd'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 4 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), 98 mg de 2-[(pyridin-3-ylméthyl)-amino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'une poudre blanche, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de RMN 1H (300 MHz, DMSO-*d* 6, δ ppm) : 4.55 (d, *J*=6.0 Hz, 2 H) 6.73 - 6.86 (m, 2 H) 6.98 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.09 - 7.32 (m, 5 H) 7.33 - 7.52 (m, 3 H) 7.64 - 7.80 (m, 2 H) 7.88 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 8.05 (s. large, 1 H) 8.12 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.18 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H) 8.50 - 8.58 (m, 2 H) 8.60 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H) 8.98 (t, *J*=6.0 Hz, 1 H) 9.12 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,85 ; [M + H]+ m/z 520 ; [M + H]- m/z 518.

Exemple 106 : Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(pyridin-3-yl)-éthylamino]-benzamide.



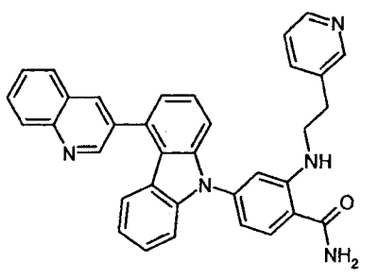
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 168,2 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 166 mg de carbonate de potassium et 391 mg de 3-(2-aminoéthyl)pyridine dans 1,7 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,735 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 4 mL d'éthanol

sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), 70 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(pyridin-3-yl)-éthylamino]-benzamide, sous forme d'une poudre blanche, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 2.94 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H) 3.41 - 3.50 (m, 2 H) 6.79 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1 H) 6.97 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.03 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 2 H) 7.36 (br. s., 1 H) 7.40 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.54 - 7.63 (m, 2 H) 7.66 - 7.78 (m, 2 H) 7.89 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.03 (s. large, 1 H) 8.14 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.6 Hz, 1H) 8.41 (dd, *J*=4.6, 1.5 Hz, 1 H) 8.50 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.59 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H) 8.64 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 9.16 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,87 ; [M + H]+ m/z 534 ; [M + H]- m/z 532.

Exemple 107 : Synthèse du 2-[2-(pyridin-3-yl)-éthylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



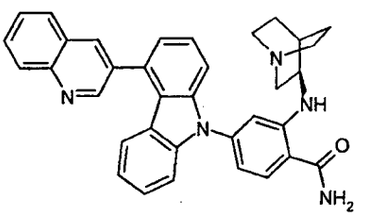
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 165,4 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 166 mg de carbonate de potassium et 346 mg de 3-(2-aminoéthyl)pyridine dans 1,7 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,735 mL d'une solution aqueuse à 30% de

peroxyde d'hydrogène et 4 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), 84 mg de 2-[2-(pyridin-3-yl)-éthylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'une poudre blanche, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 2.93 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H) 3.44 (q, *J*=6.8 Hz, 2 H) 6.77 (dd, *J*=8.1, 1.2 Hz, 1 H) 6.95 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 7.07 - 7.25 (m, 2 H) 7.30 (dd, *J*=7.8, 4.6 Hz, 1 H) 7.36 (s. large, 1 H) 7.47 (d, *J*=3.7 Hz, 2 H) 7.56 - 7.73 (m, 5 H) 7.79 (s. large, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.03 (s. large, 1 H) 8.41 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H) 8.49 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 8.59 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H) 8.64 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H) 13.13 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,70 ; [M + H]+ m/z 541 ; [M + H]- m/z 539.

Exemple 108 : Synthèse du 2-{(R)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)amino}-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 157,4 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 210 mg de carbonate de potassium, 806 mg de chlorhydrate de (R)-(+)-3-aminoquinuclidine et 308 mg de triéthylamine dans 3,2 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,7 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 6,5 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On

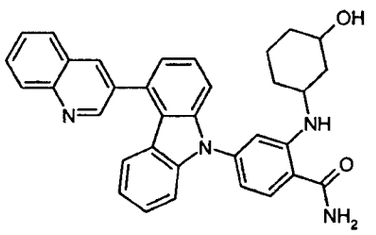
obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'une solution 7M d'ammoniac dans le méthanol (95/5 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 61,5 mg de 2-{(R)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)amino}-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'une poudre écrue, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,12 (dichlorométhane / ammoniac 7M dans le méthanol 95/5)

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.36 - 1.65 (m, 3H) 1.69 - 1.84 (m, 1 H) 1.92 (s. large, 1 H) 2.40 - 2.46 (m, 1 H) 2.56 - 2.85 (m, 3 H) 3.14 - 3.29 (m, 2 H) 3.54 (s. large, 1 H) 6.70 - 6.85 (m, 2 H) 7.02 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.19 - 7.35 (m, 3 H) 7.36 - 7.49 (m, 2 H) 7.50 - 7.63 (m, 2 H) 7.73 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.89 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.02 (s. large, 1 H) 8.14 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.95 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H) 9.15 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,82 ; [M + H]+ m/z 538.

Exemple 109: Synthèse du 2-(3(RS)-hydroxy-cyclohexyl-1(RS)-amino)-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 157 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 210 mg de carbonate de potassium et 0,525 g de 3(RS)-amino-cyclohexan-1(RS)-ol dans 3,8 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une

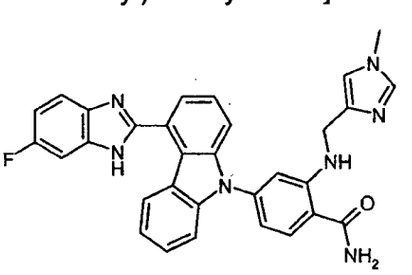
solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,7 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 7,5 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (94/6 en volumes), suivie de cristallisation dans 10 mL d'oxyde de diisopropyle, 137 mg de 2-(3(RS)-hydroxy-cyclohexyl-1(RS)-amino)-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, en mélange environ 70/30 de deux diastéréosimoères, sous forme d'une poudre blanc-cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,14 (dichlorométhane/éthanol 96/4).

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.32 - 1.82 (m, 4 H) 1.96 (d, *J*=11.7 Hz, 2 H) 2.20 (d, *J*=11.2 Hz, 2 H) 3.33 - 3.49 (m, 1 H) 3.70 - 3.88 (m, 1 H) 4.43 - 4.60 (m, 1 H) 6.73 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 6.89 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H) 7.02 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.16 - 7.34 (m, 3 H) 7.36 - 7.48 (m, 2 H) 7.48 - 7.56 (m, 1 H) 7.60 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.73 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.80 - 7.95 (m, 2 H) 7.98 (s. large, 1 H) 8.13 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.36 - 8.69 (m, 2 H) 9.16 (s, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,05 ; [M + H]+ m/z 527.

Exemple 110 : Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-méthylamino]-benzamide.

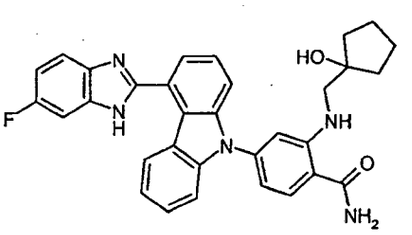


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 160 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 210 mg de carbonate de

potassium et 338,5 mg de (1-méthyl-1h-imidazol-4-yl)méthylamine dans 3,3 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,70 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 6,6 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), 78 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-méthylamino]-benzamide, sous forme d'une poudre écrue dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3.64 (s, 3 H) 4.22 (d, *J*=5.1 Hz, 2 H) 6.76 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1H) 6.96 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.07 - 7.49 (m, 5 H) 7.52 (s, 1 H) 7.54 - 7.69 (m, 4 H) 7.73 - 8.07 (m, 3 H) 8.49 - 8.62 (m, 1 H) 8.69 (t, *J*=5.3 Hz, 1 H) 13.08 (s. large, 1 H)
- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,64 ; [M + H]+ m/z 530 ; [M + H]- m/z 528.

Exemple 111 : Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1-hydroxy-cyclopentan-1-yl)-méthylamino]-benzamide.



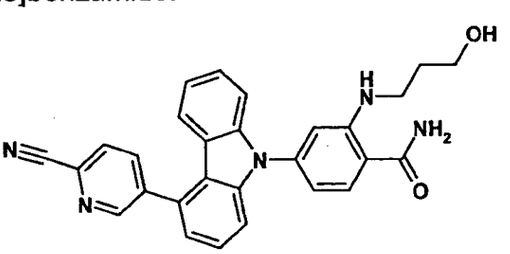
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 160 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 210 mg de carbonate de potassium et 351 mg de 1-(aminométhyl)cyclopentan-1-ol dans 3,3 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,70 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 6,6 mL d'éthanol

sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes), 14,4 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1-hydroxy-cyclopentan-1-yl)-méthylamino]-benzamide, sous forme d'une poudre écrue dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.43 - 1.79 (m, 8 H) 3.14 (d, *J*=5.1 Hz, 2 H) 4.48 (s, 1 H) 6.71(dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1 H) 6.88 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.00 - 7.34 (m, 3 H) 7.35 - 7.76 (m, 7H) 7.77 - 8.00 (m, 2H) 8.50 - 8.74 (m, 2 H) 13.08 (s. large, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,92 ; [M + H]+ m/z 534 ; [M + H]- m/z 532.

Exemple 112 : Synthèse du 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(3-hydroxypropyl)amino]benzamide.



Etape 1 : A une solution de 1 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-fluorobenzoate de 2-méthylpropan-2-yle obtenu à l'étape 1 de l'exemple 49 dans 8 mL de diméthylsulfoxide sont ajoutés successivement 0,9 g de carbonate de potassium et 3,3 mL de 3-amino-1-propanol. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 1 heure et demie au micro-onde, puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est lavée 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) pour donner 0,7 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-

yl]-2-[(3-hydroxypropyl)amino]benzoate de 2-méthylpropan-2-yle, sous forme d'une huile jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δen ppm, DMSO-d6) : 1.60 (s, 9 H) 1.76 (quin, *J*=6.4 Hz, 2 H) 3.23 - 3.30 (m, 2 H) 3.47 - 3.54 (m, 2 H) 4.59 (t, *J*=5.0 Hz, 1 H) 6.80 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.95 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H) 7.24 (dd, *J*=6.5, 1.8 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.44 (td, *J*=7.7, 1.2 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 2 H) 7.94 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 8.05 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.30 (dd, *J*=7.1, 1.0 Hz, 1 H) 8.35 (dd, *J*=8.1, 2.2 Hz, 1 H) 9.03 (dd, *J*=2.1, 0.9 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,27; m/z = 519 [M+H]+

Etape 2 : A une solution de 0,7 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(3-hydroxypropyl)amino]benzoate de 2-méthylpropan-2-yle dans 10 mL de dioxanne sont ajoutés 8 mL d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C au micro-onde pendant 2 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (96/4 en volumes) pour donner 190 mg d'acide 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(3-hydroxypropyl)-amino]benzoïque, sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont le suivantes :

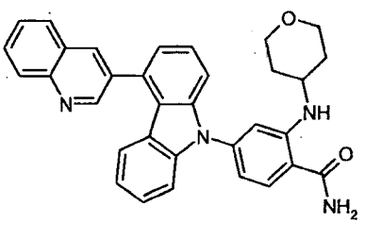
- Spectre RMN 1H (400MHz, δen ppm, DMSO-d6) : 1.75 (quin, *J*=6.4 Hz, 2 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 3.48 - 3.55 (m, 2 H) 4.52 (t, *J*=4.9 Hz, 1 H) 6.77 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.11 (td, *J*=7.8, 0.7 Hz, 1 H) 7.23 (dd, *J*=6.7, 1.6 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.44 (td, *J*=7.7, 1.0 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 2 H) 8.08 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.20 (s. large, 1 H) 8.28 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.35 (dd, *J*=8.1, 2.2 Hz, 1 H) 9.03 (dd, *J*=2.2, 0.7 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,05; m/z = 463 [M+H]+ ; 461 [M+H]-

Etape 3 : A une solution de 180 mg d'acide 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(3-hydroxypropyl)amino]benzoïque dans 10 mL de N,N-diméthylformamide sont ajoutés successivement 260 mg d'hexafluorophosphate de (1H-benzotriazol-1-yloxy) [tris(diméthylamino)] phosphonium (BOP), 79 mg d'hydroxybenxotriazole (HOBT), 41 mg (0,8 mmol) de chlorure d'ammonium et 0,26 mL de diisopropyléthylamine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures puis dilué avec de l'eau distillée et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec de l'eau distillée, une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (96/4 en volumes et trituré dans l'éther diisopropylique pour donner 60 mg de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(3-hydroxypropyl)amino]benzamide sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Point de fusion (Buchi melting point B-545) = 204°C
- Spectre RMN 1H (400MHz, δen ppm, DMSO-d6) : 1.72 (quin, *J*=6.5 Hz, 2 H) 3.15 - 3.22 (m, 2 H) 3.46 - 3.53 (m, 2 H) 4.48 (t, *J*=5.0 Hz, 1 H) 6.74 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1 H) 6.84 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 7.22 (dd, *J*=5.0, 3.5 Hz, 1 H) 7.30 (s large., 1 H) 7.31 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.40 - 7.50 (m, 2 H) 7.55 - 7.59 (m, 2 H) 7.91 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.98 (s. large, 1 H) 8.28 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.35 (dd, *J*=8.1, 2.2 Hz, 1 H) 8.45 (t, *J*=5.1 Hz, 1 H) 9.03 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H)
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,97; m/z = 462 [M+H]+; 460 [M-H]-

Exemple 113: Synthèse du 4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(tétrahydropyran-4-yl)-amino)-benzamide.

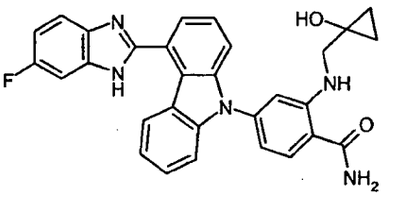


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1de l'exemple 32, 150,5 mg de carbonate de potassium, 0,500 g (3,63 mmol) de chlorhydrate de 4-amino-tétrahydropyrane et 0,367 g de triéthylamine dans 1,5 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,69 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,667 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 3,5 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (97/3 en volumes), suivie de cristallisation dans 2 mL d'oxyde de diisopropyle, 65 mg de 4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(tétrahydropyran-4-yl)-amino)-benzamide sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.36 - 1.50 (m, 2 H) 1.95 (d, *J*=10.8 Hz, 2 H) 3.41 (t, *J*=9.8 Hz, 2H) 3.62 - 3.70 (m, 1 H) 3.81 (dt, *J*=11.9, 3.9, 3.8 Hz, 2 H) 6.76 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.98 (d, *J*=1.7Hz, 1 H) 7.02 (ddd, *J*=8.0, 6.8, 1.6 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.30 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 7.33 (s. large, 1 H) 7.36 - 7.46 (m, 2 H) 7.50 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H) 7.73 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.88 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.01 (s. large, 1 H) 8.14 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.58 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H) 8.62 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 9.15 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,09; m/z = 513 [M+H]+

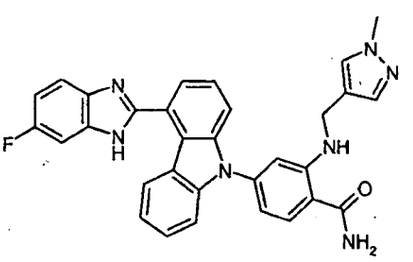
Exemple 114 : Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1-hydroxy-cyclopropan-1-yl)-méthylamino]-benzamide.



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 168,2 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 165,8 mg de carbonate de potassium et 279 mg de 1-(aminométhyl)cyclopropan-1-ol dans 1,7 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,735 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 4 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes), 26 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1-hydroxy-cyclopropan-1-yl)-méthylamino]-benzamide, sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6, δ ppm) : 0.39 - 0.55 (m, 2 H) 0.56 - 0.72 (m, 2 H) 3.23 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H) 5.41 (s, 1 H) 6.73 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1 H) 6.89 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.02 - 7.32 (m, 3 H) 7.33 - 7.82 (m, 7 H) 7.84 - 8.06 (m, 2 H) 8.57 - 8.70 (m, 2 H) 13.07 (s, 1 H).

Exemple 115 : Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-méthylamino]-benzamide.

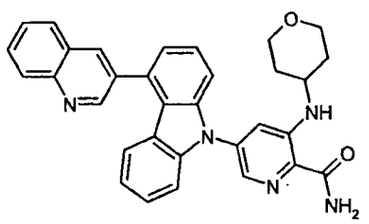


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 168,2 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 165,8 mg de carbonate de potassium et 356 mg de 4-aminométhyl-1-méthyl-1H-pyrazole dans 1,7 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,735 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 4 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes), 95 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-méthylamino]-benzamide, sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3.82 (s, 3 H) 4.24 (d, *J*=4.9 Hz, 2 H) 6.77 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.89 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.09 - 7.21 (m, 2 H) 7.24 - 7.39 (m, 3 H) 7.43 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.46 - 7.54 (m, 2 H) 7.57 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.60 - 7.80 (m, 3 H) 7.87 - 8.07 (m, 2 H) 8.56 - 8.65 (m, 2 H) 13.07 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,82 ; m/z = 530 [M+H]+ ; m/z = 528 [M-H]-.

Exemple 116: Synthèse du 5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-3-(tétrahydropyran-4-yl)-amino)-pyridin-2-carboxamide.



Etape 1 : Dans un tube-réacteur micro-onde de 5 mL, on charge 200 mg de 2-cyano-3,5-difluoropyridine, 236 mg de chlorhydrate de 4-aminotétrahydropyrane, 395 mg de carbonate de potassium et 173,4 mg de

triéthylamine dans 3 mL de diméthylsulfoxyde. On chauffe alors au micro-onde pendant 1 heure à 115°C. Le milieu réactionnel est coulé sur 50 mL d'eau et 50 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi, après purification par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice, en éluant avec des mélanges d'acétate d'éthyle et d'heptane (40/60 puis 60/40 en volumes), et en recueillant le premier produit élué, 80 mg de 2-cyano-5-fluoro-3-(tétrahydropyran-4-yl)amino-pyridine, sous forme d'une poudre écrue, dont la caractéristique est la suivante :

- Spectre de RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.55 - 1.68 (m, 2 H) 1.78 (dd, *J*=12.5, 2.2 Hz, 2 H) 3.40 (td,*J*=11.7, 1.5 Hz, 2 H) 3.56 - 3.69 (m, 1 H) 3.87 (dd, *J*=11.5, 2.7 Hz, 2 H) 6.48 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.40 (dd, *J*=12.0, 2.2 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H).

En récupérant le second produit élué, on isole également 150 mg de 2-cyano-3-fluoro-5-(tétrahydropyran-4-yl)amino-pyridine.

Etape2 : Dans un tricol de 25 mL sous atmosphère d'argon, on dissout 98 mgde 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 2, dans 5 mL de diméthylformamide. On ajoute alors 20 mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et on agite pendant 30 minutes à température ambiante puis 30 minutes à 30°C. On ajoute alors 81 mg de 2-cyano-5-fluoro-3-(tétrahydropyran-4-yl)amino-pyridine, obtenue à l'étape précédente, et on chauffe à 50°C pendant 1 nuit. Le milieu réactionnel est coulé sur 50 mL d'eau et 50 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi, après purification par flash-chromatographie sur 15 g de gel de silice, en éluant avec un gradient de mélanges d'acétate d'éthyle et d'heptane (de

30/70 à 50/50 en volumes), 95 mg de, sous forme d'une poudre écrue dont la caractéristique est la suivante :

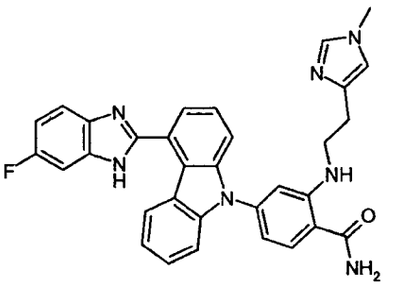
- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 5,28 mn

Etape 3 : On dissout 95 mg de 5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-3-(tétrahydropyran-4-yl)amino-pyridin-carbonitrile, obtenu à l'étape précédente, dans 1 mL de diméthylsulfoxyde et 2,5 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,384 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium et 0,352 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est coulé sur 50 mL d'eau et 50 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi, après purification par flash-chromatographie sur 10 g de gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes), suivie de cristallisation dans 2 mL d'oxyde de diéthyle, 64 mg de 5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-3-(tétrahydropyran-4-yl)-amino)-pyridin-2-carboxamide, sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.38 - 1.53 (m, 2 H) 1.96 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H) 3.39 - 3.48 (m, 2 H) 3.66 - 3.79 (m, 1 H) 3.83 (dt, *J*=11.5, 3.5 Hz, 2 H) 6.99 - 7.09 (m, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.33 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H) 7.37 - 7.47 (m, 2 H) 7.52 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 3 H) 7.74 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.89 (td, *J*=7.6, 1.3 Hz, 1 H) 8.03 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.09 - 8.24 (m, 3 H) 8.62 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.87 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 9.15 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,11 ; m/z = 514 [M+H]+.

Exemple 117 : Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-éthylamino]-benzamide.

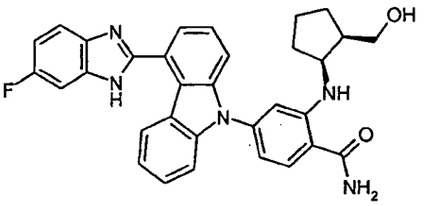


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 168,2 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 165,8 mg de carbonate de potassium, 517 mg de chlorhydrate de 2-(1-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-éthylamine et 324 mg de triéthylamine dans 1,7 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,735 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 4 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur 10 g de gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes), 34 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-éthylamino]-benzamide, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 2.72 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H) 3.31 - 3.35 (m masqué , 2 H) 3.74 (s, 3 H) 6.76 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1 H) 6.88 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.09 - 7.22 (m, 2 H) 7.24 - 7.38 (m, 2 H) 7.39 - 7.56 (m, 4 H) 7.56 - 7.81 (m, 4 H) 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.99 (s. large, 1 H) 8.53 (t, *J*=5.1 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 13.08 (s. large, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,86 ; m/z = 544 [M+H]+ ; m/z = 542 [M-H]-.

Exemple 118 : Synthèse du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2(RS)-hydroxyméthyl-cyclopentan-1(SR)-amino]-benzamide.

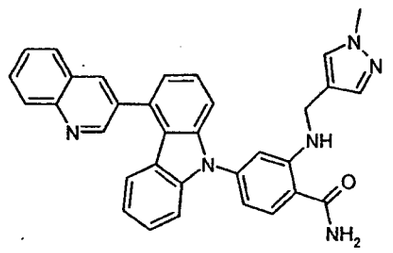


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 148 mg de carbonate de potassium et 493 mg de cis-(2-amino-cyclopentyl)-méthanol dans 2 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 15 minutes à 115°C. Puis 0,678 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,656 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 3 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes), puis cristallisation dans 1 mL d'acétate d'éthyle, 75 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2(RS)-hydroxyméthyl-cyclopentan-1(SR)-amino]-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6+ TFA , δ ppm) : 1.29 - 1.96 (m, 6 H) 2.14 - 2.29 (m, 1 H) 3.44 - 3.62 (m, 2 H) 3.87 - 3.99 (m, 1 H) 6.83 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.26 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.45 - 8.10 (m, 10 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,89 ; m/z = 534 [M+H]+ ; m/z = 532 [M-H]-.

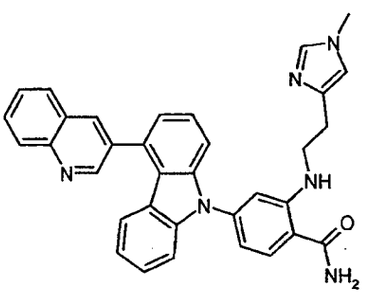
Exemple 119 : Synthèse du 2-[(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-méthylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 165,4 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 165,8 mg de carbonate de potassium et 356 mg de 4-aminométhyl-1-méthyl-1H-pyrazole dans 1,7 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,735 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 4 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur 10 g de gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes), 2-[(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-méthylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'une poudre blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6+TFA, δ ppm) : 3.86 (s, 3 H) 4.29 (s, 2 H) 6.85 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 6.99 - 7.11 (m, 1 H) 7.35 - 7.46 (m, 5 H) 7.50 - 7.57 (m, 1 H) 7.58 - 7.69 (m, 2 H) 7.98 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.05 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 8.24 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.42 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.47 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 9.49 (d, *J*=1 Hz , 1 H) 9.74 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H).
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,03; m/z = 523 [M+H]+.

Exemple 120 : Synthèse du 2-[(1-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-éthylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.

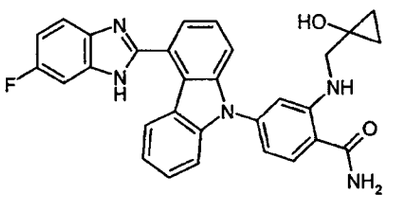


On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 165,4 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 165,8 mg de carbonate de potassium, 517 mg de chlorhydrate de 2-(1-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-éthylamine et 324 mg de triéthylamine dans 1,7 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,735 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 4 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur 10 g de gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes), 49 mg de 2-[(1-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-éthylamino]-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 2.73 (t, *J*=6.7 Hz, 2 H) 3.30 - 3.34 (m masqué, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 6.78 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1 H) 6.90 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 6.95 - 7.08 (m, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 3 H) 7.40 (ddd, *J*=8.3, 7.2, 1 Hz, 1 H) 7.45 - 7.51 (m, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.54 - 7.64 (m, 3 H) 7.68 - 7.78 (m, 1 H) 7.80 - 8.06 (m, 3 H) 8.14 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 8.54 (t, *J*=4.9 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,06; m/z = 537 [M+H]+ ; m/z = 535 [M-H]-.

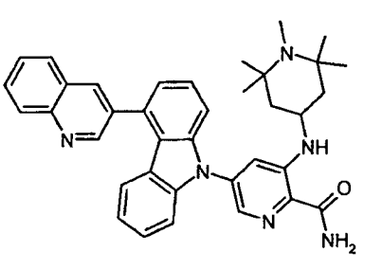
Exemple 121 : Synthèse du 4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1-hydroxy-cyclopropan-1-yl)-méthylamino]-benzamide.



On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 165,4 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3, 165,8 mg de carbonate de potassium et 279 mg de 1-(aminométhyl)cyclopropan-1-ol dans 1,7 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 30 minutes à 115°C. Puis 0,76 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 0,735 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 4 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes), 11 mg de 4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1-hydroxy-cyclopropan-1-yl)-méthylamino]-benzamide, sous forme d'une poudre jaune pâle dont la caractéristique est la suivante :

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,04; m/z = 499 [M+H]+ ; m/z = 497 [M-H]-.

Exemple 122: Synthèse du 3-[1,2,2,6,6-pentaméthyl-pipéridin-4-yl)-amino]-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-2-carboxamide.



Etape 1 : Dans un tube-réacteur micro-onde de 20 mL, on charge 682 mg de 2-cyano-3,5-difluoropyridine, 995 mg de 4-amino-1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine et 1,346 mg de carbonate de potassium dans 10 mL de diméthylsulfoxyde. On chauffe alors au micro-onde pendant 1 heure à 115°C. Le milieu réactionnel est coulé sur 100 mL d'eau et 100 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi, après purification par flash-chromatographie sur 70 g de gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque 4N (99/1/0,8 en volumes), et en recueillant le premier produit élué, 290 mg de 2-cyano-5-fluoro-3-(1,2,2,6,6-pentaméthyl-pipéridin-4-yl)amino-pyridine, sous forme d'une poudre écrue, dont la caractéristique est la suivante :

- Spectre de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (s, 6 H) 1.08 (s, 6 H) 1.46 (t, *J*=12.1 Hz, 2 H) 1.73 (dd, *J*=12.5, 3.5 Hz, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.70 - 3.82 (m, 1 H) 6.27 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.18 (dd, *J*=11.8, 2.4 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H).

Etape2 : Dans un tricol de 25 mL sous atmosphère d'argon, on dissout 102 mg de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 2, dans 5,5 mL de diméthylformamide. On ajoute alors 21 mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et on agite pendant 30 minutes à température ambiante puis 30 minutes à 30°C. On ajoute alors 100,6 mg de 2-cyano-5-fluoro-3-(1,2,2,6,6-pentaméthyl-pipéridin-4-yl)amino-pyridine, obtenue à l'étape précédente, et on chauffe à 50°C pendant 1 nuit. Le milieu réactionnel est coulé sur 50 mL d'eau et 50 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 191 mg d'un mélange contenant majoritairement du 3-(1,2,2,6,6-pentaméthyl-pipéridin-4-ylamino)-5-[4-

(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-carbonitrile, sous forme d'une poudre beige, utilisée telle quelle à l'étape suivante et dont la caractéristique est la suivante :

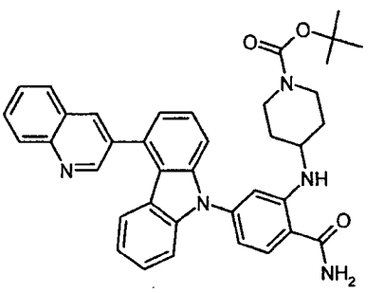
- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 3,68 mn

Etape 3 : On dissout 190 mg de 3-(1,2,2,6,6-pentaméthyl-pipéridin-4-ylamino)-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-carbonitrile, obtenu à l'étape précédente, dans 2 mL de diméthylsulfoxyde et 5 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,673 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium et 0,618 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est coulé sur 50 mL d'eau et 50 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi, après purification par flash-chromatographie sur 15 g de gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque 4N (93/7/0,5 en volumes), 89 mg de 3-[1,2,2,6,6-pentaméthyl-pipéridin-4-yl)-amino]-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-2-carboxamide, sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 0.98 (s, 6 H) 1.12 (s, 6 H) 1.30 (t, *J*=12.0 Hz, 2 H) 1.96 (d, *J*=11.2 Hz, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 3.70 - 3.87 (m, 1 H) 7.06 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 7.42 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.50 - 7.68 (m, 5 H) 7.73 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H) 7.89 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.10 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.11 - 8.17 (m, 2 H) 8.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.54 - 8.66 (m, 2 H) 9.15 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,89; m/z = 583 [M+H]+.

Exemple 123 : Synthèse de l'ester de *tert*-butyle de l'acide 4-{2-carbamoyl-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-pipéridine-1-carboxylique.



Etape 1 : On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 31, 2,035 g de 4-amino-1-*tert*-butoxycarbonyl-pipéridine et 301 mg de carbonate de potassium, dans 3 mL de diméthylsulfoxyde à 110°C pendant 1 heure 15 minutes. Après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (99/1 en volumes), on obtient 330 mg d'ester de *tert*-butyle de l'acide 4-{2-cyano-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-pipéridine-1-carboxylique, sous forme d'un solide beige dont la caractéristique est la suivante :

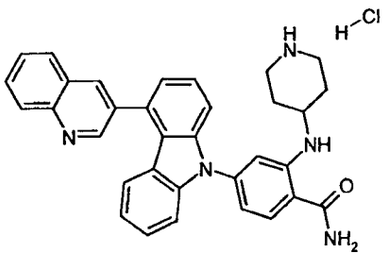
- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 6,22 mn

Etape 2 : En opérant comme à l'étape 4 de l'exemple 2, mais à partir de 400 mg d'ester de *tert*-butyle de l'acide 4-{2-cyano-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-pipéridine-1-carboxylique, obtenu selon l'étape précédente, de 1,28 mL d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium et de 1,24 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène, pendant 5 minutes à température ambiante, dans 6,5 mL d'éthanol et 4 mL de diméthylsulfoxyde, on obtient, après purification par flash-chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes), 300 mg d'ester de *tert*-butyle de l'acide 4-{2-carbamoyl-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-pipéridine-1-carboxylique, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6, δ ppm) : 1.24 - 1.37 (m, 2 H) 1.39 (s, 9 H) 1.88 - 1.98 (m, 2 H) 2.89 - 3.07 (m, 2 H) 3.56 - 3.68 (m, 1 H) 3.75 (d, *J*=12.7 Hz, 2 H) 6.68 - 6.80 (m, *J*=10.3 Hz, 1 H) 6.98 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 7.02 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.30 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H) 7.33 (s. large, 1 H) 7.36 - 7.48 (m, 2 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 1 H) 7.73 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.89 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.01 (s. large, 1 H) 8.14 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.59 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.62 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 9.15 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,21 ; m/z = 612 [M+H]+ ; m/z = 610 [M+H]+.

Exemple 124 : Synthèse du chlorhydrate de 2-(pipéridin-4-ylamino)-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



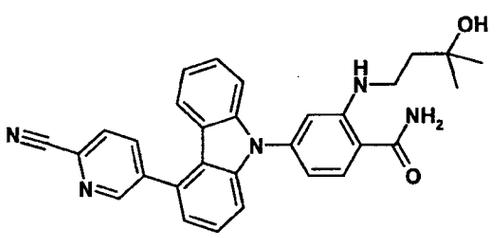
Dans un tricol de 25 mL, on dissout 370 mg d'ester de *tert*-butyle de l'acide 4{2-carbamoyl-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-pipéridine-1-carboxylique, obtenu comme à l'exemple 123, dans 3 mL de dioxane, puis on ajoute 2,845 d'une solution 4M d'acide chlorhydrique dans le dioxane et on agite pendant 1 nuit à température ambiante. Le précipité formé est essoré sur verre fritté et lavé successivement avec 5 mL de dichlorométhane et 5 mL d'oxyde de diisopropyle. On obteint ainsi, après séchage à l'étuve sous vide à 50°C, 320 mg de chlorhydrate de 2-(pipéridin-4-ylamino)-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6, δ ppm) : 1.53 - 1.73 (m, 2 H) 2.12 (d, *J*=13.4 Hz, 2 H) 2.81 - 3.05 (m, 2 H) 3.23 (d, *J*=13.2 Hz, 2 H) 3.73 (t, *J*=10.0 Hz, 1 H) 6.79 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 6.96 - 7.10 (m, 2 H) 7.20 - 7.49 (m, 5

H) 7.51 - 7.68 (m, 2 H) 7.87 (t, *J*=7.2 Hz, 1 H) 7.97 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.04 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 8.10 (s. large, 1 H) 8.28 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.34 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.84 (s. large, 1 H) 8.97 (s. large, 2 H) 9.36 (s, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 3,35 ; m/z = 512 [M+H]+ ; m/z = 510 [M+H]+.

Exemple 125 : Synthèse du 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(3-hydroxy-3-méthylbutyl)-amino]-benzamide.



Etape 1 : A une solution de 0.22 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-fluorobenzoate de 2-méthylpropan-2-yle obtenu à l'étape 1 de l'exemple 49 dans 8 mL de diméthylsulfoxide sont ajoutés successivement 0,26 g de carbonate de potassium et 1,35 g de 4-amino-2-methyl-butan-2-ol. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 1 heure et 20 minutes au micro-onde, puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concnetrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) pour donner 0,17 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(3-hydroxy-3-méthylbutyl)-amino]-benzoate de 2-méthylpropan-2-yle sous forme d'une huile jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δen ppm, DMSO-d6) : 1.12 (s, 6 H) 1.59 (s, 9 H) 1.70 - 1.78 (m, 2 H) 3.23 - 3.29 (m, 2 H) 4.32 (s, 1 H) 6.78 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.95 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.11 (td, *J*=8.1, 0.7 Hz, 1 H) 7.23 (dd, *J*=6.6, 1.5 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.44 (td, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1 H) 7.51

(d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 2 H) 7.91 (t, *J*=5.1 Hz, 1 H) 8.04 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.28 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H) 8.34 (dd, *J*=8.1, 2.2 Hz, 1 H) 9.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,32; m/z = 547 [M+H]+

Etape 2 : A une solution de 0,15 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(3-hydroxy-3-méthylbutyl)-amino]-benzoate de 2-méthylpropan-2-yle dans 8 mL de dioxanne sont ajoutés 1.6 mL d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C au micro-onde pendant 2 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3 en volumes) pour donner 20 mg d'acide 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(3-hydroxy-3-méthylbutyl)-amino]-benzoïque, sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δen ppm, DMSO-d6) : 1.11 (s, 6 H) 1.69 - 1.76 (m, 2 H) 3.20 - 3.26 (m, 2 H) 4.28 (s, 1 H) 6.73 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 7.11 (td, *J*=7.8, 0.7 Hz, 1 H) 7.23 (dd, *J*=6.6, 1.5 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.44 (td, *J*=8.3, 1.0 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 2 H) 8.07 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.28 (dd, *J*=8.1, 0.7 Hz, 1 H) 8.35 (dd, *J*=7.8, 2.2 Hz, 1 H) 9.03 (dd, *J*=2.1, 0.9 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,09; m/z = 491 [M+H]+

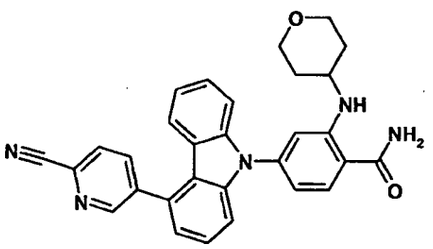
Etape 3 : A une solution de 80 mg d'acide 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(3-hydroxy-3-méthylbutyl)-amino]-benzoïque dans 10 mL de N,N-diméthylformamide sont ajoutés successivement 108 mg d'hexafluorophosphate de (1H-benzotriazol-1-yloxy) [tris(diméthylamino)] phosphonium (BOP), 33 mg d'hydroxybenxotriazole (HOBT), 17 mg de chlorure d'ammonium et 0,1 mL de diisopropyléthylamine. Le mélange

réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures puis dilué avec de l'eau distillée et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec de l'eau distillée, une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (96/4 en volumes) pour donner 18 mg de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(3-hydroxy-3-méthylbutyl)-amino]-benzamide sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.10 (s, 6 H) 1.66 - 1.74 (m, 2 H) 3.15 - 3.22 (m, 2 H) 4.26 (s, 1 H) 6.73 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1 H) 6.85 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.11 (ddd, *J*=8.1, 6.8, 1.0 Hz, 1 H) 7.23 (t, *J*=4.2 Hz, 1 H) 7.32 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.43 (ddd, *J*=8.3, 6.8, 1.0 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=4.2 Hz, 2 H) 7.66 (s. large, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.95 (s. large, 1 H) 8.28 (dd, *J*=8.1, 0.7 Hz, 1 H) 8.35 (dd, *J*=7.8, 2.0 Hz, 1 H) 8.38 (t, *J*=5.0 Hz, 1 H) 9.03 (dd, *J*=2.2, 1.0 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 4,36; m/z = 490 [M+H]+; 488 [M-H]-

Exemple 126 : Synthèse du 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-benzamide.



Etape 1 : A une solution de 1,06 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-fluorobenzoate de 2-méthylpropan-2-yle obtenu à l'étape 1 de l'exemple 49 dans 8 mL de diméthylsulfoxide sont ajoutés successivement 0,95 g de carbonate de potassium et 4,62g de 4-aminotétrahydropyrane. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 3 heures au micro-onde,

puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est lavée 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (85/ 15 en volumes) pour donner 0.5 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-benzoate de 2-méthylpropan-2-yle sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.42 - 1.54 (m, 2 H) 1.60 (s, 9 H) 1.92 - 2.01 (m, 2 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 3.65 - 3.76 (m, 1 H) 3.78 - 3.86 (m, 2 H) 6.78 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 7.07 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.11 (ddd, *J*=8.1, 5.4, 2.6 Hz, 1 H) 7.23 (dd, *J*=6.8, 1.2 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H) 7.51 - 7.61 (m, 2 H) 7.92 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.06 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.28 (dd, *J*=8.1, 0.7 Hz, 1 H) 8.33 (dd, *J*=8.1, 2.2 Hz, 1 H) 9.01 (dd, *J*=2.1, 0.9 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,34; m/z = 545 [M+H]+

Etape 2 : A une solution de 0,47 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-benzoate de 2-méthylpropan-2-yle dans 4 mL de dioxanne sont ajoutés 5 mL d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C au micro-onde pendant 2 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié deux fois par chromatographie sur gel de silice en éluant successivement avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) puis avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes) pour donner 150 mg d'acide 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-benzoïque sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.38 - 1.49 (m, 2 H) 1.90 - 1.98 (m, 2 H) 3.36 - 3.46 (m, 2 H) 3.61 (s. large, 1 H) 3.77 - 3.86 (m,

2 H) 6.67 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 7.09 (ddd, *J*=8.0, 5.1, 3.1 Hz, 1 H) 7.21 (dd, *J*=6.8, 1.2 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.41 - 7.45 (m, 2 H) 7.50 - 7.60 (m, 2 H) 8.11 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.28 (dd, *J*=7.8, 0.5 Hz, 1 H) 8.34 (dd, *J*=8.1, 2.2 Hz, 1 H) 9.02 (dd, *J*=2.2, 0.7 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,11; m/z = 489 [M+H]+ ; 487 [M+H]-

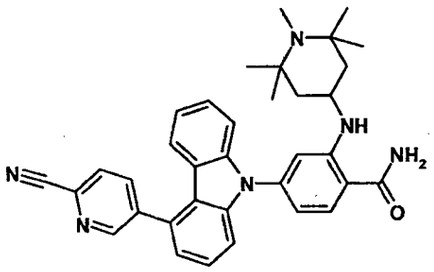
Etape 3 : A une solution de 0.15 g d'acide 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-benzoïque dans 20 mL de N,N-diméthylformamide sont ajoutés successivement 0,2 g d'hexafluorophosphate de (1H-benzotriazol-1-yloxy) [tris(diméthylamino)] phosphonium (BOP), 62 mg d'hydroxybenxotriazole (HOBT), 33 mg de chlorure d'ammonium et 0,25 mL de diisopropyléthylamine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures puis dilué avec de l'eau distillée et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec de l'eau distillée, une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/ 30 en volumes) pour donner 100 mg de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-benzamide sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Point de fusion (Buchi melting point B-545) = 256°C

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.37 - 1.47 (m, 2 H) 1.89 - 1.97 (m, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H) 3.57 - 3.67 (m, 1 H) 3.76 - 3.83 (m, 2 H) 6.73 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.95 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.07 - 7.13 (m, 1 H) 7.22 (dd, *J*=7.1, 1.0 Hz, 1 H) 7.30 (s. large, 1 H) 7.32 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.41 - 7.45 (m, 2 H) 7.50 - 7.61 (m, 2 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.00 (s. large, 1 H) 8.28 (dd, *J*=8.1, 0.7 Hz, 1 H) 8.34 (dd, *J*=8.1, 2.2 Hz, 1 H) 8.58 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 9.02 (dd, *J*=2.2, 1.0 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,05; m/z = 488 [M+H]+; 486[M-H]-

Exemple 127 : Synthèse du 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridin-4-yl)-amino]-benzamide.



Etape 1 : A une solution de 1.06 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-fluorobenzoate de 2-méthylpropan-2-yle obtenu à l'étape 1 de l'exemple 49 dans 8 mL de diméthylsulfoxide sont ajoutés successivement 0,95 g de carbonate de potassium et 7.8 mL de 4-amino-1,2,2,6,6-pentaméthylpiperidine. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 2 heures et 15 minutes au micro-onde, puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de magnésium. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3 en volumes) pour donner 0,8 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridin-4-yl)-amino]-benzoate de 2-méthylpropan-2-yle sous forme d'une huile jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 0.95 (s, 6 H) 1.13 (s, 6 H) 1.32 (t, *J*=11.0 Hz, 2 H) 1.59 (s, 9 H) 1.99 (d, *J*=11.7 Hz, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 3.77 (s. large, 1 H) 6.85 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.12 (td, *J*=8.1, 1.0 Hz, 1 H) 7.24 (dd, *J*=7.2, 0.9 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.44 (ddd, *J*=8.3, 7.2, 1.1 Hz, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 2 H) 7.67 (dd, *J*=8.3, 0.7 Hz, 1 H) 7.74 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H) 8.06 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.28 (dd, *J*=7.8, 0.7 Hz, 1 H) 8.34 (dd, *J*=8.1, 2.2 Hz, 1 H) 9.02 (dd, *J*=2.1, 0.9 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 4,30; m/z = 614 [M+H]+

Etape 2 : A une solution de 0,79 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridin-4-yl)-amino]-benzoate de 2-méthylpropan-2-yle dans 5 mL de dioxanne sont ajoutés 7.7 mL d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C au micro-onde pendant 2 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes) pour donner 280 mg d'acide 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridin-4-yl)-amino]-benzoïque, sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.22 (s. large, 6 H) 1.36 (s. large, 6 H) 1.70 (s. large, 2 H) 2.09 - 2.22 (m, 2 H) 2.56 (s. large, 3 H) 3.97 (s. large, 1 H) 6.80 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.08 - 7.14 (m, 2 H) 7.23 (dd, *J*=7.1, 0.7 Hz, 1 H) 7.32 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.44 (td, *J*=8.6, 1.0 Hz, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 2 H) 7.68 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.12 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.28 (dd, *J*=7.8, 0.7 Hz, 1 H) 8.35 (d, *J*=8.1, 2.2 Hz, 1 H) 9.02 (dd, *J*=2.1, 0.9 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 3,66; m/z = 558 [M+H]+ ; 556 [M+H]-

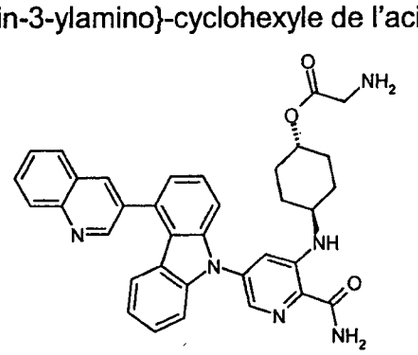
Etape 3 : A une solution de 280 mg d'acide 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridin-4-yl)-amino]-benzoïque dans 30 mL de N,N-diméthylformamide sont ajoutés successivement 330 mg d'hexafluorophosphate de (1H-benzotriazol-1-yloxy) [tris(diméthylamino)] phosphonium (BOP), 100 mg d'hydroxybenxotriazole (HOBT), 54 mg de chlorure d'ammonium et 0.41 mLde diisopropyléthylamine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures puis dilué avec de l'eau distillée et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec de l'eau distillée, une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée

sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'acétonitrile et de méthanol (85/7.5/7.5 en volumes) pour donner 60 mg de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridin-4-yl)-amino]-benzamide sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 0.94 (s, 6 H) 1.11 (s, 6 H) 1.26 (t, *J*=11.4 Hz, 2 H) 1.91 - 1.99 (m, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 3.67 (s. large, 1 H) 6.78 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1 H) 6.95 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.11 (td, *J*=7.8, 0.7 Hz, 1 H) 7.23 (dd, *J*=7.2, 0.9 Hz, 1 H) 7.29 (s. large, 1 H) 7.31 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.44 (ddd, *J*=8.4, 7.3, 0.9 Hz, 1 H) 7.53 - 7.61 (m, 2 H) 7.65 (dd, *J*=8.6, 0.7 Hz, 1 H) 7.92 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.97 (s. large, 1 H) 8.28 (dd, *J*=8.1, 0.7 Hz, 1 H) 8.35 (dd, *J*=8.1, 2.2 Hz, 1 H) 8.36 (s. large, 1 H) 9.02 (dd, *J*=2.1, 0.9 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,84; m/z = 557 [M+H]+; 555 [M-H]-

Exemple 128: Synthèse de l'ester de 4-*trans*-{[2-carbamoyl-5-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-3-ylamino}-cyclohexyle de l'acide aminoacétique.



Etape 1 : Dans un tube-réacteur micro-onde de 5 mL, on charge 500 mg de 2-cyano-3,5-difluoropyridine, 493 mg de trans-4-amino-cyclohexanol et 987 mg de carbonate de potassium dans 7,5 mL de diméthylsulfoxyde. On chauffe alors au micro-onde pendant 1 heure à 115°C. Le milieu réactionnel est coulé sur 100 mL d'eau et 100 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse

est ré-extraite 2 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi, après purification par flash-chromatographie sur 40 g de gel de silice, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (50/50 en volumes), et en recueillant le premier produit élué, 309 mg de 2-cyano-5-fluoro-3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-pyridine, sous forme d'une poudre blanche, dont la caractéristique est la suivante :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,20 (acétate d'éthyle/cyclohexane 50/50)
- Spectre de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, d ppm) : 1.20 - 1.47 (m, 4 H) 1.75 - 1.89 (m, 4 H) 3.32 - 3.45 (m, 2 H) 4.54 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H) 6.23 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.30 (dd, *J*=12.1, 2.3 Hz, 1 H) 7.85 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H).

Etape2 : Dans un tricol de 50 mL sous atmosphère d'argon, on dissout 338,5 mg de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 2, dans 20 mL de diméthylformamide. On ajoute alors 69 mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et on agite pendant 30 minutes à température ambiante puis 30 minutes à 50°C. On ajoute alors, à 50°C, 297,6 mg de 2-cyano-5-fluoro-3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-pyridine, obtenue à l'étape précédente, et on chauffe à 80°C pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est coulé sur 50 mL d'eau et 50 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 580 mg d'un mélange contenant très majoritairement du 3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohex-1-ylamino)-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-carbonitrile, sous forme d'une poudre beige, utilisée telle quelle à l'étape suivante et dont la caractéristique est la suivante :

- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 4,92 mn

Etape 3 : On dissout 575 mg de 3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohex-1-ylamino)-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-carbonitrile, obtenu à l'étape précédente, dans 6 mL de diméthylsulfoxyde et 15 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 2,25 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium et 2,07 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène. Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est coulé sur 100 mL d'eau et 100 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 3 fois avec 25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi, après purification par flash-chromatographie sur 50 g de gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'éthanol (95/5 en volumes), 512 mg de 3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexyl)-amino]-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-2-carboxamide, déjà décrit à l'exemple 58 mais en utilisant une voie de synthèse différente, sous forme d'une poudre blanc-cassé dont la caractéristique est la suivante :

- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 4,84 mn

Etape 4 : On opère comme à l'exemple 23, mais à partir de 180 mg de 3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexyl)-amino]-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-2-carboxamide, obtenu à l'étape précédente, 119,5 mg (de N-*tert*-butoxycarbonyl-glycine, 83,3 mg de 4-diméthylaminopyridine et 224 mg de O-[(éthoxycarbonyl)cyanométhylèneamino]-N,N,N',N'-tétraméthyl-urée (TOTU) dans 17 mL de dichlorométhane et 3 mL de diméthylformamide pendant 20 heures à température ambiante. On rajoute alors de nouveau 1119,5 mg de N-*tert*-butoxycarbonyl-glycine, 83,3 mg de 4-diméthylaminopyridine et 224 mg de O-[(éthoxycarbonyl)cyanométhylèneamino]-N,N,N',N'-tétraméthyl-urée (TOTU) et on agite pendant 6 heures à 40°C. Après traitement et purification par flash-chromatographie sur 70 g de gel de silice, en éluant avec un gradient de mélanges de dichlorométhane et d'éthanol (de 100/0 à 97/3 en volumes), on obtient ainsi 223 mg d'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(quinoléin-3-yl)-9H-

carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide *tert*-butoxycarbonylamino-acétique, sous forme d'une poudre beige, dont la caractéristique est la suivante :

- LC/MS (méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 5,51 mn

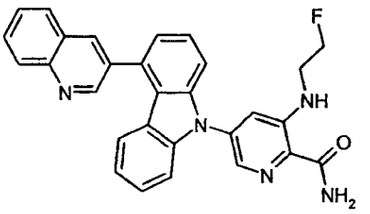
Etape 5 : On opère comme à l'exemple 25, mais à partir de 215 mg d'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(quinoléin-3--yl)-9H-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide *tert*-butoxycarbonylamino-acétique, obtenu à l'étape précédente, dans 5,4 mL de dichlorométhane et 5,4 mL d'acide trifluoroacétique pendant 1 heure à température ambiante. Après concentration sous pression réduite, le résidu est dissout dans 20 mL d'acétate d'éthyle et lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis avec de l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, et concentration à environ 1 mL, les cristaux formés sont éssorés sur verre fritté et lavés 2 fois avec 1 mL d'oxyde de diisopropyle. On obtient ainsi 139 mg d'ester de 4-*trans*-{[2-carbamoyl-5-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-3-ylamino}-cyclohexyle de l'acide aminoacétique, sous forme de fins cristaux beige-clair, dont les caracactéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,6 (dichlorométhane/ ammoniac 7M dans le méthanol 90/10)

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.34 - 1.58 (m, 4 H) 1.91 (d, *J*=12.2 Hz, 2 H) 2.05 (d, *J*=10.8 Hz, 2 H) 3.24 - 3.29 (m, 2 H) 3.49 - 3.61 (m, 1 H) 4.68 - 4.79 (m, 1 H) 7.06 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.27 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.38 - 7.48 (m, 2 H) 7.49 - 7.66 (m, 4 H) 7.74 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.90 (td, *J*=7.7, 1.2 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.10 - 8.23 (m, 3 H) 8.62 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.80 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 9.15 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) =0,88 ; $[M+H]^+$ =585.

Exemple 129: Synthèse du 3-(2-fluoro-éthylamino)-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-2-carboxamide.



Etape 1 : Dans un tube-réacteur micro-onde de 20 mL, on charge 500 mg de 2-cyano-3,5-difluoropyridine, 426 mg de chclorhydrate de 2-fluoroéthylamine, 987 mg de carbonate de potassium et 433 mg de triéthylamine dans 10 mL de diméthylsulfoxyde. On chauffe alors au micro-onde pendant 1 heure et demie à 115°C. Le milieu réactionnel est coulé sur 100 mL d'eau et 100 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi, après purification par flash-chromatographie sur 70 g de gel de silice, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (30/70 en volumes), et en recueillant le premier produit élué, 125 mg de 2-cyano-5-fluoro-3-(2-fluoro-éthylamino)-pyridine, sous forme d'une poudre blanche, dont la caractéristique est la suivante :

- Spectre de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.55 (dq, *J*=26.0, 5.0, 5.0 Hz, 2 H) 4.57 (dd, *J*=47.4, 5.0 Hz, 2 H) 6.91 (s. large, 1 H) 7.33 (dd, *J*=12.0, 2.2 Hz, 1 H) 7.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H)

En recueillant le second produit élué, on isole 400 mg de 2-cyano-3-fluoro-5-(2-fluoro-éthylamino)-pyridine.

Etape2 : Dans un tricol de 25 mL sous atmosphère d'argon, on dissout 192,8 mg de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 2, dans 10 mL de diméthylformamide. On ajoute alors 32 mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et on agite pendant 30 minutes à

température ambiante. On ajoute alors 120 mg de 2-cyano-5-fluoro-3-(2-fluoro-éthylamino)-pyridine, obtenue à l'étape précédente, et on chauffe à 50°C pendant 1 nuit. Le milieu réactionnel est coulé sur 50 mL d'eau et 50 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi, après purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant au dichlorométhane, 150 mg d'un mélange, utilisé tel quel à l'étape suivante, contenant environ 35 % de 3-(2-fluoro-éthylamino)-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-carbonitrile, dont la caractéristique est la suivante :

- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 5,23 mn

et 65% de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole de départ.

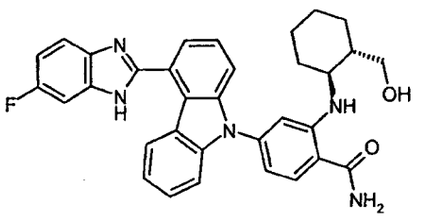
Etape 3 : On dissout 160 mg du mélange obtenu à l'étape précédente, dans 2 mL de diméthylsulfoxyde et 4 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,233 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium et 0,225 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène. Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est coulé sur 50 mL d'eau et 50 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi, après purification par flash-chromatographie sur 15 g de gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (94/6 en volumes), 35 mg de 3-(2-fluoro-éthylamino)-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-2-carboxamide, sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3.62 (dq, *J*=27.9, 5.0 Hz, 2 H) 4.63 (dt, *J*=47.7, 5.0 Hz, 2 H) 7.06 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.33 (dd, *J*=6.4, 2.0 Hz, 1 H) 7.41 (t, *J*=7.1 Hz, 1 H) 7.50 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.54 - 7.65 (m, 4 H) 7.74 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.89 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H)

8.08 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.11 - 8.22 (m, 3 H) 8.62 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 8.97 (t, *J*=5.0 Hz, 1 H) 9.15 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,10 ; $[M+H]^+$ = 476.

Exemples 130 et 131 : Séparation des énantiomères du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[1(SR), 2(RS)-2-hydroxyméthyl-cyclohexyl-1-amino])-benzamide.



On dédouble 80 mg du produit obtenu à l'exemple 97 sur une colonne de 700 g de silice Chiralpack T304 20µm, en éluant à 150 mL/mn avec un mélange d'heptane, d'éthanol et d'acide trifluoroacétique (90/10/0,1 en mélanges).

- En récupérant le premier produit élué, on obtient 33 mg de l'énantiomère detrogyre du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[1(SR), 2(RS)-2-hydroxyméthyl-cyclohexyl-1-amino])-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatif : α_{589}^{20} = +30° +/-1,1° (C = 0,26% dans le méthanol)

- HPLC analytique (colonne Chiralpak T304 20µm ; 6x250 mm ; heptane/éthanol/TFA 90/10/0,1 à 1 mLl/mn) : temps de rétention = 23 mn

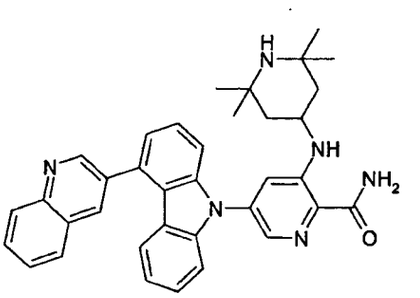
- Spectre de 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6+ TFA, δ ppm) : 1.23 - 1.39 (m, 4 H) 1.43 - 1.54 (m, 1 H) 1.56 - 1.70 (m, 2 H) 1.76 - 1.88 (m, 1 H) 1.98 - 2.09 (m, 1 H) 3.25 - 3.36 (m, 1 H) 3.42 - 3.60 (m, 2 H) 6.75 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.98 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 7.52 - 7.63 (m, 3 H) 7.69 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.71 - 7.79 (m, 2 H) 7.82 - 7.91 (m, 2 H) 7.96 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.04 (dd, *J*=9.0, 4.4 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,94 ; $[M+H]^+$ = 548 ; [M-H]- = 546.

- En récupérant le second produit élué, on obtient 32 mg de l'énantiomère lévogyre du 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[1(SR), 2(RS)-2-hydroxyméthyl-cyclohexyl-1-amino])-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

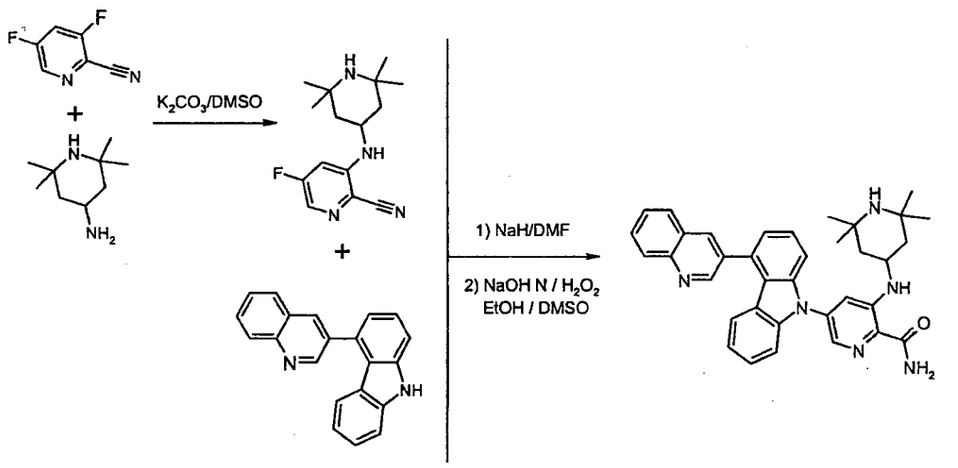
- pouvoir rotatif : α_{589}^{20} = -18° +/-0,9° (C = 0,3% dans le méthanol)
- HPLC analytique (colonne Chiralpak T304 20µm ; 6x250 mm ; heptane/éthanol/TFA 90/10/0,1 à 1 mLl/mn) : temps de rétention = 42,5 mn
- Spectre de 1HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6, δ ppm) : 1.17 - 1.35 (m, 4 H) 1.44 (s. large, 1 H) 1.51 - 1.69 (m, 2 H) 1.72 - 1.87 (m, 1 H) 2.02 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H) 3.20 - 3.28 (masqué, 1 H) 3.37 - 3.60 (m, 2 H) 4.38 (t, *J*=4.4 Hz, 1 H) 6.67 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.08 - 7.21 (m, 2H) 7.25 (br. s., 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 2 H) 7.52 - 7.69 (m, 5 H) 7.90 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.97 (br. s., 1 H) 8.56 (d, *J*=8.6 Hz, 1H) 8.62 (dd, *J*=19.8, 8.6 Hz, 1 H) 13.09 (br. s., 1 H).
- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,94 ; $[M+H]^+$ = 548 ; [M-H]- = 546.

Exemple 132 : Synthèse du 5-[4-(quinolein-3-yl)-9H-carbazol-9-yl)-3-(2,2,6,6-tétraméthyl-piperidin-4-ylamino)-pyridine-2-carboxamide.

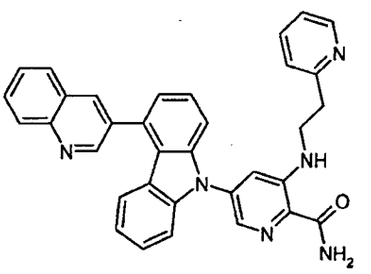


Le 5-[4-(quinolein-3-yl)-9H-carbazol-9-yl)-3-(2,2,6,6-tétraméthyl-piperidin-4-ylamino)-pyridine-2-carboxamide est obtenu en opérant comme à l'exemple

122, mais à partir de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 2, et de 5-fluoro-3-(1,2,2,6,6-tétraméthyl-piperidin-4-ylamino)-pyridine-2-carbonitrile, lui même obtenu en opérant comme pour le 5-fluoro-3-(1,2,2,6,6-tétraméthyl-piperidin-4-ylamino)-pyridine-2-carbonitrile à l'étape 1 de l'exemple 122, selon le schema ci-dessous :



Exemple 133 : Synthèse du 3-[(2-pyridin-2-yl)-éthylamino)-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-2-carboxamide.



Etape 1 : Dans un tube-réacteur micro-onde de 20 mL, on charge 841 mg de 2-cyano-3,5-difluoropyridine, 880 mg de 2-(2-aminoéthyl)pyridine et 1,658 g de carbonate de potassium dans 12,5 mL de diméthylsulfoxyde. On chauffe alors au micro-onde pendant 1 heure et demie à 115°C. Le milieu réactionnel est coulé sur 100 mL d'eau et 100 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées

sous pression réduite. On obtient ainsi, après purification par flash-chromatographie sur 70 g de gel de silice, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (40/60 en volumes), et en recueillant le premier produit élué, 549 mg de 2-cyano-5-fluoro-3-(2-pyridin-2-yl-éthylamino)-pyridine, sous forme d'une poudre beige, dont la caractéristique est la suivante :

- Spectre de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3.02 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H) 3.57 (q, *J*=6.8 Hz, 2 H) 6.94 (s. large, 1 H) 7.15 - 7.27 (m, 2 H) 7.33 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.71 (td, *J*=7.6, 1.8 Hz, 1 H) 7.86 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.51 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H).

Etape 2 : Dans un tricol de 50 mL sous atmosphère d'argon, on dissout 236,5 mg de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 2, dans 20 mL de diméthylformamide. On ajoute alors 48 mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et on agite pendant 30 minutes à 50°C. On ajoute alors 213 mg de 2-cyano-5-fluoro-3-(2-pyridin-2-yl-éthylamino)-pyridine, obtenue à l'étape précédente, et on chauffe à 80°C pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est coulé sur 50 mL d'eau et 50 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 420 mg d'un mélange, utilisé tel quel à l'étape suivante, contenant majoritairement du 3-[(2-pyridin-2-yl)-éthylamino)-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-2-carbonitrile, dont la caractéristique est la suivante :

- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 4,55 mn

Etape 3 : On dissout 300 mg du mélange obtenu à l'étape précédente, dans 3,3 mL de diméthylsulfoxyde et 8 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 1,25 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium et 1,15 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène. Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est coulé

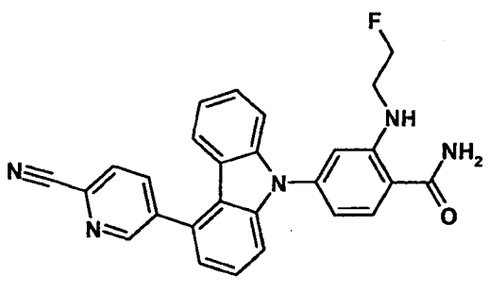
sur 50 mL d'eau et 50 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi après purification par flash-chromatographie sur 35 g de gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (96/4 en volumes), puis cristallisation dans 5 mL d'oxyde diisopropyle, 128 mg de 3-[(2-pyridin-2-yl)-éthylamino)-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-2-carboxamide, sous forme d'une poudre blanc-cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,21 (dichlorométhane/éthanol 95/5)

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.08 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H) 3.64 (q, *J*=5.8 Hz, 2 H) 7.06 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.19 (dd, *J*=6.2, 5.0 Hz, 1 H) 7.26 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 7.42 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.46 - 7.65 (m, 5 H) 7.65 - 7.78 (m, 2 H) 7.89 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.07 - 8.17 (m, 2 H) 8.19 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.45 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.84 (br. s., 1 H) 9.16 (s, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 3,83; m/z = 535 [M+H]+.

Exemple 134 : Synthèse du 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(2-fluoroéthyl)amino]benzamide.



Etape 1 : A une solution de 0,7 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-fluorobenzoate de 2-méthylpropan-2-yle, obtenu à l'étape 1 de l'exemple 49, dans 5 mL de diméthylsulfoxide sont ajoutés successivement 4,83 g de carbonate de potassium et 3 g (40 mmol) de 2-

fluoroéthylamine. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 2 heures et 50 minutes au microonde, puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est lavée 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane pour donner 0,15 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(2-fluoroéthyl)amino]-benzoate de 2-méthylpropan-2-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.60 (s, 9 H) 3.59 (dq, *J*=28.4, 5.4 Hz, 2 H) 4.64 (dt, *J*=47.9, 4.9 Hz, 2 H) 6.84 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 7.06 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.11 (t, *J*=6.6 Hz, 1 H) 7.23 (dd, *J*=6.7, 1.3 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.43 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.54 - 7.63 (m, 2 H) 8.07 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.12 (t, *J*=5.7 Hz, 1 H) 8.28 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.34 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 9.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,32; m/z = 507 [M+H]+

Etape 2 : A une solution de 0,13 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(2-fluoroéthyl)amino]-benzoate de 2-méthylpropan-2-yle dans 6 mL de dioxanne sont ajoutés 1,54 mL d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C au micro-onde pendant 2 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3 en volumes) pour donner 40 mg d'acide 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(2-fluoroéthyl)amino]-benzoïque, sous forme d'une poudre blanc cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 3.45 - 3.63 (m, 2 H) 4.62 (dt, *J*=47.9, 4.6 Hz, 2 H) 6.70 - 6.84 (m, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.10 (t,

J=7.6 Hz, 1 H) 7.22 (dd, *J*=7.5, 0.9 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.40 - 7.46 (m, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.54 - 7.63 (m, 2 H) 8.10 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.28 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.35 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 9.03 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H)

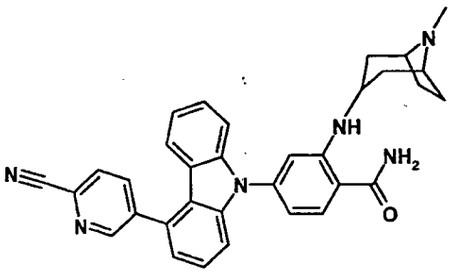
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 4,76; m/z = 451 [M+H]+ ; 449 [M+H]-

Etape 3 : A une solution de 40 mg d'acide 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(2-fluoroéthyl)amino]-benzoïque dans 30 mL de N,N-diméthylformamide sont ajoutés successivement 58 mg d'hexafluorophosphate de (1H-benzotriazol-1-yloxy) [tris(diméthylamino)] phosphonium (BOP), 18 mg d'hydroxybenxotriazole (HOBT), 9 mg de chlorure d'ammonium et 0.07 mL de diisopropyléthylamine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures puis dilué avec de l'eau distillée et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec de l'eau distillée, une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'acétonitrile et de méthanol (96/2/2 en volumes) pour donner 30 mg de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(2-fluoroéthyl)amino]-benzamide, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 3.50 (dq, *J*=27.9, 5.4 Hz, 2 H) 4.60 (dt, *J*=47.9, 4.9 Hz, 2 H) 6.79 (dd, *J*=8.1, 1.7 Hz, 1 H) 6.96 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 7.10 (td, *J*=7.3, 1.0 Hz, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.35 (s. large, 1 H) 7.40 - 7.51 (m, 2 H) 7.55 - 7.59 (m, 2 H) 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.02 (s. large, 1 H) 8.28 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.34 (dd, *J*=7.8, 2.4 Hz, 1 H) 8.66 (t, *J*=5.6 Hz, 1 H) 9.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,06; m/z = 450 [M+H]+; 448[M-H]-

Exemple 135 : Synthèse du 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amino]-benzamide.



Etape 1 : A une solution de 1 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-fluorobenzoate de 2-méthylpropan-2-yle, obtenu à l'étape 1 de l'exemple 49, dans 8 mL de diméthylsulfoxide sont ajoutés successivement 0,89 g de carbonate de potassium et 6 g de 8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 1 heure et 40 minutes au micro-onde, puis dilué avec de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (92/8 en mélanges) pour donner 0,34 g de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amino]-benzoate de 2-méthylpropan-2-yle, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.60 (s, 9 H) 1.62 - 1.67 (m, 2 H) 1.86 - 1.93 (m, 2 H) 2.01 - 2.12 (m, 4 H) 2.17 (s, 3 H) 3.07 (s, 2 H) 3.65 - 3.72 (m, 1 H) 6.74 - 6.80 (m, 2 H) 7.11 (td, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1 H) 7.23 (dd, *J*=4.4, 3.7 Hz, 1 H) 7.30 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.40 - 7.46 (m, 1 H) 7.48 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.56 -
7.60 (m, 2 H) 8.05 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H) 8.28 (dd, *J*=7.8, 0.7 Hz, 1 H) 8.34 (m, *J*=7.8, 2.0 Hz, 1 H) 8.44 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 9.02 (dd, *J*=2.2, 1.0 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 4,30; m/z = 584 [M+H]+

Etape 2 : A une solution de 340 mg de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amino]-benzoate de 2-méthylpropan-2-yle dans 6 mL de dioxanne, sont ajoutés 3,49 mL d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C au micro-onde pendant 2 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par trituration à l'éther diisopropylique pour donner 330 mg de chlorhydrate d'acide 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amino]-benzoïque sous forme d'une poudre jaune pâle, dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 2.05 - 2.14 (m, 2 H) 2.19 - 2.44 (m, 6 H) 2.70 (d, *J*=4.9 Hz, 3 H) 3.80 - 3.95 (m, 3 H) 6.85 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 6.93 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.12 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.24 (dd, *J*=6.8, 1.0 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.43 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.49 - 7.66 (m, 3 H) 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 8.29 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.33 (dd, *J*=7.8, 2.2 Hz, 1 H) 8.72 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 9.01 (d,*J*=2.1 Hz, 1 H) 9.70 (s. large, 1 H) 13.04 (s. large, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,87; m/z = 528 [M+H]+ ; 526 [M+H]-

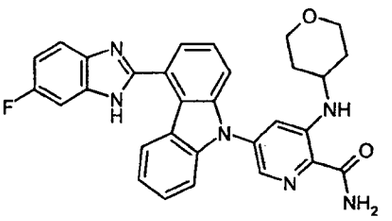
Etape 3 : A une solution de 330 mg d'acide 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amino]-benzoïque dans 10 mL de N,N-diméthylformamide sont ajoutés successivement 390 mg d'hexafluorophosphate de (1H-benzotriazol-1-yloxy) [tris(diméthylamino)] phosphonium (BOP), 120 mg d'hydroxybenxotriazole (HOBT), 60 mg de chlorure d'ammonium et 0.48 mL de diisopropyléthylamine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures puis dilué avec de l'eau distillée et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec de l'eau distillée, une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol dans le dichlorométhane pour

donner 107 mg d'un solide qui est repris au dichlorométhane et lavé successivement avec une solution 1M de monophosphate de potassium, une solution saturée en bicarbonate de sodium, une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner 15 mg de 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amino-]benzamide, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.61 (d, *J*=14.2 Hz, 2 H) 1.86 - 2.09 (m, 6 H) 2.16 (s, 3 H) 3.04 (s, 2 H) 3.53 - 3.66 (m, 1 H) 6.66 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 6.71 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 7.10 (ddd, *J*=8.1, 6.5, 1.7 Hz, 1 H) 7.22 (dd, *J*=6.1, 2.2 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.39 - 7.49 (m, 2 H) 7.53 - 7.59 (m, 2 H) 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.28 (dd, *J*=7.8, 0.7 Hz, 1 H) 8.34 (dd, *J*=8.1, 2.2 Hz, 1 H) 9.02 (dd, *J*=2.1, 0.9 Hz, 1 H) 9.08 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,80; m/z = 527 [M+H]+

Exemple 136: Synthèse du 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-3-(tétrahydropyran-4-yl)-amino)-pyridin-2-carboxamide.



Etape 1 : Dans un tricol de 25 mL sous atmosphère d'argon, on dissous 172 mg d'ester de méthyle de l'acide 9H-carbazole-4-carboxylique, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 3, dans 5,5 mL de diméthylformamide. On ajoute alors 45,9 mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et on agite pendant 30 minutes à température ambiante puis 30 minutes à 50°C. On ajoute ensuite 169 mg de 2-cyano-5-fluoro-3-(tétrahydropyran-4-yl)amino-pyridine, obtenue selon l'étape 1 de l'exemple 116, et on chauffe à 50°C

pendant 1 nuit. Le milieu réactionnel est coulé sur 50 mL d'eau et 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi, après purification par flash-chromatographie sur 20 g de gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétonitrile (95/5 en volumes), 120 mg d'ester de méthyle de l'acide 1H-1-[3-(tétrahydropyran-4-yl)amino-2-carbamoyl-pyridin-5-yl]-carbazole-4-carboxylique, sous forme d'une poudre écrue dont la caractéristique est la suivante :

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,10; m/z = 427 [M+H]+

Etape 2 : Dans un tricol de 25 mL sous atmosphère d'argon, on dissout 53,2 mg de 1,2-diamino-4-fluorobenzène dans 4 mL de toluène et 2 mL de tétrahydrofurane, puis on ajoute goutte à goutte 0,422 mL d'une solution 2M de triméthylaluminium dans le toluène et on agite 15 minutes à température ambiante. On ajoute alors goutte à goutte une solution de 120 mg d''ester de méthyle de l'acide 1H-1-[3-(tétrahydropyran-4-yl)amino-2-carbamoyl-pyridin-5-yl]-carbazole-4-carboxylique, obtenu à l'étape précédente, dans 2 mL de toluène. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux du pendant 3 heures. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute 10 mL d'eau et quelques gouttes d'une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique de façon à amener à pH 4-5, puis on extrait 3 fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 165 mg du mélange des régioisomères d'amides de 1,2-diamino-4-fluorobenzène de l'acide 1H-1-[3-(tétrahydropyran-4-yl)amino-2-carbamoyl-pyridin-5-yl]-carbazole-4-carboxylique, utilisé tel quel à l'étape suivante.

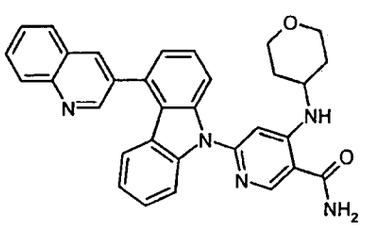
Etape 3 : Dans un tube-réacteur pour micro-onde de 5 mL, on charge 165 mg du mélange obtenu à l'étape précedente et 2 mL d'acide acétique.

On chauffe alors successivement 45 minutes à 100°C, puis 1 heure et demie à 120°C et enfin 30 minutes à 150°C. Après concentration de l'acide acétique sous pression réduite, le résidu est repris avec 20 mL d'eau et 20 mL d'acétate d'éthyle, puis on ajoute une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium de façon à amener le pH à 7-8. La phase organique est décantée et la phase aqueuse ré-extraite 2 fois avec 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi, après purification par flash-chroamtographie sur 15 g de silice, en éluant avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle (55/45 en volumes), 18 mg de 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-3-(tétrahydropyran-4-yl)-amino)-pyridin-2-carboxamide, sous forme d'une poudre écrue dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6, δ ppm) : 1.37 - 1.52 (m, 2 H) 1.95 (d, *J*=15.2 Hz, 2 H) 3.37 - 3.46 (m, 2 H) 3.65 - 3.78 (m, 1 H) 3.78 - 3.89 (m, 2 H) 7.17 (s. large, 1 H) 7.23 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.36 - 7.53 (m, 3 H) 7.54 - 7.73 (m, 5 H) 7.85 (s. large, 1 H) 8.00 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.21 (br. s., 1 H) 8.74 (s. large, 1 H) 8.88 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 13.14 (s. large, 1 H). .

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,91 ; m/z =521 [M+H]+ ; m/z =519 [M-H]-.

Exemple 137: Synthèse du 2-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-4-(tétrahydropyran-4-yl)-amino)-pyridin-5-carboxamide.



Etape 1 : Dans un ballon monocol de 25 mL, on dissout 300 mg de 4,6-dichloronicotinamide dans 4,5 mL d'éthanol et 4,5 mL de diméthylacétamide, puis on ajoute 238 mg de chlorhydrate de 4-

aminotétrahydropyrane et 711 mg de diisopropyléthylamine. On chauffe alors pendant 1 nuit à 60°C. Après concentration sous pression réduite, le résidu est extrait au dichlorométhane, lavé à l'eau, séché sur sulfate de magnésium et concentré sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur 25 g de silice, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (85/15 en volumes), on obtient 132,5 mg de 6-chloro-4-(tétrahydropyran-4-yl)amino-nicotinamide, dont la caractéristique est la suivante :

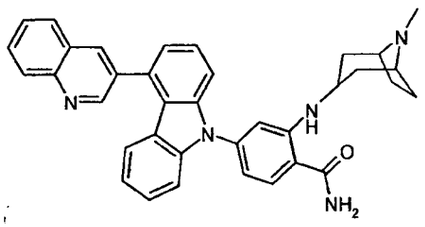
- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.32 - 1.46 (m, 2 H) 1.88 (d, *J*=11.2 Hz, 2 H) 3.47 (td, *J*=11.2, 2.2 Hz, 2 H) 3.66 - 3.77 (m, 1 H) 3.82 (dt, *J*=11.7, 3.6 Hz, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.45 (s. large, 1 H) 8.07 (s. large, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.86 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H)..

Etape 2 : Dans un tricol de 25 mL sous atmosphère d'azote, on dissout 80 mg de 6-chloro-4-(tétrahydropyran-4-yl)amino-nicotinamide, obtenu à l'étape précédente, et 184,3 mg de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 2, dans 7 mL de dioxane, puis on fait buller de l'argon dans la solution pendant 10 minutes en préchauffant vers 50°C. On ajoute alors successivement 306 mg de carbonate de césium, 7 mg (31 µmol) d'acétate de palladium et 22 mgde 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthyl-xanthène et on chauffe à 90°C pendant 3 heures sous atmosphère d'argon. Après refroidissement, on dilue le milieu réactionnel avec 20 mL d'acétate d'éthyle, on filtre l'insoluble sur Célite et on rince 2 fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. Les filtrats joints sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de magnésium et concentrés sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur 25 g de silice, en éluant avec un gradient de mélanges de dichlorométhane et de méthanol (de 98/2 à 95/5 en volumes), on obtient 11,8 mg de 2-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-4-(tétrahydropyran-4-yl)-amino)-pyridin-5-carboxamide, sous forme d'une poudre blanc-cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.32 - 1.46 (m, 2 H) 1.88 (d, *J*=11.2 Hz, 2 H) 3.47 (td, *J*=11.2, 2.2 Hz, 2 H) 3.66 - 3.77 (m, 1 H) 3.82 (dt, *J*=11.7, 3.6 Hz, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.45 (s. large, 1 H) 8.07 (s. large, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.86 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,95 ; m/z =514 [M+H]+ ; m/z =512 [M-H]-.

Exemple 138 : Synthèse du 2-(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amino-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



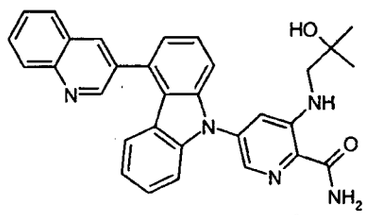
On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 301 mg de carbonate de potassium et 3 g de 8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine dans 1,7 mL de diméthylsulfoxyde, au micro-onde pendant 1 heure et 15 minutes à 115°C. Puis 1,38 mL (1,38 mmol) d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium, 1,33 mL (13 mmol) d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et 8 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. On obtient ainsi, après traitement comme à l'étape 3 de l'exemple 3, puis purification par flash-chromatographie sur 10 g de gel de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'ammoniac en solution 7M dans le méthanol (97/3 en volumes), 150 mg de 2-(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amino-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide, sous forme d'un solide blanc-cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.62 (d, *J*=13.4 Hz, 2 H) 1.88 - 2.11 (m, 6 H) 2.16 (s, 3 H) 3.04 (s. large, 2 H) 3.61 (q, *J*=6.5 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.74 (dd, *J*=8.4, 1.3 Hz, 1 H) 7.02 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.24 (d,

J=8.1 Hz, 1 H) 7.29 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 7.33 (s. large, 1 H) 7.39 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.51 - 7.63 (m, 2 H) 7.73 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.88 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.00 (s. large, 1 H) 8.13 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.62 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 9.09 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H) 9.15 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,82 ; m/z =552 [M+H]+-.

Exemple 139 : Synthèse du 3-[(2-hydroxy-2-méthyl-propylamino)-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-2-carboxamide.



Etape 1 : En opérant en 3 manipulations identiques successives, dans un tube-réacteur micro-onde de 20 mL, on charge 1,8 g de 2-cyano-3,5-difluoropyridine, 1,375 g de 2-(2-aminoéthyl)pyridine et 3,552 g de carbonate de potassium dans 27 mL de diméthylsulfoxyde. On chauffe alors au micro-onde pendant 1 heure à 115°C. Le milieu réactionnel est coulé sur 100 mL d'eau et 200 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 250 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi, après purification par flash-chromatographie sur 200 g de gel de silice, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (50/50 en volumes), et en recueillant le premier produit élué, 768 mg de 2-cyano-5-fluoro-3-(2-hydroxy-2-méthyl-propylamino)-pyridine, sous forme d'une poudre beige, dont la caractéristique est la suivante :

- Spectre de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1.14 (s, 6 H) 3.16 (d, *J*=5.9 Hz, 2 H) 4.67 (s, 1 H) 6.21 (s. large, 1 H) 7.36 (dd, *J*=12.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.86 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H).

Etape2 : Dans un tricol de 50 mL sous atmosphère d'argon, on dissout 338,5 mg de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 2, dans 20 mL de diméthylformamide. On ajoute alors 69 mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et on agite pendant 30 minutes à 50°C. On ajoute alors 265 mg de 2-cyano-5-fluoro-3-(2-hydroxy-2-méthyl-propylamino)-pyridine, obtenue à l'étape précédente, et on chauffe à 80°C pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est repris avec 50 mL d'éthanol et concentré à sec sous pression réduite. L'huile brune obtenue est purifiée par flash-chromatographie sur 30 g de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95/5 en volumes). On obtient ainsi 419 mg d'un mélange, utilisé tel quel à l'étape suivante, contenant très majoritairement du 3-[(2-hydroxy-2-méthyl-propylamino)-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-2-carbonitrile, dont la caractéristique est la suivante :

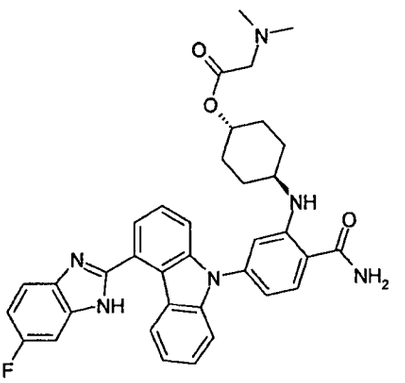
- LC/MS (méthode C) : temps de rétention = 5,39 mn

Etape 3 : On dissout 415 mg du mélange obtenu à l'étape précédente, dans 4,5 mL de diméthylsulfoxyde et 11 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 1,71 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium et 1,58 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène. Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est coulé sur 50 mL d'eau et 50 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi, après cristallisations successives dans 20 mL d'oxyde diisopropyle puis dans 5 mL d'acétate d'éthyle, 401 mg de 3-[(2-hydroxy-2-méthyl-propylamino)-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-2-carboxamide, sous forme d'une meringue jaune-pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*, δ ppm) : 1.18 (s, 6 H) 3.16 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H) 4.58 (s, 1 H) 7.05 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.33 (dd, *J*=7.1, 1.2 Hz, 1 H) 7.41 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.51 (s. large, 1 H) 7.54 - 7.63 (m, 3 H) 7.74 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.89 (ddd, *J*=8.4, 7.0, 1.5 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.11 (s. large, 1 H) 8.14 (dd, *J*=8.4, 0.9 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.62 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 8.97 (t, *J*=5.7 Hz, 1 H) 9.15 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,08 ; m/z =502 [M+H]+-.

Exemple 140 : Synthèse de l'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide diméthylamino-acétique



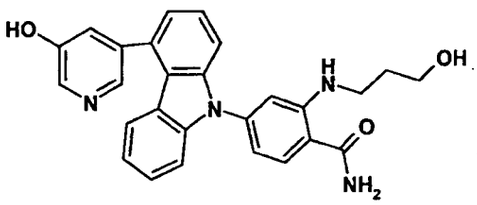
On opère comme à l'exemple 15, mais à partir de 100 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexyl-amino)-benzamide, qui peut être obtenu comme à l'exemple 1, 38,7, mg de N,N-diméthylglycine, 23 mg de 4-diméthylaminopyridine et 71,9 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 10 mL de dichlorométhane et 2 mL de diméthylformamide pendant 20 heures à 45°C. Après traitement comme à l'exemple 15, puis purification par flash-chromatographie en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthanol (95/5 en mélanges), puis cristallisation dans 5 mL d'oxyde diisopropyle, on obtient 75 mg d'ester de 4-*trans*-{2-carbamoyl-5-[4(6-fluoro-

1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-phénylamino}-cyclohexyle de l'acide diméthylamino-acétique, sous forme d'un solide blanc-cassé, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6+TFA, δ ppm) : 1.37 - 1.68 (m, 4 H) 1.98 (d, *J*=10.3 Hz, 2 H) 2.09 (d, *J*=10.3 Hz, 2 H) 2.86 (s, 6 H) 3.48 - 3.58 (m, 1 H) 4.18 (s, 2 H) 4.79 - 5.10 (m, 1 H) 6.80 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1 H) 6.99 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.15 - 7.35 (m, 1 H) 7.47 - 7.63 (m, 3 H) 7.66 - 7.81 (m, 3 H) 7.83 (dd, *J*=7.6, 1.5 Hz, 1 H) 7.88 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1 H) 7.99 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.04 (dd, *J*=8.9, 4.5 Hz, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,73; m/z = 619 [M+H]+ ; 617 [M+H]-.

Exemple 141 : Synthèse du 2-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-[4-(5-hydroxypyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.

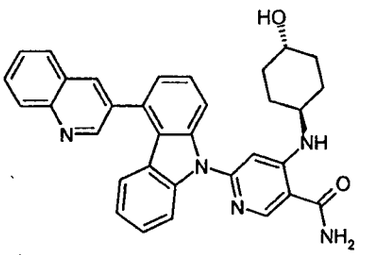


A une suspension de 8,8 mg de palladium à 10% sur charbon dans 8 mL de méthanol sont ajoutés successivement 0,3 g de 4-{4-[5-(benzyloxy)pyridin-3-yl]-9H-carbazol-9-yl}-2-[(3-hydroxypropyl)-amino]-benzamide, obtenu à l'exemple 67, et 0,28 g de formate d'ammonium. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures et demie puis filtré sur célite et lavé au méthanol. Le filtrat est concentré sous pression réduite et lavé successivement avec de l'éther diéthylique, du dichlorométhane et de l'eau puis repris dans un mélange dichlorométhane méthanol et concentré sous vide pour donner 20 mg de 2-[(3-hydroxypropyl)amino]-4-[4-(5-hydroxypyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont le suivantes :

- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.73 (quin, *J*=6.4 Hz, 2 H) 3.15 - 3.22 (m, 2 H) 3.46 - 3.54 (m, 2 H) 4.49 (t, *J*=5.1 Hz, 1 H) 6.74 (dd, *J*=8.4, 1.8 Hz, 1 H) 6.85 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 7.05 - 7.11 (m, 1 H) 7.14 (dd, *J*=5.7, 2.1 Hz, 1 H) 7.27 (s. large, 1 H) 7.33 - 7.55 (m, 6 H) 7.91 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.97 (s. large, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.30 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.44 (t, *J*=5.3 Hz, 1 H) 10.22 (s. large, 1 H)

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,61; m/z = 453 [M+H]+ ; 451 [M+H]-

Exemple 142: Synthèse du 2-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-4-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-pyridin-5-carboxamide.



Etape 1 : Dans un ballon monocol de 50 mL, on dissout 500 mg de 4,6-dichloronicotinamide dans 7,5 mL d'éthanol et 7,5 mL de diméthylacétamide, puis on ajoute 663 mg de trans-4-amino-cyclohexanol. On chauffe alors pendant 1 nuit à 60°C. Après concentration sous pression réduite, on obtient 360 mg de 6-chloro-4-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexyl)amino-nicotinamide, dont la caractéristique est la suivante :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.09 - 1.42 (m, 4 H) 1.79 (dd, *J*=13.1, 2.8 Hz, 2 H) 1.91 (dd, *J*=12.8, 2.6 Hz, 2 H) 3.38 - 3.52 (m, 2 H) 4.56 (d, *J*=3.9 Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 7.41 (s. large, 1 H) 8.03 (s. large, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.76 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H)..

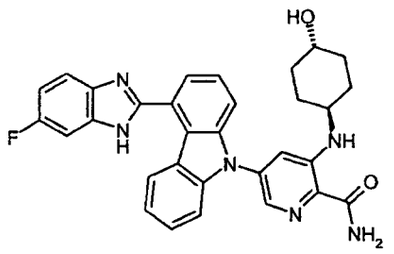
Etape 2 : Dans un tricol de 25 mL sous atmosphère d'azote, on dissout 150 mg de 6-chloro-4-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexyl)amino-nicotinamide, et 327 g de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 2,

dans 13 mL de dioxane, puis on fait buller de l'argon dans la solution pendant 10 minutes en préchauffant vers 50°C. On ajoute alors successivement 544 mg de carbonate de césium, 12,5 mg d'acétate de palladium et 39 mg de 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthyl-xanthène et on chauffe à 90°C pendant 3 heures sous atmosphère d'argon. Après refroidissement, on dilue le milieu réactionnel avec 20 mL d'acétate d'éthyle, on filtre l'insoluble sur Célite et on rince 2 fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. Les filtrats joints sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de magnésium et concentrés sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur 70 g de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (de 96/4 en volumes), on obtient 20 mg de 2-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-4-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-pyridin-5-carboxamide, sous forme d'une poudre blanc-cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 - 1.39 (m, 4 H) 1.76 - 1.86 (m, 2 H) 1.97 - 2.07 (m, 2 H) 3.44 - 3.56 (m, 2 H) 4.52 (d, *J*=4.2 Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.04 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.32 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.41 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.47 s. large, 1 H) 7.61 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.70 - 7.79 (m, 2 H) 7.80 - 7.93 (m, 2 H) 8.10 (s. large, 1 H) 8.14 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.62 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 8.96 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 9.14 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,83; m/z = 526 [M+H]+ .

Exemple 143: Synthèse du 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-pyridin-2-carboxamide.



Etape 1 : Dans un tricol de 50 mL sous atmosphère d'argon, on dissous 676 mg d'ester de méthyle de l'acide 9H-carbazole-4-carboxylique, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 3, dans 50 mL de diméthylformamide. On ajoute alors 180 mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et on agite pendant 30 minutes à température ambiante puis 30 minutes à 50°C. On ajoute alors 706 mg de 2-cyano-5-fluoro-3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexyl)amino-pyridine, obtenue selon l'étape 1 de l'exemple 128, et on chauffe à 60-65°C pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est coulé sur 50 mL d'eau et 50 mL d 'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-extraite 2 fois avec 25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi, après purification par flash-chromatographies successives sur 200 puis 80 g de gel de silice, en éluant avec des gradients de mélanges de dichlorométhane et d'acétonitrile (de 95/5 à 90/10 en volumes), 454 mg d'ester de méthyle de l'acide 1H-1-[3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexyl)amino-2-carbamoyl-pyridin-5-yl]-carbazole-4-carboxylique, sous forme d'une gomme incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :

- CCM sur gel de silice : Rf = 0,25 (dichlorméthane/acétonitrile 9/1).
- Spectre de masse (LC/MS ; méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 4,47 ; m/z = 441 [M+H]+

Etape 2 : Dans un tricol de 100 mL sous atmosphère d'argon, on dissout 195 mg de 1,2-diamino-4-fluorobenzène dans 15 mL de toluène et 10 mL de tétrahydrofurane, puis on ajoute goutte à goutte 1,55 mL d'une solution 2M de triméthylaluminium dans le toluène et on agite 15 minutes à température ambiante. On ajoute alors goutte à goutte une solution de 454 mg d'ester de méthyle de l'acide 1H-1-[3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexyl)amino-2-carbamoyl-pyridin-5-yl]-carbazole-4-carboxylique, obtenu à l'étape précédente, dans 5 mL de toluène. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux du pendant 3 heures. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute 50 mL d'eau et quelques gouttes d'une solution aqueuse 1M d'acide

chlorhydrique de façon à amener à pH 4-5, puis on extrait 3 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur 30 g de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque 4M (96/4/1 en volumes), on obtient 120 mg du mélange des régioisomères d'amides de 1,2-diamino-4-fluorobenzène de l'acide 1H-1-[3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexyl)amino-2-carbamoyl-pyridin-5-yl]-carbazole-4-carboxylique, dont la caractéristique est la suivante :

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode C) : Temps de rétention Tr (mn) = 5,59 ; m/z = 534 [M+H]+

Etape 3 : Dans un tube-réacteur pour micro-onde de 5 mL, on charge 120 mg (0,224 mmol) du mélange de régioisomères obtenu à l'étape précedente et 1,5 mL d'acide acétique. On chauffe alors 2 fois 30 minutes à 100°C. Après concentration de l'acide acétique sous pression réduite, le résidu est repris avec 20 mL d'eau et 20 mL d'acétate d'éthyle, puis on ajoute une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium de façon à amener le pH à 7-8. La phase organique est décantée et la phase aqueuse ré-extraite 2 fois avec 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 144 mg de 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-pyridin-2-carbonitrile, sous forme d'une poudre beige utilisée telle quelle à l'étape suivante.

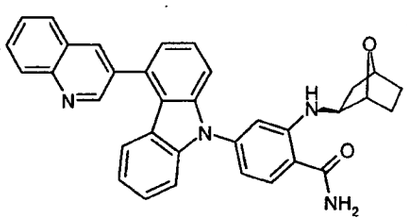
Etape 4 : On dissout 144 mg de 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-pyridin-2-carbonitrile, obtenu à l'étape précédente, dans 1,5 mL de diméthylsulfoxyde et 3,7 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,56 mL d'une solution aqueuse 1N d'hydroxyde de sodium et 0,51 mL d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène. Après 40 minutes d'agitation à température ambiante, on ajoute 50 mL d'eau et 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ré-

extraite 2 fois avec 25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases oragniques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur 10 g de silice, en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes), on obtient 80,6 mg de 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-3-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-pyridin-2-carboxamide, sous forme d'une poudre écrue dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 - 1.36 (m, 4 H) 1.71 - 1.86 (m, 2 H) 1.94 - 2.07 (m, 2 H) 3.38 - 3.53 (m, 2 H) 4.49 (d, *J*=3.9 Hz, 1 H) 7.10 - 7.19 (m, 1 H) 7.22 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.42 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.48 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.51 - 7.60 (m, 4 H) 7.62 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.66 - 7.71 (m, 1 H) 7.73 (s. large, 1 H) 7.96 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.13 (s. large, 1 H) 8.71 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.75 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 13.09 (s. large, 1 H)..

- Spectre de masse (LC/MS ; méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,84; m/z = 535 [M+H]+ ; m/z = 533 [M-H]-.

Exemple 144 : Synthèse du 4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(exo-7-oxabicylo[2.2.1]hept-2-ylamino)-benzamide.



Etape 1 : L'exo N-benzyloxycarbonyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl-amine est préparée en opérant comme décrit par P. Spurr et coll, WO2008/0154043, pour la synthèse de l'exo N-éthoxycarbonyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl-amine, en remplaçant l'éthanol par de l'alcool benzylique lors de la réaction de Curtius utilisée à la dernière étape. On obtient ainsi 3,21 g d'exo N-benzyloxycarbonyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl-amine, sous forme d'une huile épaisse jaune foncé dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse (LC/MS méthode B) : Temps de rétention Tr (mn) = 3,42 ; MH^+ = 248 +.

Etape 2 : Dans un autoclave, on charge successivement 3,81 g d'exo N-benzyloxycarbonyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl-amine, 0,82 g de palladium sur charbon à 10% et 40 ml d'éthanol, puis le mileu réactionnel est hydrogéné sous 2 bar à 25°C pendant 16 h sous agitation. Le mélange est ensuite filtré sur Clarcel et le solide est lavé à l'éthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite et le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur une cartouche de 30 g de gel de silice (15-40 µm) en éluant avec un mélange de chloroforme de méthanol et d'ammoniaque à 28% (55/6/1 en volumes), à un débit de 40 ml/min. On obtient ainsi 647 mg de 2-exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptanamine, sous forme d'un liquide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 0,11 ; MH^+ = 114 +.

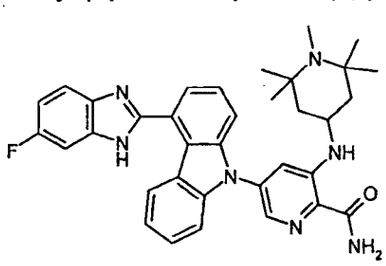
Etape 3 : Dans un réacteur micro-onde de 5 mL, on charge successivement 210 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 32, 2,1 mL de diméthylsulfoxyde, 211 mg de carbonate de potassium et 460 mg de 2-exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptanamine, obtenue à l'étape précédente. Après 1 minute d'agitation à température ambiante, le mileu réactionnel est chauffé à 115°C sous micro-ondes pendant 90 minutes sous agitation. Après refroidissement, on ajoute successivement 5 mL d'éthanol, 0,97 mL d'hydroxyde de sodium 1M, 0,93 mL d'eau oxygénée à 30% et on agite le mélange pendant 5 minutes à température ambiante. On rajoute 20 mL d'eau distillée puis on extrait avec 3 fois 25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques regroupées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous vide. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur une cartouche de 70 g de gel de silice (15-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et

d'éthanol (97/3 en volumes), puis par un mélange de chloroforme de méthanol et d'ammoniaque à 28% (12/3/0,5 en volumes), à un débit de 50 ml/min. On obtient ainsi 250 mg d'un liquide jaune qui est repurifié par chromatographie sur une cartouche de 25g de gel de silice (15-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (97/3 en volumes), à un débit de 20 ml/min. Le produit obtenu est trituré dans 4 ml de d'oxyde de diisopropyle, filtré, essoré, puis séché à l'étuve sous vide (40°C, 20 mbar) pendant 2 heures. On obtient ainsi 189 mg de 4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(exo-7-oxabicylo[2.2.1]hept-2-ylamino)-benzamide, sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

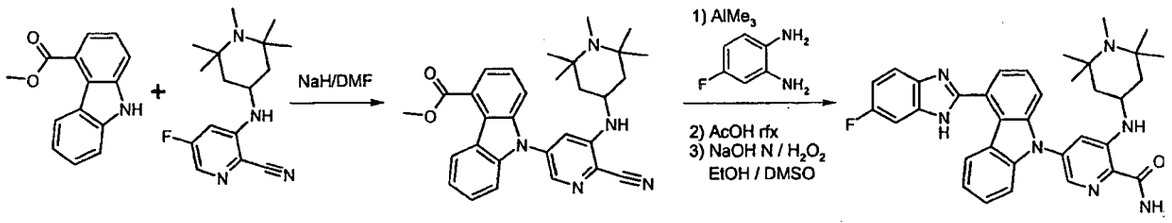
- Spectre RMN 1H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1.31 - 1.59 (m, 5 H) 2.04 (dd, *J*=12.3, 7.5 Hz, 1 H) 3.64 (td, *J*=7.1, 2.9 Hz, 1 H) 4.40 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H) 4.60 (t, *J*=4.5 Hz, 1 H) 6.81 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1 H) 6.85 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.03 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.30 (dd, *J*=6.1, 2.0 Hz, 1 H) 7.33 (s. large, 1 H) 7.41 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.50 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.54 - 7.64 (m, 2 H) 7.73 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.89 (ddd, *J*=8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.00 (s. large, 1 H) 8.14 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.45 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.16 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H).

- Spectre de masse (LC/MS méthode A) : Temps de rétention Tr (mn) = 1,12 ; MH^+ = 525 $^+$.

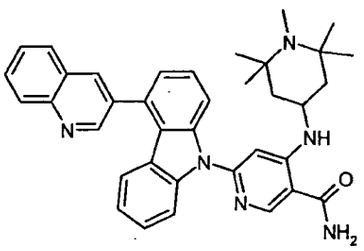
Exemple 145 : Synthèse du 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(1,2,2,6,6-pentaméthyl-pipéridin-4-ylamino)-pyridin-2-carboxamide.



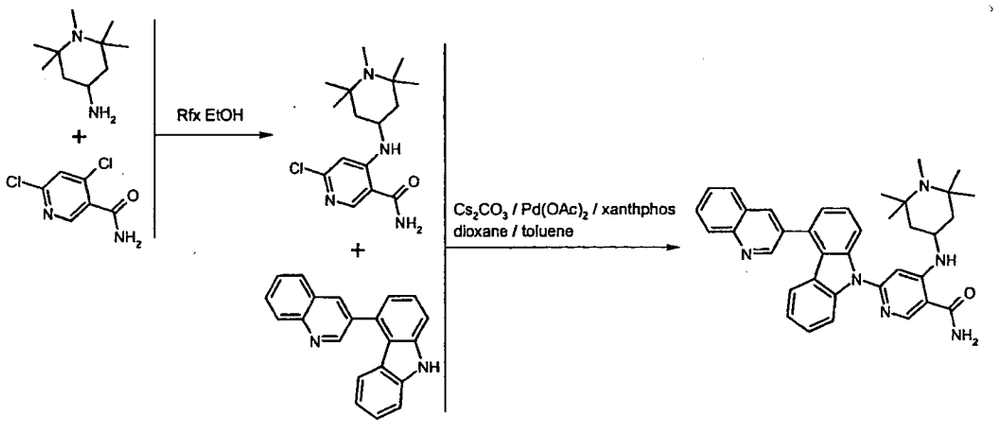
Le 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(1,2,2,6,6-pentaméthyl-pipéridin-4-ylamino)-pyridin-2-carboxamide est obtenu en opérant comme à l'exemple 143, mais à partir d'ester de méthyle de l'acide 9H-carbazole-4-carboxylique, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 3, et de 5-fluoro-3-(1,2,2,6,6-pentaméthyl-piperidin-4-ylamino)-pyridine-2-carbonitrile, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 132, selon le schema ci-dessous :



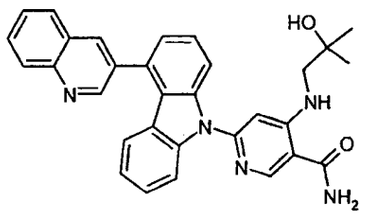
Exemple 146: Synthèse du 4-(1,2,2,6,6-pentaméthyl-pipéridin-4-ylamino)-2-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-5-carboxamide.



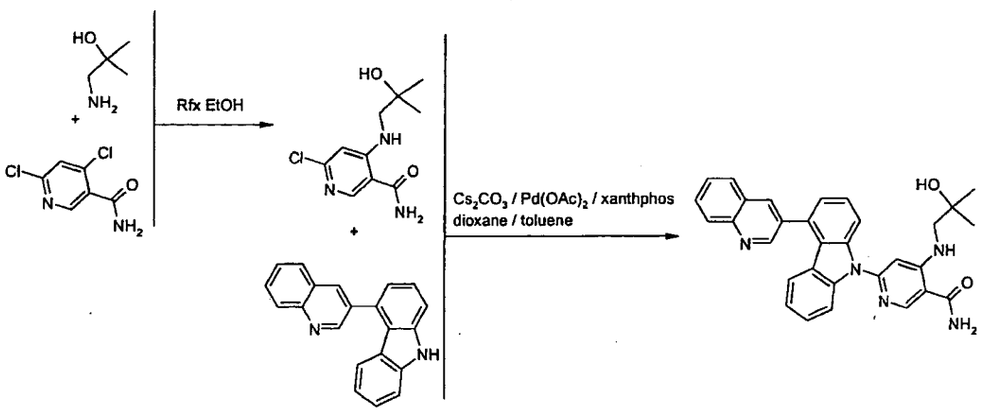
Le 4-(1,2,2,6,6-pentaméthyl-pipéridin-4-ylamino)-2-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-5-carboxamide est obtenu en opérant comme à l'exemple 142, mais à partir 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 2, de 1,2,2,6,6-pentaméthyl-piperidine-4-amine et de dichloro4,6-nicotinamide, selon le schema ci-dessous :



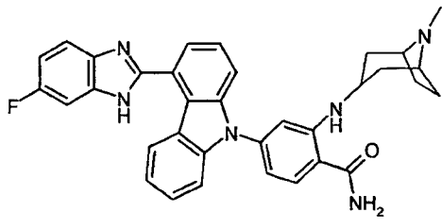
Exemple 147: Synthèse du 4-(2-hydroxy-2-méthyl-propylamino)-2-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-5-carboxamide.



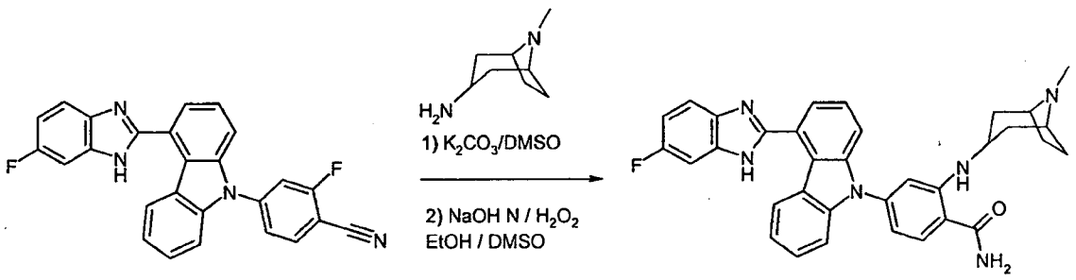
Le 4-(2-hydroxy-2-méthyl-propylamino)-2-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-5-carboxamide est obtenu en opérant comme à l'exemple 142, mais à partir 4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazole, obtenu selon l'étape 1 de l'exemple 2, de 1-amino-2méthyl-propan-2-ol et de dichloro4,6-nicotinamide, selon le schema ci-dessous :



Exemple 148 : Synthèse du 2-[(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amino]-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide.



Le 2-[(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amino]-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide est obtenu en opérant comme à l'étape 3 de l'exemple 3, mais à partir de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzonitrile, obtenu selon l'étape 2 de l'exemple 3 et (8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylamine, selon le schema ci-dessous :



Exemple 149 : composition pharmaceutique:

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 12 ..... 0,2 g

Excipient pour un comprimé terminé à..... 1 g

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

Exemple 150 : composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 7 ..... 0,2 g

Excipient pour un comprimé terminé à..... 1 g

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

La présente invention comprend également toutes les compositions pharmaceuriques préparées avec tout produit de formule (I) selon la présente invention

Tests biologiques permettant de caractériser biologiquement les produits de l'invention :

1) Activité biochimique :

L'activité biochimique des composés peut être notamment évaluée par le test « Hsp82/ATPase » décrit ci-dessous :

Le phosphate inorganique libéré au cours de l'hydrolyse de l'ATP par l'activité ATPasique de Hsp82 est quantifié par la méthode du vert Malachite. En présence de ce réactif, il y a formation du complexe phosphate inorganique-molybdate-vert de malachite qui absorbe à une longueur d'onde de 620 nm.

Les produits à évaluer sont incubés dans un volume réactionnel de 30 µl, en présence de 1µM Hsp82 et de 250 µM de substrat (ATP) dans un tampon composé de 50 mM Hepes-NaOH (pH 7.5), 1 mM DTT, 5 mM MgCl2 et 50 mM KCl à 37 °C pendant 60 min. Parallèlement, une gamme de phosphate inorganique comprise entre 1 à 40 µM est constituée dans le même tampon.

L'activité ATPasique est ensuite révélée par l'addition de 60 µl du réactif biomol green (Tebu). Après 20 min d'incubation à température ambiante, l'absorbance des différents puits est mesurée à l'aide d'un lecteur de microplaque à 620 nm. La concentration en phosphate inorganique de chaque échantillon est alors calculée à partir de la courbe d'étalonnage.

L'activité ATPasique d'Hsp82 est exprimée en concentration de phosphate inorganique produit en 60 minutes. L'effet des divers produits testés est exprimé en pourcentage d'inhibition de l'activité ATPasique.

La formation d'ADP due à l'activité ATPasique de Hsp82 a été utilisée pour mettre au point une autre méthode d'évaluation de l'activité enzymatique de cette enzyme par application d'un système de couplage enzymatique faisant intervenir la pyruvate kinase (PK) et la lactate deshydrogensase (LDH). Dans cette méthode spectrophotométrique de type cinétique, la PK catalyse la

formation d'ATP et de pyruvate à partir de phosphoenol-pyruvate (PEP) et de l'ADP produit par Hsp82. Le pyruvate formé, substrat de la LDH, est ensuite transformé en lactate en présence de NADH. Dans ce cas, la diminution de la concentration en NADH, mesurée par la diminution de l'absorbance à la longueur d'onde de 340 nm est proportionnelle à la concentration en ADP produit par Hsp82.

Les produits testés sont incubés dans un volume réactionnel de 100 µl de tampon composé de 100 mM Hepes-NaOH (pH 7.5), 5 mM MgCl2, 1mM DTT, 150 mM KCl, 0.3 mM NADH, 2.5 mM PEP et 250 µM ATP. Ce mélange est pré-incubé à 37°C pendant 30 minutes avant addition de 3.77 unités de LDH et 3.77 unités de PK. La réaction est initiée par addition du produit à évaluer, en concentrations variables, et de Hsp82, à la concentration de 1µM. La mesure de l'activité enzymatique de Hsp82 est alors réalisée, en continu, dans un lecteur de microplaque, à 37°C, à la longueur d'onde de 340nm. La vitesse initiale de la réaction est obtenue par la mesure de la pente de la tangente à l'origine de la courbe enregistrée. L'activité enzymatique est exprimée en µM d'ADP formé par minute. L'effet des divers produits testés est exprimé en pourcentage d'inhibition de l'activité ATPasique selon la codification ci-dessous :

A : IC_{50} < 1µM

B : 1µM < IC_{50} < 10µM

2) Activité cellulaire :

L'activité cellulaire des composés peut être notamment évaluée par le test cellulaire phénotypique « SKBr3/HER2 » décrit ci-dessous :

Les cellules d'adénocarcinome mammaire SKBr3, surexprimant le recepteur tyrosine kinase Her2, proviennent de l'ATCC (HTB-30) et sont cultivées en milieu Mc Coy's 5A supplémenté avec 10% FBS et 1% L-glutamine.

Les cellules sont ensemencées en plaque 12 puits à raison de 125000 cellules par puits sous 1ml de milieu complet. Le lendemain, les produits sont ajoutés à des concentrations variables. Après 24h d'incubation, les cellules sont trypsinées, lavées au PBS et incubées avec 100ng d'anticorps anti-Her2

couplé au PE (Phycoerythrin) (BD 340552) pendant 30 minutes à 4°C à l'abri de la lumière. La fluorescence due à l'expression du récepteur Her2 à la surface des cellules est ensuite lue à l'aide d'un cytomètre en flux FACS Calibur (Becton-Dickinson). Le pourcentage d'inhibition de l'expression de Her2 en fonction des concentrations de produit testé est fitté en régression non linéaire (XLfit, équation 205) afin de mesurer une IC_{50} pour chaque produit.

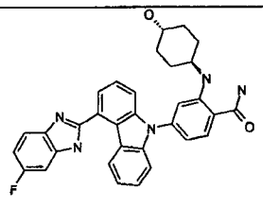
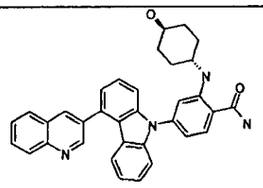
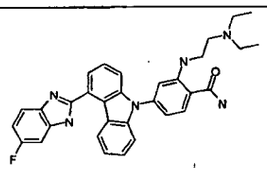
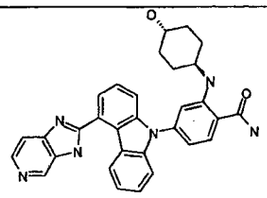
L'activité des produits est codifiée comme suit :

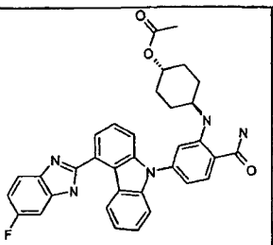
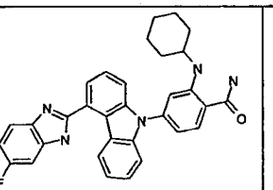
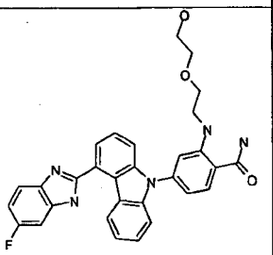
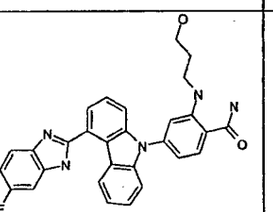
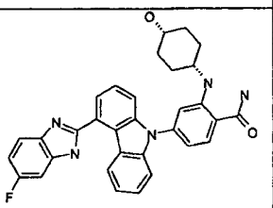
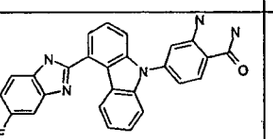
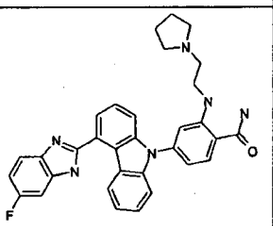
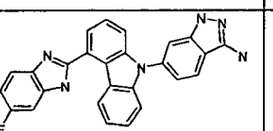
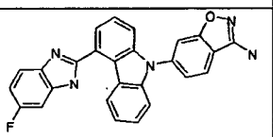
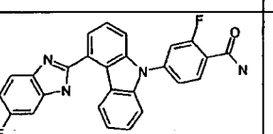
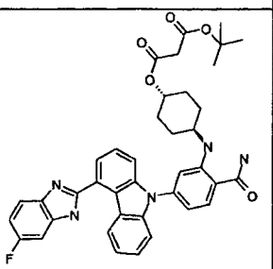
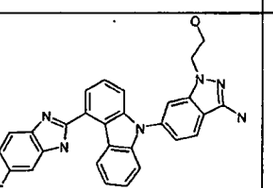
A : IC_{50} < 1µM

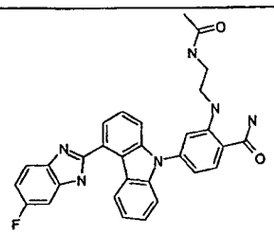
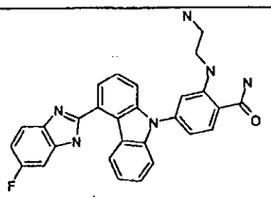
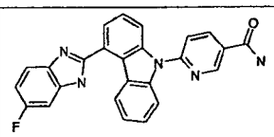
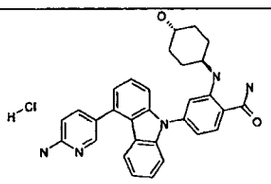
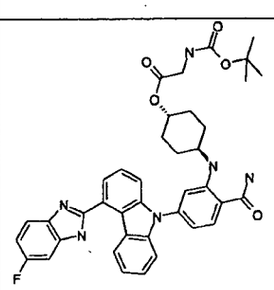
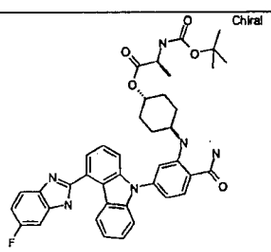
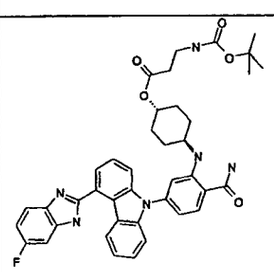
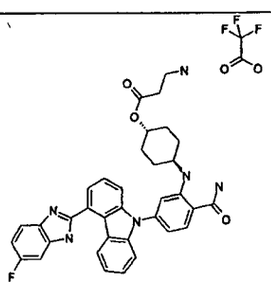
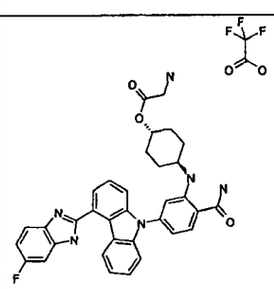
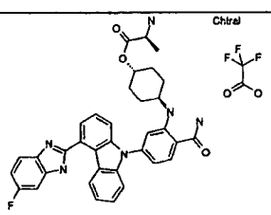
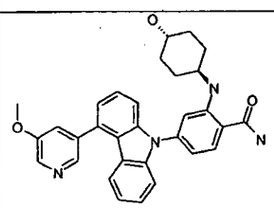
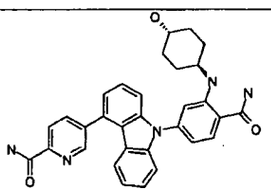
B : 1µM < IC_{50} < 10µM

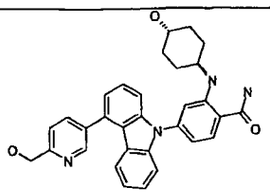
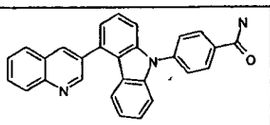
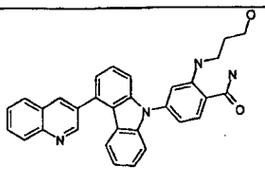
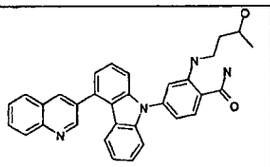
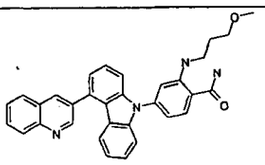
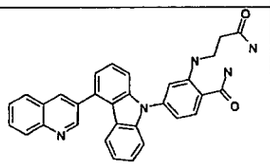
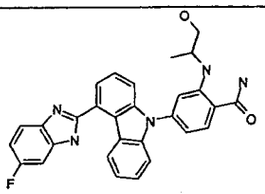
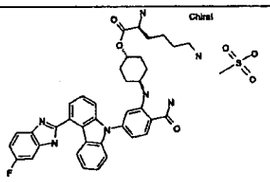
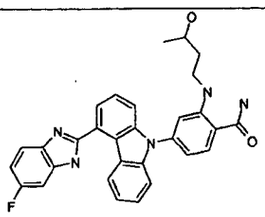
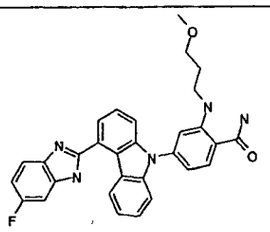
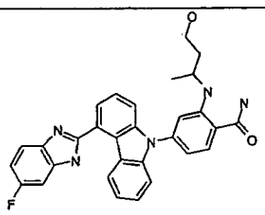
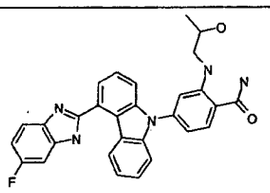
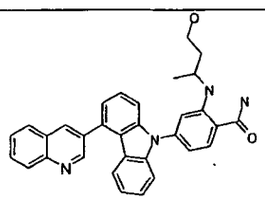
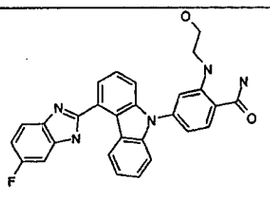
Le tableau récapitulatif ci-dessous regroupe les activités biochimiques et cellulaires de composés représentatifs de l'invention.

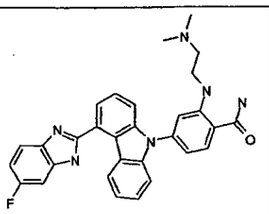
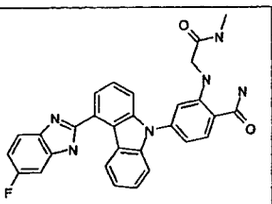
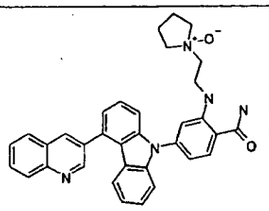
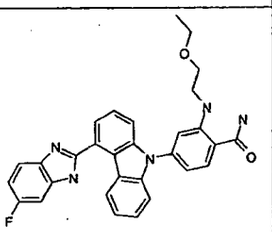
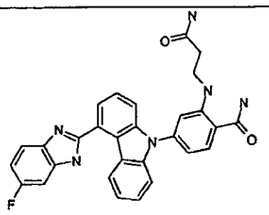
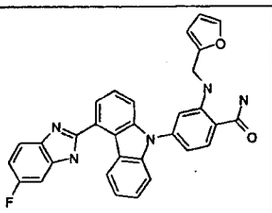
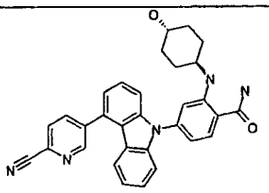
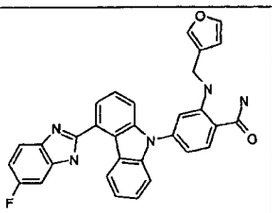
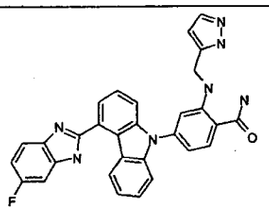
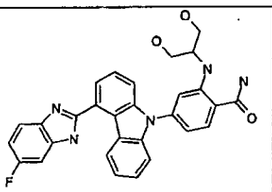
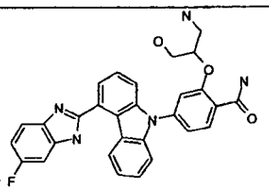
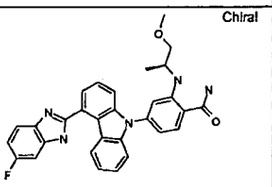
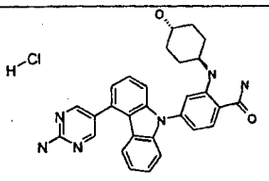
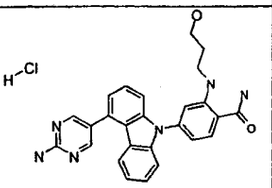
Tableau de résultats

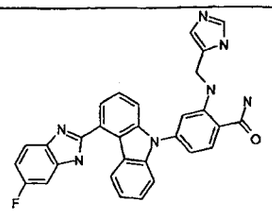
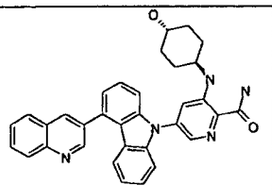
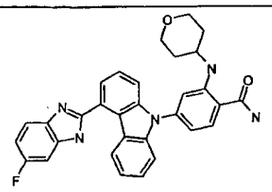
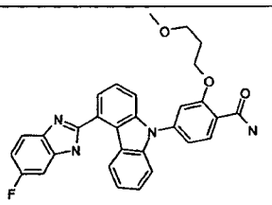
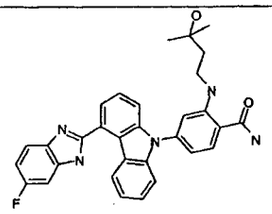
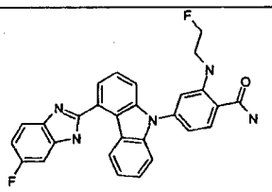
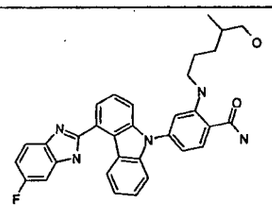
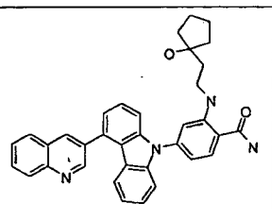
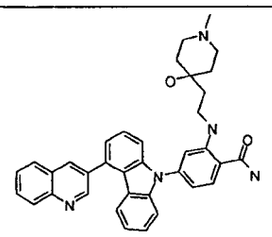
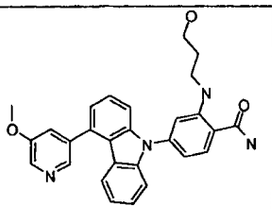
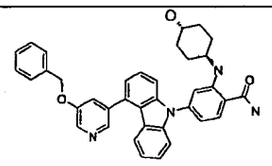
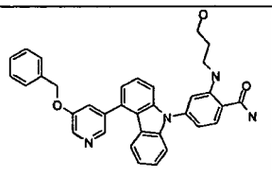
Ex	Structure	Hsp82 ATPase IC_{50} µM	$SKBR_3$ HER2 IC_{50} µM	Ex	Structure	Hsp82 ATPase IC_{50} µM	$SKBR_3$ HER2 IC_{50} µM
1		A	A	2		A	A
3		A	A	4		A	A

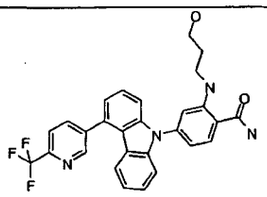
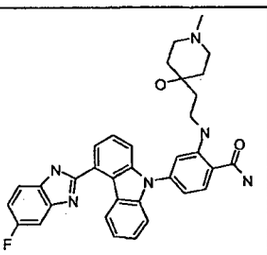
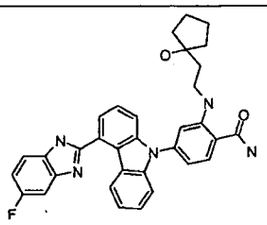
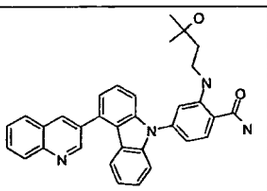
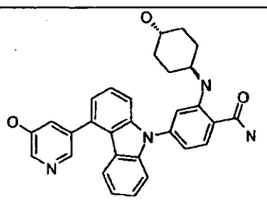
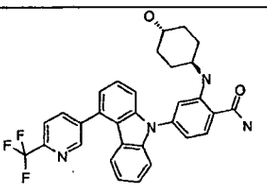
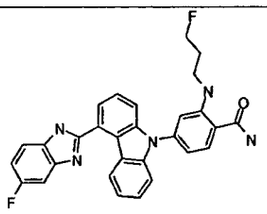
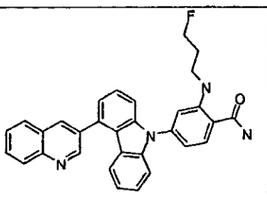
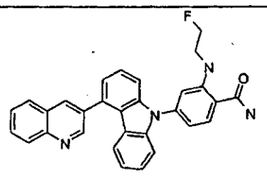
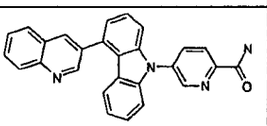
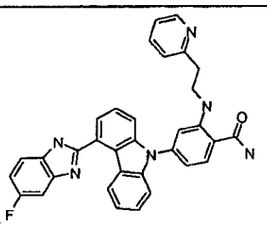
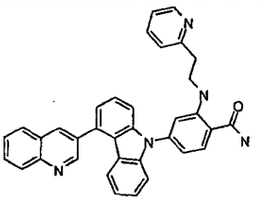
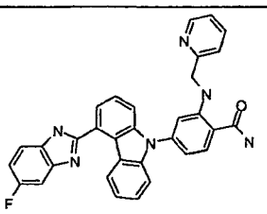
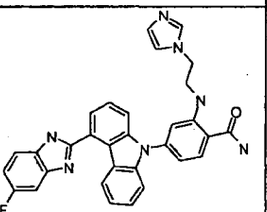
5		B	A	6		B	A
7		A	A	8		A	A
9		B	A	10		A	B
11		A	A	12		B	B
13		B	B	14		B	A
15		B	A	16		B	B

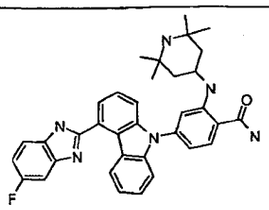
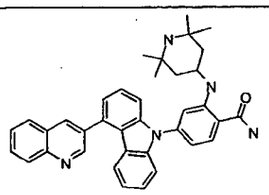
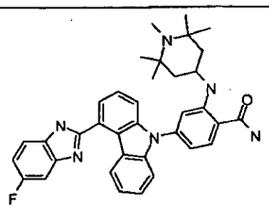
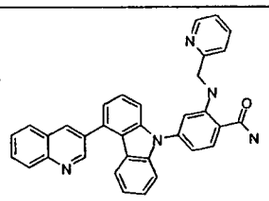
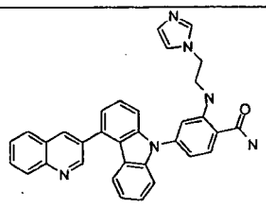
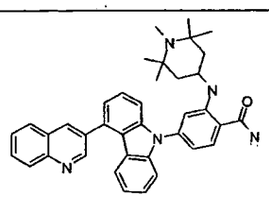
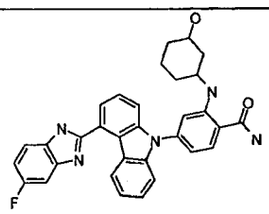
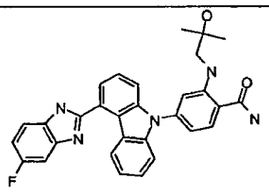
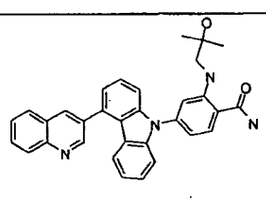
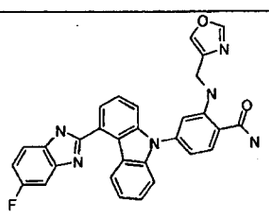
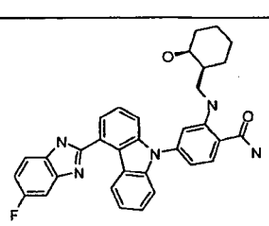
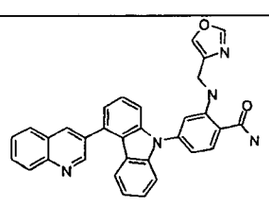
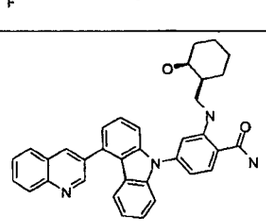
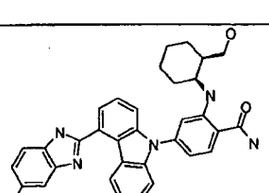
17		A	A	18		A	B
19		B	B	20		A	A
21		B	A	22		B	A
23		B	A	24		B	A
25		B	A	26		A	A
27		A	A	28		B	A

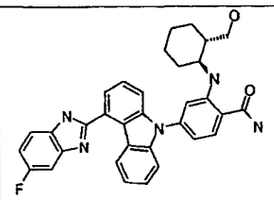
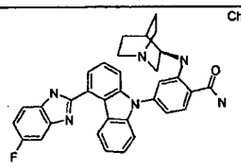
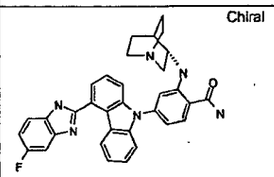
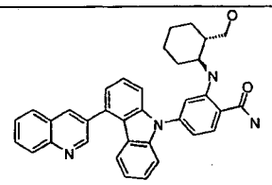
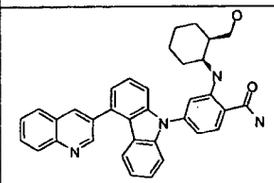
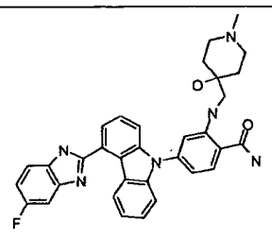
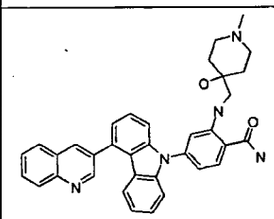
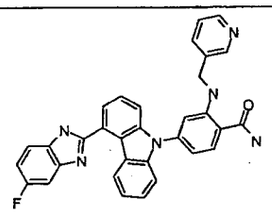
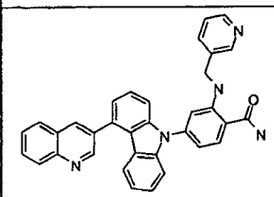
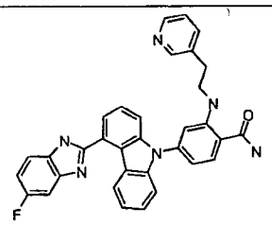
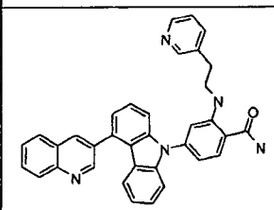
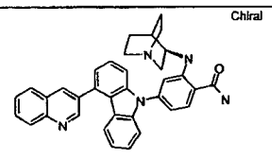
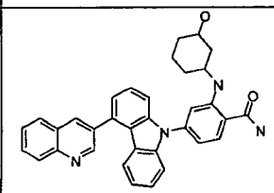
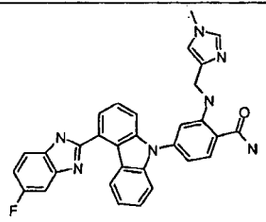
29		A	A	30		B	B
31		A	A	32		A	A
33		A	A	34		A	A
35		A	A	36		A	A
37		A	A	38		A	A
39		A	A	40		A	A
41		A	A	42		A	A

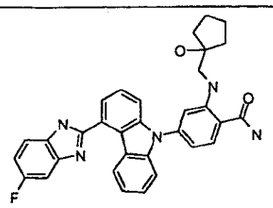
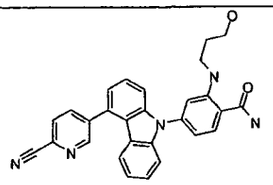
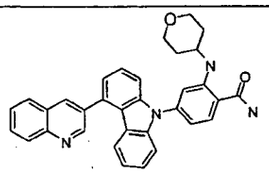
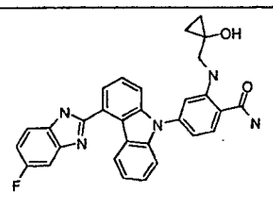
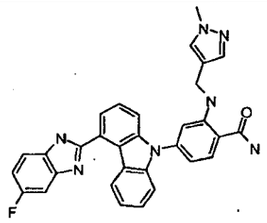
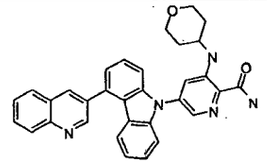
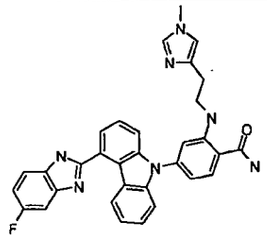
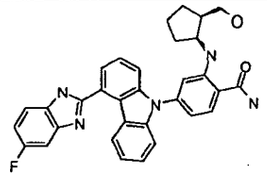
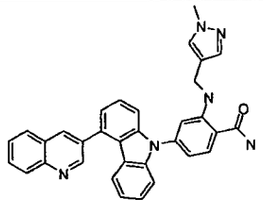
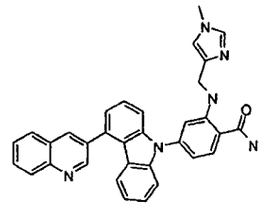
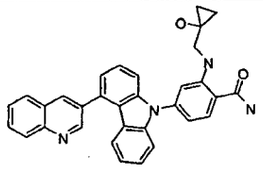
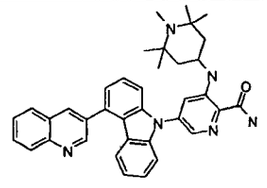
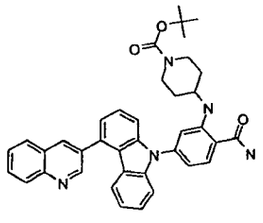
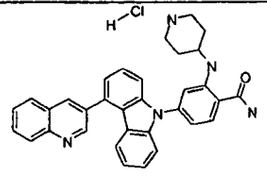
43		A	A	44		B	A
45		A	A	46		B	A
47		A	A	48		B	A
49		A	A	50		B	A
51		B	A	52		A	A
53		B	B	54	 Chiral	A	A
55		A	A	56		A	nd

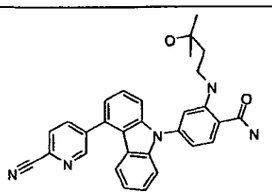
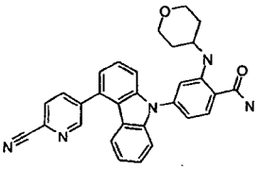
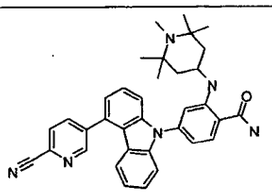
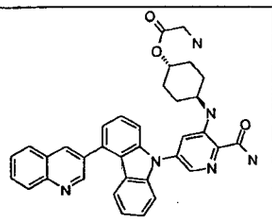
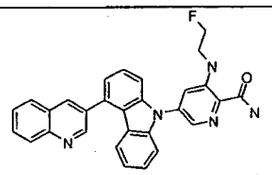
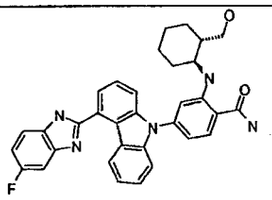
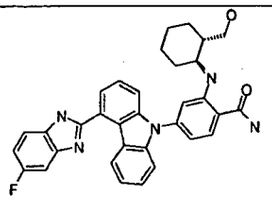
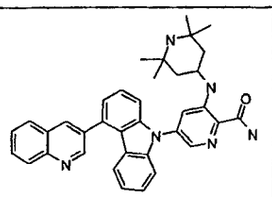
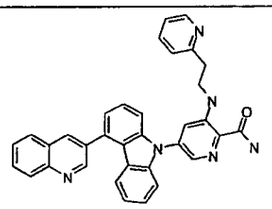
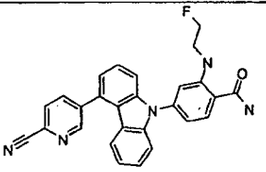
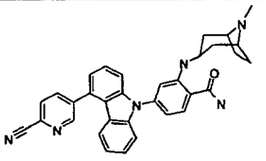
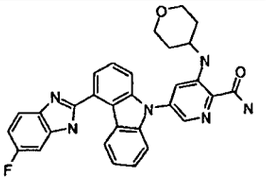
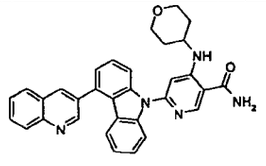
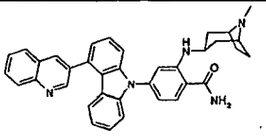
57		B	B	58		A	A
59		A	A	60		nd	B
61		B	A	62		A	A
63		A	A	64		A	A
65		A	A	66		A	B
67		B	B	68		B	B

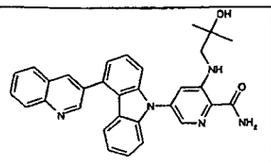
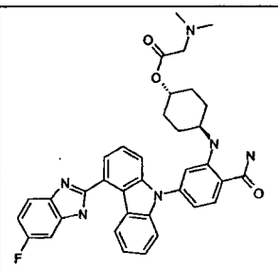
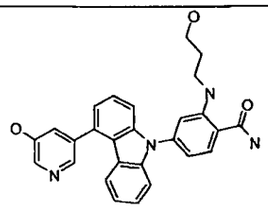
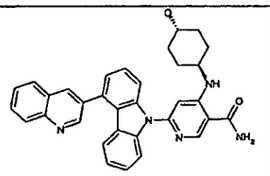
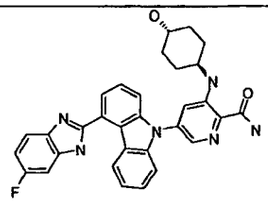
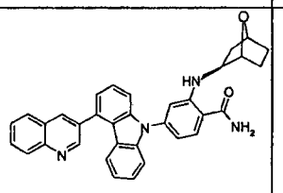
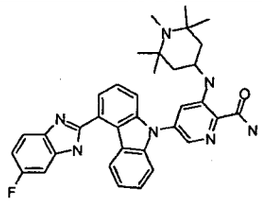
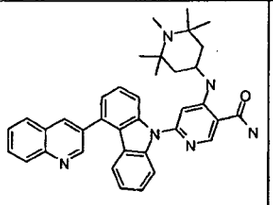
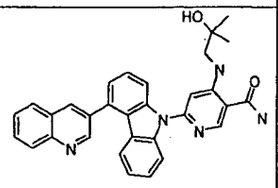
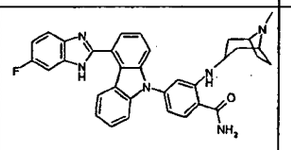
69		B	B	70		nd	A
71		nd	A	72		nd	A
73		nd	A	74		nd	B
75		nd	A	76		nd	A
77		nd	A	78		nd	B
79		nd	A	80		nd	A
81		nd	A	82		nd	A

83		nd	A	84		nd	A
85		nd	A	86		nd	A
87		nd	A	88		nd	A
89		nd	A	90		nd	A
91		nd	A	92		nd	A
93		nd	A	94		nd	A
95		nd	A	96		nd	A

97		nd	A	98		nd	A
99		nd	A	100		nd	A
101		nd	A	102		nd	B
103		nd	A	104		nd	A
105		nd	A	106		nd	A
107		nd	A	108		nd	A
109		nd	A	110		nd	A

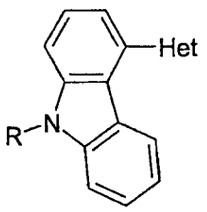
111		nd	A	112		nd	A
113		nd	A	114		nd	A
115		nd	A	116		nd	A
117		nd	A	118		nd	A
119		nd	A	120		nd	A
121		nd	A	122		nd	A
123		nd	B	124		nd	A

125		nd	A	126		nd	A
127		nd	A	128		nd	A
129		nd	A	130	 (-)	nd	A
131		nd	A	132		nd	B
133		nd	A	134		nd	A
135		nd	A	136		nd	A
137		nd	A	138		A	A

139		nd	A	140		nd	A
141		nd	A	142		ND	A
143		ong	ong	144			
145				146			
147				148			

Revendications

1) Produits de formule (I)

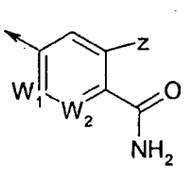


(I)

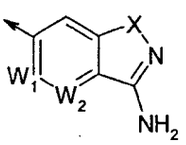
dans lesquels :

Het représente un hétérocycle aromatique ou partiellement insaturé – de type dihydro ou tétrahydro – mono ou bicyclique, de 5 à 11 chaînons, contenant de 1 à 4 hétéroatomes, choisis parmi N, O ou S, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R1 ou R'1 identiques ou différents tels que décrits ci-dessous,

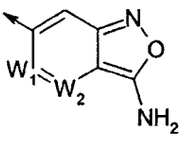
R est choisi dans le groupe constitué par



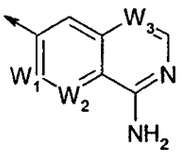
(A')



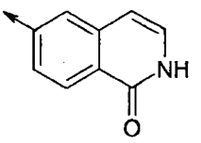
(B)



(C)



(D)



(E)

avec R1 et/ou R'1, identiques ou différents, sont dans le groupe constitué par H, halogène, CF3, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, phénylalcoxy, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl), CON(alkyl)2, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO2-alkyl, S(O)2-NHalkyl, S(O2)-N(alkyl)2, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi halogène, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino et dialkylamino ;

W1, W2, W3 représentent indépendemment CH ou N,

X représente l'atome d'oxygène ou de soufre, ou un radical NR2, C(O), S(O) ou S(O)2 ;

Z représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un radical -O-R2 ou un radical -NH-R2 dans lequel

R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C6, cycloalkyle en C3-C8 ou hétérocycloalkyle en C3-C10, mono ou bicyclique ; ces radicaux alkyle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi les radicaux

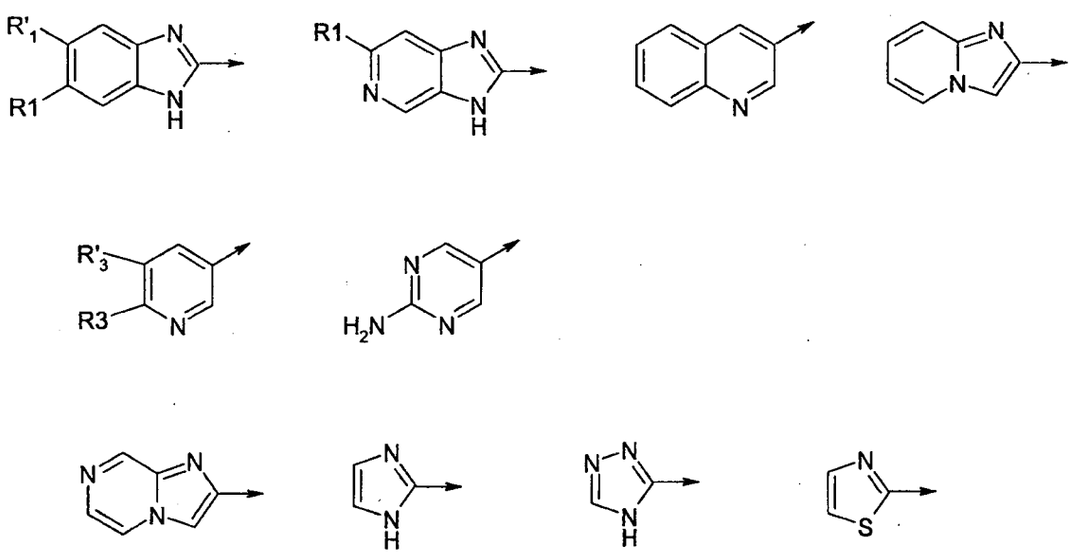
- -O-PO3H2, O-PO3Na2, -O-SO3H2, -O-SO3Na2, -O-CH2-PO3H2, -O-CH2-PO3Na2, O-CO-alanine, O-CO-sérine, O-CO-lysine, O-CO-arginine, O-CO-glycine-lysine, -O-CO-alanine-lysine,
- halogène, hydroxy ; mercapto ; amino; carboxamide (CONH2); carboxy;
- hétérocycloalkyle tel que aziridino ; azétidino ; oxétano ; tétrahydrofurano ; pipéridino ; tétrahydropyrano ; pipérazino ; alkylpipérazino ; pyrrolidino ; morpholino ; homopipéridino ; homopipérazino ; quinuclidino ; cycloalkyle, hétéroaryle ; carboxy estérifié par un radical alkyle ; CO-NH(alkyle) ; -O-CO-alkyle, -NH-CO-alkyle ; alkyle ; alkoxy ; hydroxyalcoxy; alkylthio ; alkylamino ; dialkylamino; dans tous ces radicaux, les radicaux alkyles, alkoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un radical hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, CO2alkyle, NHCO2alkyle; azétidino, oxétano, pyrrolidino, tétrahydrofurano, pipéridino, tétrahydropyrano, pipérazino, morpholino, homopipéridino, homopipérazino ou quinuclidino ; dans tous ces radicaux, tous les radicaux cycliques, cycloalkyle, hétérocycloalkyle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s)

parmi les radicaux hydroxy, alkyle, alcoxy, CH2OH; amino, alkylamino, dialkylamino, CO2alkyle ou NHCO2alkyle ;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule (I).

2) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans lesquels :

Het est choisi dans le groupe constitué par :



dans lesquels R'3 et R3 sont tels que l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre est choisi parmi les valeurs de R1 et R'1 ;

*

R1 et/ou R'1, identiques ou différents, sont dans le groupe constitué par H, halogène, CF3, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, phénylalcoxy, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl), CON(alkyl)2, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO2-alkyl, S(O)2-NHalkyl, S(O2)-N(alkyl)2, tous les

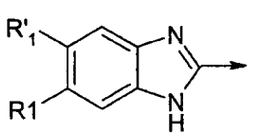
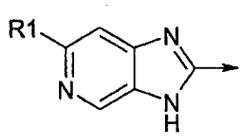
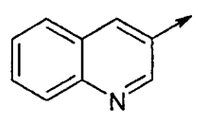
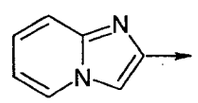
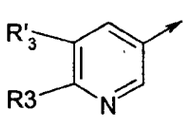
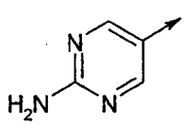
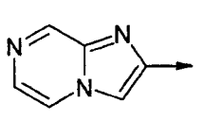
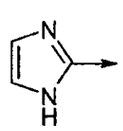
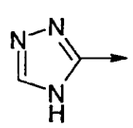
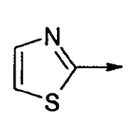
radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi halogène, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino et dialkylamino ;

le substituant R desdits produits de formule (I) étant choisi parmi les valeurs définies ci-dessus ou ci-après,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule (I).

3) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans lesquels :

Het est choisi dans le groupe constitué par :

dans lesquels R'3 et R3 sont tels que l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre est choisi parmi les radicaux -NH2 ; -CN, -CH2-OH, -CF3, -OH, -O-CH2-phényle, -O-CH3, -CO-NH2;

R1 et/ou R'1 est dans le groupe constitué par H, halogène, CF3, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio (méthylthio), carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle , carboxamide,

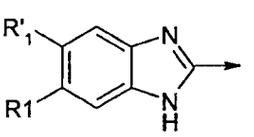
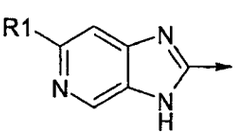
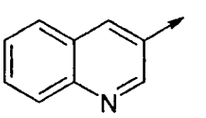
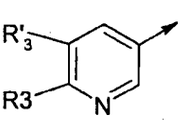
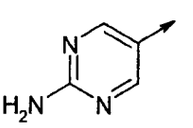
CO-NH(alkyl) et CON(alkyl)2, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO2-alkyl, S(O)2-NH(alkyl), S(O)2-N(alkyl)2, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi halogène, hydroxy, alkoxy , amino, alkylamino et dialkylamino ;

le substituant R desdits produits de formule (I) étant choisi parmi les valeurs définies ci-dessus ou ci-après,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule (I).

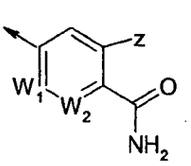
4) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications dans lesquels :

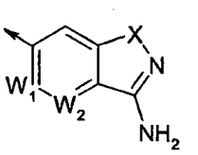
Het est choisi dans le groupe constitué par :

dans lesquels R'3 et R3 sont tels que l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre est choisi parmi les radicaux -NH2 ; -CN, -CH2-OH, -CF3, -OH, -O-CH2-phényle, -O-CH3, -CO-NH2;

R est choisi dans le groupe constitué par


(A')


(B)

avec R1 et/ou R'1, identiques ou différents, sont dans le groupe constitué par H, halogène, CF3, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy,-O-CH2-phényle, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl), CON(alkyl)2, NH-CO-alkyl, sulfonamide, NH-SO2-alkyl, S(O)2-NHalkyl, S(O2)-N(alkyl)2, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi halogène, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino et dialkylamino ;

W1, W2, W3 représentent indépendemment CH ou N,

X représente l'atome d'oxygène ou de soufre, ou un radical NR2, C(O), S(O) ou S(O)2 ;

Z représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un radical -O-R2 ou un radical -NH-R2 dans lequel

R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C6, cycloalkyle en C3-C8 ou hétérocycloalkyle en C3-C10, mono ou bicyclique ; ces radicaux alkyle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi les radicaux

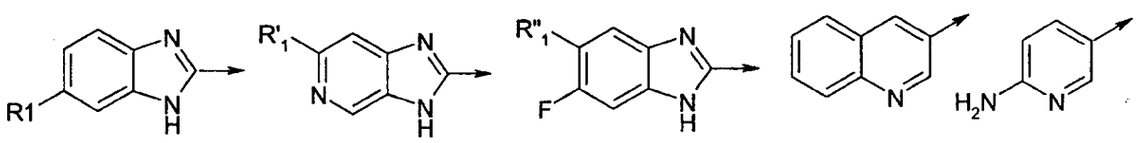
halogène, hydroxy ; mercapto ; amino; carboxamide (CONH2); carboxy; hétérocycloalkyle tel que pipéridinyle ou ; pyrrolidinyle; cycloalkyle; hétéroaryle tel que furannyle, pyridyle, pyrazolyle, oxazolyle ou imidazolyle; carboxy estérifié par un radical alkyle ; CO-NH(alkyle) ; -O-CO-alkyle, -NH-CO-alkyle ; alkyle ; alkoxy ; hydroxyalcoxy; alkylthio ; alkylamino ; dialkylamino; dans tous ces radicaux, les radicaux alkyles, alkoxy et alkylthio étant eux-mêmes éventuellement substitués par un radical hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, CO2alkyle, NHCO2alkyle; azétidino, oxétano, pyrrolidino, tétrahydrofurano, pipéridino, tétrahydropyrano, pipérazino, morpholino, homopipéridino, homopipérazino ou quinuclidino ; dans tous ces radicaux, tous les radicaux cycliques, cycloalkyle, hétérocycloalkyle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisi(s) parmi les

radicaux hydroxy, alkyle, alcoxy, CH2OH; amino, alkylamino, dialkylamino, CO2alkyle ou NHCO2alkyle ;

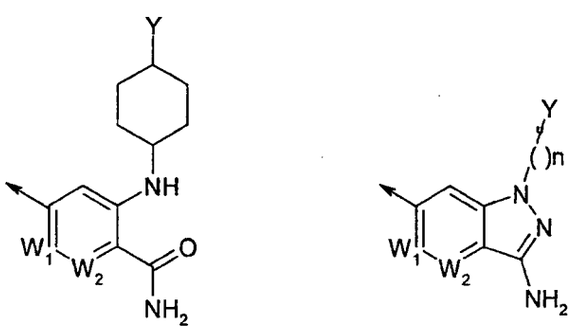
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que comme sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques des produits de formule (I), ainsi que les prodrogues des produits de formule (I).

5) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans lesquels :

Het est choisi dans le groupe constitué par :



R est choisi dans le groupe constitué par :



R1 est dans le groupe constitué par H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2,

R'1 est dans le groupe constitué par H, CONH2, CONHMe et OMe,

R"1 est dans le groupe constitué par F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe et O-(CH2)3-N(Me)2

W1 et W2 représentent CH ou bien l'un représente CH et l'autre N,

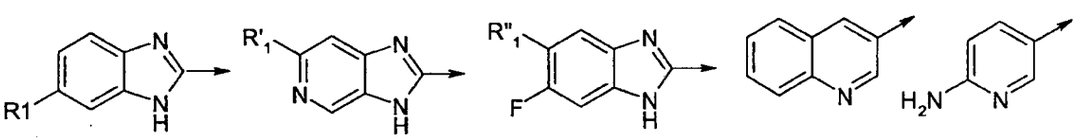
Y représente OH, O-PO3H2, O-PO3Na2, O-SO3H2, O-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NH2 ou O-CO-glycine, O-CO-CH2-N(Me)2, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-alanine, O-CO-sérine, O-CO-lysine, O-CO-arginine, O-CO-glycine-lysine, O-CO-alanine-lysine,

n représente 2 ou 3.

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques.

6) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans lesquels :

Het est choisi dans le groupe constitué par :



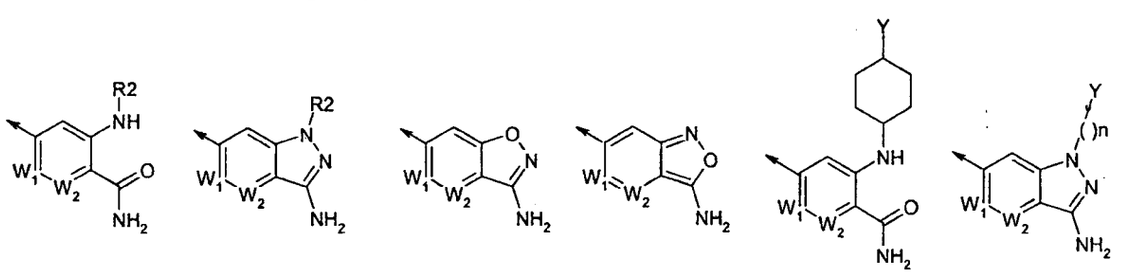
avec :

R1 représente H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2;

R'1 représente H, CONH2, CONHMe et Ome;

R"1 représente F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe et O-(CH2)3-N(Me)2 ;

et R est choisi dans le groupe constitué par :



avec :

W1 et W2 représentent CH ou bien l'un représente CH et l'autre N,

R2 représente hydrogène, éthyle substitué en 2, n-propyle substitué en 3, cyclohexyle trans substitué en 4 par OH, SH, NH2, OMe, NHMe, N(Me)2, N(Et)2, azétidino, oxétano, pyrrolidino, tétrahydrofurano, pipéridino, tétrahydropyrano, pipérazino, morpholino, homopipéridino, homopipérazino, quinuclidino, CONH2 ou COOH,

Y représente OH, O-PO3H2, O-PO3Na2, O-SO3H2, O-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NH2 ou O-CO-glycine, O-CO-CH2-N(Me)2, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-alanine, O-CO-sérine, O-CO-lysine, O-CO-arginine, O-CO-glycine-lysine, O-CO-alanine-lysine, avec n représente 2 ou 3;

ainsi que leurs prodrogues, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles tautomères, racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

7) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dont les noms suivent :

- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4- *trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-benzamide
- le 2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-4-[(4-quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide
- le 2-(2-diéthylamino-éthylamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide
- le 2-(4-*trans*-hydroxy-cyclohexylamino)-4-[4-(3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-carbazol-9-yl]-benzamide
- l'ester de 4-{2-carbamoyl-5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9yl]-phényl-amino}-cyclohexyle de l'acide acétique
- le 2-cyclohexylamino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide
- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylamino]-benzamide
- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(3-hydroxy-propylamino)-benzamide
- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(4-*cis*-hydroxy-cyclohexylamino)-benzamide

- le 2-amino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide

- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-benzamide

- le 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-1H-indazol-3-ylamine

- le 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-1,2-benzisoxazol-3-ylamine,

- le 3-(*trans*-4-hydroxy-cyclohexylamino)-5-[(4-quinolein-3-yl)-9H-carbazol-9-yl)-pyridine-2-carboxamide

- le 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-(tétrahydro-pyran-4-ylamino)-benzamide

- le 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridin-4-yl)amino]benzamide

- l'ester de 4-{[2-carbamoyl-5-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-3-ylamino}-cyclohexyle de l'acide aminoacétique

- le 4-[4-(6-cyanopyridin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-2-[(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amino]benzamide

- le 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-9H-carbazol-9-yl]-3-(tétrahydropyran-4-yl)-amino)-pyridin-2-carboxamide

- le 2-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-4-(tétrahydropyran-4-yl)-amino)-pyridin-5-carboxamide

- le 2-(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amino-4-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-benzamide

- le 3-[(2-hydroxy-2-méthyl-propylamino)-5-[4-(quinoléin-3-yl)-9H-carbazol-9-yl]-pyridin-2-carboxamide

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

8) Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis dans les revendications précédentes, caractérisé par le schéma (I) ci-après :

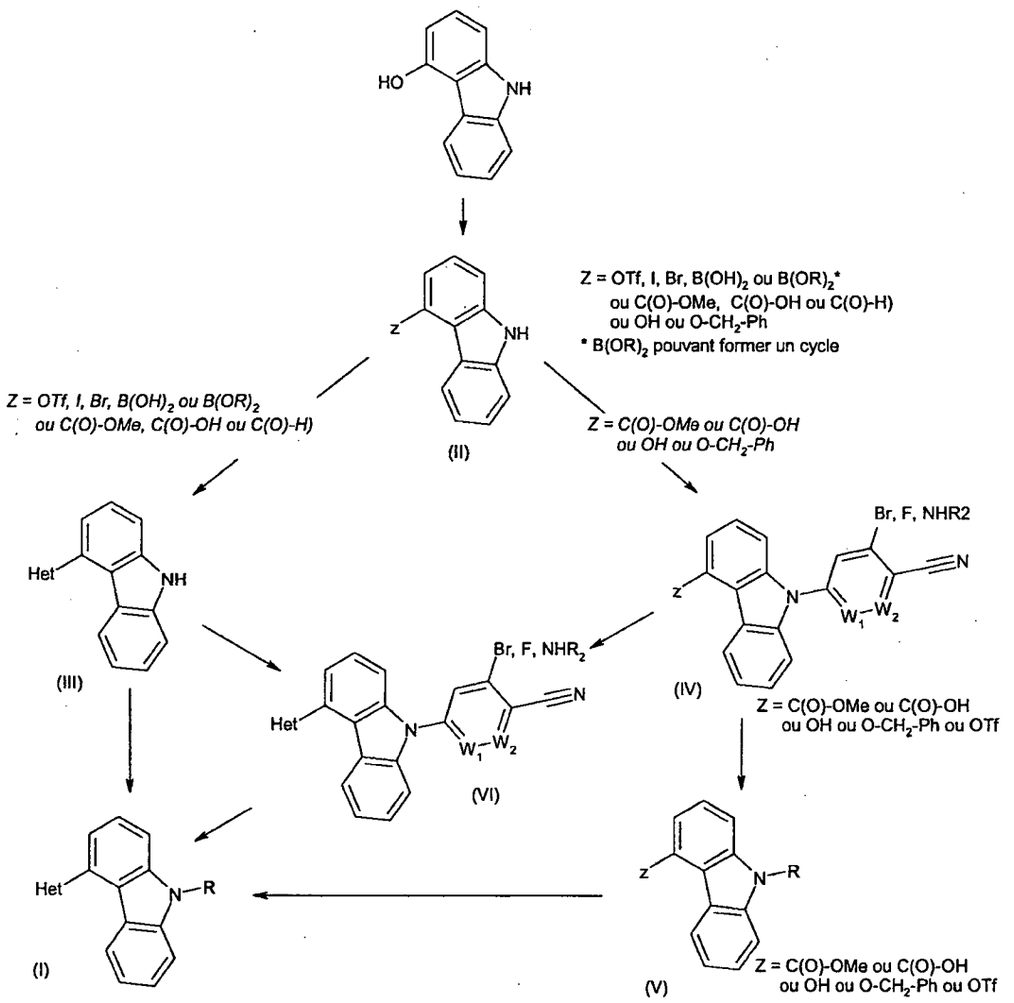


Schéma (1)

dans lequel les substituants Het, R, R2, W1 et W2 ont les significations indiquées pour les produits de formule (I) tels que définis dans les revendications précédentes et z a la signification indiquée ci-dessus dans le schéma (1),

9) Procédé de préparation des produits de formule (I), dans lesquels W1 représente N, W2 représente CH, et Het et R2 sont tels que définis dans les revendications précédentes, et et des composés de formule générale (VII) dans lesquels W1 représente N, W2 représente CH, Z représente un acide carboxylique ou un ester de méthyle ou d'éthyle, et R2 est tel que défini dans

les revendications précédentes, procédé caractérisé par les schémas (40) et (41) ci-après :

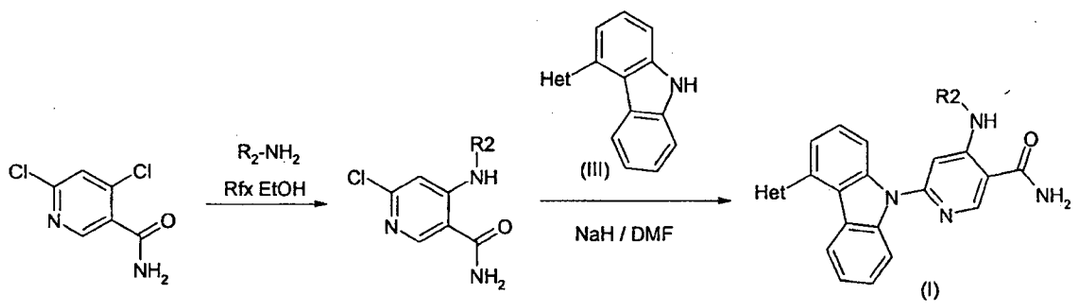


Schéma (40)

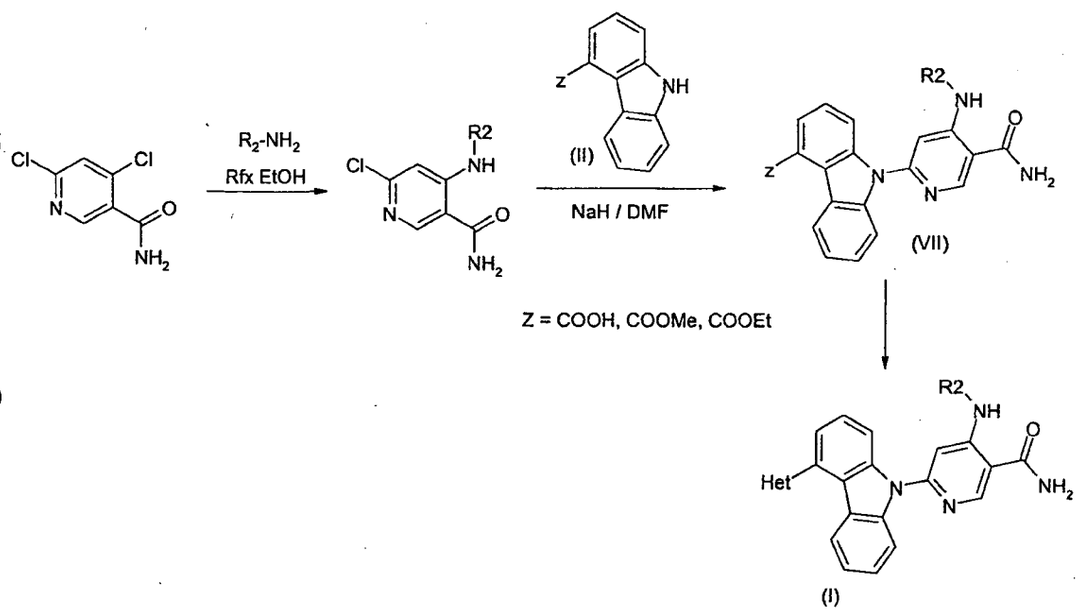


Schéma (41)

10) Procédé de préparation des produits de formule (I), dans lesquels Het représente un radical 2-cyano-pyridin-5-yle, W1 et W2 représentent CH et R2 est tel que défini dans les revendications précédentes, du composé (VIII-A) et des composés de formule générale (VIII-B) et (VIII-C) ci-dessous, dans lesquels Het représente un radical 2-cyano-pyridin-5-yle, W1 et W2

représentent CH et R2 est tel que défini dans les revendications précédentes, procédé de synthèse caractérisé par le schéma (42) :

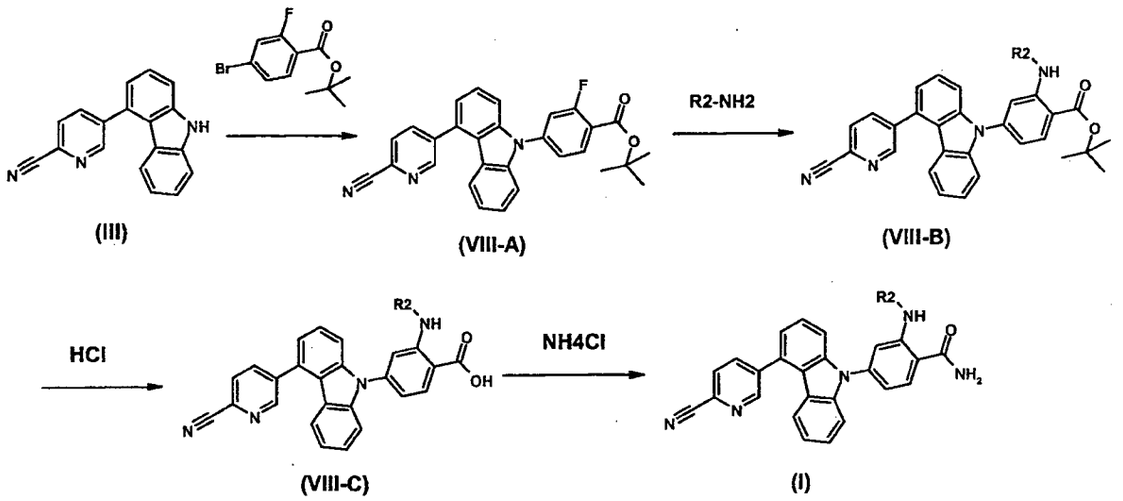
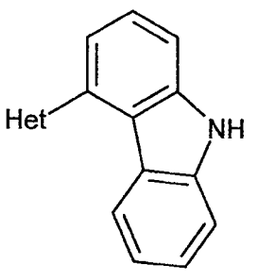
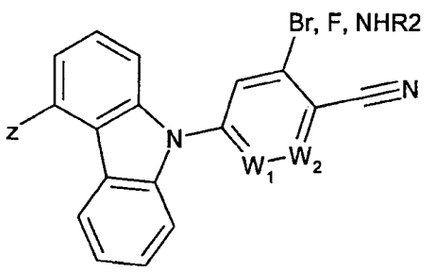


Schéma (42)

11) A titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de synthèse de formules (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII-A), (VIII-B) et (VIII-C) :

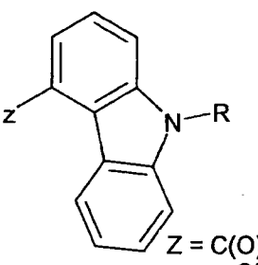


(III)



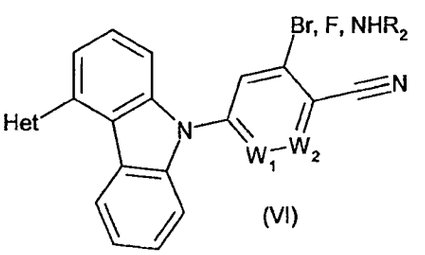
(IV)

Z = C(O)-OMe ou C(O)-OH
ou OH ou O-CH_2-Ph ou OTf

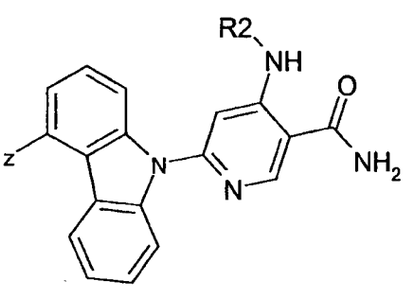


(V)

Z = C(O)-OMe ou C(O)-OH
ou OH ou O-CH_2-Ph ou OTf

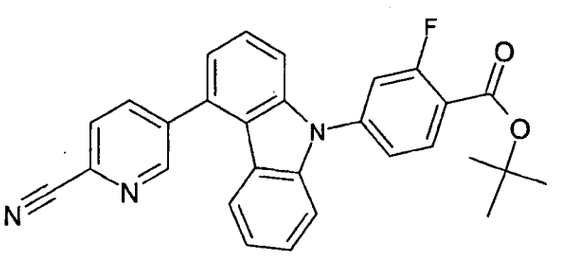


(VI)

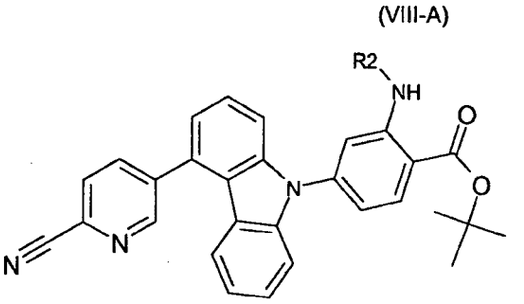


(VII)

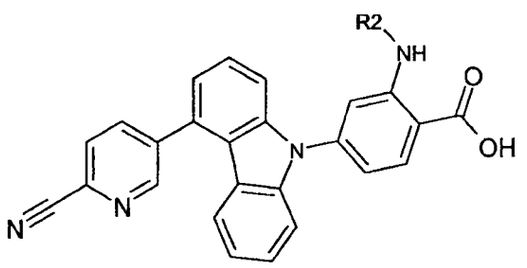
Z = C(O)-OH ou C(O)-OMe ou C(O)-OEt



(VIII-A)



(VIII-B)



(VIII-C)

produits de formules (III), (IV), (V),) (VI), (VII), (VIII-A), (VIII-B) et (VIII-C) dans lesquels les substituants Het, R, R2, W1 et W2 ont les significations indiquées pour les produits de formule (I) tels que définis dans les revendications précédentes et z a la signification indiquée ci-dessus dans le schéma (1) ou dans le schéma (42).

12) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 7) , ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

13) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 6), ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

14) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 7) , ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

15) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis aux revendications 10 à 12.

16) Compositions pharmaceutiques telles que définies aux revendications précédentes contenant en plus, des principes actifs d'autres médicaments de chimiothérapie contre le cancer.

17) Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments, en particulier pour la chimiothérapie de cancers.

18) Utilisation de produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à inhiber l'activité de protéines chaperones et notamment d'Hsp90.

19) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité d'une protéine chaperone de type Hsp90 .

20) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie appartenant au groupe suivant: les maladies neurodégénératives telles que la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson, l'ischémie cérébrale focale, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques et la sclérose latérale amyotrophique, la malaria, les filarioses de Brugia et de Bancroft, la toxoplasmose, les mycoses résistantes aux traitements, l'hépatite B, l'hépatite C, le virus de l'Herpes, la dengue (ou grippe tropicale), l'atrophie musculaire spinale et bulbaire, désordres de la prolifération de cellules mésangiales, thromboses, rétinopathies, psoriasis, dégénération musculaire, maladies en oncologie, cancers.

21) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers.

22) Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente dans laquelle la maladie à traiter est un cancer de tumeurs solides ou liquides.

23) Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente dans laquelle la maladie à traiter est un cancer résistant aux agents cytotoxiques.

24) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers parmi lesquels les cancers du poumon, du sein et de l'ovaire, les glioblastomes, les leucémies myéloïdes chroniques, les leucémies lymphoblastiques aigûes, les cancers de la prostate, du pancréas et du colon, les mélanomes métastatiques, les tumeurs de la thyroïde et les carcinomes rénaux..

25) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à la chimiothérapie de cancers.

26) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers utilisés seuls ou en association.

27) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à

être utilisés seuls ou en association avec chimiothérapie ou radiothérapie ou alternativement en association avec d'autres agents thérapeutiques.

28) Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente dans laquelle les agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux utilisés communément.

29) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes comme inhibiteurs de HSP90, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et/ou isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) ainsi que leurs prodrugs.

NUEVOS DERIVADOS DE CARBAZOL, INHIBIDORES DE HSP90, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y UTILIZACIÓN

La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos, derivados heterocíclicos de carbazol, composiciones que los contienen y su utilización como medicamentos.

Más en particular, la invención se refiere, según un primer aspecto, a nuevos derivados heterocíclicos de carbazol, que presentan una actividad anticancerosa y en particular una actividad inhibidora de la proteína chaperona Hsp90 y más en particular mediante la inhibición de la actividad catalítica de tipo ATPásica de la proteína chaperona Hsp90.

Proteínas Chaperonas :

Las chaperonas moleculares de la familia « Proteínas de Choque Térmico » (HSP, por sus siglas en inglés), clasificadas en función de su masa molecular (Hsp27, Hsp70, Hsp90...), son elementos fundamentales del equilibrio entre la síntesis y la degradación de las proteínas celulares, responsables del plegamiento correcto de las proteínas. Juegan un papel fundamental en la respuesta al estrés celular. Las HSP y, en particular Hsp90, también están implicadas en la regulación de diversas funciones celulares importantes, mediante su asociación con diversas proteínas del cliente implicadas en la proliferación celular o la muerte celular programada (Jolly C. y Morimoto R. I., J. N. Cancer Inst. 2.000), 92, 1.564-72; Smith D. F. et al., Pharmacological Rev. (1.998), 50, 493-513; . Smith D. F., Molecular Chaperones in the Cell, 165-178, Oxford University Press 2.001).

Chaperona Hsp90 e inhibidores de Hsp90 en el tratamiento de los tumores malignos :

Recientemente, se ha puesto de manifiesto que la chaperona Hsp90, que representa del 1 al 2% del contenido proteico de la célula, es una diana particularmente prometedora en la terapia anticancerosa (para una revisión véase : Moloney A. y Workman P., Expert Opin. Biol. Ther. (2.002), 2 (1), 3-24; Chiosis et al, Drug Discovery Today (2.004), 9, 881-888). Este interés se

centra, en particular, en las interacciones citoplasmáticas de Hsp90 con las principales proteínas del cliente de Hsp90, proteínas que están implicadas en los seis mecanismos de progresión de los tumores, tal como se define por Hanahan D. y Weinberg R. A. (Cell (2.002), 100, 57-70), a saber :

- capacidad de proliferar en ausencia de factores de crecimiento : EGFR-R/HER2, Src, Akt, Raf, MEK, Bcr-Abl, Flt-3 ...
- capacidad de evitar la muerte celular programada : forma mutada de p53, Akt, survivina ...
- insensibilidad frente a las señales de detención de la proliferación : Cdk4, Plk, Wee1 ...
- capacidad de activar la angiogénesis : VEGF-R, FAK, HIF-1, Akt ...
- capacidad de proliferar sin límite de replicación : hTert ...
- capacidad de invadir nuevos tejidos y de producir metástasis : c-Met

Entre las demás proteínas del cliente de Hsp90, los receptores de las hormonas esteroideas, tales como el receptor de estrógeno o el receptor de andrógeno, también presentan un interés importante en el ámbito de las terapias anticancerosas.

Recientemente, se ha mostrado que la forma alfa de Hsp90 también tiene una función extracelular a través de su interacción con la metaloproteasa MMP-2, que está implicada en la invasión tumoral (Eustace B. K. et al., Nature Cell Biology (2.004), 6, 507-514).

La Hsp90 está constituida por dos dominios N y C-terminales separados por una región fuertemente cargada. La interacción dinámica entre estos dos dominios, coordinada por la fijación de nucleótidos y co-chaperonas, determina la conformación de la chaperona y su estado de activación. La asociación de proteínas del cliente depende principalmente de la naturaleza de las co-chaperonas Hsp70/Hsp40, Hop60, etc... y de la naturaleza del nucleótido ADP o ATP unido al dominio N-terminal de la Hsp90. Así, la hidrólisis del ATP en ADP y el factor de intercambio ADP/ATP controlan el conjunto de la « maquinaria » chaperona y se ha mostrado que es suficiente impedir la hidrólisis del ATP en ADP – actividad ATPásica de Hsp90 – para liberar en el citoplasma las proteínas del cliente que se degradarán entonces

en el proteasoma (Neckers L y Neckers K, Expert Opin. Emerging Drugs (2.002), 7, 277-288; Neckers L, Current Medicinal Chemistry, (2.003), 10, 733-739; Piper P. W., Current Opin. Invest. New Drugs (2.001), 2, 1.606-1.610).

Papel de la Hsp90 y de sus inhibidores en otras patologías distintas del cáncer :

Diversas patologías humanas son la consecuencia de un plegamiento incorrecto de proteínas importantes, lo que conduce principalmente a enfermedades neurodegenerativas, como consecuencia de la agregación de determinadas proteínas como en las enfermedades de Alzheimer y de Huntington o las enfermedades asociadas a priones

(Tytell M. y Hooper P. L., Emerging Ther. Targets (2.001), 5, 267- 287). En estas patologías, los métodos que se dirigen a inhibir la Hsp90 con el fin de activar las vías de estrés (Hsp70 por ejemplo) podrían ser beneficiosos (Nature Reviews Neuroscience 6 : 11, 2.005). A continuación se citan algunos ejemplos :

i) Enfermedad de Huntington : Esta enfermedad neurodegenerativa es debida a una extensión de tripletes CAG en el exón 1 del gen que codifica la proteína huntingtina. Se ha mostrado que la geldanamicina inhibe la agregación de esta proteína debido a la sobreexpresión de las chaperonas Hsp70 y Hsp40 (Human Molecular Genetics 10: 1.307, 2.001).

ii) Enfermedad de Parkinson : Esta enfermedad es debida a la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas y se caracteriza por la agregación de la proteína alfa-sinucleina. Se ha mostrado que la geldanamicina es capaz de proteger a la drosófila contra la toxicidad de la alfa-sinucleina sobre las neuronas dopaminérgicas.

iii) Isquemia cerebral focal : Se ha mostrado en un modelo animal de rata que la geldanamicina protege al cerebro frente a la isquemia cerebral y esto es debido al efecto de la estimulación de la

transcripción de los genes que codifican las « proteínas de choque térmico » por un inhibidor de Hsp90.

iv) Enfermedades de Alzheimer y esclerosis en placas : Estas enfermedades son debidas en parte a la expresión de citocinas pro-inflamatorias y de la forma inducible de NOS (Óxido nítrico-sintasa) en el cerebro y esta expresión deletérea es suprimida por la respuesta al estrés. En particular, los inhibidores de Hsp90 son capaces de acumular esta respuesta al estrés y se ha mostrado in vitro que la geldanamicina y el 17-AAG presentan una actividad anti-inflamatoria en las células gliales del cerebro (J. Neuroscience Res. 67: 461, 2.002).

v) Esclerosis lateral amiotrófica : Esta enfermedad neurodegenerativa es debida a la pérdida progresiva de neuronas motoras. Se ha mostrado que el arimoclomol, un inductor de las « proteínas de choque térmico », retarda la evolución de la enfermedad en un modelo animal (Nature Medicine 10: 402, 2.004). Dado que un inhibidor de Hsp90 es también un inductor de las proteínas de choque térmico (Mol. Cell Biol. 19: 8.033, 1.999; Mol. Cell Biol. 18: 4.949, 1.998), es probable que se pueda obtener también un efecto beneficioso en esta patología para este tipo de inhibidores.

Por otra parte, un inhibidor de la proteína Hsp90 podría ser potencialmente útil en diversas enfermedades, distintas del cáncer citado anteriormente, tales como infecciones parasitarias, víricas, fúngicas o enfermedades neurodegenerativas y ésto por una acción directa sobre Hsp90 y proteínas del cliente particulares. Se presentan algunos ejemplos a continuación :

vi) malaria : la proteína Hsp90 de Plasmodio falciparum presenta 59% de identidad y 69% de similitud con la proteína Hsp90 humana y se ha mostrado que la geldanamicina inhibe el crecimiento del parásito in vitro (Malaria Journal 2: 30, 2.003 ; J. Biol. Chem. 278 : 18.336, 2.003 ; J. Biol. Chem. 279: 46.692, 2.004).

vii) Las filariosis de Brugia y de Bancroft : estos parásitos filarias linfáticos poseen una proteína Hsp90 que potencialmente puede ser inhibida por los inhibidores de la proteína humana. En efecto, se ha mostrado para otro parásito próximo, Brugia pahangi, que este último es sensible a la inhibición por la geldanamicina. Las secuencias de B. pahangi y humanas son idénticas en un 80% y similares en un 87%. (Int. J. for Parasitology 35: 627, 2.005)

viii) Toxoplasmosis : Toxoplasma gondii, parásito responsable de la toxoplasmosis, posee una proteína chaperona Hsp90, para la que se ha mostrado la inducción durante la conversión taquizoíto-bradizoíto, que corresponde al paso de la infección crónica hacia la toxoplasmosis activa. Además, la geldanamicina bloquea in vitro esta conversión taquizoíto-bradizoíto (J. Mol. Biol. 350: 723, 2.005)

ix) Micosis resistentes a los tratamientos : Es posible que la proteína Hsp90 potencie la evolución de la resistencia a los fármacos, permitiendo que se desarrollen nuevas mutaciones. Por consiguiente, un inhibidor de Hsp90, solo o en asociación con otro tratamiento antifúngico, podría revelarse como útil en el tratamiento de ciertas cepas resistentes (Science 309: 2.185, 2.005). Además, el anticuerpo anti-Hsp90 desarrollado por Neu Tec Pharma demuestra una actividad contra C. albicans, sensible y resistente a fluconazol, C. krusei, C. tropicalis, C. glabrata, C. lusitaniae y C. parapsilosis in vivo (Current Molecular Medicine 5: 403, 2.005).

x) Hepatitis B : La Hsp90 es una de las proteínas del anfitrión que interactúa con la transcriptasa inversa del virus de la hepatitis B durante el ciclo de replicación del virus. Se ha mostrado que la geldanamicina inhibe la replicación del ADN viral y la encapsulación del ARN viral (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 1.060, 1.996)

xi) Hepatitis C : La proteína Hsp90 humana participa en la etapa de escisión entre las proteínas NS2 y NS3 por la proteasa viral. La

geldanamicina y el radicicol son capaces de inhibir esta escisión NS2/3 in vitro (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 13.931, 2.001)

xii) Virus del Herpes : La geldanamicina ha demostrado actividades de inhibición de la replicación del virus HSV-1 in vitro y lo hace con un buen índice terapéutico (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 48: 867, 2.004). Los autores han encontrado también una actividad de la geldanamicina sobre los otros virus HSV-2, VSV, Cox B3, HIV-1 y el coronavirus SARS (no se muestran datos).

xiii) El dengue (o gripe tropical) : Se ha mostrado que la proteína humana Hsp90 participa en la etapa de entrada del virus, formando un complejo que contiene también Hsp70 que sirve de receptor del virus ; Un anticuerpo anti-Hsp90 disminuye el poder infeccioso del virus in vitro (J. of Virology 79: 4.557, 2.005)

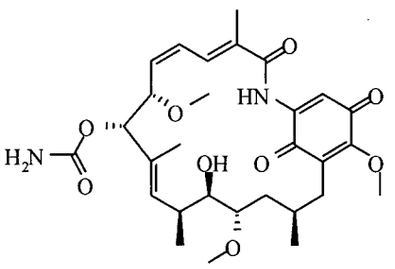
xiv) Atrofia muscular espinal y bulbar : (SBMA : Atrofia muscular espinal y bulbar), una enfermedad neurodegenerativa hereditaria caracterizada por una extensión de tripletes CAG en el gen del receptor de los andrógenos. Se ha mostrado que el 17 -AAG, un derivado de la Geldanamicina, presenta una actividad in vivo sobre los animales transgénicos que sirven de modelos experimentales de esta enfermedad (Nature Medicine 11: 1.088, 2.005).

Inhibidores de Hsp90 :

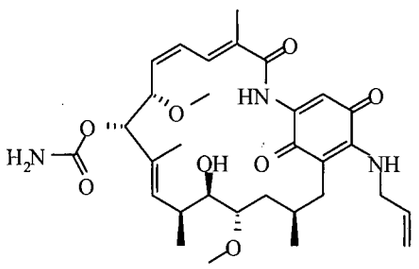
Los primeros inhibidores conocidos de Hsp90 son los compuestos de la familia de las amsamicinas, en particular, Geldanamicina (1) y Herbimicina A. Estudios de rayos X han mostrado que la Geldanamicina se une al sitio ATP del dominio N-terminal de la Hsp90 donde inhibe la actividad ATPásica de la chaperona (Prodromou C. et al, Cell (1.997), 90, 65-75).

Actualmente, el NIH y Kosan BioSciences aseguran el desarrollo clínico de 17-AAG (2), que es un inhibidor de la Hsp90 derivado de la geldanamicina (1), que bloquea la actividad ATPásica de la Hsp90, al unirse al sitio de reconocimiento N-terminal del ATP. Los resultados de los ensayos clínicos de fase I de 17-AAG (1) llevan a iniciar actualmente ensayos de fase

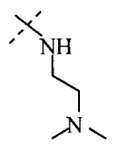
II, aunque orientan también las investigaciones hacia derivados más solubles tales como el análogo 3 (17-DMAG de Kosan BioSciences), portador de una cadena dimetilaminada en lugar del resto metoxi y hacia formulaciones optimizadas de 17AAG (CNF1010 de Conforma Therapeutics) :



Geldanamicina (1)



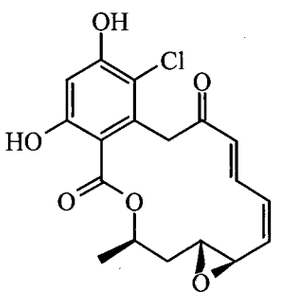
17- AAG (2)



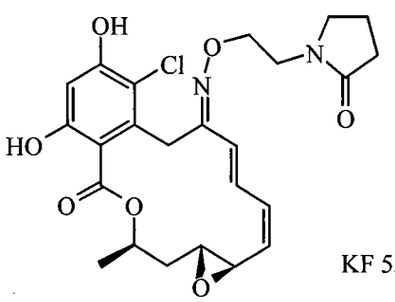
17-DMAG (3)

El análogo reducido de 17-AAG (WO 2005063714 / EEUU 2006019941) también está en estudios clínicos de fase I desde hace poco por la empresa Infinity Pharmaceuticals. Se han descrito recientemente nuevos derivados de geldanamicina o de ansamicinas (patente internacional WO 2006016773 / patente de EEUU. 6855705 / patente de EEUU. 2005026894/ patente internacional WO 2006050477 / patente de EEUU. 2006205705 / patente internacional WO 2007001049 / patente internacional WO 2007064926 / patente internacional WO 2007074347 / patente internacional WO 2007098229 / patente internacional WO 2007128827 / patente internacional WO 2007128829).

El Radicicol (4) también es un inhibidor de Hsp90 de origen natural (Roe S. M. et al, J. Med Chem. (1.999), 42, 260-66). Sin embargo, aunque éste es con mucha diferencia el mejor inhibidor in vitro de Hsp90, su inestabilidad metabólica frente a los nucleófilos azufrados lo hace difícilmente utilizable in vivo. Los derivados oxima mucho más estables tales como KF 55823 (5) o KF 25706, han sido desarrollados por la compañía Kyowa Hakko Kogyo (Soga et al, Cancer Research (1.999), 59, 2.931-2.938)

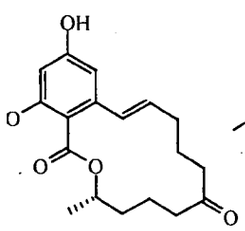


Radicicol (**4**)

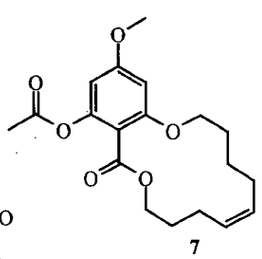


KF 55823 (**5**)

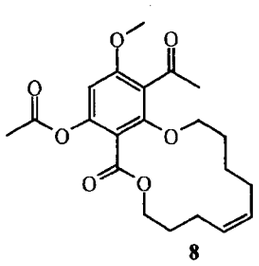
Se han descrito también recientemente estructuras de origen natural relacionadas con el radicicol, como la zearalenona (6) por la compañía Conforma Therapeutics (patente internacional WO 2003041643) o los compuestos (7-9).



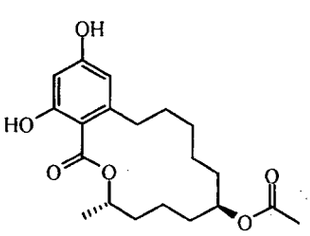
Zearalenona (6)



7



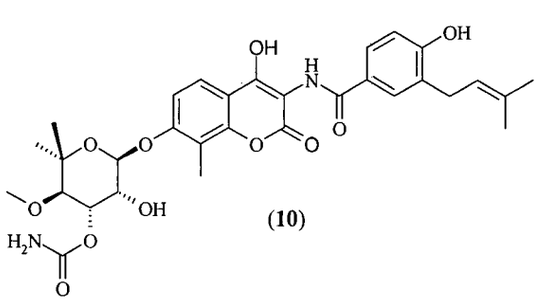
8



Zearalenolactato (9)

La solicitud de patente de EE.UU. 2006089495 describe compuestos mixtos que comprenden un núcleo quinona, como los derivados de amsamicina y un núcleo resorcinol como los análogos de radicicol, como inhibidores de Hsp90.

Un inhibidor de Hsp90 de origen natural, la novobiocina (10) se une a un sitio ATP diferente situado en el dominio C-terminal de la proteína (Itoh H. et al., Biochem J. (1.999), 343, 697-703. Recientemente, se han identificado análogos simplificados de la Novobiocina como inhibidores más potentes de Hsp90 que la Novobiocina misma (J. Amer. Chem. Soc. (2.005), 127 (37),



(**10**)

12.778-12.779).

Las solicitudes de patente internacional WO 2006050501 y patente de EE.UU. 2007270452 reivindican análogos de Novobiocina como inhibidores de Hsp90.

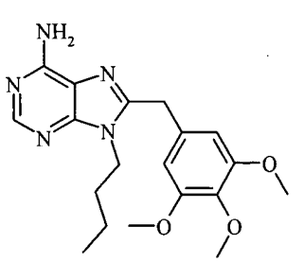
La solicitud de patente internacional WO 2007117466 reivindica derivados de Celastrol y de Gedunina como inhibidores de Hsp90.

Un depsipéptido, denominado Pipalamicina o ICI101 también se ha descrito como inhibidor no competitivo del sitio ATP de Hsp90 (J. Pharmacol. Exp. Ther. (2.004), 310, 1.288-1.295).

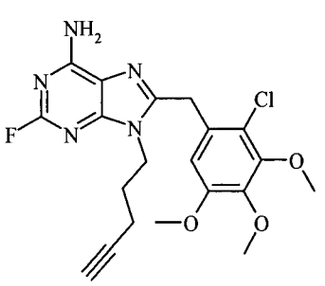
La Sherperdina, nonapéptido KHSSGCAFL, imita una parte de la secuencia K79-K90 (KHSSGCAFLSVK) de la Survivina y bloquea la interacción de las proteínas de la familia IAP con Hsp90 in vitro (patente internacional WO 2006014744).

Recientemente, se han descrito pequeños péptidos que comprenden una secuencia de tipo Otoferlina (YSLPGYMVKKLLGA), como inhibidores de Hsp90 (patente internacional WO 2005072766).

Se han descrito también purinas, como los compuestos PU3 (11) (Chiosis et al, Chem. Biol. (2.001), 8, 289-299) y PU24FCl (12) (Chiosis et al,



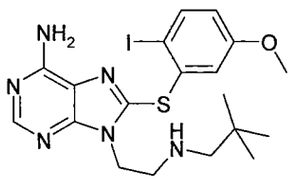
(11)



(12)

Curr. Canc. Drug Targets (2.003), 3, 371-376; patente internacional WO 2002036075), como inhibidores de Hsp90 :

Se ha introducido recientemente en medicina un derivado de purina CNF2024 (13), por la compañía Conforma therapeutics, en colaboración con el Instituto Memorial Sloan Kettering para Investigación sobre el Cáncer (patente internacional WO 2006084030).



(13)

La solicitud de patente francesa FR2880540 (Aventis) reivindica otra familia de purinas inhibidoras de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2004072080 (Cellular Genomics) reivindica una familia de 8-heteroaril-6-fenil-imidazo[1.2-a]pirazinas como moduladores de la actividad de hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2004028434 (Conforma Therapeutics) reivindica aminopurinas, aminopirrolopirimidinas, aminopirazolopirimidinas y aminotriazolopirimidinas como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2004050087 (Ribotarget/Vernalis) reivindica una familia de pirazoles útiles para tratar patologías asociadas a la inhibición de las « Proteínas de Choque Térmico » tales como la chaperona Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2004056782 (Vernalis) reivindica una nueva familia de pirazoles útiles para tratar patologías asociadas a la inhibición de las « Proteínas de Choque Térmico » tales como la chaperona Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 200407051 (Vernalis) reivindica derivados de arilisoxazoles útiles para tratar patologías asociadas a la inhibición de las « Proteínas de Choque Térmico » tales como la chaperona Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2004096212 (Vernalis) reivindica una tercera familia de pirazoles útiles para tratar patologías asociadas a la inhibición de las « Proteínas de Choque Térmico » tales como la chaperona Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 200500300 (Vernalis) reivindica de manera más general heterociclos de 5 eslabones, sustituidos

por radicales arilo, útiles para tratar patologías asociadas a la inhibición de las « Proteínas de Choque Térmico » tales como la chaperona Hsp90.

La solicitud de patente japonesa JP2005225787 (Nippon Kayaku) reivindica otra familia de pirazoles como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 200500778 (Kyowa Hakko Kogyo) reivindica una familia de derivados de benzofenona como inhibidores de Hsp90, útiles para el tratamiento de tumores.

La solicitud de patente internacional WO200506322 (Kyowa Hakko Kogyo) reivindica una familia de derivados de resorcinol como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2005051808 (Kyowa Hakko Kogyo) reivindica una familia de derivados de ácidos resorcinil-benzoicos como inhibidores de Hsp90.

Las solicitudes de patente internacional WO 2005021552, WO 20050034950, WO 200608503, WO 2006079789 y WO 2006090094 (Vernalis), reivindican familias de pirimidotiofenos o de piridotiofenos, útiles para tratar patologías asociadas a la inhibición de las « Proteínas de Choque Térmico » tales como la chaperona Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2006018082 (Merck) reivindica otra familia de pirazoles como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2006010595 (Novartis) reivindica una familia de indazoles como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2006010594 (Novartis) reivindica una familia de dihidrobencimidazolonas como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2006055760 (Synta Pharma) reivindica una familia de diaril-triazoles como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente WO2006087077 (Merck) reivindica una familia de (s-triazol-3-il)fenoles como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente francesa FR2882361 (Aventis) reivindica una familia de 3-aril-1,2-bencisoxazoles como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2006091963 (Serenex) reivindica familias de tetrahidroindolonas y de tetrahidroindazolona como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente alemana DE 10200509440 (Merck) reivindica una familia de tienopiridinas como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2006095783 (Nippon Kayaku) reivindica una familia de triazoles como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2006101052 (Nippon Kayaku) reivindica una familia de derivados acetilénicos como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2006105372 (Conforma Therapeutics) reivindica una familia de alquinilpirrolo[2.3-d]pirimidinas como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente francesa FR2884252 (Aventis) reivindica una familia de isoindoles como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 20061009075 (Astex Therapeutics) reivindica una familia de benzamidas como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2006109085 (Astex Therapeutics) reivindica una familia de hidroxibenzamidas como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2006113498 (Chiron) reivindica una familia de 2-aminoquinazolin-5-onas como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente japonesa JP200606755 (Nippon Kayaku) reivindica una familia de pirazoles como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2006117669 (Pfizer) reivindica una familia de hidroxiarilcarboxamidas como inhibidores de Hsp90.

Las solicitudes de patente internacional WO 2006122631 y de patente alemana DE 102006008890 (Merck GmbH) reivindican una familia de amino-2-fenil-4-quinazolinas como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2006123061 (Aventis) reivindica una familia de derivados de azabencimidazolil- o de bencimidazolil-fluorenos como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2006123065 (Astex Therapeutics) reivindica una familia de azinaminas (amino-2-pirimidinas o triazinas) como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2006125531 (Merck GmbH) reivindica una familia de tieno[2.3b]piridinas como inhibidores de Hsp90.

Las solicitudes de patente internacional WO2006125813 y WO-2006125815 (Altana Pharma) reivindican una familia de tetrahidropiridotiofenos como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2007017069 (Merck GmbH) reivindica una familia de derivados de adenina como inhibidores de Hsp90.

Las solicitudes de patente internacional WO 2007021877 y WO 200701966 (Synta Pharma) reivindican respectivamente familias de arilpirazoles y de arilimidazoles como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2007022042 (Novartis) reivindica una familia de pirimidilaminobenzamidas como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2007034185 (Vernalis) reivindica una familia de heteroarilpurinas como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2007041362 (Novartis) reivindica una familia de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4.3-d]pirimidin-5-onas como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2007104944 (Vernalis) reivindica una familia de pirrolo[2.3-b]piridinas como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente de EE.UU. 2007105862 reivindica una familia de derivados de azol como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2007129062 (Astex Therapeutics) reivindica una familia de diazoles (arilpirazoles) como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente de EE.UU. 2007129334 (Conforma Therapeutics) reivindica una familia de ariltio-purinas como inhibidores de Hsp90, activos por vía oral.

La solicitud de patente internacional WO 2007155809 (Synta Pharma) reivindica familias de feniltriazoles como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2007092496 (Conforma Therapeutics) reivindica una familia de 7,9-dihidropurin-8-onas como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2007207984 (Serenex) reivindica una familia de derivados de ciclohexilaminobenceno como inhibidores de Hsp90.

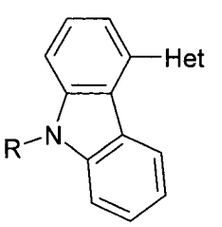
Las solicitudes de patente alemana DE 10206023336 y DE 10206023337 (Merck GmbH) reivindican respectivamente familias de 1,5-difenilpirazoles y 1,5-difeniltriazoles como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2007134298 (Myriad Genetics) reivindica una familia de purinaminas como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente internacional WO 2007138994 (Chugai) reivindica familias de 2-aminopirimidinas o de 2-aminotriazinas como inhibidores de Hsp90.

Las solicitudes de patente internacional WO 2007139951, WO 2007139952, WO 2007139960, WO 2007139967, WO 2007139968, WO 2007139955 y WO 20071400002 (Synta Pharma) reivindican familias de triazoles como inhibidores de Hsp90 y agentes para el tratamiento de linfomas no Hodgkin.

La presente invención se refiere a derivados de carbazol productos de fórmula (I) :

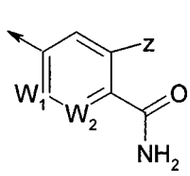


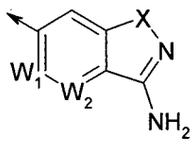
(I)

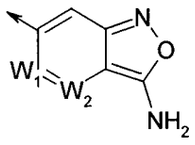
en los que :

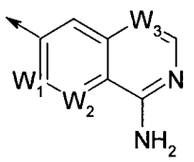
Het representa un heterociclo aromático o parcialmente insaturado – de tipo dihidro o tetrahidro – mono o bicíclico, de 5 a 11 eslabones, que contiene de 1 a 4 heteroátomos, elegidos entre N, O o S, sustituido opcionalmente con uno o varios radicales R1 o R'1 idénticos o diferentes, tal como se describen a continuación,

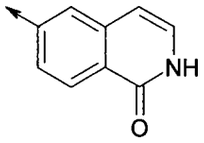
R se elige del grupo constituido por


(A')


(B)


(C)


(D)


(E)

R1 y/o R'1 son del grupo constituido por H, halógeno, CF3, nitro, ciano, alquilo, hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, alquiltio, carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquilo), CON(alquilo)2, NH-CO-alquilo, sulfonamida, NH-SO2-alquilo, S(O)2-NHalquilo, S(O2)-N(alquilo)2, estando todos los radicales alquilo, alcoxi y alquiltio opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales iguales o diferentes, elegido(s) entre: halógeno, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino ;

W1, W2, W3 representan independientemente CH o N,

X representa el átomo de oxígeno o de azufre o un radical NR2, C(O), S(O) o S(O)2 ;

Z representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un radical -O-R2 o un radical -NH-R2 en el que

R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C8 o heterocicloalquilo C3-C10, mono o bicíclico ; estando estos radicales alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegido(s) entre los radicales

- -O-PO3H2, O-PO3Na2, -O-SO3H2, -O-SO3Na2, -O-CH2-PO3H2, -O-CH2-PO3Na2, O-CO-alanina, O-CO-serina, O-

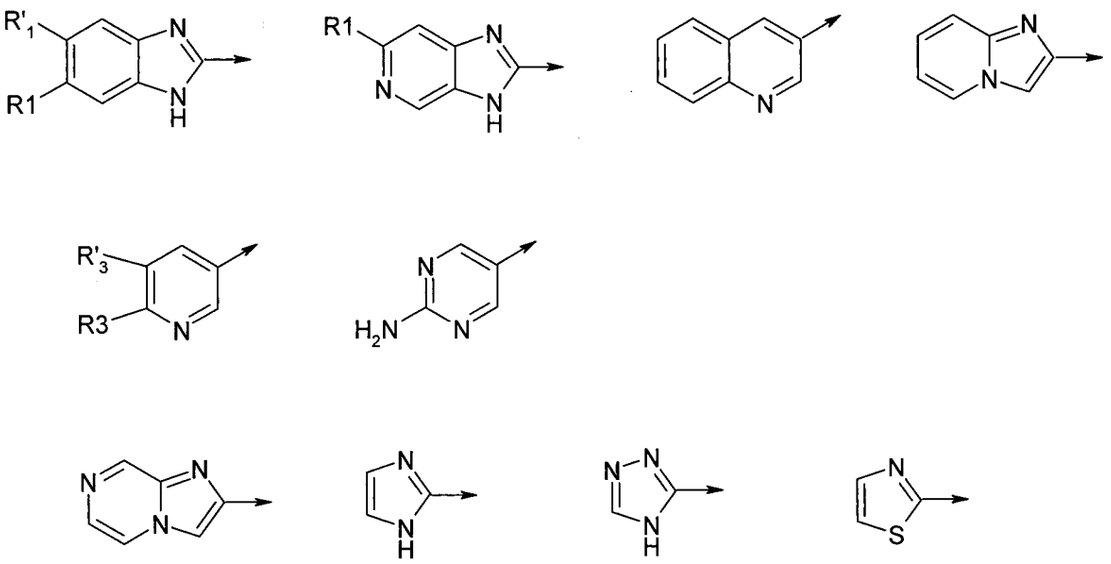
CO-lisina, O-CO-arginina, O-CO-glicina-lisina, -O-CO-alanina-lisina

- halógeno, hidroxi ; mercapto ; amino ; carboxamida (CONH2) ; carboxi;
- heterocicloalquilo tal como: aziridino ; azetidino ; oxetano ; tetrahidrofurano ; piperidino ; tetrahidropirano ; piperazino ; alquilpiperazino ; pirrolidino ; morfolino ; homopiperidino ; homopiperazino ; quinuclidino ; cicloalquilo, heteroarilo ; carboxi esterificado por un radical alquilo ; CO-NH(alquilo) ; -O-CO-alquilo, -NH-CO-alquilo ; alquilo; alcoxi ; hidroxialcoxi; alquiltio; alquilamino ; dialquilamino; estando en todos estos radicales, los radicales alquilos, alcoxi y alquiltio opcionalmente sustituidos por un radical: hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, CO2alquilo, NHCO2alquilo; azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino, tetrahidropirano, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino o quinuclidino ; estando en todos estos radicales, todos los radicales cíclicos, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales, iguales o diferentes, elegido(s) entre los radicales hidroxi, alquilo, alcoxi, CH2OH; amino, alquilamino, dialquilamino, CO2alquilo o NHCO2alquilo ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de los productos de fórmula (I), así como los profármacos de los productos de fórmula (I).

La presente invención se refiere así principalmente a productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o se definen a continuación en los que

Het se elige del grupo constituido por :



en los que R'3 y R3 son tal que uno representa un átomo de hidrógeno y el otro se elige entre les valores de R1 y R'1 ;

*

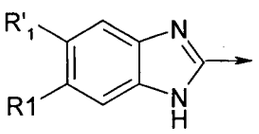
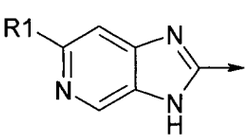
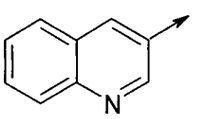
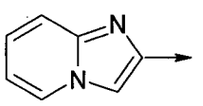
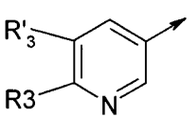
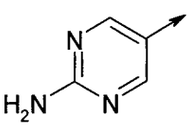
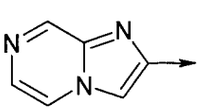
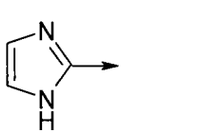
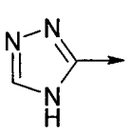
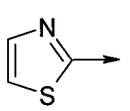
R1 y/o R'1, iguales o diferentes, son del grupo constituido por: H, halógeno, CF3, nitro, ciano, alquilo, hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, fenilalcoxi, alquiltio, carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquil), CON(alquil)2, NH-CO-alquilo, sulfonamida, NH-SO2-alquilo, S(O)2-NHalquilo, S(O2)-N(alquil)2, estando todos los radicales alquilo, alcoxi y alquiltio opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales iguales o diferentes elegido(s) entre halógeno, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino ;

eligiéndose el sustituyente R de dichos productos de fórmula (I) entre los valores definidos anteriormente o a continuación,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de los productos de fórmula (I), así como los profármacos de los productos de fórmula (I).

La presente invención se refiere así principalmente a productos de fórmula (I) tal como se definió anteriormente o se define más adelante, en los que:

Het se elige del grupo constituido por :

en los que R'3 y R3 son tal que uno representa un átomo de hidrógeno y el otro se elige entre los radicales -NH2 ; -CN, -CH2-OH, -CF3, -OH, -O-CH2-fenilo, -O-CH3, -CO-NH2;

R1 y/o R'1 son del grupo constituido por: H, halógeno, CF3, nitro, ciano, alquilo, hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, alquiltio, carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquilo) y CON(alquilo)2, NH-CO-alquilo, sulfonamida, NH-SO2-alquilo, S(O)2-NH(alquilo), S(O)2-N(alquilo)2, estando todos los radicales alquilo, alcoxi y alquiltio opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales, iguales o diferentes, elegido(s) entre: halógeno, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino;

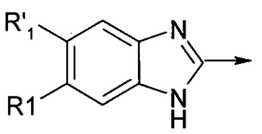
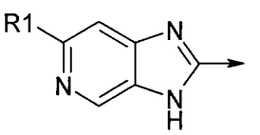
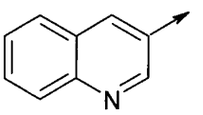
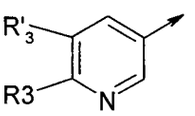
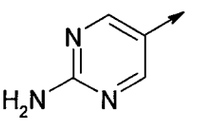
eligiéndose el sustituyente R de dichos productos de fórmula (I) entre los valores definidos anteriormente o a continuación,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y

orgánicas de los productos de fórmula (I), así como los profármacos de los productos de fórmula (I).

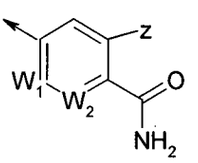
La presente invención se refiere así principalmente a productos de fórmula (I) tal como se definió anteriormente o se define más adelante, en los que:

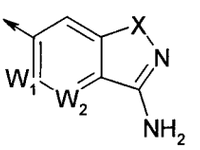
Het se elige del grupo constituido por :

en los que R'3 y R3 son tal que uno representa un átomo de hidrógeno y el otro se elige entre los radicales -NH2 ; -CN, -CH2-OH, -CF3, -OH, -O-CH2-fenilo, -O-CH3, -CO-NH2;

R se elige del grupo constituido por


(A')


(B)

con R1 y/o R'1, iguales o diferentes, son del grupo constituido por: H, halógeno, CF3, nitro, ciano, alquilo, hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi,-O-CH2-fenilo, alquiltio, carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquil), CON(alquil)2, NH-CO-alquilo, sulfonamida, NH-SO2-alquilo, S(O)2-NHalquilo, S(O2)-N(alquil)2, estando todos los radicales alquilo, alcoxi y alquiltio opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales iguales o diferentes elegido(s) entre halógeno, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino ;

W1, W2, W3 representan independientemente CH o N,

X representa el átomo de oxígeno o de azufre o un radical NR2, C(O), S(O) o S(O)2 ;

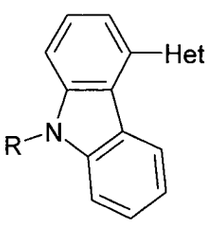
Z representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un radical -O-R2 o un radical -NH-R2 en el que

R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C8 o heterocicloalquilo C3-C10, mono o bicíclico ; estando estos radicales alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegido(s) entre los radicales

- halógeno, hidroxi ; mercapto ; amino ; carboxamida (CONH2) ; carboxi;
- heterocicloalquilo tal como piperidinilo o pirrolidinilo; cicloalquilo; heteroarilo tal como: furanilo, piridilo, pirazolilo, oxazolilo o imidazolilo; carboxi esterificado por un radical alquilo ; CO-NH(alquilo) ; -O-CO-alquilo, -NH-CO-alquilo ; alquilo; alcoxi ; hidroxialcoxi; alquiltio; alquilamino ; dialquilamino; estando en todos estos radicales, los radicales alquilos, alcoxi y alquiltio opcionalmente sustituidos por un radical: hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, CO2alquilo, NHCO2alquilo; azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino, tetrahidropirano, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino o quinuclidino ; estando en todos estos radicales, todos los radicales cíclicos, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales, iguales o diferentes, elegido(s) entre los radicales hidroxi, alquilo, alcoxi, CH2OH; amino, alquilamino, dialquilamino, CO2alquilo o NHCO2alquilo ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de los productos de fórmula (I), así como los profármacos de los productos de fórmula (I).

La presente invención se refiere a derivados de carbazol tal como se definió anteriormente o se define a continuación o más adelante, productos de fórmula (I):

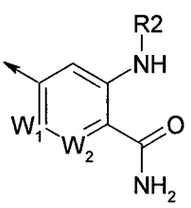


(I)

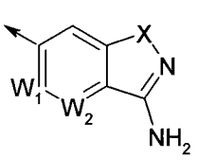
en los que :

Het representa un heterociclo aromático o parcialmente insaturado – de tipo dihidro o tetrahidro – mono o bicíclico, de 5 a 11 eslabones, que contiene de 1 a 4 heteroátomos, elegidos entre N, O o S, sustituido opcionalmente con uno o varios radicales R1 o R'1 idénticos o diferentes, tal como se describen a continuación,

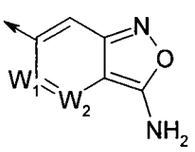
R se elige del grupo constituido por



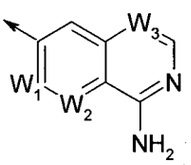
(A)



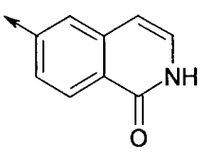
(B)



(C)



(D)



(E)

R1 y/o R'1 son del grupo constituido por: H, halógeno, CF3, nitro, ciano, alquilo, hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, alquiltio, carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquilo), CON(alquilo)2, NH-CO-alquilo, sulfonamida, NH-SO2-alquilo, S(O)2-NHalquilo, S(O2)-N(alquilo)2, estando todos los radicales alquilo, alcoxi y alquiltio opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales iguales o diferentes, elegido(s) entre: halógeno, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino ;

W1, W2, W3 representan independientemente CH o N,

X representa el átomo de oxígeno o de azufre o un radical NR2, C(O), S(O) o S(O)2,

R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C8 o heterocicloalquilo C3-C10, mono o bicíclico, estando estos radicales alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales iguales o diferentes, elegido(s) entre los radicales:

- hidroxi; mercapto ; amino ; aziridino ; azetidino ; oxetano ; tetrahidrofurano ; piperidino ; tetrahidropirano ; piperazino ; alquilpiperazino ; pirrolidino ; morfolino ; homopiperidino ; homopiperazino ; quinuclidino ; carboxamida (CONH2) ; carboxi;
- carboxi esterificado por un radical alquilo ; CO-NH(alquilo) ; -O-CO-alquilo; NH-CO-alquilo ; alcoxi ; hidroxialcoxi; alquiltio; alquilamino ; dialquilamino ; estando todos estos últimos radicales alquilo, alcoxi y alquiltio opcionalmente sustituidos por un radical: hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino, tetrahidropirano, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino o quinuclidino ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de los productos de fórmula (I), así como los profármacos de los productos de fórmula general (I).

En los productos de fórmula (I) y en la parte del texto que sigue, los términos indicados tienen los significados siguientes:

- el término halógeno designa los átomos de flúor, cloro, bromo o yodo y preferentemente flúor, cloro o bromo.

- el término radical alquilo designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono, elegido entre los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, terc-pentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo,

terc-hexilo y también heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados. Se citan más particularmente los radicales alquilo que tienen como máximo 6 átomos de carbono y especialmente los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo lineal o ramificado, hexilo lineales o ramificados.

- el término radical alcoxi designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono y preferentemente 6 átomos de carbono, elegido por ejemplo entre los radicales metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi, hexoxi y heptoxi, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados,

- El término alquiltio o alquil-S- designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono y representa especialmente los radicales metiltio, etiltio, isopropiltio y heptiltio. En los radicales que comprenden un átomo de azufre, el átomo de azufre puede ser oxidado en radical SO o S(O)2,

- el término carboxamida representa CONH2 .

- el término sulfonamida representa SO2NH2 .

- el término radical acilo o r-CO- designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono, en el que el radical r representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o arilo, teniendo estos radicales los valores indicados anteriormente y estando sustituidos opcionalmente como se indica: se citan, por ejemplo, los radicales: formilo, acetilo, propionilo, butirilo o benzoílo o además valerilo, hexanoílo, acriloílo, crotonoílo o carbamoílo

- el término radical cicloalquilo designa un radical carbocíclico monocíclico o bicíclico, que comprende de 3 a 10 eslabones y designa especialmente los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo,

- el término radical cicloalquilalquilo designa un radical en el que el cicloalquilo y el alquilo se eligen entre los valores indicados anteriormente: por lo tanto, este radical representa, por ejemplo, los radicales: ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo.

- por radical aciloxi, se entiende los radicales acil-O- en los que acilo tiene el significado indicado anteriormente: se citan, por ejemplo, los radicales acetoxi o propioniloxi.

- por radical acilamino, se entiende los radicales acil-N- en los que acilo tiene el significado indicado anteriormente.

- la terminología radical arilo representa los radicales insaturados, monocíclicos o constituidos por ciclos condensados, carbocíclicos. Como ejemplos de dicho radical arilo, se pueden citar los radicales fenilo o naftilo.

- Por arilalquilo se entienden los radicales que resultan de la combinación de los radicales alquilo citados anteriormente, opcionalmente sustituidos y los radicales arilo también citados anteriormente, opcionalmente sustituidos: se citan, por ejemplo, los radicales bencilo, feniletilo, 2-fenetilo, trifenilmetilo o naftalenmetilo.

- el término radical heterocíclico designa un radical carbocíclico saturado (heterocicloalquilo) o parcialmente o totalmente insaturado (heteroarilo) constituido por 4 a 10 eslabones interrumpidos por uno o varios heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

Como radicales heterocicloalquilo, se pueden citar especialmente los radicales: dioxolano, dioxano, ditiolano, tiooxolano, tiooxano, oxiranilo, oxolanilo, dioxolanilo, piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolidin-2,4-diona, pirazolidinilo, morfolinilo o incluso tetrahidrofurilo, hexahidropirano, tetrahidrotienilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, perhidropiranilo, pirindolinilo, tetrahidroquinoleinilo, tetrahidroisoquinoleinilo o tioazolidinilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos.

Entre los radicales heterocicloalquilo, se pueden citar especialmente los radicales: piperazinilo opcionalmente sustituido, N-metilpiperazinilo, piperidilo, opcionalmente sustituidos, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, imidazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, hexahidropirano o tiazolidinilo.

Por radical heterocicloalquilalquilo, se entiende los radicales en los que los restos heterocicloalquilo y alquilo tienen los significados precedentes

entre los radicales heteroarilo de 5 eslabones se pueden citar los radicales furilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, triazolilo,

Entre los radicales heteroarilo de 6 eslabones, se pueden citar especialmente los radicales piridilo tal como 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo.

Como radicales heteroarilo condensados que contienen al menos un heteroátomo elegido entre azufre, nitrógeno y oxígeno, se pueden citar, por ejemplo, benzotienilo, benzofurilo, benzopirrolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridilo, purinilo, pirrolopirimidinilo, pirolopiridinilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, tionaftilo, cromenilo, indolizinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo y naftiridinilo.

Por radical alquilamino, se entiende los radicales en los que el radical alquilo se elige entre los radicales alquilo citados anteriormente. Se prefieren los radicales alquilo que tienen como máximo 4 átomos de carbono y se pueden citar, por ejemplo, los radicales metilamino, etilamino, propilamino o butilamino, lineal o ramificado.

Por radical dialquilamino, se entiende los radicales en los que los radicales alquilo idénticos o diferentes, se eligen entre los radicales alquilo citados anteriormente. Como anteriormente, se prefieren los radicales alquilo que tienen como máximo 4 átomos de carbono y se pueden citar, por ejemplo, los radicales dimetilamino, dietilamino, metiletilamino lineal o ramificado.

El término paciente designa a los seres humanos y también a los demás mamíferos.

El término "Profármaco" designa un producto que puede transformarse in vivo por mecanismos metabólicos (tal como la hidrólisis) en un producto de fórmula (I). Por ejemplo, un éster de un producto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede convertirse por hidrólisis in vivo en su molécula precursora. O también, un éster de un producto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi puede convertirse por hidrólisis in vivo en su molécula precursora.

Se pueden citar como ejemplos ésteres de los productos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo, tales como acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, canforsulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos.

Los ésteres de los productos de fórmula (I) particularmente útiles que contienen un grupo hidroxilo pueden prepararse a partir de restos ácidos, tales como los descritos por Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1.989, 32, páginas 2.503-2.507: estos ésteres incluyen principalmente los (aminometil)-benzoatos sustituidos, dialquilamino-metilbenzoatos en los que los dos grupos alquilo pueden estar unidos juntos o pueden estar interrumpidos por un átomo de oxígeno o por un átomo de nitrógeno sustituido opcionalmente es decir un átomo de nitrógeno alquilado o también los (morfolino-metil)benzoatos, por ejemplo 3- ó 4-(morfolinometil)-benzoatos y (4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos, por ejemplo 3- ó 4-(4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos.

El o los radicales carboxi de los productos de fórmula (I) pueden estar salificados o esterificados por distintos grupos conocidos por el experto en la materia, entre los que se pueden citar, como ejemplos no limitativos, los compuestos siguientes.

- entre los compuestos de salificación, las bases minerales tales como, por ejemplo, un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio o las bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, etanolamina, piridina, picolina, diciclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaina, lisina, arginina, histidina, N-metilglucamina,

- entre los compuestos de esterificación, los radicales alquilo para formar grupos alcoxicarbonilo tales como, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxi-carbonilo o benciloxicarbonilo, pudiendo estar estos radicales alquilo sustituidos por radicales elegidos, por ejemplo, entre: átomos de halógeno, radicales hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo, como por ejemplo, en los grupos clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo, metiltiometilo, dimetil-aminoetilo, bencilo o fenetilo.

Por carboxi esterificado se entiende, por ejemplo, los radicales tales como los radicales alquiloxicarbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butilo o terc-butiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo o ciclohexiloxicarbonilo.

También se pueden citar los radicales formados con los restos éster fácilmente escindibles, tales como los radicales metoximetilo, etoximetilo ; los radicales aciloxialquilo, tales como pivaloiloximetilo, pivaloiloxietilo, acetoximetilo o acetoxietilo; los radicales alquiloxicarboniloxialquilo, tales como los radicales metoxicarboniloximetilo o etilo, los radicales isopropiloxicarboniloximetilo o etilo.

Una lista de dichos radicales éster se puede encontrar, por ejemplo, en la patente europea EP 0 034 536.

Por carboxi amidificado, se entiende los radicales del tipo –CONH2, en los que los átomos de hidrógeno están sustituidos opcionalmente con uno o dos radicales alquilo para formar los radicales alquilamino o dialquilamino estando ellos mismos sustituidos opcionalmente como se ha indicado

anteriormente o como se indica a continuación, pudiendo formar también estos radicales, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una amina cíclica tal como se ha definido anteriormente.

Por carboxi salificado se entiende las sales formadas, por ejemplo, con un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio. También se pueden citar las sales formadas con las bases orgánicas, tales como metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina. Se prefiere la sal de sodio.

Cuando los productos de fórmula (I) comprenden un radical amino salificable con un ácido, se entiende que estas sales de ácido también forman parte de la invención. Se pueden citar, por ejemplo, las sales obtenidas con ácido clorhídrico o ácido metanosulfónico.

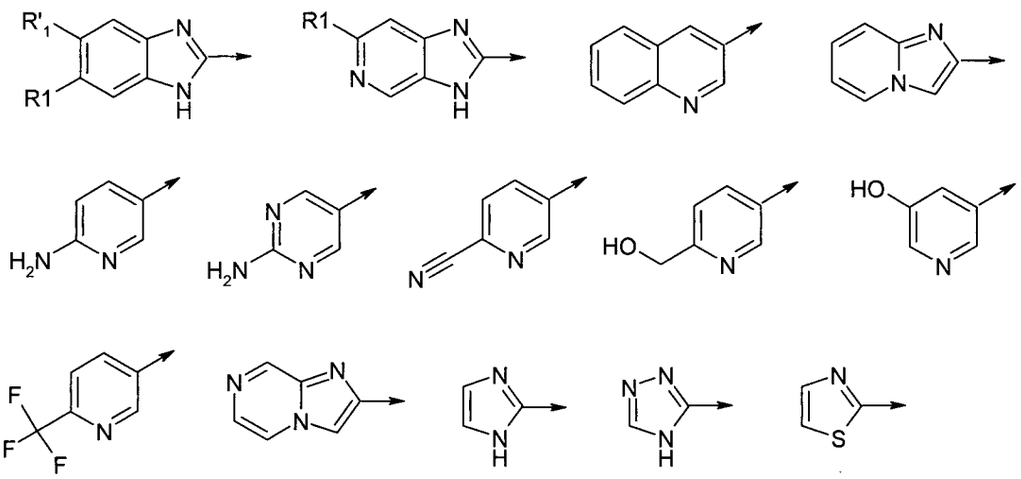
Las sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos de los productos de fórmula (I) pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tártrico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcoilmonosulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, los ácidos alcoildisulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido metanodisulfónico, ácido alfa, beta-etanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos tales como el ácido bencenosulfónico y los ácidos arildisulfónicos.

Se puede recordar que la estereoisomería puede definirse en su sentido amplio como la isomería de los compuestos que tienen las mismas fórmulas desarrolladas, pero en las que los diferentes grupos ocupan diferentes posiciones en el espacio, tal como ocurre principalmente en los ciclohexanos monosustituidos, en los que el sustituyente puede estar en posición axial o ecuatorial y las diferentes conformaciones rotacionales posibles de los derivados del etano. Sin embargo, existe otro tipo de estereoisomería, debido a las diferentes disposiciones espaciales de los sustituyentes fijos, bien sobre los dobles enlaces, o bien sobre ciclos, que suele denominarse isomería geométrica o isomería cis-trans. La terminología estereoisómero se utiliza en

la presente solicitud en su sentido más amplio y se refiere, por lo tanto, al conjunto de compuestos indicados anteriormente.

La presente invención se refiere así principalmente a los productos de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, en los que:

Het se elige del grupo constituido por :



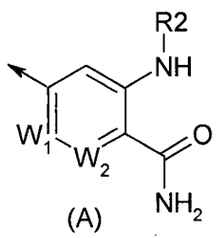
R1 y/o R'1 es del grupo constituido por: H, halógeno, CF3, nitro, ciano, alquilo, hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, alquiltio (metiltio), carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquilo) y CON(alquilo)2, NH-CO-alquilo, sulfonamida, NH-SO2-alquilo, S(O)2-NH(alquilo), S(O)2-N(alquilo)2, estando todos los radicales alquilo, alcoxi y alquiltio opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales iguales o diferentes, elegido(s) entre: halógeno, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino;

eligiéndose el sustituyente R de dichos productos de fórmula (I) entre los valores definidos anteriormente o a continuación,

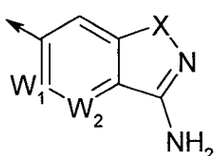
estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de los productos de fórmula (I), así como los profármacos de los productos de fórmula general (I).

La presente invención se refiere así principalmente a los productos de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, en los que:

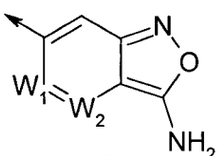
R se elige del grupo constituido por :



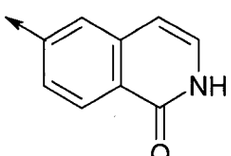
(A)



(B)



(C)



(E)

W1 y W2 representan CH o bien uno representa CH y el otro N,

X representa el átomo de oxígeno o un radical NR2,

R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C8 o heterocicloalquilo C4-C8, estando estos radicales alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales iguales o diferentes, elegido(s) entre los radicales:

- hidroxi; mercapto ; amino ; azetidino ; oxetano ; tetrahidrofurano ; piperidino ; tetrahidropirano ; piperazino ; alquilpiperazino ; pirrolidino ; morfolino ; homopiperidino ; homopiperazino ; quinuclidino ; carboxamida ; carboxi;
- carboxi esterificado por un radical alquilo ; CO-NH(alquilo) ; -O-CO-alquilo; NH-CO-alquilo ; alcoxi ; hidroxialcoxi; metiltio) ; alquilamino ; dialquilamino ; estando todos estos últimos radicales alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos por un radical: hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino, tetrahidropirano, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino o quinuclidino;

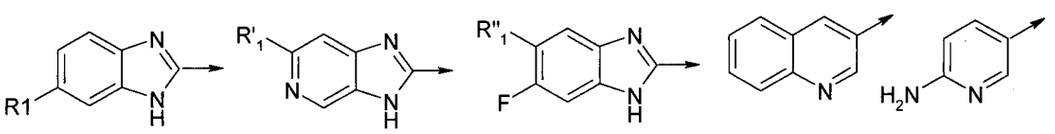
eligiéndose el sustituyente Het de dichos productos de fórmula (I) entre los valores definidos anteriormente o más adelante,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases

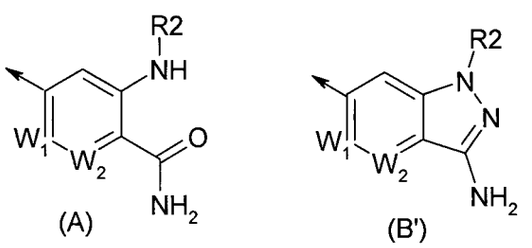
minerales y orgánicas de los productos de fórmula (I), así como los profármacos de los productos de fórmula general (I).

La presente invención se refiere así especialmente a los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o a continuación, en los que:

Het se elige del grupo constituido por :



R se elige del grupo constituido por :



R1 es del grupo constituido por: H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2 ;

R'1 es del grupo constituido por: H, CONH2, CONHMe y OMe ;

R"1 es del grupo constituido por: F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe y O-(CH2)3-N(Me)2 ;

W1 y W2 representan CH o bien uno representa CH y el otro N ;

R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C8 o heterocicloalquilo C4-C8, estando todos estos radicales alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales, iguales o diferentes, elegido(s) entre los radicales:

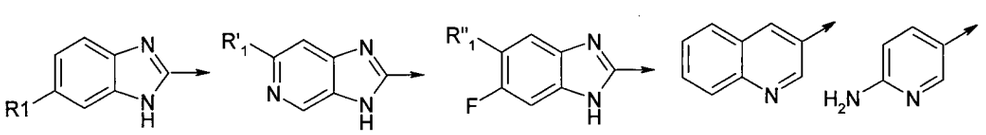
- hidroxi; mercapto ; amino ; azetidino ; oxetano ; tetrahidrofurano ; piperidino ; tetrahidropirano ; piperazino ; alquilpiperazino ; pirrolidino ; morfolino ; homopiperidino ; homopiperazino ; quinuclidino ; carboxamida ; carboxi;

- - carboxi esterificado por un radical: alquilo, CO-NH(alquilo) , -O-CO-alquilo, NH-CO-alquilo, alcoxi, hidroxialcoxi, metiltio, alquilamino, dialquilamino, estando todos estos últimos radicales alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos por un radical: hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino, tetrahidropirano, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino o quinuclidino;

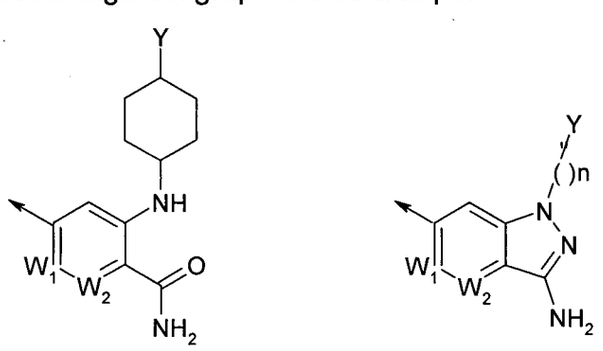
estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de los productos de fórmula (I), así como los profármacos de los productos de fórmula general (I).

La presente invención se refiere así especialmente a los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o a continuación, en los que:

Het se elige del grupo constituido por :



R se elige del grupo constituido por :



R1 es del grupo constituido por: H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2,

R'1 es del grupo constituido por: H, CONH2, CONHMe y OMe,

R"1 es del grupo constituido por: F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe y O-(CH2)3-N(Me)2

W1 y W2 representan CH o bien uno representa CH y el otro N,

Y representa OH, O-PO3H2, O-PO3Na2, O-SO3H2, O-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NH2 u O-CO-glicina, O-CO-CH2-N(Me)2, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-alanina, O-CO-serina, O-CO-lisina, O-CO-arginina, O-CO-glicina-lisina, O-CO-alanina-lisina,

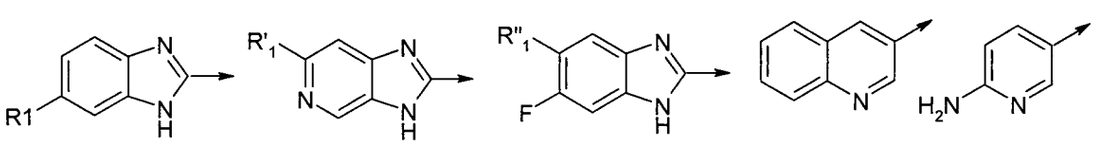
n representa 2 ó 3,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas.

En los radicales -O-CO-glicina, -O-CO-CH2-N(Me)2, -O-CO-CH2-NHMe, -O-CO-alanina, -O-CO-serina, -O-CO-lisina, -O-CO-arginina, -O-CO-glicina-lisina y -O-CO-alanina-lisina tales como se han definido anteriormente o a continuación, los términos glicina, -alanina, -serina, -lisina y –arginina representan los restos de aminoácidos tales como se conocen y se describen en los manuales clásicos de los expertos en la técnica.

La invención tiene particularmente por objeto los productos de fórmula (I), tal como se definió anteriormente, en los que :

Het se elige del grupo constituido por :



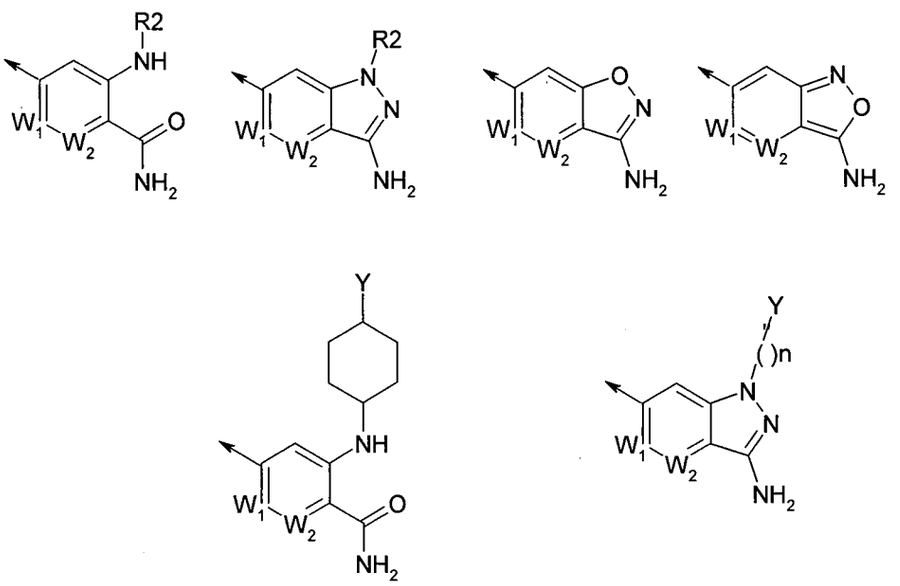
donde :

R1 representa: H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2;

R'1 representa: H, CONH2, CONHMe y OMe;

R"1 representa: F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe y O-$(CH_2)_3$-$N(Me)_2$;

y R se elige del grupo constituido por :



donde :

W1 y W2 representan CH o bien uno representa CH y el otro N,

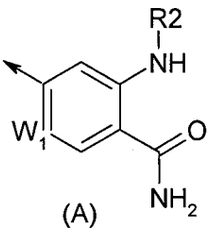
R2 representa: hidrógeno, etilo sustituido en 2, n-propilo sustituido en 3, ciclohexilo trans sustituido en 4 por: OH, SH, NH2, OMe, NHMe, N(Me)2, N(Et)2, azetidino, oxetano, prolino, tetrahidrofurano, piperidino, tetrahidropirano, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino, quinuclidino, CONH2 o COOH

Y representa: OH, O-PO3H2, O-PO3Na2, O-SO3H2, O-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NH2 u O-CO-glicina, O-CO-CH2-N(Me)2, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-alanina, O-CO-serina, O-CO-lisina, O-CO-arginina, O-CO-glicina-lisina, O-CO-alanina-lisina, representando n 2 ó 3;

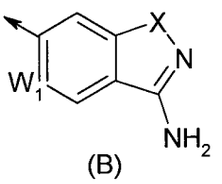
así como sus profármacos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, tautómeras, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene particularmente por objeto los productos de fórmula (I), tal como se definió anteriormente, en los que :

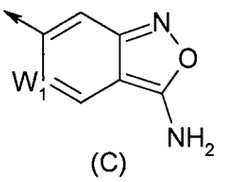
R se elige del grupo constituido por :



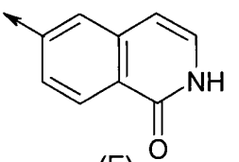
(A)



(B)



(C)



(E)

W1 representa CH o N,

X representa el átomo de oxígeno o un radical NR2,

R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C8 o heterocicloalquilo C4-C8, estando estos radicales alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales iguales o diferentes, elegido(s) entre los radicales:

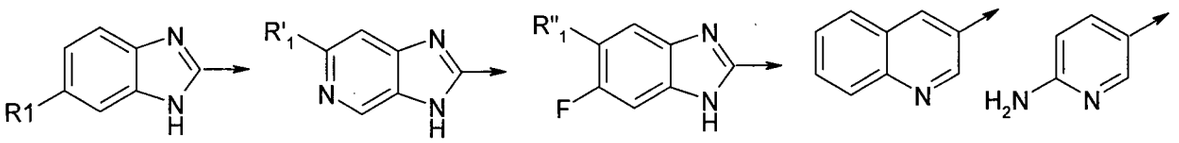
- hidroxi; mercapto ; amino ; azetidino ; oxetano ; tetrahidrofurano ; piperidino ; tetrahidropirano ; piperazino ; alquilpiperazino ; pirrolidino ; morfolino ; homopiperidino ; homopiperazino ; quinuclidino ; carboxamida ; carboxi;
- carboxi esterificado por un radical alquilo ; CO-NH(alquilo) ; -O-CO-alquilo; NH-CO-alquilo ; alcoxi ; hidroxialcoxi; metiltio ; alquilamino ; dialquilamino ; estando todos estos últimos radicales alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos por un radical: hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino, tetrahidropirano, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino o quinuclidino;

eligiéndose el sustituyente Het de dichos productos de fórmula (I) entre los valores definidos anteriormente o más adelante,

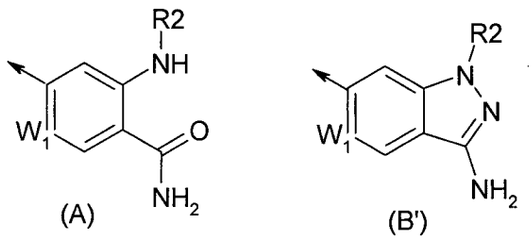
estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de los productos de fórmula (I), así como los profármacos de los productos de fórmula (I).

La invención tiene particularmente por objeto los productos de fórmula (I), tal como se definió anteriormente, en los que :

Het se elige del grupo constituido por :



R se elige del grupo constituido por :



(A) (B')

R1 es del grupo constituido por: H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2 ;

R'1 es del grupo constituido por: H, CONH2, CONHMe y OMe ;

R"1 es del grupo constituido por: F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe y O-(CH2)3-N(Me)2 ;

W1 representa CH o N ;

R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C8 o heterocicloalquilo C4-C8, estando todos estos radicales alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales, iguales o diferentes, elegido(s) entre los radicales:

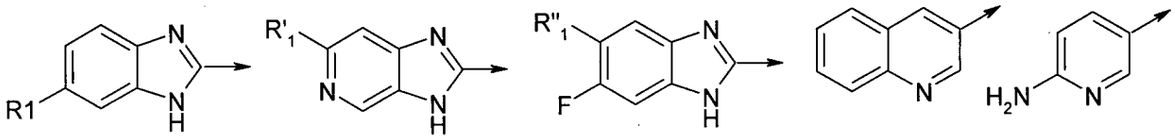
- hidroxi; mercapto ; amino ; azetidino ; oxetano ; tetrahidrofurano ; piperidino ; tetrahidropirano ; piperazino ; alquilpiperazino ; pirrolidinilo; morfolino ; homopiperidino ; homopiperazino ; quinuclidino ; carboxamida ; carboxi;
- - carboxi esterificado por un radical: alquilo, CO-NH(alquilo) , O-CO-alquilo, NH-CO-alquilo, alcoxi, hidroxialcoxi, metiltio, alquilamino, dialquilamino, estando todos estos últimos radicales alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos por un radical: hidroxi, mercapto, amino,

alquilamino, dialquilamino, azetidino, oxetano, prolino, tetrahidrofurano, piperidino, tetrahidropirano, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino o quinuclidino;

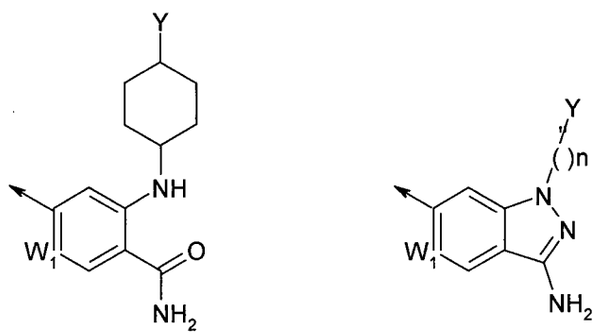
estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de los productos de fórmula (I), así como los profármacos de los productos de fórmula (I).

La invención tiene particularmente por objeto los productos de fórmula (I), tal como se definió anteriormente, en los que :

Het se elige del grupo constituido por :



R se elige del grupo constituido por :



R1 es del grupo constituido por: H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2,

R'1 es del grupo constituido por: H, CONH2, CONHMe y OMe,

R"1 es del grupo constituido por: F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe y O-(CH2)3-N(Me)2

W1 representa CH o N,

Y representa OH, O-PO3H2, O-PO3Na2, O-SO3H2, O-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NH2 u O-CO-

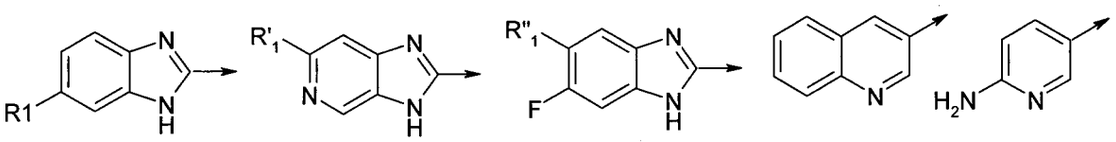
glicina, O-CO-CH2-N(Me)2, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-alanina, O-CO-serina, O-CO-lisina, O-CO-arginina, O-CO-glicina-lisina, O-CO-alanina-lisina,

n representa 2 ó 3,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas.

La invención tiene particularmente por objeto los productos de fórmula (I), tal como se definió anteriormente, en los que :

Het se elige del grupo constituido por :



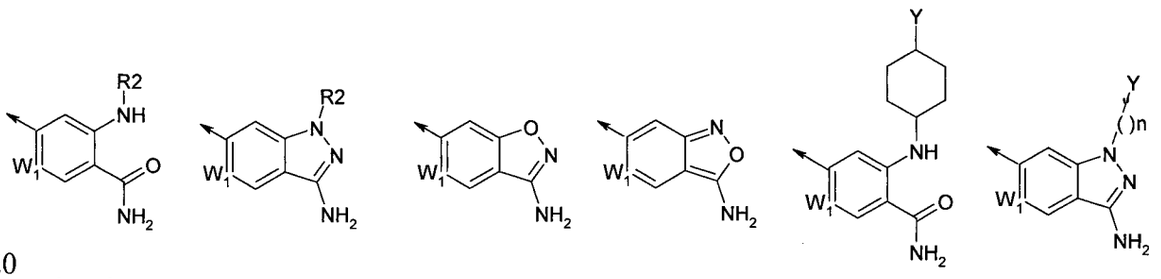
con :

R1 representa: H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2;

R'1 representa: H, CONH2, CONHMe y OMe;

R"1 representa: F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe y O-$(CH_2)_3$-$N(Me)_2$;

y R se elige del grupo constituido por :



donde :

R2 representa: hidrógeno, etilo sustituido en 2, n-propilo sustituido en 3, ciclohexilo trans sustituido en 4 por: OH, SH, NH2, OMe, NHMe, N(Me)2, N(Et)2, azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino, tetrahidropirano, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino, quinuclidino, CONH2 o COOH

Y representa: OH, O-PO3H2, O-PO3Na2, O-SO3H2, O-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NH2 u O-CO-glicina, O-CO-CH2-N(Me)2, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-alanina, O-CO-serina, O-CO-lisina, O-CO-arginina, O-CO-glicina-lisina, O-CO-alanina-lisina, representando n 2 ó 3;

así como sus profármacos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles: tautómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene más particularmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, cuyos nombres se indican a continuación :

- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4- *trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida

- 2-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-4-[(4-quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida

- 2-(2-dietilamino-etilamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida

- 2-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-4-[4-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida

- éster 4-{2-carbamoil-5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9il]-fenil-amino}-ciclohexílico del ácido acético

- 2-ciclohexilamino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida

- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilamino]-benzamida

- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(3-hidroxi-propilamino)-benzamida

- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4-*cis*-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida

- 2-amino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida

- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-benzamida

- 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-1H-indazol-3-ilamina

- 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-1,2-benzisoxazol-3-ilamina,

- 3-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexilamino)-5-[(4-quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il)-piridin-2-carboxamida

- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida

- 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)amino]benzamida

- éster 4-{[2-carbamoil-5-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-3-ilamino}-ciclohexílico del ácido aminoacético

- 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)amino]benzamida

- 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-3-(tetrahidropiran-4-il)-amino)-piridin-2-carboxamida

- 2-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-4-(tetrahidropiran-4-il)-amino)-piridin-5-carboxamida

- 2-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)amino-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida

- 3-[(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carboxamida

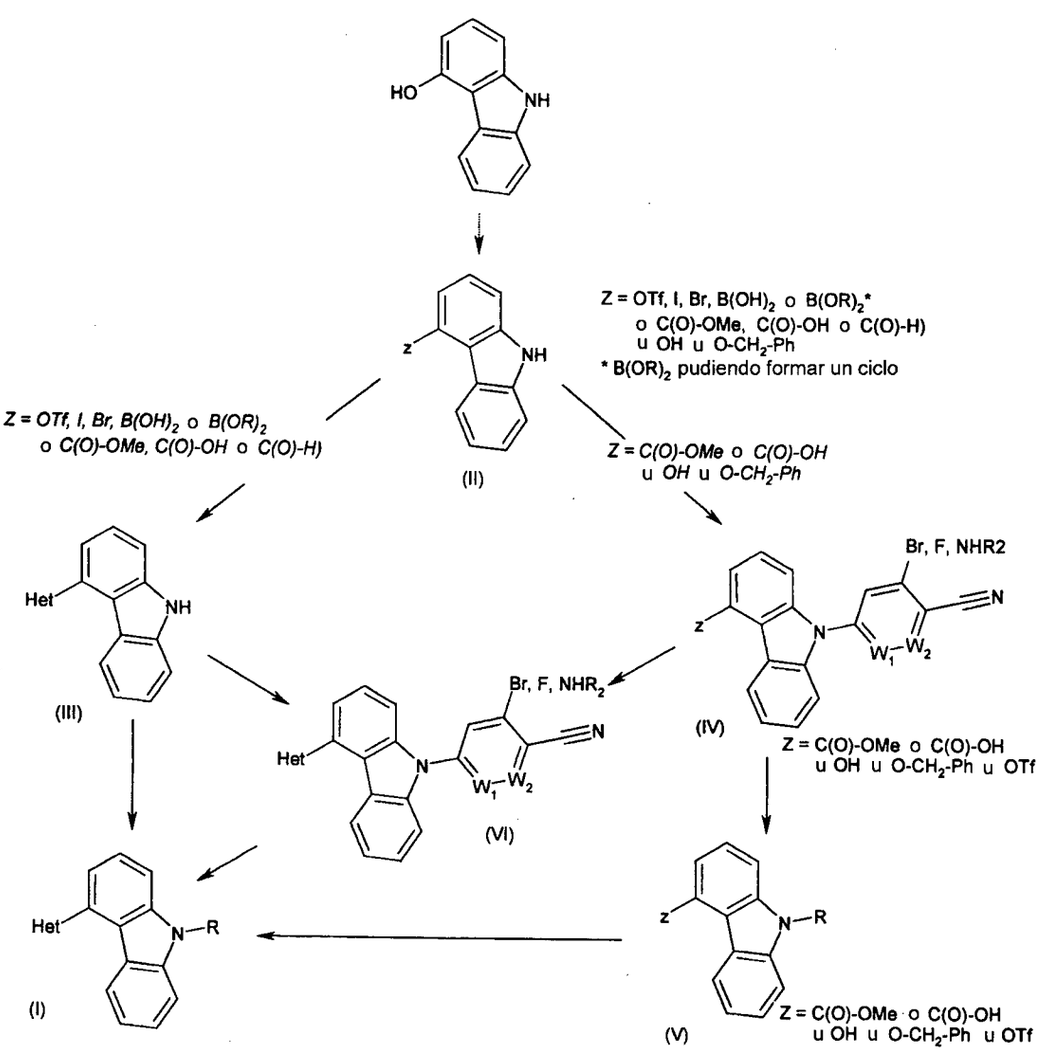
así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene por objeto así principalmente el esquema (1) anterior de síntesis de productos de fórmula (I), tal como se define más adelante la presente invención tiene así también por objeto los métodos de

síntesis de los productos de fórmula (I) según la presente invención y principalmente los métodos generales de síntesis descritos en los esquemas a continuación.

Métodos generales de síntesis de compuestos de fórmula general (I):

Los productos de fórmula general (I) se pueden preparar a partir de un derivado de 4-hidroxi-9H-carbazol, de fórmula general (II), introduciendo en primer lugar o el heterociclo Het para formar un compuesto de fórmula general (III) o un precursor del radical R para formar un producto de fórmula general (IV), según el esquema general (1) a continuación:



Esquema (1)

La presente invención tiene por objeto así principalmente el esquema (1) anterior de síntesis de productos de fórmula (I) tal como se definió anteriormente.

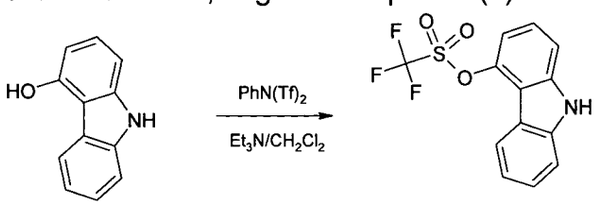
La presente invención tiene por objeto también como nuevos productos industriales los compuestos intermedios de síntesis de fórmulas (III), (IV), (V) y (VI), tal como se definió anteriormente, en los que los sustituyentes Het, R, R2, W1 y W2 tienen los significados indicados anteriormente para productos de fórmula (I), tal como se definió anteriormente y z tiene el significado indicado anteriormente en el esquema (1).

Preparación de compuestos de fórmula general (II)

La presente invención tiene por objeto así, también, los métodos de síntesis de productos de fórmula (II), en los que Z representa el radical triflato, un ácido borónico o un boronato, opcionalmente cíclico.

El producto de fórmula general (II) en el que Z representa el radical benciloxi se puede obtener según Biorg. Med. Chem. 2.005, 13 (13), 4.279.

El producto de fórmula general (II) en el que Z representa el radical trifluorometanosulfoniloxi (también denominado «triflato» más adelante en la invención) se puede obtener por acción de un agente de trifluorometilsulfonación, tal como N-fenil–bis(trifluorometano-sulfonimida), en un disolvente orgánico como diclorometano, en presencia de una base orgánica como la trietilamina, según el esquema (2) a continuación.

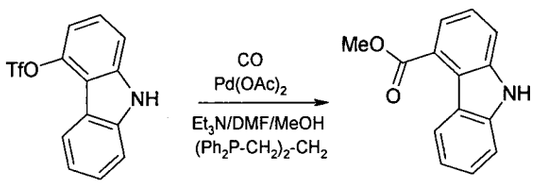


(II) Z = $OS(O)_2$-CF_3 (OTf)

Esquema (2)

El producto de fórmula general (II) en el que Z representa un radical carboxilato de metilo, se puede obtener operando según Tetrahedron Letters (1.985), 26 (13), 1.647-50. Sin embargo, se ha encontrado en el ámbito de la invención, que este carboxilato de metilo se puede obtener ventajosamente

por una reacción de carbonilación en metanol, catalizada por un complejo de paladio tal como acetato de paladio en presencia de ligando de tipo fosfina, tal como 1,3-difenilfosfinopropano, según el esquema (3) a continuación:



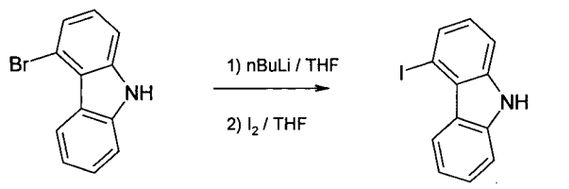
Esquema 3

El producto de fórmula general (II) en el que Z representa un radical carboxi, se puede obtener operando según Journal of The Chemical Society (1.937), 1.125-9.

El producto de fórmula general (II) en el que Z representa un radical formilo, se puede obtener operando según Journal of The Chemical Society (1.957), 2,210-5,

El producto de fórmula general (II) en el que Z representa el átomo de bromo se puede obtener operando según Journal of The Chemical Society (1.945), 530-3.

El producto de fórmula general (II) en el que Z representa el átomo de yodo, se puede obtener por acción de n-butil-litio, después de yodo sobre 4-bromo-carbazol a baja temperatura, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, según el esquema (4):

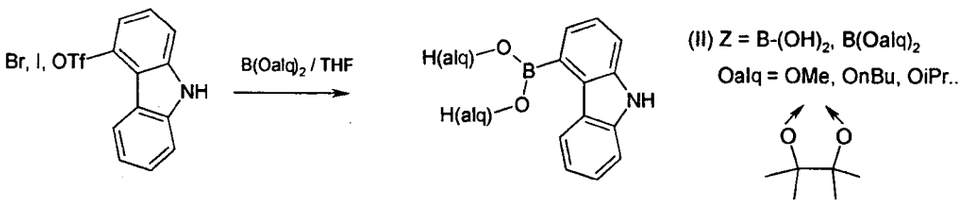


(II) Z = Br (II) Z = I

Esquema (4)

los productos de fórmula general (II) en los que Z representa un ácido borónico o un éster borónico, opcionalmente cíclico, se pueden preparar ventajosamente por acción de n-butil-litio, después de un borato, tal como borato de dimetilo, de di-n-butilo o el borato de diisopropilo o pinacolilo, sobre 4-bromo-carbazol a baja temperatura, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano o bien incluso a partir del derivado 4-iodo-carbazol o del

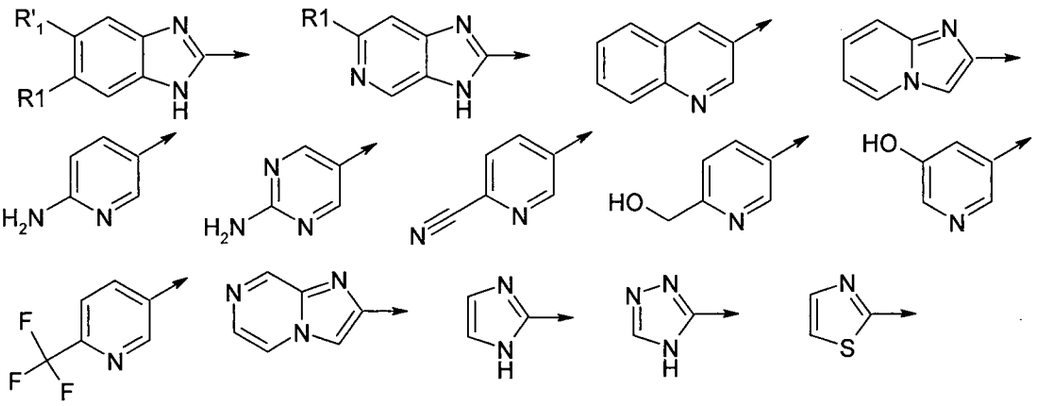
derivado 4-trifluorometilsulfoniloxi, en presencia de un catalizador de paladio (0), según el esquema (5).



Esquema (5)

Preparación de los compuestos de fórmula general (III)

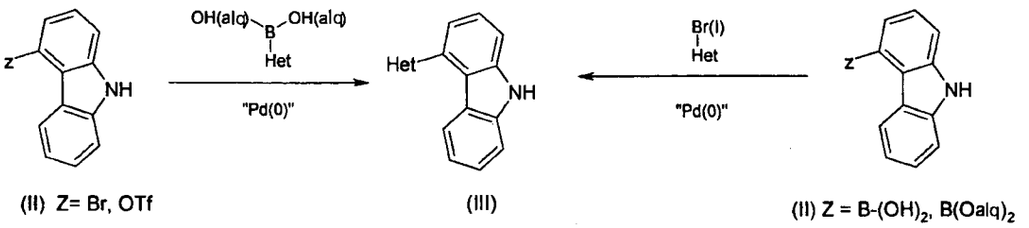
La presente invención tiene por objeto así, también, métodos de síntesis de productos de fórmula (III), en los que, siendo R1 y/o R'1 tal como se definió anteriormente, Het es del grupo constituido por:



Más particularmente, cuando Het no representa un heterociclo de tipo imidazol-2-ilo, triazol-3-ilo, bencimidazol-2-ilo o azabencimidazol-2-ilo y está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales R1, tales como se han definido anteriormente, es particularmente ventajoso según la invención preparar compuestos de fórmula general (III)

- - o por acoplamiento de 4-bromo-carbazol, 4-iodo o 4-trifluorometilsulfoniloxi-carbazol con un derivado heterocíclico borónico, ácido o éster,
- - o por acoplamiento de ácido carbazol-4-borónico o uno de sus ésteres - tal como el éster metílico, n-butílico, isopropílico o de pinacol con un heterociclo de bromo o uno de yodo,

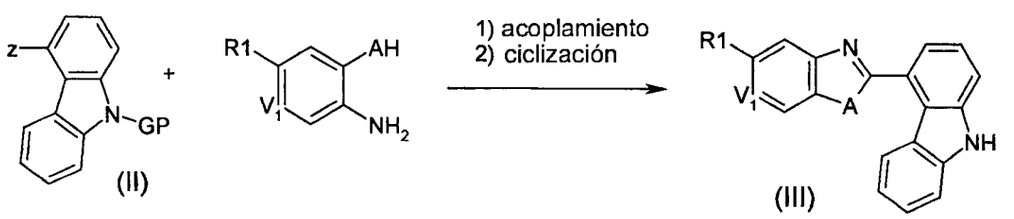
en las condiciones de la reacción de Suzuki, en presencia de un derivado de Paladio (0) como catalizador, operando según el esquema (6):



(II) Z= Br, OTf (III) (II) Z = B-$(OH)_2$, B$(Oalq)_2$

Esquema (6)

Más en particular, cuando el heterociclo Het es de tipo benzimidazol o azabenzimidazol - o bien incluso de tipo benzoxazol o azabenzoxazol, benzotiazol o azabenzotiazol, unido por su posición 2 a la posición 4 del carbazol, es ventajoso en particular formar dicho heterociclo por acoplamiento de un derivado de ortofenilendiamina o diamino-piridina - o bien ortoaminofenol, ortoaminotiofenol o amino-hidroxi-piridina o amino-mercapto-piridina orto-disustituida - con un ácido, un cloruro de ácido, un éster metílico o etílico o un aldehído en posición 4 de un carbazol N-protegido por un grupo protector tal como un radical terc-butiloxicarbonilo (Boc) o un radical terc-butil-dimetilsililo (TBDMS) o un radical 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), seguido por una ciclización en medio ácido, que permite la escisión del grupo protector Boc o TBDMS soportado por el átomo de nitrógeno del carbazol, operando según el esquema (7):



(II) (III)

A = NH, O, S

Z= COOH, COCl, COOMe, COOEt, CHO
V1 = N, CR1
GP = TBDMS o Boc
R1 tal como se definió precedentemente

Esquema (7)

Es ventajoso, en el ámbito de la invención, proteger el nitrógeno de un derivado de carbazol portador de un radical ácido, éster o aldehído en posición 4, por un grupo terc-butiloxicarbonilo (Boc) - por acción de Boc2O de BocCl o de BocON en un disolvente orgánico tal como diclorometano o tetrahidrofurano, en presencia de una base orgánica o mineral – o por un grupo terc-butil-dimetilsililo (TBDMS) - por acción del cloruro de terc-butil-dimetilsilano (TBDMSCl) en un disolvente orgánico tal como diclorometano o tetrahidrofurano, en presencia de una base orgánica o mineral – o por un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) - por acción de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMCl), en un disolvente orgánico tal como diclorometano o tetrahidrofurano, en presencia de una base orgánica o mineral.

Cuando se utiliza un derivado N-protegido de ácido carbazol-4-carboxílico, es particularmente ventajoso activar este ácido con la ayuda de un agente de acoplamiento conocido por el experto en la materia, tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o de tetrafluoroborato de o-((etoxi-carbonil)cianometilenamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU).

Cuando se utiliza un derivado N-protegido de éster metílico o etílico del ácido carbazol-4-carboxílico, es ventajoso en el ámbito de la invención, operar en presencia de trimetilaluminio en un disolvente orgánico halogenado, tal como diclorometano o dicloroetano.

Cuando se utiliza un derivado N-protegido de carbazol-4-carboxaldehído, es ventajoso en el ámbito de la invención, operar :

- bien por calentamiento en microondas en presencia de sílice, según Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4481-84;

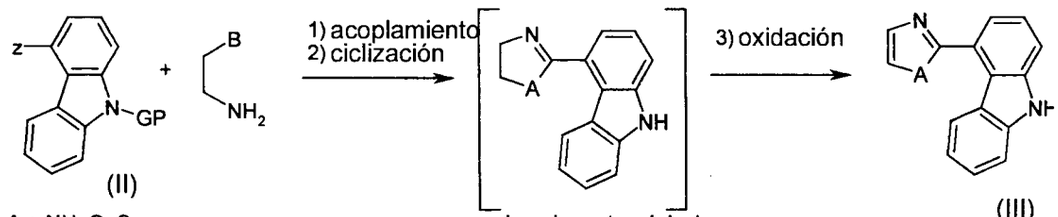
- bien en presencia de dicloro-diciano-benzoquinona (DDQ), según Tetrahedron 1995, 51, 5813-18;

- bien en presencia de una mezcla de cloruro de tionilo y piridina, según E.P. 511187;

- bien en presencia de cloruro férrico, según Eur. J. Med. Chem. 2006, 31, 635-42.

Se pueden utilizar en el ámbito de la invención, diversas condiciones de ciclación de la mezcla de amidas intermedias, tal como ácido acético o una mezcla de ácido y anhídrido trifluoroacético. Es también particularmente ventajoso, en el ámbito de la invención, efectuar este tipo de ciclación térmica en medio ácido por calentamiento en un reactor de microondas.

Más en particular, cuando dicho heterociclo es de tipo imidazol, oxazol o tiazol, unido por su posición 2 a la posición 4 del carbazol, es particularmente ventajoso formar dicho heterociclo a partir de un ácido, un cloruro de ácido de un éster o un aldehído en posición 4 de un derivado N-protegido de carbazol, operando según el esquema (8) :



A = NH, O, S
B = AH o un grupo reactivo precursor de A
z = COOH, COCl, COOMe, COOEtCHO

Esquema (8)

Es ventajoso, en el ámbito de la invención, proteger el nitrógeno de un derivado de carbazol portador de un radical ácido, éster o aldehído en posición 4, por un grupo terc-butiloxicarbonilo (Boc) - por acción del Boc2O del BocCl o del BocON, en un disolvente orgánico tal como diclorometano o tetrahidrofurano en presencia de una base orgánica o mineral – o por un grupo terc-butil-dimetilsililo (TBDMS - por acción del cloruro de terc-butil-dimetilsilano (TBDMSCl) en un disolvente orgánico tal como diclorometano o tetrahidrofurano en presencia de una base orgánica o mineral – o por un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) - por acción del cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMCl), en un disolvente orgánico tal como diclorometano o tetrahidrofurano, en presencia de una base orgánica o mineral.

En el ámbito de la invención, es particularmente ventajoso operar :

1. 1, en el caso en que dicho heterociclo es un imidazol o una imidazolina :
   - - a partir de una 2-azido-etilamina, según Tetrahedron, 47 (38), 1.991, 8.177-94,
   - - de una etilendiamina, según Biorg. Med. Chem Lett. 12 (3), 2.002, 471-75,
   - - de glioxal y amoniaco, según J. Med. Chem., 46 (25), 2.003, 5.416-27;
2. 2, en el caso en que dicho heterociclo es un oxazol o una oxazolina :
   - - a partir de un 2-azido-etanol, según J. Org. Chem., 61 (7), 1.996, 2.487-96,
   - - de un 2-aminoetanol, según J. Med. Chem. 47 (8), 2.004, 1.969-86 o Khim. Geterosikl. Soed. 1.984 (7), 881-4,
   - - de dietilacetal de 2-aminoacetaldehído, según Heterocycles, 39 (2), 1.994, 767-78;
3. 3, en el caso en que dicho heterociclo es tiazol o una tiazolina :
   - - a partir de una 2-cloro-etilamina y reactivo de Lawesson, según Helv. Chim. Acta, 88 (2), 2.005, 187-95,
   - - de un 2-aminoetanotiol, según J. Org. Chem. 69 (3), 2.004, 811-4 o Tetrahedron Lett., 41 (18), 2.000, 3.381-4,

De una manera más general, es ventajoso, en el ámbito de la invención, formar el heterociclo de un producto de fórmula general (III) a partir de un triflato, de un derivado bromado o yodado, de un ácido o un éster borónico, un ácido carboxílico, un cloruro de ácido de un éster de ácido carboxílico o de un aldehído, en posición 4 de un carbazol, por uno cualquiera de los métodos de síntesis conocidos por el experto en la materia, tales como los descritos en Comprehensive Organic Chemistry, por D. H. R. Barton et al. (Pergamon Press) o Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic Press) o Heterocyclic Compounds (Wiley Intersciences).

Preparación de los compuestos de fórmula general (IV)

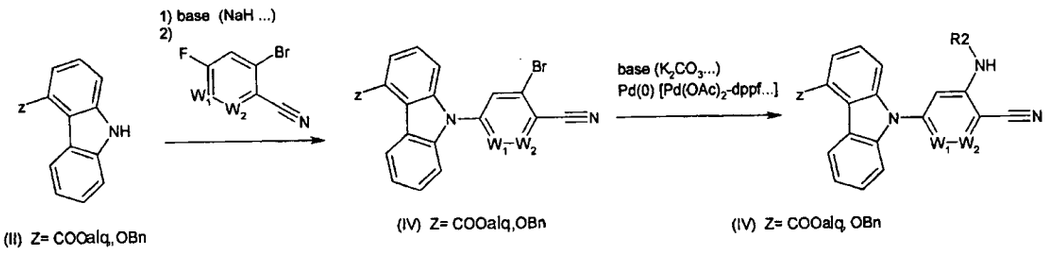
La presente invención tiene así, también, por objeto métodos de síntesis de productos de fórmula (IV), en los que Z represente un grupo éster carboxílico, principalmente éster metílico o etílico o un radical benciloxi.

Los productos de fórmula general (IV) en los que Z representa un éster carboxílico o un radical benciloxi, se pueden preparar ventajosamente en el ámbito de la invención, haciendo reaccionar un producto de fórmula general (II), en el que Z representa un éster carboxílico o un radical benciloxi,

1) bien operando según el esquema (9) :

- por una reacción de sustitución nucleófila aromática del 2-bromo-4-fluoro-benzonitrilo o de la 4-bromo-5-ciano-2-fluoro-piridina o de la 5-bromo-2-ciano-3-fluoro-piridina, en un disolvente tal como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) o N-metil-pirrolidona (NMP), después de haber tratado previamente el derivado de carbazol de fórmula general (II) con una base fuerte, como por ejemplo hidruro de sodio,

- seguido por una aminación de tipo Buchwald-Hartwig con una amina R2-NH2, en la que R2 es tal como se definió anteriormente, en presencia de una base tal como terc-butilato de potasio y un derivado de paladio (0), tal como «Paladio-dppf (por sus siglas en inglés)», formado a partir de acetato de paladio y 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno, en un disolvente tal como tolueno.



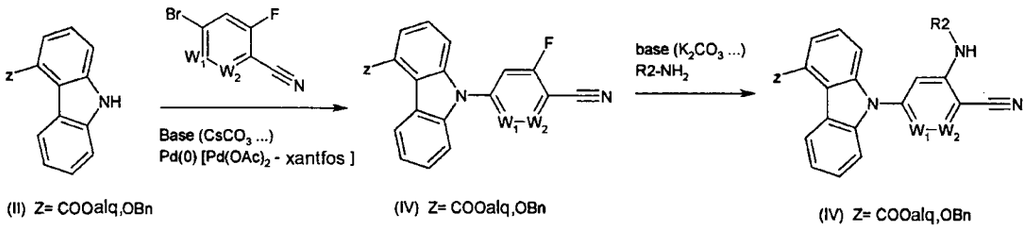
(II) Z= COOalq, OBn (IV) Z= COOalq,OBn (IV) Z= COOalq, OBn

Esquema (9)

2) bien operando según el esquema (10)

- por reacción de tipo Buchwald-Hartwig entre el 4-bromo-2-fluoro-benzonitrilo o la 2-bromo-5-ciano-4-fluoro-piridina o la 5-bromo-2-ciano-3-fluoro-piridina y un carbazol de fórmula general (II), en presencia de una base tal como carbonato de cesio y un derivado de paladio (0), tal como «Paladio-Xantfos», formado a partir de acetato de paladio y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, en un disolvente tal como dioxano,

- seguido por una reacción de sustitución nucleófila aromática con una amina R2-NH2, en la que R2 es tal como se definió anteriormente, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente tal como DMSO.



Esquema (10)

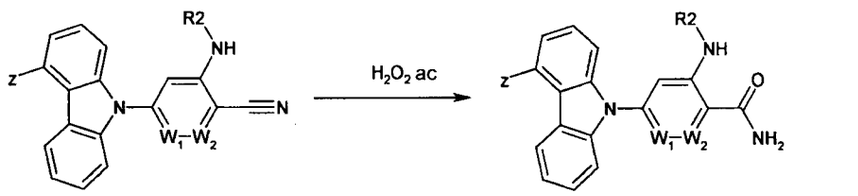
Los productos de fórmula general (IV) en los que Z representa un ácido carboxílico o un radical hidroxi, se pueden preparar respectivamente por hidrólisis alcalina de los ésteres correspondientes o por hidrogenolisis de los correspondientes benciloxi-derivados, según los métodos clásicos conocidos por el experto en la materia.

Los productos de fórmula general (IV) en los que Z representa un radical trifluorometanosulfoniloxi, se pueden obtener como se describió anteriormente en el esquema (2), por acción de N-fenil–bis(trifluorometanosulfonimida), en un disolvente orgánico como diclorometano, en presencia de una base orgánica como la trietilamina, sobre un producto de fórmula general (IV) en el que Z representa un radical hidroxi.

Preparación de los compuestos de fórmula general (V)

La presente invención tiene así también por objeto métodos de síntesis de productos de fórmula (V), en los que Z represente un grupo éster carboxílico, principalmente éster metílico o etílico o un radical benciloxi.

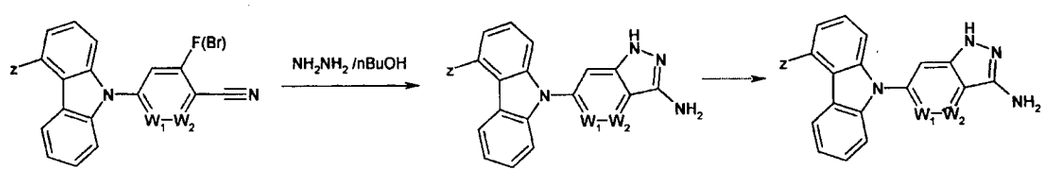
Los compuestos de fórmula general (V) en los que R es de tipo A, se pueden preparar por hidrólisis del radical ciano de un compuesto de fórmula general (IV). Esta hidrólisis se puede realizar, ventajosamente en el ámbito de la invención, por acción de una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno, según el esquema (11):



(IV) Z= COOalq, COOH, OH, OBn (V) tipo A Z= COOalq, COOH, OH, OBn

Esquema (11)

Los compuestos de fórmula general (V) en los que R es de tipo B y X es un radical NH se pueden preparar, ventajosamente en el ámbito de la invención, por una reacción de sustitución nucleófila aromática, seguida por ciclización intramolecular, por acción de hidrato de hidrazina en un disolvente polar, como n-butanol, sobre un nitrilo de fórmula general (IV), ortosustituido por un átomo de halógeno, muy preferentemente un átomo de flúor, según el esquema (12):



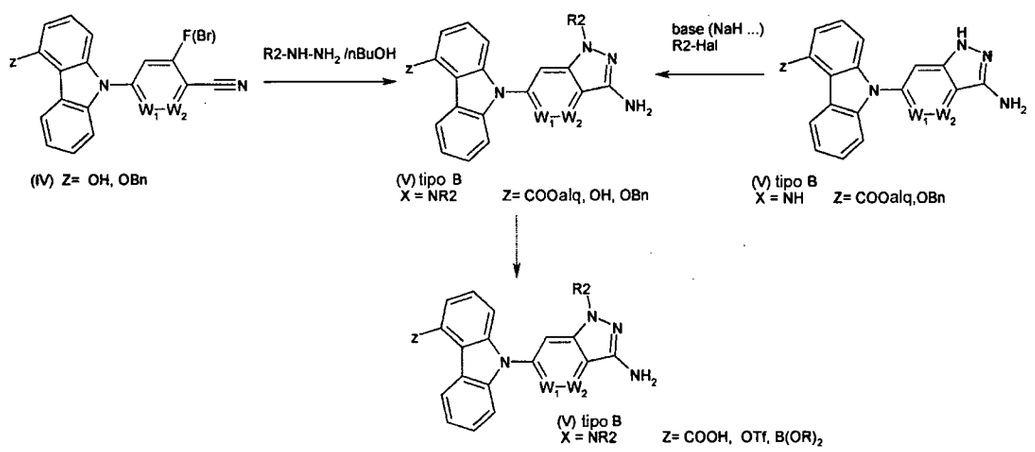
(IV) Z= OH, OBn (V) tipo B X = NH Z= OH, OBn (V) tipo B X = NH Z= COOalq, COOH, OTf, $B(OR)_2$

Esquema (12)

Los compuestos de fórmula general (V), en los que R es de tipo B y X es un radical NR2, con R2 tal como se definió anteriormente, se pueden preparar según el esquema (13) :

- - o, ventajosamente en el ámbito de la invención, por acción de una hidrazina monosustituida por un radical R2, en un disolvente polar, como n-butanol, sobre un nitrilo de fórmula general (IV), ortosustituido por un átomo de halógeno, muy preferentemente un átomo de flúor,
- - bien por N-alquilación de un producto de fórmula general (V) de tipo B con X = NH. Esta alquilación se puede realizar según los métodos conocidos por el experto en la técnica, especialmente por tratamiento con una base tal como hidruro de sodio, seguido por la acción de un derivado halogenado R2-Hal.

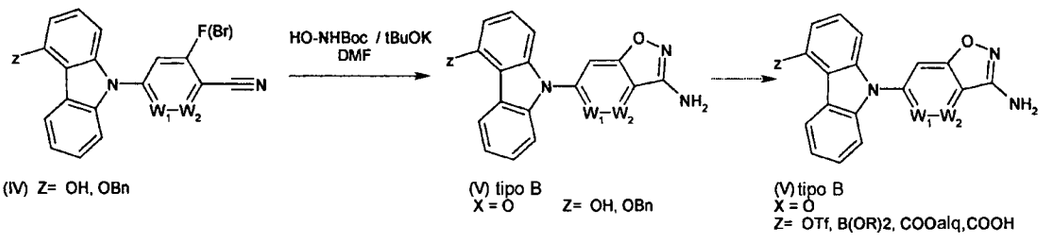
Operando así, se obtiene generalmente una mezcla de regioisómeros N1-N3-alquilados, que se podrán separar utilizando métodos clásicos conocidos por el experto en la materia.



Esquema (13)

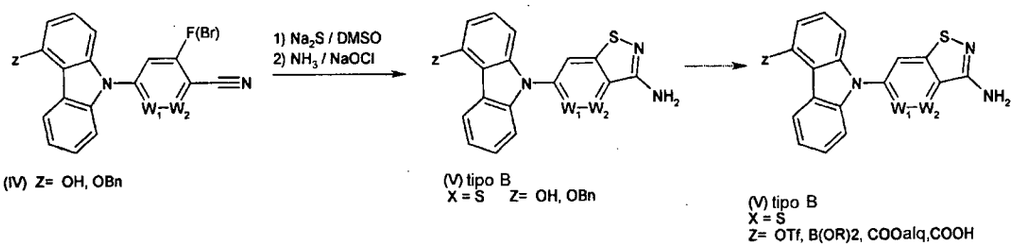
Los compuestos de la fórmula general (V), en los que R es de tipo B y X es un átomo de oxígeno, se pueden preparar ventajosamente en el ámbito de la invención, por acción de una hidroxilamina-N-protegida, tal como la N-*terc*-butiloxicarbonil-hidroxilamina, en presencia de una base fuerte, tal como terc-butilato de potasio, sobre un nitrilo de la fórmula general (IV),

ortosustituido por un átomo de halógeno, muy preferentemente un átomo de flúor, en un disolvente tal como DMF, operando según el esquema (14) :



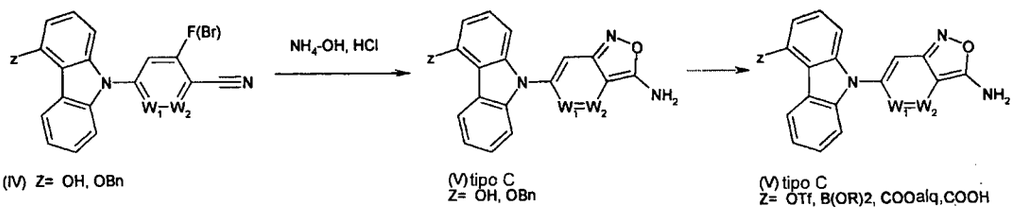
Esquema (14)

Los compuestos de fórmula general (V), en los que R es de tipo B y X es un átomo de azufre, se pueden preparar, ventajosamente en el ámbito de la invención, por acción de sulfuro de sodio en un disolvente como DMSO, sobre un nitrilo de fórmula general (IV), ortosustituido por un átomo de halógeno, muy preferentemente un átomo de flúor, seguido por la acción de amoníaco en presencia de hipoclorito de sodio, operando según el esquema (15), principalmente en las condiciones descritas en Biorg. Med. Chem Lett. (2.007), 17 (6), 4.568:



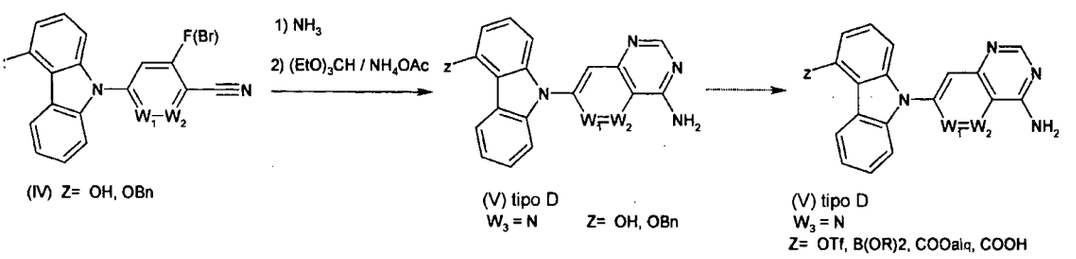
Esquema (15)

Los compuestos de fórmula general (V), en los que R es de tipo C, se pueden preparar, ventajosamente en el ámbito de la invención, por acción de clorhidrato de hidroxilamina, sobre un nitrilo de fórmula general (IV), ortosustituido por un átomo de halógeno, muy preferentemente un átomo de flúor, operando según el esquema (16), principalmente en las condiciones descritas en Zeitschrift für Chemie (1.984), 24 (7), 254:



Esquema (16)

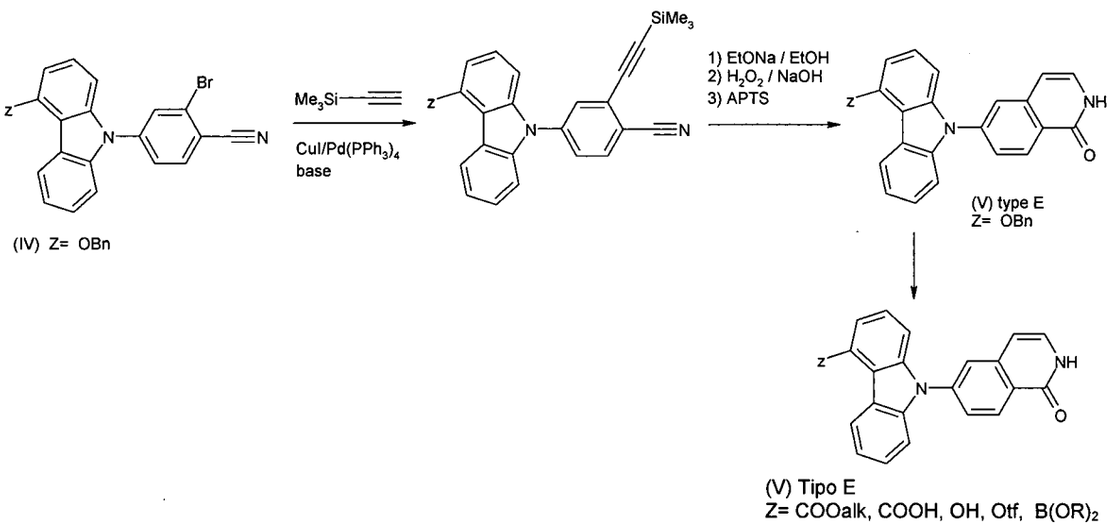
Los compuestos de fórmula general (V), en los que R es de tipo D, con W3 un átomo de nitrógeno, se pueden preparar, ventajosamente en el ámbito de la invención, por acción de amoníaco, sobre un nitrilo de fórmula general (IV), ortosustituido por un átomo de halógeno, muy preferentemente un átomo de flúor, seguido por la acción de una mezcla de ortoformiato de etilo y acetato de amonio, operando según el esquema (17), principalmente en las condiciones descritas en J. Het. Chem. (2.006), 43 (4), 913:



Esquema (17)

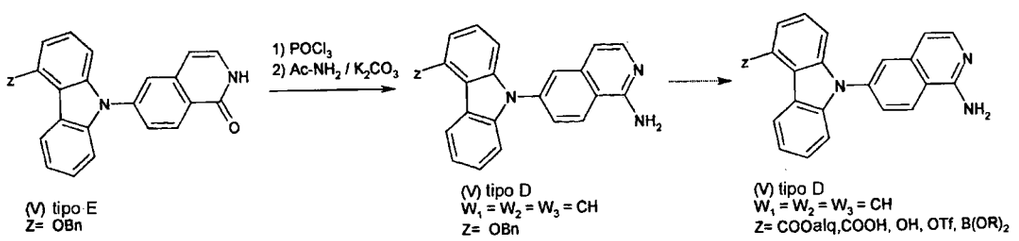
Los compuestos de fórmula general (V), en los que R es de tipo E, se pueden preparar, ventajosamente en el ámbito de la invención, por acción de trimetilsililacetileno, en presencia de una base, tal como trietilamina o nbutilamina, en presencia de yoduro de cobre y tetrakis(trifenilfosfina)paladio sobre un compuesto de fórmula general (IV) ortosustituido por un átomo de bromo, para conducir a un compuesto intermedio acetilénico, que después se trata sucesivamente con etilato de sodio en etanol, después con una disolución de peróxido de hidrógeno en medio alcalino y finalmente se

calienta en presencia de ácido paratoluenosulfónico, operando según el esquema general (18), principalmente en las condiciones descritas en Chem. Pharm. Bull. (1.986), 34, 2.760.



Esquema (18)

Los compuestos de fórmula general (V), en los que R es de tipo D, con W1, W2 y W3 = CH se pueden preparar, ventajosamente en el ámbito de la invención, por acción del tricloruro de fósforo, después de acetamida, a una temperatura próxima a 180° en presencia de una base tal como carbonato de potasio, sobre un producto de fórmula general (V) de tipo E, operando según el esquema (19, principalmente en las condiciones descritas en Bioorg. Med. Chem. (2.006), 14 (20), 6.832.



Esquema (19)

Preparación de los compuestos de fórmula general (VI)

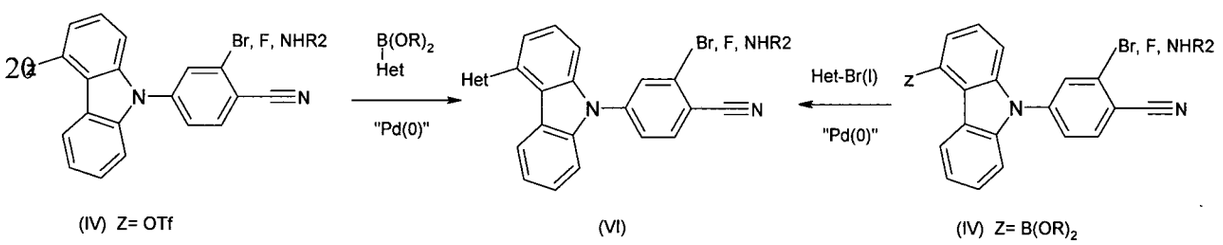
La presente invención tiene así igualmente por objeto los métodos de síntesis de los productos de fórmula (VI).

A) partir de producto de la fórmula general (IV)

Más en particular, cuando Het no representa un heterociclo de tipo imidazol-2-ilo, triazol-3-ilo, benzimidazol-2-ilo o azabenzimidazol-2ilo y está opcionalmente sustituido por uno o varios radicales R1, tal como se definió anteriormente, es ventajoso en particular según la invención preparar compuestos de fórmula general (VI) por acoplamiento: - o de un producto de fórmula general (IV) en el que Z representa un radical trifluorometilsulfoniloxi-carbazol con un derivado heterocíclico borónico, ácido o éster, tal como éster metílico, n-butílico, isopropílico o de pinacol, en las condiciones de la reacción de Suzuki, en presencia de un derivado de Paladio (0) como catalizador,

- o de un producto de fórmula general (IV) en el que Z representa un derivado borónico, ácido o éster, tal como éster metílico, n-butílico, isopropílico o de pinacol, con un derivado heterocíclico bromado o yodado,

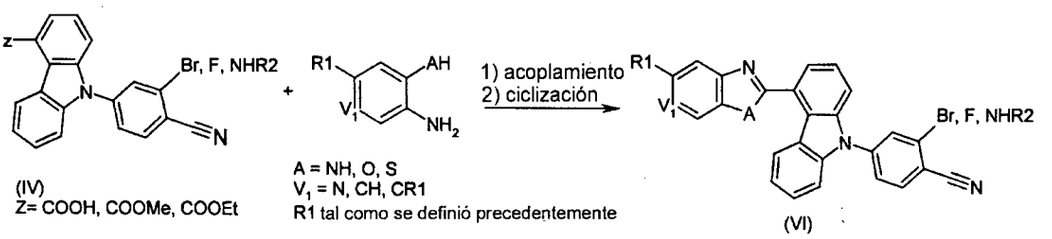
operando según el esquema (20):



Esquema (20)

Más en particular, cuando Het es un heterociclo de tipo benzimidazol o azabenzimidazol - o bien incluso de tipo benzoxazol o azabenzoxazol, benzotiazol o azabenzotiazol, unido por su posición 2 a la posición 4 del carbazol, es ventajoso en particular formar dicho heterociclo por acoplamiento de un derivado de ortofenilendiamina o diamino-piridina - o bien de ortoaminofenol, ortoaminotiofenol o amino-hidroxi-piridina o amino-mercapto-piridina orto-disustituida - con derivado de fórmula general (IV) en

el que Z representa un ácido o un éster, principalmente un éster metílico o etílico, operando según el esquema (21):



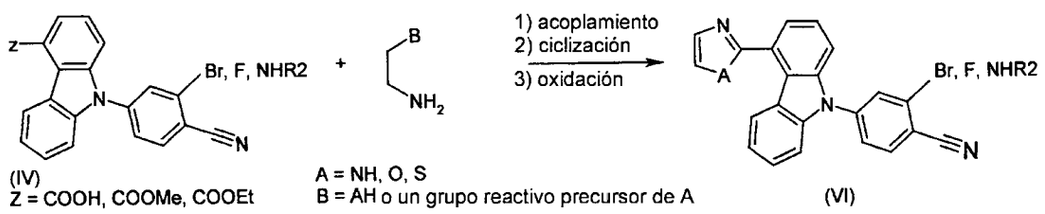
Esquema (21)

Cuando se utiliza un producto de fórmula general (IV) en el que Z es un ácido, es particularmente ventajoso activar este ácido con ayuda de un agente de acoplamiento conocido por el experto en la materia, tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o tetrafluoroborato de o-((etoxi-carbonil)cianometilenamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU).

Cuando se utiliza un producto de fórmula general (IV) en el que Z es un éster metílico o etílico, es ventajoso en el ámbito de la invención, operar en presencia de trimetilaluminio en un disolvente orgánico halogenado, tal como diclorometano o dicloroetano.

Se pueden utilizar en el ámbito de la invención, diversas condiciones de ciclación de la mezcla de amidas intermedias, tal como ácido acético o una mezcla de ácido y anhídrido trifluoroacético. Es también particularmente ventajoso, en el ámbito de la invención, efectuar este tipo de ciclación térmica en medio ácido por calentamiento en un reactor de microondas.

Más en particular, cuando dicho heterociclo es de tipo imidazol, oxazol o tiazol, unido por su posición 2 a la posición 4 del carbazol, es particularmente ventajoso formar dicho heterociclo a partir de un ácido o un éster, operando según el esquema (22):



(IV)
Z = COOH, COOMe, COOEt

A = NH, O, S
B = AH o un grupo reactivo precursor de A

(VI)

Esquema (22)

En el ámbito de la invención, es particularmente ventajoso operar :

1. en el caso en que dicho heterociclo es un imidazol o una imidazolina :

- - a partir de una 2-azido-etilamina, según Tetrahedron, 47 (38), 1.991, 8.177-94,

- - de una etilendiamina, según Biorg. Med. Chem Lett. 12 (3), 2.002, 471-75,

- - de glioxal y amoniaco, según J. Med. Chem., 46 (25), 2.003, 5.416-27;

2, en el caso en que dicho heterociclo es un oxazol o una oxazolina :

- - a partir de un 2-azido-etanol, según J. Org. Chem., 61 (7), 1.996, 2.487-96,

- - de un 2-aminoetanol, según J. Med. Chem. 47 (8), 2.004, 1.969-86 o Khim. Geterosikl. Soed. 1.984 (7), 881-4,

- - de dietilacetal de 2-aminoacetaldehído, según Heterocycles, 39 (2), 1.994, 767-78;

3, en el caso en que dicho heterociclo es tiazol o una tiazolina:

- - a partir de una 2-cloro-etilamina y reactivo de Lawesson, según Helv. Chim. Acta, 88 (2), 2.005, 187-95,

- - de un 2-aminoetanotiol, según J. Org. Chem. 69 (3), 2.004, 811-4 o Tetrahedron Lett., 41 (18), 2.000, 3.381-4,

De manera más general, es ventajoso en el ámbito de la invención, formar el heterociclo de un producto de fórmula general (III) a partir de un triflato, un ácido carboxílico o un éster de ácido carboxílico por uno

cualquiera de los métodos de síntesis conocidos por el experto en la materia, tales como los descritos en Comprehensive Organic Chemistry, por D. H. R. Barton et al. (Pergamon Press) o Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic Press) o Heterocyclic Compounds (Wiley Intersciences).

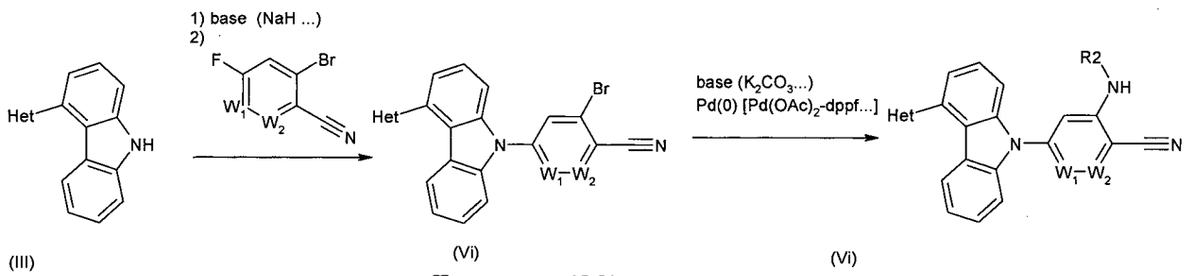
B) A partir de producto de fórmula general (III)

Más particularmente, cuando Het no representa un heterociclo de tipo imidazol-2-ilo, triazol-3-ilo, bencimidazol-2-ilo o azabencimidazol-2-ilo y está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales R1, tales como se han definido anteriormente, es ventajoso particularmente según la invención preparar los compuestos de fórmula general (VI) a partir de los productos de fórmula general (III) :

1) u operando según el esquema (23) :

por una reacción de sustitución nucleófila aromática del 2-bromo-4-fluoro-benzonitrilo o de la 4-bromo-5-ciano-2-fluoro-piridina o de la 5-bromo-2-ciano-3-fluoro-piridina, en un disolvente tal como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) o N-metil-pirrolidona (NMP), después de haber tratado previamente el derivado de carbazol de fórmula general (III) con una base fuerte, como por ejemplo hidruro de sodio,

- seguido opcionalmente por una aminación de tipo Buchwald-Hartwig con una amina R2-NH2, en la que R2 es tal como se definió anteriormente, en presencia de una base tal como terc-butilato de potasio y un derivado de paladio (0), tal como «Paladio-dppf», formado a partir de acetato de paladio y 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno, en un disolvente tal como tolueno.



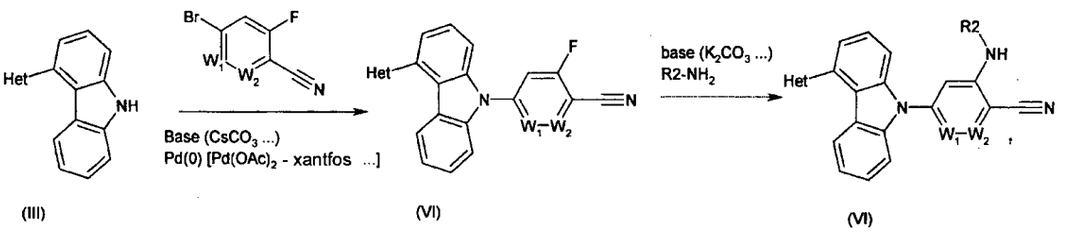
(III) (VI) (VI)

Esquema (23)

2) u operando según el esquema (24)

- por reacción de tipo Buchwald-Hartwig entre 4-bromo-2-fluoro-benzonitrilo o 2-bromo-5-ciano-4-fluoro-piridina o 5-bromo-2-ciano-3-fluoro-piridina y un carbazol de fórmula general (III), en presencia de una base tal como carbonato de cesio y un derivado de paladio (0), tal como «Paladio-Xantfos», formado a partir de acetato de paladio y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, en un disolvente tal como dioxano,

- seguido opcionalmente por una reacción de sustitución nucleófila aromática con una amina R2-NH2, en la que R2 es tal como se definió anteriormente, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente tal como DMSO.



Esquema (24)

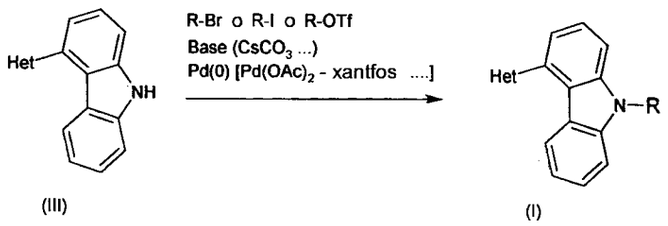
Cuando Het representa un heterociclo de tipo imidazol-2-ilo, triazol-3-ilo, benzimidazol-2-ilo o azabenzimidazol-2ilo y está opcionalmente sustituido por uno o varios radicales R1, tal como se definió anteriormente, es ventajoso también según la invención preparar compuestos de fórmula general (VI) a partir de productos de fórmula general (III), operando según los métodos descritos anteriormente en los esquemas (23) y (24). Sin embargo, en este caso, es oportuno proteger preferiblemente la reacción de Buchwald-Hartwig y/o de sustitución nucleófila aromática, el nitrógeno de tipo NH del heterociclo Het, por un grupo protector tal como un radical Boc o TBDMS o SEM, según uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente o conocidos por el experto en la materia. Dicho grupo protector o se escindirá espontáneamente después de las reacciones de Buchwald-Hartwig y/o de sustitución nucleófila aromática o se escindirá después de estas reacciones, utilizando uno cualquiera de los métodos conocidos por el experto en la materia.

Preparación de los compuestos de fórmula general (I)

La presente invención tiene así igualmente por objeto los métodos de síntesis de los productos de fórmula (I).

A) A partir de los productos de fórmula general (III)

Es particularmente ventajoso según la invención, preparar compuestos de fórmula general (I), a partir de productos de fórmula general (III), por reacción de tipo Buchwald-Hartwig entre un derivado heterocíclico de carbazol de fórmula general (III) y un derivado aromático R-Br, R-I o R-OTf, en el que R es tal como se describió anteriormente. Se opera entonces según el esquema (25), en presencia de una base tal como carbonato de cesio y un derivado de paladio (0), tal como «Paladio-Xantfos», formado a partir de acetato de paladio y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno, en un disolvente tal como dioxano:



(III) (I)

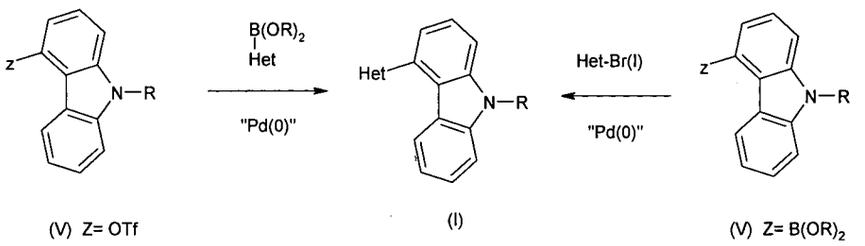
Esquema (25)

B) A partir de los productos de fórmula general (V)

Más en particular, cuando Het no representa un heterociclo de tipo imidazol-2-ilo, triazol-3-ilo, benzimidazol-2-ilo o azabenzimidazol-2-ilo y está opcionalmente sustituido por uno o varios radicales R1, tal como se definió anteriormente, es ventajoso en particular, según la invención, preparar compuestos de fórmula general (I) por acoplamiento: - bien de un producto de fórmula general (V) en el que Z representa un radical trifluorometilsulfoniloxi-carbazol con un derivado heterocíclico borónico, ácido o éster, tal como éster metílico, n-butílico, isopropílico o de pinacol, en las

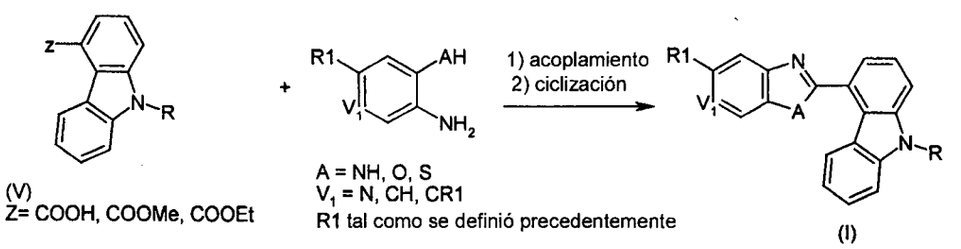
condiciones de la reacción de Suzuki, en presencia de un derivado de Paladio (0) como catalizador,

- bien de un producto de fórmula general (V) en el que Z representa un derivado borónico, ácido o éster, tal como el éster metílico, n-butílico, isopropílico o de pinacol, con un derivado heterocíclico bromado o yodado, operando según el esquema (26):



Esquema (26)

Más en particular, cuando el heterociclo Het es de tipo benzimidazol o azabenzimidazol - o bien incluso de tipo benzoxazol o azabenzoxazol, benzotiazol o azabenzotiazol, unido por su posición 2 a la posición 4 del carbazol, es ventajoso en particular formar dicho heterociclo por acoplamiento de un derivado de ortofenilendiamina o diamino-piridina - o bien de ortoaminofenol, ortoaminotiofenol o amino-hidroxi-piridina o amino-mercapto-piridina orto-disustituida - con un derivado de fórmula general (V) en el que Z representa un ácido o un éster, principalmente un éster metílico o etílico, operando según el esquema (27):



Esquema (27)

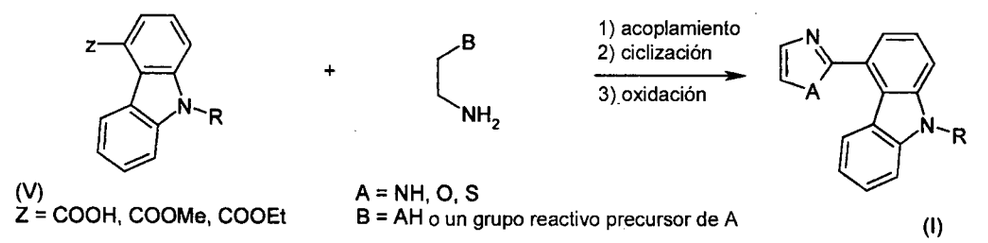
Cuando se utiliza un producto de fórmula general (V) en el que Z es un ácido, es particularmente ventajoso activar este ácido con ayuda de un agente de acoplamiento conocido por el experto en la materia, tal como

clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o tetrafluoroborato de o-((etoxi-carbonil)cianometilenamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU).

Cuando se utiliza un producto de fórmula general (V) en el que Z es un éster metílico o etílico, es ventajoso en el ámbito de la invención, operar en presencia de trimetilaluminio, en un disolvente orgánico halogenado, tal como diclorometano o dicloroetano.

Se pueden utilizar en el ámbito de la invención, diversas condiciones de ciclación de la mezcla de amidas intermedias, tal como ácido acético o una mezcla de ácido y anhídrido trifluoroacético. Es también particularmente ventajoso, en el ámbito de la invención, efectuar este tipo de ciclación térmica en medio ácido por calentamiento en un reactor de microondas.

Más en particular, cuando el heterociclo Het es de tipo imidazol, oxazol o tiazol, unido por su posición 2 a la posición 4 del carbazol, es particularmente ventajoso formar dicho heterociclo a partir de un ácido o un éster, operando según el esquema (28):



(V)
Z = COOH, COOMe, COOEt

A = NH, O, S
B = AH o un grupo reactivo precursor de A

(I)

Esquema (28)

En el ámbito de la invención, es particularmente ventajoso operar :

1. en el caso en que dicho heterociclo es un imidazol o una imidazolina :

- - a partir de una 2-azido-etilamina, según Tetrahedron, 47 (38), 1.991, 8.177-94,

- - de una etilendiamina, según Biorg. Med. Chem Lett. 12 (3), 2.002, 471-75,

- - de glioxal y amoniaco, según J. Med. Chem., 46 (25), 2.003, 5.416-27;

2, en el caso en que dicho heterociclo es un oxazol o una oxazolina :

- - a partir de un 2-azido-etanol, según J. Org. Chem., 61 (7), 1.996, 2.487-96,

- - de un 2-aminoetanol, según J. Med. Chem. 47 (8), 2.004, 1.969-86 o Khim. Geterosikl. Soed. 1.984 (7), 881-4,

- - de dietilacetal de 2-aminoacetaldehído, según Heterocycles, 39 (2), 1.994, 767-78;

3, en el caso en que dicho heterociclo es tiazol o una tiazolina:

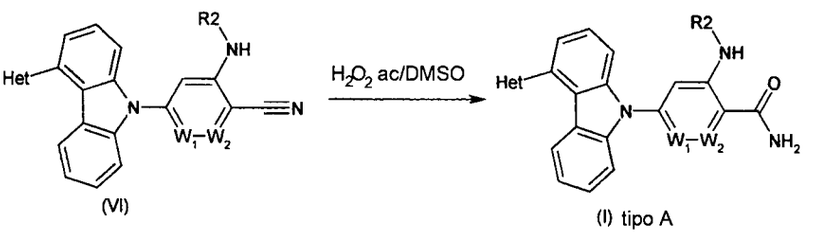
- - a partir de una 2-cloro-etilamina y reactivo de Lawesson, según Helv. Chim. Acta, 88 (2), 2.005, 187-95,

- - de un 2-aminoetanotiol, según J. Org. Chem. 69 (3), 2.004, 811-4 o Tetrahedron Lett., 41 (18), 2.000, 3.381-4,

De manera más general, es ventajoso en el ámbito de la invención, formar el heterociclo de un producto de fórmula general (I) a partir de un triflato, un ácido carboxílico o un éster de ácido carboxílico por uno cualquiera de los métodos de síntesis conocidos por el experto en la técnica, tales como los descritos en Comprehensive Organic Chemistry, por D. H. R. Barton et al. (Pergamon Press) o Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic Press) o Heterocyclic Compounds (Wiley Intersciences).

C) A partir de un producto de fórmula general (VI)

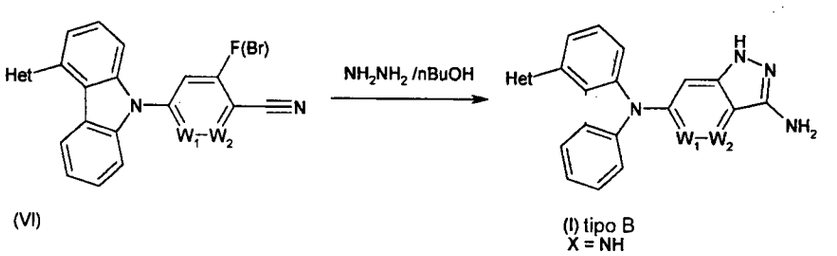
los compuestos de fórmula general (I) en los que R es de tipo A se pueden preparar por hidrólisis del radical ciano de un compuesto de fórmula general (VI). Esta hidrólisis se puede realizar ventajosamente en el ámbito de la invención, por acción de una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno en medio alcalino en una mezcla de DMSO y etanol, según el esquema (29):



(VI) (I) tipo A

Esquema (29)

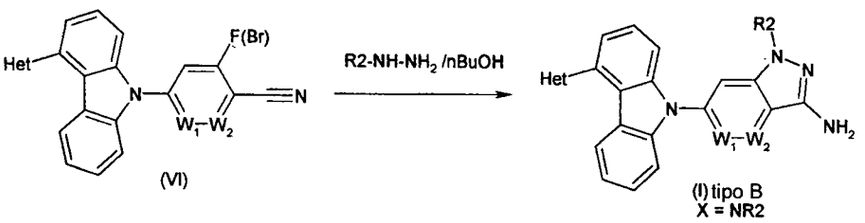
Los compuestos de fórmula general (I) en los que R es de tipo B y X es un radical NH se pueden preparar, ventajosamente en el ámbito de la invención, por una reacción de sustitución nucleófila aromática, seguida por ciclización intramolecular, por acción de hidrato de hidrazina en un disolvente polar, como n-butanol, sobre un nitrilo de fórmula general (VI), ortosustituido por un átomo de halógeno, muy preferentemente un átomo de flúor, según el esquema (30):



(VI) (I) tipo B X = NH

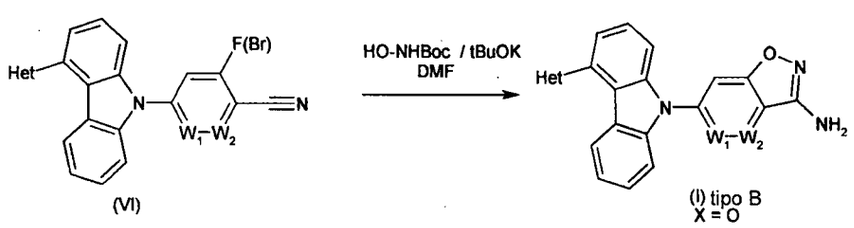
Esquema (30)

Los compuestos de fórmula general (I) en los que R es de tipo B y X es un radical NR2, con R2 tal como se definió anteriormente, se pueden preparar, ventajosamente en el ámbito de la invención, según el esquema (31), por acción de una hidrazina monosustituida por un radical R2, en un disolvente polar, como n-butanol, sobre un nitrilo de fórmula general (VI), ortosustituido por un átomo de halógeno, muy preferentemente un átomo de flúor.



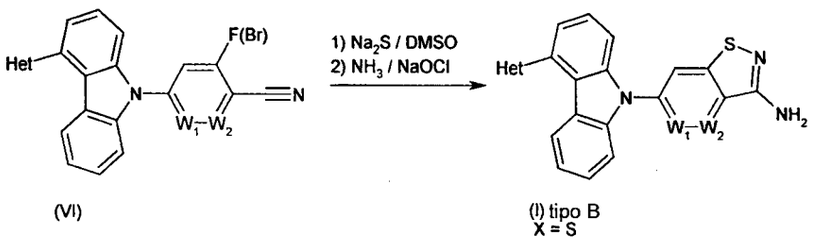
Esquema (31)

Los compuestos de fórmula general (I), en los que R es de tipo B y X es un átomo de oxígeno, se pueden preparar ventajosamente en el ámbito de la invención, por acción de una hidroxilamina-N-protegida, tal como la N-terc-butiloxicarbonil-hidroxilamina, en presencia de una base fuerte, tal como terc-butilato de potasio, sobre un nitrilo de fórmula general (VI), ortosustituido por un átomo de halógeno, muy preferentemente un átomo de flúor, en un disolvente tal como DMF, operando según el esquema (32):



Esquema (32)

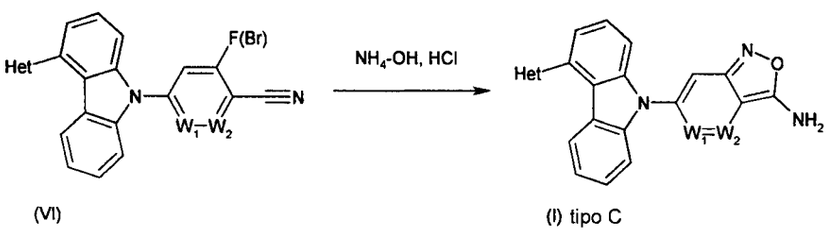
Los compuestos de fórmula general (I), en los que R es de tipo B y X es un átomo de azufre, se pueden preparar ventajosamente en el ámbito de la invención, por acción del sulfuro de sodio en un disolvente como DMSO, sobre un nitrilo de fórmula general (VI), ortosustituido por un átomo de halógeno, muy preferentemente un átomo de flúor, seguido por la acción de amoníaco en presencia de hipoclorito de sodio, operando según el esquema (33), especialmente en las condiciones descritas en Biorg. Med. Chem Lett. (2.007), 17 (6), 4.568 :



(VI) (I) tipo B X = S

Esquema (33)

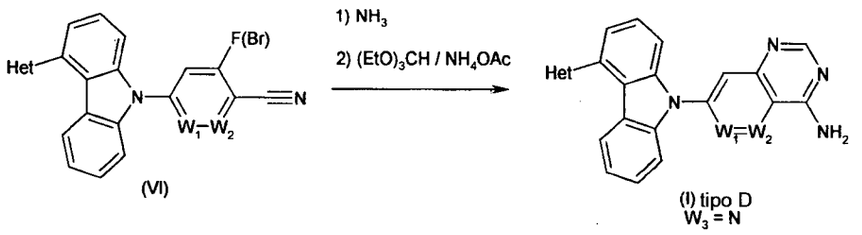
Los compuestos de fórmula general (I), en los que R es de tipo C, se pueden preparar ventajosamente en el ámbito de la invención, por acción de clorhidrato de hidroxilamina, sobre un nitrilo de fórmula general (VI), ortosustituido por un átomo de halógeno, muy preferentemente un átomo de flúor, operando según el esquema (34), especialmente en las condiciones descritas en Zeitschrift für Chemie (1.984), 24 (7), 254:



(VI) (I) tipo C

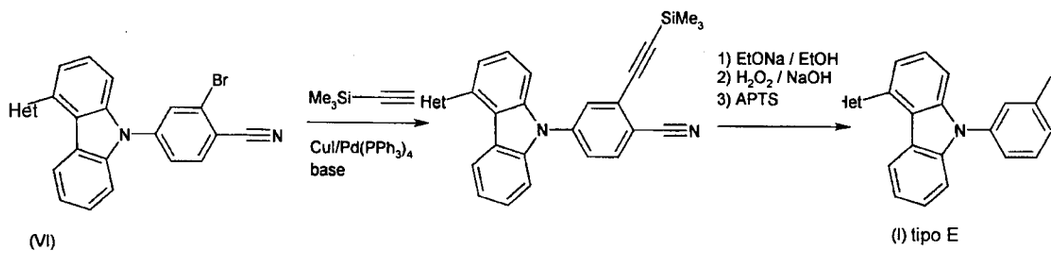
Esquema (34)

Los compuestos de fórmula general (I), en los que R es de tipo D, con W3 un átomo de nitrógeno, se pueden preparar ventajosamente en el ámbito de la invención, por acción de amoníaco, sobre un nitrilo de fórmula general (VI), ortosustituido por un átomo de halógeno, muy preferentemente un átomo de flúor, seguido por la acción de una mezcla de ortoformiato de etilo y acetato de amonio, operando según el esquema (35), especialmente en las condiciones descritas en J. Het. Chem. (2.006), 43 (4), 913:



Esquema (35)

Los compuestos de fórmula general (I), en los que R es de tipo E, se pueden preparar ventajosamente en el ámbito de la invención, por acción de trimetilsililacetileno, en presencia de una base, tal como trietilamina o nbutilamina, en presencia de yoduro de cobre y tetrakis(trifenilfosfina)paladio sobre un compuesto de fórmula general (VI) ortosustituido por un átomo de bromo, para conducir a un compuesto intermedio acetilénico, que se trata entonces sucesivamente con etilato de sodio en etanol, después con una disolución de peróxido de hidrógeno en medio alcalino y finalmente se calienta en presencia de ácido paratoluenosulfónico, operando según el esquema general (36), especialmente en las condiciones descritas en Chem. Pharm. Bull. (1.986), 34, 2.760.

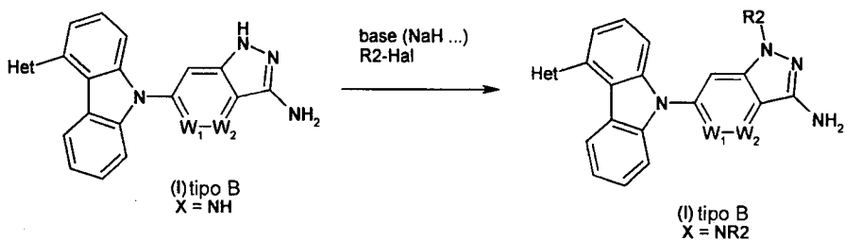


Esquema (36)

D) A partir de los productos de fórmula general (I)

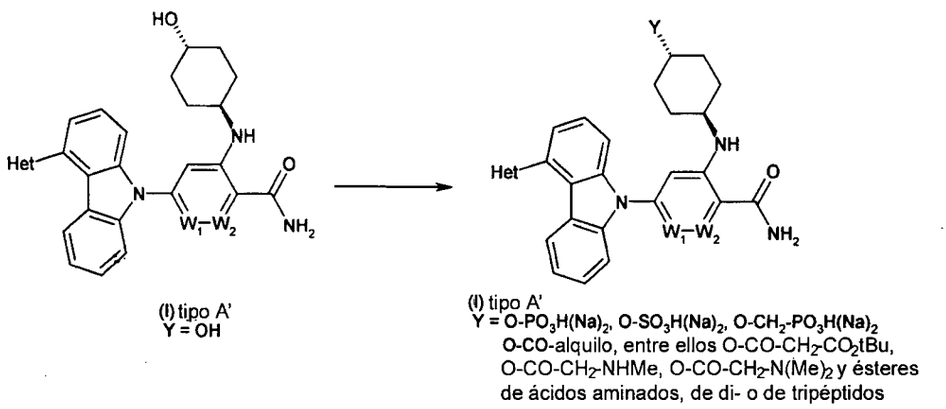
los compuestos de fórmula general (I), en los que R es de tipo B y X es un radical NR2, con R2 tal como se definió anteriormente y en los que Het no representa un heterociclo de tipo imidazol-2-ilo, triazol-3-ilo, benzimidazol-2-ilo o azabenzimidazol-2ilo, se pueden preparar según el esquema (37) por N-alquilación de un producto de fórmula general (I) de tipo B con X = NH. .

Esta alquilación se puede realizar según los métodos conocidos por el experto en la técnica, especialmente por tratamiento con una base tal como hidruro de sodio, seguido por la acción de un derivado halogenado R2-Hal. Operando así, se obtiene generalmente una mezcla de regioisómeros N1- y N3-alquilados, que se podrán separar utilizando métodos clásicos conocidos por el experto en la materia.



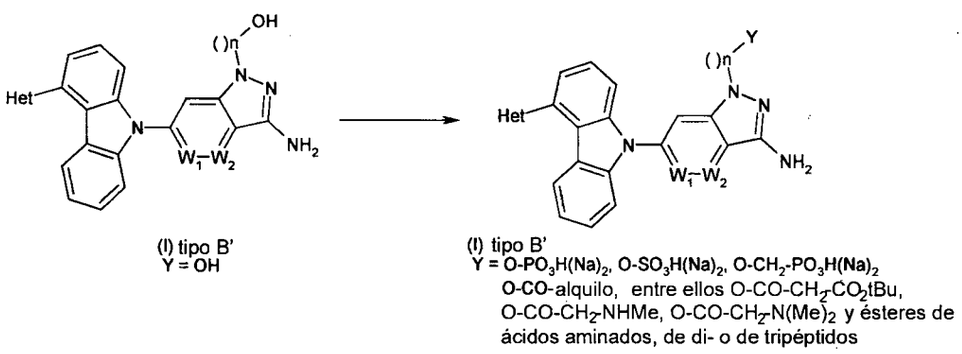
Esquema (37)

los compuestos de fórmula general (I), en los que R es de tipo A', en los que Y representa: O-PO3H2, O-PO3Na2, O-SO3H2, O-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-alquilo, de los que especialmente O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-CH2-N(Me)2 y los ésteres derivados de ácidos aminados de serie natural o no natural y los ésteres derivados de di- o tripéptidos y más en particular, O-CO-glicina, o-CO-alanina, O-CO-serina, O-CO-lisina, O-CO-arginina, O-CO-glicina-lisina, O-CO-alanina-lisina y n representa 2 ó 3, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (I) en los que R es de tipo A', representando Y OH, operando según el esquema (38).



Esquema (38)

los compuestos de fórmula general (I), en los que R es de tipo B', en los que Y representa: O-PO3H2, O-PO3Na2, O-SO3H2, O-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-alquilo, de los que especialmente O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-CH2-N(Me)2 y los ésteres derivados de ácidos aminados de serie natural o no natural y los ésteres derivados de di- o tripéptidos y más en particular, O-CO-glicina, O-CO-alanina, O-CO-serina, O-CO-lisina, O-CO-arginina, O-CO-glicina-lisina, O-CO-alanina-lisina y n representa 2 ó 3, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (I) en los que R es de tipo B', con Y representando OH, operando según el esquema (39).



Esquema (39)

Más en particular, cuando Y representa un radical fosfato, en forma ácida o en forma de sal, se opera generalmente por acción de cloruro de ácido di-O-bencil- o di-O-fenil-fosfórico sobre un derivado de fórmula general (I) de tipo A' o B', en el que Y es OH, en un disolvente tal como la piridina, seguido por hidrogenolisis en presencia de un catalizador al paladio (paladio sobre carbono o hidróxido de paladio). Cuando el Het heterocíclico es de tipo benzimidazol o azabenzimidazol o imidazol, unido por su posición 2 a la posición 4 del carbazol, puede ser ventajoso en el ámbito de la invención, proteger el NH del heterociclo en forma de N-Boc, N-TBDMS o N-SEM.

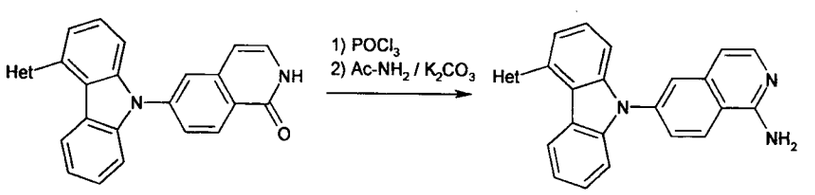
Más en particular, cuando Y representa un radical sulfato, en forma ácida o en forma de sal, se opera generalmente por acción de anhídrido sulfúrico - o trióxido de azufre – o de óleum – mezcla de ácido sulfúrico y anhídrido sulfúrico - sobre un derivado de fórmula general (I) de tipo A' o B' en el que Y es OH, en un disolvente tal como piridina. Cuando el Het heterocíclico es de tipo benzimidazol o azabenzimidazol o imidazol, unido por su posición 2 a la posición 4 del carbazol, puede ser ventajoso en el ámbito de la invención, proteger el NH del heterociclo en forma de N-Boc, N-TBDMS o N-SEM.

Más en particular, cuando Y representa un radical fosfoniloximetiloxi, se opera generalmente por acción de una base fuerte, como hidruro de sodio, después del éster di-terc-butilo del ácido fosfórico o del éster clorometílico del ácido fosfórico sobre un derivado de fórmula general (I) de tipo A' o B', en el que Y es OH, en un disolvente tal como DMF, seguido por una hidrólisis en medio ácido, tal como una disolución 4 N de ácido clorhídrico. Cuando el Het heterocíclico es de tipo benzimidazol o azabenzimidazol o imidazol, unido por su posición 2 a la posición 4 del carbazol, puede ser ventajoso en el ámbito de la invención, proteger el NH del heterociclo en forma de N-Boc, N-TBDMS o N-SEM.

Más particularmente, cuando Y representa un radical éster carboxílico, se opera generalmente por acción de un ácido carboxílico, en presencia de un agente de activación de la función ácido, tal como hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y una base, tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) o tetrafluoroborato de o-((etoxi-

carbonil)cianometilenamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), en un disolvente como diclorometano. Cuando dicho éster es un éster derivado de aminoácido, de di- o tri-péptido, es ventajoso en el ámbito de la invención, utilizar un aminoácido o un ácido derivado de di- o tripéptido, cuyo(s) resto(s) amino y/o hidroxi estén protegidos, por ejemplo en forma de NH-Boc, NH-Fmoc u O-Su.

Los compuestos de fórmula general (I), en los que R es de tipo D, con W1, W2 y W3 = CH se pueden preparar, ventajosamente en el ámbito de la invención, por acción de tricloruro de fósforo después de acetamida, a una temperatura próxima a 180° en presencia de una base tal como carbonato de potasio, sobre un producto de fórmula general (I) de tipo E, operando según el esquema (39), especialmente en las condiciones descritas en Bioorg. Med. Chem. (2.006), 14 (20), 6,832, . Cuando el Het heterocíclico es de tipo benzimidazol o azabenzimidazol o imidazol, unido por su posición 2 a la posición 4 del carbazol, puede ser ventajoso en el ámbito de la invención, proteger el NH del heterociclo en forma de N-Boc, N-TBDMS o N-SEM.



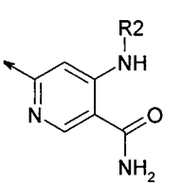
(I) tipo E

(I) tipo D
$W_1 = W_2 = W_3 = CH$

Esquema (39)

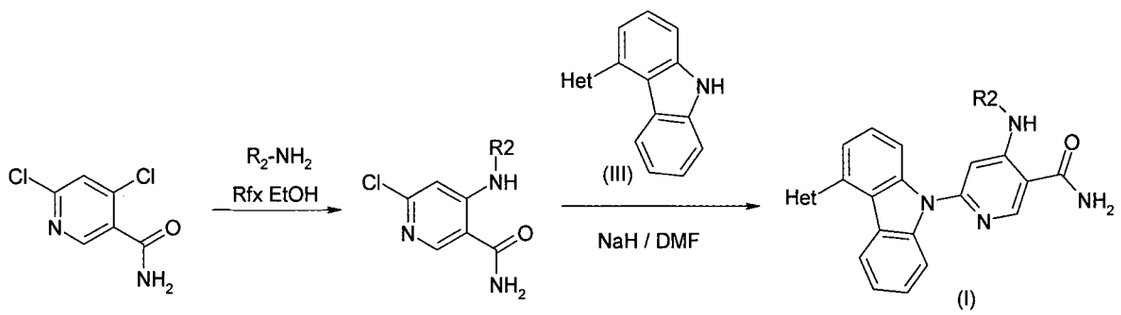
E) Método general de síntesis de compuestos de fórmula (I) en los que W1 representa CH y W2 representa N :

Los compuestos de fórmula general (IA), en los que R representa el grupo a continuación :



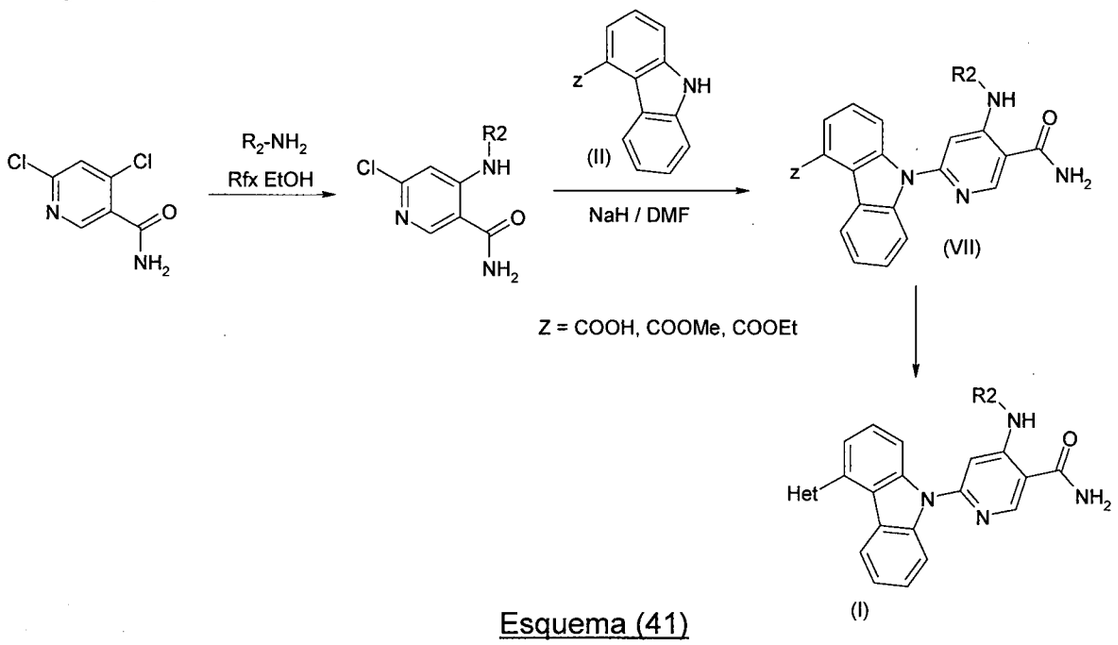
Se pueden preparar ventajosamente a partir de 4,6-dicloronicotinamida operando :

- o según el esquema (40), a partir de los compuestos de fórmula general (II) y 4-amino(sustituidos)-6-cloro-nicotinamidas, que se pueden obtener operando según la patente de EE.UU. 2006/027417 :



Esquema (40)

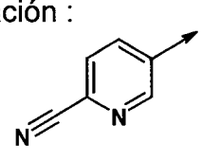
- o según el esquema 41, a partir de los compuestos de fórmula general (VII), que se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) y de 4-amino(sustituido)-6-cloro-nicotinamidas, que se pueden obtener operando según la patente de EE.UU. 2006/027417 :



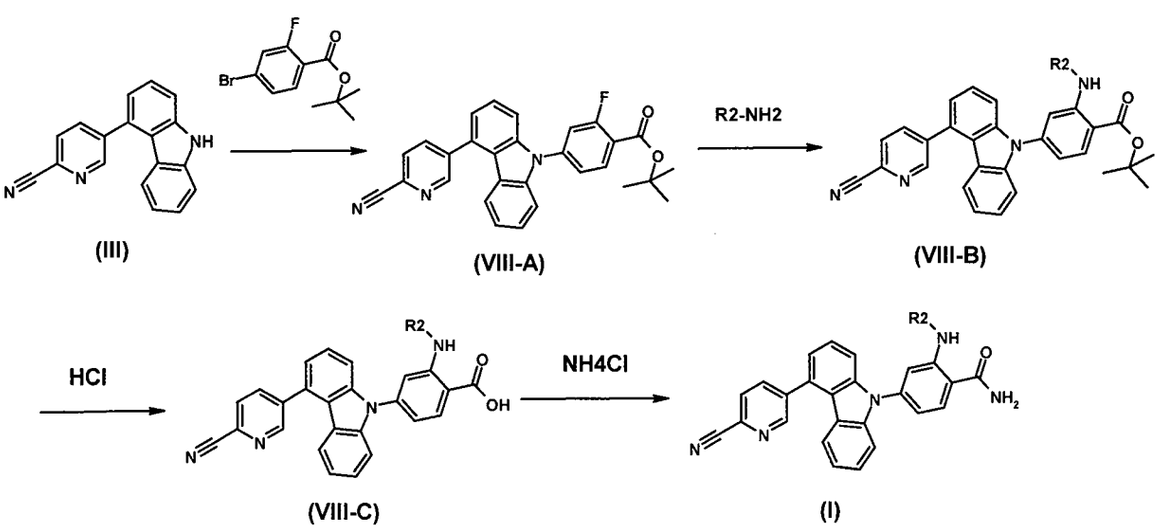
Esquema (41)

F-Método de síntesis de compuestos de fórmula general (I) en los que Het representa una 2-cianopiridina sustituida unida al núcleo carbazol por su posición 5:

Más en particular los compuestos de fórmula general (I) en los que R representa el grupo a continuación :



se pueden preparar ventajosamente a partir de compuestos de fórmula general (III) operando según el esquema (42) :



Esquema (42)

que aplica las reacciones sucesivas siguientes:

- una reacción de tipo Buchwald-Hartwig entre el producto de fórmula general (III) en el que Het representa el radical 2-ciano-piridin-5-ilo y el éster terc-butílico del ácido 4-bromo-2-fluoro-benzoico, en presencia de una base tal como carbonato de cesio y un derivado de paladio (0), tal que el « paladio -Xantfos », formado a partir de acetato de paladio y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, en un disolvente tal como dioxano, para conducir al compuesto de fórmula general (VIII-A),

- -- seguido opcionalmente por una reacción de sustitución nucleófila aromática con una amina R2-NH2, en la que R2 es tal como se definió anteriormente, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente tal como DMSO, para conducir a compuestos de fórmula general (VIII- B),
- después se hidrolizan los ésteres de fórmula general (VIII-A) en ácidos de fórmula general (VIII-C), por reacción con ácido clorhídrico en un disolvente tal como el dioxano a una temperatura próxima a 100°C, para conducir a los productos de fórmula general (VIII-C).
- y finalmente la formación del radical carbamoílo por acoplamiento de los ácidos de fórmula general (VIII-C), previamente activados con hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi) [tris(dimetilamino)] fosfonio (BOP) e hidroxibenxotriazol (HOBT), con cloruro de amonio, en presencia de una base tal como la diisopropiletilamina en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida.

Las reacciones descritas anteriormente pueden realizarse según las condiciones descritas en la preparación de los ejemplos a continuación y también según los métodos generales conocidos por el experto en la técnica, en particular los descritos en : Comprehensive Organic Chemistry, por D. H. R. Barton et al. (Pergamon Press); Advanced Organic Chemistry, por J. Marsh (Wiley Interscience).

Los productos objeto de la presente invención están dotados de propiedades farmacológicas interesantes: se ha constatado que poseen principalmente propiedades inhibidoras de las actividades de las proteínas chaperonas y principalmente de sus actividades ATPásicas.

Entre estas proteínas chaperonas, se cita principalmente la chaperona humana HSP90.

Los productos que responden a la fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, presentan así una actividad inhibidora de la chaperona Hsp90 importante.

Los ensayos proporcionados en la parte experimental más adelante, ilustran la actividad inhibidora de los productos de la presente invención frente a dichas proteínas chaperonas.

Estas propiedades hacen por tanto que los productos de fórmula general (I) de la presente invención se puedan utilizar como medicamentos para el tratamiento de tumores malignos.

Los productos de fórmula (I) pueden utilizarse también en el campo veterinario.

La invención tiene pues por objeto la aplicación, como medicamentos, de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

La invención tiene particularmente por objeto la aplicación, como medicamentos, de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, cuyos nombres son los siguientes :

- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4- *trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida
- 2-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-4-[(4-quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida
- 2-(2-dietilamino-etilamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida
- 2-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-4-[4-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida
- éster 4-{2-carbamoil-5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9il]-fenil-amino}-ciclohexílico del ácido acético
- 2-ciclohexilamino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida
- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilamino]-benzamida
- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(3-hidroxi-propilamino)-benzamida

- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4-*cis*-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida

- 2-amino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida

- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-benzamida

- 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-1H-indazol-3-ilamina

- 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-1,2-benzisoxazol-3-ilamina,

- 3-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexilamino)-5-[(4-quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il)-piridin-2-carboxamida

- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida

- 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)amino]benzamida

- éster 4-{[2-carbamoil-5-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-3-ilamino}-ciclohexílico del ácido aminoacético

- 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)amino]benzamida

- 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-3-(tetrahidropiran-4-il)-amino)-piridin-2-carboxamida

- 2-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-4-(tetrahidropiran-4-il)-amino)-piridin-5-carboxamida

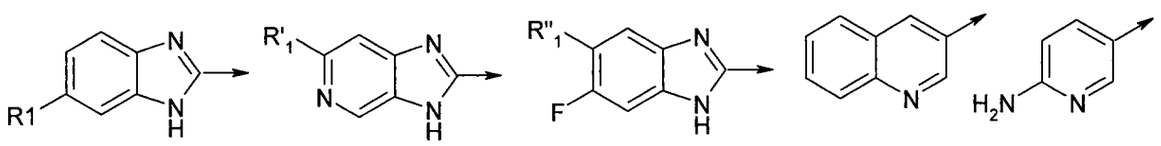
- 2-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)amino-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida

- 3-[(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carboxamida

así como sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene especialmente por objeto como medicamentos, productos de fórmula (I) tal como se definió anteriormente.

Het se elige del grupo constituido por :



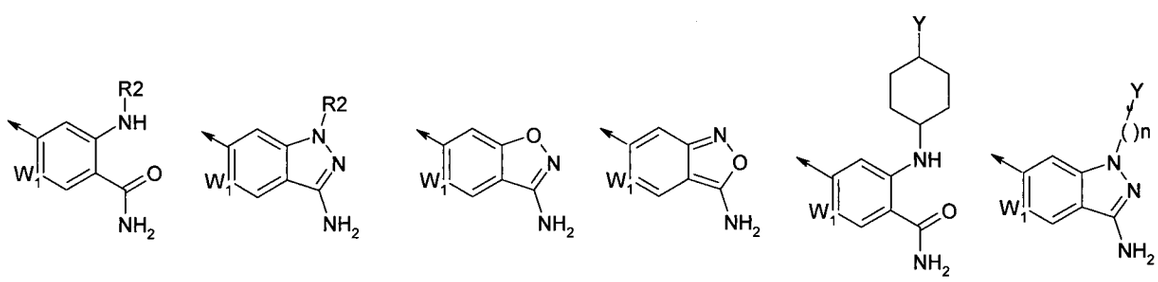
donde :

R1 representa: H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2,

R'1 representa: H, CONH2, CONHMe y OMe,

R"1 representa: F, Cl, OH, OMe, CN, o-(CH2)3-OMe y O-(CH2)3-N(Me)2

y R se elige del grupo constituido por :



donde :

R2 representa: hidrógeno, etilo sustituido en 2, n-propilo sustituido en 3, ciclohexilo trans sustituido en 4 por: OH, SH, NH2, OMe, NHMe, N(Me)2, N(Et)2, azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino, tetrahidropirano, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino, quinuclidino, CONH2 o COOH

y o Y representa: OH, O-PO3H2, o-PO3Na2, o-SO3H2, o-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NH2 u O-CO-glicina, O-CO-CH2-N(Me)2, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-alanina, O-CO-serina, O-CO-lisina, O-CO-arginina, O-CO-glicina-lisina, O-CO-alanina-lisina, con n representando 2 ó 3,

así como sus profármacos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles: tautómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

Los productos pueden administrarse por vía parenteral, bucal, perlingual, rectal o tópica.

La invención tiene también por objeto composiciones farmacéuticas, caracterizadas por que comprenden, como principio activo, al menos uno de los medicamentos de fórmula general (I).

Estas composiciones pueden presentarse en forma de disoluciones o suspensiones inyectables, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, supositorios, cremas, pomadas y lociones. Estas formas farmacéuticas se preparan según los métodos habituales. El principio activo puede incorporarse a los excipientes empleados habitualmente en estas composiciones, tales como los vehículos acuosos o no acuosos, talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes, conservantes.

La dosis habitual, variable según el sujeto tratado y la afección que se vaya a tratar, puede ser, por ejemplo, de 10 mg a 500 mg al día en seres humanos, por vía oral.

La presente invención se refiere así a la utilización de productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos destinados a inhibir la actividad de proteínas chaperonas y principalmente de Hsp90.

La presente invención se refiere así particularmente a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de sales

farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) en la que la proteína chaperona es HSP90.

La presente invención se refiere así a la utilización de productos de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar una enfermedad caracterizada por el mal funcionamiento de la actividad de una proteína chaperona de tipo Hsp90 y principalmente dicha enfermedad en un mamífero.

La presente invención se refiere a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar una enfermedad que pertenece al grupo siguiente: enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral focal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis en placas y esclerosis lateral amiotrófica, malaria, filariosis por Brugia y por Bancroft, toxoplasmosis, micosis resistentes a los tratamientos, hepatitis B, hepatitis C, virus del Herpes, dengue (o gripe tropical), atrofia muscular espinal y bulbar, trastornos de la proliferación de células mesangiales, trombosis, retinopatías, soriasis, degeneración muscular, enfermedades oncológicas, tumores malignos.

La presente invención se refiere así a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de sales aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a tratar enfermedades oncológicas.

La presente invención se refiere particularmente a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a tratar cánceres.

Entre estos tumores malignos, la presente invención se refiere muy particularmente al tratamiento de tumores sólidos y al tratamiento de tumores malignos resistentes a los agentes citotóxicos.

La presente invención se refiere así principalmente a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a tratar tumores malignos entre los cuales están los tumores malignos de pulmón, de mama y de ovario, glioblastomas, leucemias mieloides crónicas, leucemias linfoblásticas agudas, tumores malignos de próstata, de páncreas y de colon, melanomas metastásicos, tumores de tiroides y carcinomas renales.

También entre las principales indicaciones potenciales de los inhibidores de Hsp90, se pueden citar, a título no limitativo:

- los tumores malignos de pulmón « de células no pequeñas », los tumores malignos de mama, los tumores malignos de ovario y los glioblastomas que sobreexpresan EGF-R o HER2 ;

- las leucemias mieloides crónicas que sobreexpresan Bcr-Abl ;

- las leucemias linfoblásticas agudas que sobreexpresan Flt-3 ;

- los tumores malignos de mama, de próstata, de pulmón, de páncreas, de colon o de ovario que sobreexpresan Akt ;

- los melanomas metastásicos y los tumores de tiroides que sobreexpresan la forma mutada de la proteína B-Raf ;

- los tumores malignos de próstata dependientes de andrógenos e independientes de andrógenos ;

- los tumores malignos de mama dependientes de estrógenos e independientes de estrógenos ;

- los carcinomas renales que sobreexpresan HIF-1a o la proteína c-met mutada.

La presente invención se refiere aún más particularmente al tratamiento del cáncer de mama, de colon y de pulmón.

La presente invención se refiere también a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se definió anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a la quimioterapia de tumores malignos.

Como medicamentos según la presente invención destinados a la quimioterapia de tumores malignos, los productos de fórmula (I) según la presente invención pueden utilizarse solos o en asociación con quimioterapia o radioterapia o alternativamente en asociación con otros agentes terapéuticos.

La presente invención se refiere así principalmente a las composiciones farmacéuticas tales como se han definido anteriormente que contienen además, principios activos de otros medicamentos de quimioterapia contra el cáncer.

Tales agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales utilizados habitualmente.

Como ejemplos de inhibidores conocidos de proteínas cinasas, se pueden citar principalmente butirolactona, flavopiridol, 2-(2-hidroxietilamino)-6-bencilamino-9-metilpurina, olomucina, Glivec, así como Iressa.

Los productos de fórmula (I) según la presente invención pueden utilizarse así, también, de forma ventajosa, en asociación con agentes antiproliferativos: como ejemplos de dichos agentes antiproliferativos pero sin limitarse sin embargo a esta lista, se pueden citar los inhibidores de la aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes activos sobre los microtúbulos, agentes alquilantes, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de la farnesilo transferasa, inhibidores de COX-2, inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, inhibidores de proteasoma, como Bortezomib, inhibidores de la Histona Desactilasa

(HDAC), como SAHA y principalmente los inhibidores de HDAC6, compuestos que hacen disminuir la actividad de las proteínas cinasas y también compuestos antiangiogénicos, agonistas de la gonadorrelina, antiandrógenos, bengamidas, bifosfonatos y trastuzumab.

Se pueden citar así como ejemplos, agentes antimicrotúbulos, como taxoides, epotilones, alcaloides de vinca, agentes alquilantes tales como ciclofosfamida, agentes intercalantes del ADN como cis-platino y oxaliplatino, agentes que interaccionan con la topoisomerasa como camptotecina y derivados, antraciclinas como adriamicina, antimetabolitos como 5-fluorouracilo y derivados y análogos.

La presente invención se refiere por lo tanto a productos de fórmula (I) como inhibidores de la chaperona Hsp90, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles: tautómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), así como sus profármacos.

La presente invención se refiere particularmente a productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente como inhibidores de HPS90.

Los productos de fórmula (I) según la presente invención pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos y principalmente de métodos descritos en la bibliografía como, por ejemplo, los descritos por R. C. Larock en: Comprehensive Organic Transformations, editorial VCH, 1.989.

En las reacciones descritas más adelante, puede resultar necesario proteger los grupos funcionales reactivos tales como, por ejemplo, los grupos hidroxi, amino, imino, tio o carboxi, cuando se desea que estos grupos estén en el producto final pero cuando no se desea su participación en las reacciones de síntesis de productos de fórmula (I). Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con las prácticas habituales estándar, como los descritos, por ejemplo, por T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1.991.

La parte experimental más adelante proporciona ejemplos no limitantes de productos de partida: se pueden encontrar otros productos de partida en el comercio o se pueden preparar según métodos habituales conocidos por el experto en la materia.

Ejemplos que ilustran la invención : Los ejemplos, cuya preparación sigue, ilustran la presente invención pero sin limitarla.

Todos les ejemplos descritos han sido caracterizados por espectroscopía RMN del protón y por espectroscopía de masas, la mayor parte de estos ejemplos han sido también caracterizados por espectroscopía de Infrarrojos.

Salvo condiciones diferentes descritas específicamente, los espectros de masas de tipo LC/MS, indicados en la descripción de los diferentes ejemplos a continuación, se han realizado en las condiciones de cromatografía líquida siguientes :

Método A :

Columna : ACQUITY BEH C_{18} 1,7 µm 2,1 x 50 mm

Disolvente: A: H_2O (ácido fórmico al 0,1 %) B : CH3CN (ácido fórmico al 0,1%)

Temperatura de la columna : 50 °C

Caudal : 1 ml/min

Gradiente (2 min) : 5 a 50% B en 0,8 min ; 1,2 min : 100% de B ; 1,85 min 100% de B ; 1,95 min 5% de B ;

Método B:

Columna : XBridge C_{18} 2,5 µm 3 x 50 mm

Disolvente: A: H_2O (ácido fórmico al 0,1 %) B : CH3CN (ácido fórmico al 0,1%)

Temperatura de la columna : 70°C

Caudal : 0,9 ml/min.

Gradiente : 5% a 100% de B en 5,3 ; 5,5 min : 100% de B ; 6,3 min : 5% de B

Método C

Columna : ACQUITY BEH C_{18} 1,7 µm 2,1 x 50 mm

Disolvente: A: H_2O (ácido fórmico al 0,1 %) B : CH3CN (ácido fórmico al 0,1%)

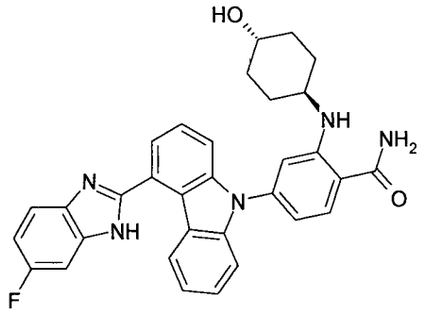
Temperatura de la columna : 70°C

Caudal : 0,7 ml/min.

Gradiente : 5% de B en 0,1 min ; 5% a 95 % de B en 8,3 min ; 95% de B en 8,5 min ;

95% a 5% de B en 9,5 min ; 95% de B en 12 min

Ejemplo 1 : síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4- *trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida.



Etapa 1 : En un matraz de 250 ml se agita durante 24 horas, en argón, a temperatura ambiente, una mezcla de 4,78 g de 4-hidroxicarbazol, 9,32 g de N-fenil–bis(trifluorometanosulfonimida), 3,64 ml de trietilamina en 200 ml de diclorometano. El medio de reacción se evapora a sequedad a vacío y el resto negruzco se cromatografía sobre gel de sílice (40-63 µm) eluyendo con diclorometano. Se obtienen 7,07 g de 4-trifluorometanosulfoniloxicarbazol en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) : 90°C

Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,48 a 7,57 (m, 2H); 7,63 (m, 2H); 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 11,89 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas (EI): m/z = 315 (M+)

Etapa 2 : En un autoclave se mantiene a 50°C, durante 8 horas, a 2x105 Pa (2 bares) de monóxido de carbono, una mezcla de 2,0 g de 4-trifluorometanosulfoniloxicarbazol obtenido en la etapa precedente, 142 mg de acetato de paladio, 262 mg de 1,3-difenilfosfinopropano y 0,88 ml de trietilamina en 35 ml de metanol y 85 ml de dimetilformamida. Después de purgar con argón, se evapora a sequedad el medio de reacción, a vacío y se cromatografía el residuo naranja sobre gel de sílice (40-63 µm), eluyendo con diclorometano. Se obtienen 1,29 g de éster metílico del ácido 9H-carbazol-4-carboxílico en forma de un sólido verdoso cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) : 95°C

Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 4,00 (s, 3H); 7,18 (m, 1H); 7,43 a 7,57 (m, 3H); 7,75 (dd, J = 7,8 Hz y 1,1 Hz, 1H); 7,78 (dd, J = 8,8 Hz y 1,1 Hz, 1H); 8,69 (d ancho, J = 8,3 Hz, 1H); 11,67 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas (EI): m/z = 225 (M+)

E*tapa 3* : En un matraz de 250 ml en argón, se añaden a temperatura ambiente en 4 veces, en ½ hora, 391 mg de una suspensión al 60% en vaselina de hidruro de sodio a una disolución de 2,0 g de éster metílico del ácido 9H-carbazol-4-carboxílico obtenido como en la etapa precedente y 1,95 g de 2-bromo-4-fluorobenzonitrilo en 50 ml de dimetilformamida. Se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evapora el medio de reacción a sequedad a vacío y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (40-63 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y ciclohexano (50: 50).

Se obtienen 3,2 g del éster metílico del ácido 9-(3-bromo-4-ciano-fenil)-9H-carbazol-4-carboxílico en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 4,03 (s, 3H); 7,36 (m, 1H); 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,50 a 7,60 (m, 2H); 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,91 (dd, J = 8,3 Hz y 2,0 Hz, 1H); 8,26 (m, 2H); 8,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

Espectro de masas (LC/MS: Método C: Tiempo de retención Tr (min) = 6,08 ; m/z = 405 (M+).

Etapa 4 : En un reactor de microondas se calienta a 115°C, durante 30 minutos, una mezcla de 405 mg de éster metílico del ácido 9-(3-bromo-4-ciano-fenil)-9H-carbazol-4-carboxílico obtenido según la etapa precedente, 461 mg de trans-4-amino-ciclohexanol, 45 mg de acetato de paladio, 192 mg de terctiobutilato de sodio y 111 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno en 18 ml de tolueno. Se filtra el medio de reacción sobre clarcel, se lava con 200 ml de acetato de etilo. Se evapora el filtrado a sequedad, en vacío y se cromatografía el resto en gel de sílice (40-63 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (97,5 : 2,5). Se obtienen 222 mg de éster metílico del ácido 9-[4-ciano-3-(4-trans-hidroxi-ciclohexilamino)-fenil]-9H-carbazol-4-carboxílico en forma de aceite pardusco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,21 (m, 2H); 1,41 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 3,32 a 3,50 (m, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,47 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 5,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,82 (dd, J = 8,3 Hz y 2,0 Hz, 1H); 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,42 (d ancho, J = 8,1 Hz, 1H); 7,48 a 7,58 (m, 2H); 7,64 a 7,68 (dd, J = 8,1 Hz y 1,3 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,84 (dd, J = 7,5 Hz y 1,1 Hz, 1H); 8,74 (d ancho, J = 8,1 Hz, 1H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 4,77 ; m/z = 438 (M-H-). 440 ($M+H^+$).

Etapa 5 : En un matraz de 250 ml se calienta para hacer hervir a reflujo, durante 7 horas, una mezcla de 220 mg de éster metílico del ácido 9-[4-ciano-3-(4-trans-hidroxi-ciclohexilamino)-fenil]-9H-carbazol-4-carboxílico obtenido según la etapa precedente y 401 µl de hidróxido de sodio 2,5 N en 20 ml de metanol. Se evapora el medio de reacción a sequedad en vacío. Se recoge el residuo en 20 ml de ácido clorhídrico 1 M y se extrae 3 veces con 30 ml de acetato de etilo. las fases orgánicas reagrupadas se lavan con 25 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad a vacío. Se cromatografía el residuo oleoso sobre gel de sílice (15 – 40 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95 : 5). Se obtienen 157 mg de ácido 9-[4-ciano-3-(4-trans-hidroxi-ciclohexilamino)-fenil]-9H-carbazol-4-carboxílico en forma de espuma beige cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,14 a 1,29 (m, 2H); 1,41 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 3,34 a 3,51 (m, 2H); 4,47 (d ancho, J = 4,2 Hz, 1H); 5,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,82 (dd, J = 8,3 Hz y 2,0 Hz, 1H); 7,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,40 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,44 a 7,59 (m, 2H); 7,61 (dd, J = 8,0 Hz y 1,1 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,83 (dd, J = 8,0 Hz y 1,1 Hz, 1H); 8,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 13,24 (m ensanchado, 1H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,96 ; m/z = 424 (M-H-). 426 ($M+H^+$).

Etapa 6 : En un matraz de 50 ml se agita a temperatura ambiente, durante 3,5 horas, una mezcla de 155 mg de ácido 9-[4-ciano-3-(4-trans-hidroxi-ciclohexilamino)-fenil]-9H-carbazol-4-carboxílico obtenido según la etapa precedente, 48 mg de 4-fluoro-o-fenilendiamina, 131 mg de tetrafluoroborato de o-((etoxicarbonil)cianometilenamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) y 70 µl de diisopropiletilamina en 20 ml de dimetilformamida. Se evapora el medio de reacción a sequedad en vacío. Se recoge el residuo en 40 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica 3 veces con 30 ml de una disolución saturada de bicarbonato de sodio, 1 vez

con 30 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, después se evapora a sequedad a vacío.

Se obtienen 185 mg de la (2-amino-4-fluoro-fenil)-amida del ácido 9-[4-ciano-3-(4-trans-hidroxi-ciclohexilamino)-fenil]-9H-carbazol-4-carboxílico en forma de espuma pardusca cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,14 a 1,27 (m, 2H); 1,42 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 3,34 a 3,50 (m, 2H); 4,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 5,30 (s ancho, 2H); 5,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,46 (td, J = 8,4 Hz y 2,7 Hz, 1H); 6,61 (dd, J = 11,2 Hz y 2,7 Hz, 1H); 6,83 (dd, J = 8,3 Hz y 2,2 Hz, 1H); 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,38 a 7,64 (m, 6H); 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 9,81 (s, 1H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,03 ; m/z = 532 (M-H-). 534 ($M+H^+$).

Etapa 7 : En un matraz de 100 ml se calientan durante 1 hora, para hacer hervir a reflujo, 185 mg de (2-amino-4-fluoro-fenil)-amida del ácido 9-[4-ciano-3-(4-trans-hidroxi-ciclohexilamino)-fenil]-9H-carbazol-4-carboxílico obtenido según la etapa precedente, en 15 ml de ácido acético glacial. Se evapora a sequedad el medio de reacción, a vacío y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (15 - 40 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (99 : 1).

Se obtienen 121 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-benzonitrilo en forma de espuma pardusca cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,14 a 1,28 (m, 2H); 1,43 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 3,34 a 3,54 (m, 2H); 4,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 5,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,86 (dd, J = 8,2 Hz y 2,0 Hz, 1H); 7,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,10 a 7,23 (m, 2H); 7,33 a 7,51 (m, 2,5H); 7,54 a 7,69 (m, 4H); 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,84 (dd, J = 8,8 Hz y 5,1 Hz, 0,5H); 8,61 (d, J = 7,8 Hz, 0,5H); 8,66 (d, J = 7,8 Hz, 0,5H); 13,08 (s, 1H); (2 confórmeros 50 :50).

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,98 ; m/z = 514 (M-H-); 516 ($M+H^+$).

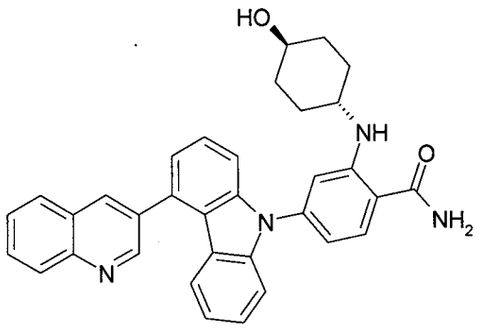
Etapa 8 : En un matraz de 100 ml se adicionan 0,4 ml de una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30%, a una mezcla de 111 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4-trans-hidroxi-ciclohexilamino)-benzonitrilo obtenido según la etapa precedente en 2 ml de etanol y 0,8 ml de dimetilsulfóxido y 0,4 ml de hidróxido de sodio 1 M y se agita la mezcla durante ¼ hora a temperatura ambiente. Se vuelven a añadir 40 ml de agua destilada y se extrae 3 veces con 30 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reagrupadas con 30 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad, a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (15 – 40 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5).

Se obtienen 105 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,16 a 1,32 (m, 4H); 1,78 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 3,33 (m parcialmente enmascarado, 1H); 3,47 (m, 1H); 4,47 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 6,70 (dd, J = 8,3 Hz y 2,0 Hz, 1H); 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,11 a 7,22 (m, 2H); 7,27 (m ensanchado, 1H); 7,39 a 7,50 (m, 2H), 7,50 a 7,80 (m, 5H); 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,96 (m ensanchado, 1H); 8,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 13,08 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,8 ; m/z = 532 (M-H-); 534 ($M+H^+$).

Ejemplo 2 : Síntesis de la 2-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-4-[(4-quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida



Etapa 1 : En un reactor de microondas de 5 ml, se cargan sucesivamente 78,8 mg de éster 9-H-carbazol-4-ílico del ácido trifluorometanosulfónico, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 1, 2,5 ml de tolueno, 56,2 mg de ácido quinolein-3-borónico, 55,6 mg de carbonato de sodio y 57,8 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). Después de 30 segundos de agitación a temperatura ambiente, se calienta el medio de reacción, con agitación, a 115°C, durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recoge el medio de reacción con 5 ml de acetato de etilo y 2 ml de agua. Después de filtración de un insoluble y decantación, se lava la fase orgánica 2 veces con 2 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Después de purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice(15 – 40 µm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (80/20 después 70/30 en volumen), se obtienen 27 mg de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol, en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 6,90 (m, 1 H); 7,18 (dd, *J*=7,5; 1,0 Hz, 1 H); 7,22 (d ancho, *J*=8,0 Hz, 1 H); 7,34 (m, 1 H); 7,53 (m, 2 H); 7,61 (dd, *J*=8,3; 1,0 Hz, 1 H); 7,71 (m, 1 H); 7,86 (m, 1 H); 8,11 (d ancho, *J*=8,3, 1 H); 8,17 (d ancho, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,59 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,13 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 11,55 (s ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,95 ; MH^+ = 295 ; MH^- = 293.

Etapa 2 : En un matraz de una sola boca, de 20 ml, en atmósfera de argón, se disuelven 80 mg de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol, obtenidos según la etapa precedente y 60 mg de 2-bromo-4-fluoro-benzonitrilo en 2 ml de dimetilformamida (DMF) anhidra. Se añaden entonces 16,3 mg de hidruro de sodio al 60% en aceite y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la adición de 15 ml de acetato de etilo y 3 ml de agua, se decanta la fase orgánica, se lava 3 veces con 3 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con diclorometano, se obtienen 95 mg de 2-bromo-4-[(4-quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, en forma de una laca beige cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 7,08 (m, 1 H); 7,24 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,36 (dd, *J*=6,4; 2,0 Hz, 1H); 7,43 (m, 1 H); 7,49 a 7,53 (m, 1 H); 7,57 - 7,67 (m, 2 H); 7,74 (m, 1 H); 7,89 (m, 1 H); 7,96 (dd, *J*=8,3; 2,0 Hz, 1 H); 8,14 (d ancho, *J*=7,9 Hz, 1 H); 8,19 (d ancho, *J*=8,2 Hz, 1 H); 8,28 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,30 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 9,14 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,22 ; MH^+ = 474 +.

Etapa 3: En un reactor de microondas de 5 ml, se cargan sucesivamente 95 mg de 2-bromo-4-[(4-quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, obtenido en la etapa precedente, 92 mg de trans-4-aminociclohexanol, 9 mg de acetato de paladio (II), 38,5 mg de terc-butilato de potasio y 3,6 ml de tolueno. Después de 30 segundos de agitación a temperatura ambiente, se calienta el medio de reacción a 115°C, durante 15 minutos, con agitación. Después de enfriar, se añaden 5 ml de acetato de etilo y 3 ml de agua. Se decanta la fase orgánica, se lava 2 veces con 2 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98/2 en

volumen), se obtienen 73 mg de 2-(4-trans-hidroxiciclohexilamino)-4-[(4-quinolein-3-il)-9-H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, en forma de un merengue beige cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN de1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,23 (m, 2 H); 1,43 (m, 2 H); 1,81 (m, 2 H); 1,94 (m, 2 H); 3,34 a 3,54 (m, 2 H); 4,49 (d, *J*=4,4 Hz, 1 H); 5,89 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 6,89 (dd, *J*=8,3; 2,0 Hz, 1 H); 7,04 (m, 1 H); 7,10 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,24 (d ancho, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,32 (d ancho, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,37 a 7,48 (m, 2 H); 7,54 (d ancho, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,60 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,73 (m, 1 H); 7,78 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,89 (m, 1 H); 8,13 (d ancho, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,19 (d ancho, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,62 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H); 9,15 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,14 ; MH^+ = 509 +.

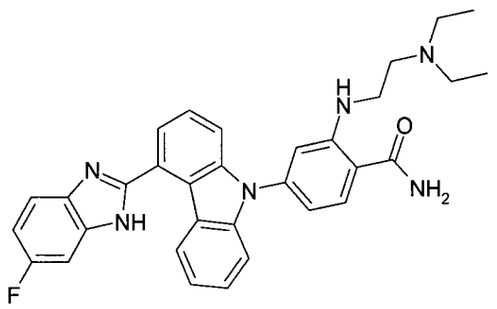
Etapa 4 : En un matraz de una sola boca de 10 ml, se disuelven 72 mg de 2-(4-trans-hidroxiciclohexilamino)-4-[(4-quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, obtenido en la etapa precedente en 1,2 ml de etanol y 0,5 ml de dimetilsulfóxido (DMSO), después se añaden sucesivamente con ayuda de una jeringa, 269 µl de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, después 960 µl (2,55 mmoles) de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno. Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, se recoge el medio de reacción con 25 ml de acetato de etilo y 5 ml de agua. la fase orgánica se decanta, se lava 3 veces con 5 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Después de purificación por cristalización en 1 ml de mezcla de diclorometano y acetato de etilo (50/50 en volumen), se obtuvieron 71 mg de 2-[4-trans-hidroxiciclohexilamino)-4-[(4-quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN de1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6 : 1,25 (m, 4 H); 1,79 (m, 2 H); 2.00 (m, 2 H); 3,33 (m, 1 H); 3,47 (m, 1 H); 4,47 (d, *J*=4,4 Hz, 1 H); 6,72 (dd, *J*=8,3; 2,1 Hz, 1 H); 6,91 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H); 7,03 (m, 1 H); 7,19

a 7,37 (m, 3 H); 7,36 a 7,46 (m, 2 H); 7,53 (d ancho, *J*=8,2 Hz, 1 H); 7,60 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H); 7,73 (m, 1 H); 7,85 a 7,93 (m, 2 H); 7,98 (m ensanchado, 1 H); 8,14 (d ancho, *J*=8,2 Hz, 1 H); 8,19 (d ancho, *J*=8,2 Hz, 1 H); 8,46 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,16 (d, J=2,4 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,99 ; MH^+ = 527 +.

Ejemplo 3 : Síntesis de la 2-(2-dietilamino-etilamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida



Etapa 1 : A una disolución de 0,40 g de éster metílico del ácido 9H-carbazol-4-carboxílico, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 1, en 30 ml de dioxano, en atmósfera inerte de argón, se añaden sucesivamente 0,43 g de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo, 2,2 g de carbonato de cesio, 0,12 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 0,04 g de acetato de paladio. Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 3 horas, después se enfría, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (96/4 en volumen) para proporcionar 496 mg de éster metílico del ácido 9-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-9H-carbazol-4-carboxílico, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 4,03 (s, 3 H); 7,36 (m, 1 H); 7,47 a 7,62 (m, 3 H); 7,73 a 7,79 (m, 2 H); 7,87 (dd, *J*=7,7; 1,1 Hz, 1 H); 8,02 (dd, *J*=10,3; 2,0 Hz, 1 H); 8,26 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H); 8,75 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,14 ; MH^+ = 345 +.

Etapa 2 : A una disolución de 0,69 g de 1,2-diamino-4-fluoro-benceno en 40 ml de tolueno y 20 ml de tetrahidrofurano, en atmósfera de argón, se añaden, en 5 minutos, a temperatura ambiente, 5,44 ml de una disolución de trimetilaluminio 2 M en tolueno. Después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añaden 1,25 g de éster metílico del ácido 9-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-9H-carbazol-4-carboxílico, obtenido según la etapa precedente, en 20 ml de tetrahidrofurano, después se calienta para hacerlo hervir a reflujo durante 1 hora. Después de volver a temperatura ambiente, se añaden lentamente 50 ml de agua y una disolución acuosa 2 M de HCl con el fin de llevar el pH a alrededor de 6, Se extrae la fase acuosa en 100 ml de acetato de etilo, después se lava la fase orgánica 1 vez con 20 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo obtenido en 20 ml de ácido acético, después se calienta a 110°C, durante 1 hora. Después de enfriamiento y evaporación del disolvente, se añaden 30 ml de agua y se lleva la fase acuosa a pH = 8-9 por adición de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de potasio. Se purifica el sólido bruto obtenido por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y amoníaco 7 N en metanol (95/5 en volumen). Se obtienen así 0,82 g de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 7,16 (m, 1 H); 7,25 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,36 a 7,84 (m, 8 H); 8,04 (d, *J*=10,3 Hz, 1 H); 8,27 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H); 8,64 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 13,12 (s ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,02 ; MH+ = 421 + ; MH- = 419 -.

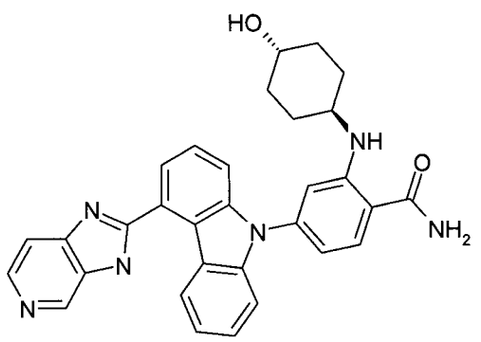
Etapa 3 : En un reactor de microondas de 2 ml, se cargan sucesivamente 100 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-

carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido en la etapa precedente, 0,8 ml de dimetilsulfóxido, 263 mg de carbonato de potasio y 111 mg de N,N-dietiletilendiamina. Después de 10 segundos de agitación a temperatura ambiente, se calienta el medio de reacción a 100°C durante 45 minutos con agitación. Después de enfriamiento, se añaden sucesivamente 2 ml de etanol, 0,4 ml de hidróxido de sodio 1 M, 0,4 ml de agua oxigenada al 30% y se agita la mezcla durante ¼ hora a temperatura ambiente. Se vuelven a añadir 20 ml de agua destilada, después se extrae 2 veces con 30 ml de acetato de etilo. Se reagrupan las fases orgánicas, se lavan con 20 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad a vacío. Se purifica el residuo bruto obtenido por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y amoníaco 7 N en metanol (95/5 en volumen). Se obtienen así 70 mg de 2-(2-dietilamino-etilamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 0,95 (t, *J*=7,1 Hz, 6 H); 2,50 (m parcialmente enmascarado, 4 H); 2,63 (t, *J*=6,2 Hz, 2 H); 3,15 (m, 2 H); 6,74 (dd, *J*=8,3; 2,1 Hz, 1 H); 6,84 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H); 7,12 a 7,21 (m, 2 H); 7,25 (m ensanchado, 1 H); 7,41 a 7,87 (m, 7 H); 7,90 (d, *J*=8,3 Hz, 1H); 7,93 (m ensanchado, 1 H); 8,47 (t ancho, *J*=5,1 Hz, 1 H); 8,62 (d ancho, *J*=8,2 Hz, 1 H); 13,09 (m ensanchado, 1H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,68 ; MH^+ = 535 +; MH^-= 533 -.

Ejemplo 4 : Síntesis de la 2-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-4-[4-(3H-imidazo[4.5-c]piridin-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida



Etapa 1 : En un matraz de 250 ml se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, una mezcla de 545 mg de ácido 9-[4-ciano-3-(4-trans-hidroxi-ciclohexilamino)-fenil]-9H-carbazol-4-carboxílico, obtenido según la etapa 5 del ejemplo 1, 147 mg de 3,4-diaminopiridina, 462 mg de tetrafluoroborato de o-[(etoxicarbonil)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) y 245 µl de diisopropiletilamina en 75 ml de dimetilformamida. Se evapora el medio de reacción a sequedad en vacío. Se recoge el residuo en 100 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica 3 veces con 60 ml de una disolución saturada de bicarbonato de sodio, 1 vez con 60 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, después se evapora a sequedad a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (15–40 µm), eluyendo con diclorometano puro, después una mezcla de diclorometano y metanol (90/10 en volumen). Se obtienen 599 mg de (3-amino-piridin-4-il)-amida del ácido 9-[4-ciano-3-(4-trans-hidroxi-ciclohexilamino)-fenil]-9H-carbazol-4-carboxílico en forma de aceite naranja cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,11 a 1,31 (m, 2H); 1,42 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 3,35 al 3,51 (m, 2H); 4,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 5,26 (s ancho, 2H); 5,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,84 (dd, J = 8,3 Hz y 1,9 Hz, 1H); 7,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,41 a 7,53 (m, 2H); 7,52 a 7,66 (m, 3H); 7,77 (m, 2H); 7,88 (d, J = 5,4 Hz, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 10,06 (s, 1H).

Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,75 ; m/z = 515 (M-H-); 517 (M+H+).

Etapa 2 : En un matraz de 250 ml se calientan durante 1 hora para hacer hervir a reflujo, 590 mg de (3-amino-piridin-4-il)-amida del ácido 9-[4-ciano-3-(4-trans-hidroxi-ciclohexilamino)-fenil]-9H-carbazol-4-carboxílico, obtenido según la etapa precedente, en 50 ml de ácido acético glacial. Se evapora a sequedad el medio de reacción, a vacío y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (15–40 µm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (99/1 después 90/10). Se obtienen 244 mg de 2-(4-trans-hidroxi-ciclohexilamino)-4-[4-(3H-imidazo[4.5-c]piridin-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo en forma de espuma pardusca cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,22 (m, 2H); 1,43 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,94 (m, 2H); 3,34 a 3,53 (m, 2H); 4,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 5,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,87 (dd, J = 8,2 Hz y 2,0 Hz, 1H); 7,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,21 (m, 1H); 7,41 a 7,52 (m, 2H); 7,59 a 7,74 (m, 4H); 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,41 (d, J = 5,4 Hz, 1H); 8,58 (d ancho, J = 8,3 Hz, 1H); 9,09 (s ancho, 1H); 13,40 (m ensanchado, 1H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,71 ;m/z = 497 (M-H-) ; 499 ($M+H^+$).

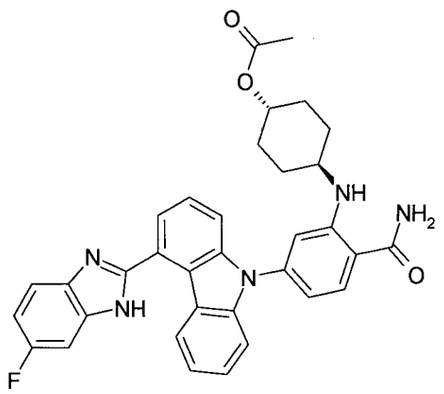
Etapa 3 : En un matraz de 100 ml se adicionan 0,98 ml de agua oxigenada al 30%, a una mezcla de 240 mg de 2-(4-trans-hidroxi-ciclohexilamino)-4-[4-(3H-imidazo[4.5-c]piridin-2-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, obtenido según la etapa precedente, en 7 ml de etanol y 3,5 ml de dimetilsulfóxido y 0,96 ml de hidróxido de sodio 1 M y se agita la mezcla durante ¼ hora, a temperatura ambiente. Se vuelven a añadir 40 ml de agua destilada y se extrae 3 veces con 40 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reagrupadas 2 veces con 40 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad, a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (15 – 40

µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (97 :3 después 90/10). Se obtienen 188 mg de 2-(4-trans-hidroxi-ciclohexilamino)-4-[4-(3H-imidazo[4.5-c]piridin-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,15 a 1,31 (m, 4H); 1,78 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 3,21 al 3,53 (m parcialmente enmascarado, 2H); 4,47 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 6,70 (dd, J = 8,3 Hz y 2,0 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,20 (m, 1H); 7,28 (m ensanchado, 1H); 7,39 a 7, 52 (m, 2H); 7,54 a 7,76 (m, 4H); 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,97 (m ensanchado, 1H); 8,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H); 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 8,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 9,09 (s ancho, 1H); 13,40 (m ensanchado, 1H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,54 ; m/z = 515 (M-H-); 517 (M+H+).

Ejemplo 5: Síntesis del éster 4-{2-carbamoil-5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9il]-fenilamino}-trans-ciclohexílico del ácido acético



Etapa 1 : Se llevan a reflujo, durante 1 hora y media, 2,2 g de (2-amino-4-fluoro-fenil)-amida del ácido 9-[4-ciano-3-(4-trans-hidroxi-ciclohexilamino)-fenil]-9H-carbazol-4-carboxílico, obtenido según la etapa 6 del ejemplo 1, en 100 ml de ácido acético. Después de tratamiento como en la etapa 7 del ejemplo 1, se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (15–40 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (96/4 en volumen). Recogiendo la primera fracción eluida, se obtienen después de concentración 0,2 g de éster 4-{2-ciano-5-[4-(6-fluoro-1H-

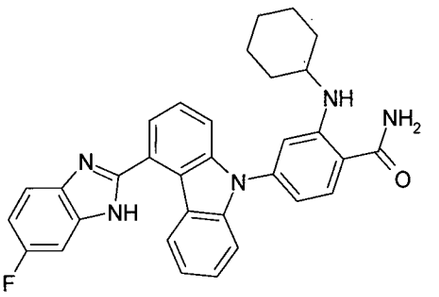
benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9il]-fenilamino}-trans-ciclohexílico del ácido acético, en forma de sólido beige utilizado tal como en la etapa siguiente. Recogiendo la segunda fracción eluida, se obtienen 1,6 g de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4-trans-hidroxi-ciclohexilamino)benzonitrilo, descrito en la etapa 7 del ejemplo 1.

Etapa 2 : En un matraz de tres bocas de 50 ml se adicionan 1,36 ml de agua oxigenada al 30%, a una mezcla de 200 mg de éster 4-{2-ciano-5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9il]-fenilamino}-trans-ciclohexílico del ácido acético, obtenido en la etapa precedente, en 7,5 ml de etanol y 3 ml de dimetilsulfóxido y 0,96 ml de hidróxido de sodio 1 M y se agita la mezcla durante ¼ hora, a temperatura ambiente. Se vuelven a añadir 40 ml de agua destilada y se extrae 3 veces con 40 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reagrupadas 2 veces con 40 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad, a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (15–40 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (96/4 en volumen). Se obtienen 170 mg de éster 4-{2-carbamoil-5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9il]-fenilamino}-trans-ciclohexílico del ácido acético, en forma de sólido blanco roto, cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, δ ppm, DMSO-d6) : 1,25 a 1,53 (m, 4 H); 1,87 (m, 2 H); 1,95 (s, 3 H); 2,03 (m, 2 H); 3,44 (m, 1 H); 4,66 (m, 1 H); 6,72 (dd, *J*=8,3; 2,0 Hz, 1 H); 6,92 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,04 a 7,23 (m, 2 H); 7,29 (m ensanchado, 1 H); 7,39 a 7,78 (m, 7 H); 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,99 (m ensanchado, 1 H); 8,51 (d, *J*=7,8 Hz, 1H); 8,65 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H); 13,08 (m ensanchado, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,99 ; MH^+ = 576 ; MH^- = 574 .

Ejemplo 6: Síntesis de la 2-ciclohexilamino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida

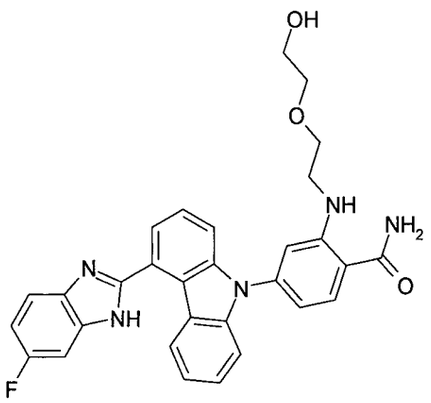


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 100 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, , 263 mg de carbonato de potasio y 94 mg de ciclohexilamina en 0,8 ml de dimetilsulfóxido. Después se adicionan 0,4 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,4 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 2 ml de etanol al medio de reacción. Se obtienen así, después de tratamiento y purificación como en la etapa 3 del ejemplo 3, 40 mg de 2-ciclohexilamino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,16 - 1,40 (m, 5 H); 1,50 (m, 1 H); 1,64 (m, 2 H); 1,92 (m, 2 H); 3,24 0 3,43 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 6,70 (dd, *J*=8,3; 2,0 Hz, 1 H); 6,86 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,10 a 7,85 (m, 10 H); 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,98 (m ensanchado, 1 H); 8,56 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 13,07 (m ensanchado, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,07 ; MH^+ = 518 + ; MH^- = 516 -.

Ejemplo 7: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilamino]-benzamida

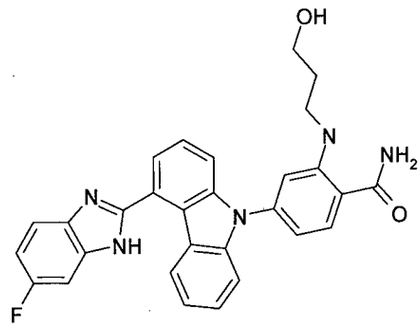


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 84 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, , 83 mg de carbonato de potasio y 421 mg de 2-(2-aminoetoxi)etanol en 0,67 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden 0,4 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,4 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 2 ml de etanol, al medio de reacción. Se obtienen así, después de tratamiento y purificación como en la etapa 3 del ejemplo 3, 76 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilamino]-benzamida, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 3,31 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,39 a 3,56 (m, 4 H); 3,64 (t, *J*=5,6 Hz, 2 H); 4,53 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H); 6,76 (dd, *J*=8,3; 2,1 Hz, 1 H); 6,90 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H); 7,08 a 7,86 (m, 10 H); 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,99 (m ensanchado, 1 H); 8,54 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H); 8,62 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 13,08 (m ensanchado, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,78 ; MH^+ = 524 $^+$; MH^- = 522 $^-$.

Ejemplo 8: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(3-hidroxi-propilamino)-benzamida

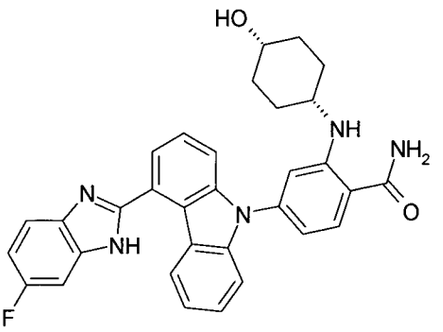


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 84 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, , 83 mg de carbonato de potasio y 300 mg de 3-amino-1-propanol en 0,67 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden 0,4 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,4 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 2 ml de etanol, al medio de reacción. Se obtienen así, después de tratamiento y purificación como en la etapa 3 del ejemplo 3, 85 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(3-hidroxi-propilamino)-benzamida, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,73 (m, 2 H); 3,19 (c, *J*=5,4 Hz, 2 H); 3,50 (c, *J*=5,4 Hz, 2 H); 4,49 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H); 6,74 (dd, *J*=8,3; 2,1 Hz, 1 H); 6,86 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H); 7,08 a 7,83 (m, 9 H); 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,99 (m ensanchado, 1 H); 8,45 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H); 8,62 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 13,08 (m ensanchado, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,78 ; MH+ = 494 + ; MH^- = 492 - .

Ejemplo 9: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4-*cis*-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida

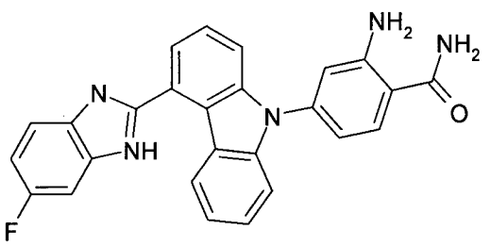


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 84 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 111 mg de carbonato de potasio y 607 mg de clorhidrato de *cis*-4-aminociclohexanol en 0,67 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden 0,4 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,4 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 2 ml de etanol, al medio de reacción. Se obtienen así, después de tratamiento y purificación como en la etapa 3 del ejemplo 3, 85 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-2-(4-cis-hidroxiciclohexilamino)-benzamida, en forma de sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,44 a 1,76 (m, 8 H); 3,48 (m, 1 H); 3,59 (m, 1 H); 4,48 (d, *J*=3,7 Hz, 1 H); 6,71 (dd, *J*=8,3; 2,1 Hz, 1 H); 6,86 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H); 7,05 a 7,86 (m, 10 H); 7,93 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,98 (m ensanchado, 1 H); 8,62 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H); 8,70 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H); 13,08 (m ensanchado, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,86 ; MH^+ = 534 $^+$; MH^- = 532 $^-$.

Ejemplo 10 : Síntesis de la 2-amino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida



Etapa 1 : En un reactor de microondas, se calienta a 160°C, durante 1,5 horas una mezcla de 1,015 g de éster metílico del ácido 9-(3-bromo-4-ciano-fenil)-9H-carbazol-4-carboxílico, obtenido como en la etapa 3 del ejemplo 1, 444 mg de acetamida, 71 mg de trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina, 1,039 g de carbonato de potasio y 95 mg de yoduro de cobre en 20 ml de dioxano. Se vierte el medio de reacción sobre 200 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 100 ml de una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se vuelve a extraer la fase acuosa dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reagrupadas 2 veces con 50 ml de una disolución saturada de bicarbonato de sodio, 1 vez con 100 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad, a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (40-63 µm), eluyendo con diclorometano puro. Se obtienen 520 mg de éster metílico del ácido 9-(3-acetilamino-4-ciano-fenil)-9H-carbazol-4-carboxílico en forma de un sólido blanco roto, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 2,15 (s, 3H) ; 4,03 (s, 3H); 7,35 (m, 1H); 7,52 a 7,60 (m, 3H); 7,63 (dd, J = 8,3 Hz y 2,0 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 10,42 (s, 1H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,08 ; m/z = 382 (M-H-); 384 ($M+H^+$).

Etapa 2 : En un matraz de 250 ml se calienta para hacer hervir a reflujo, durante 2 horas, una mezcla de 300 mg de éster metílico del ácido 9-

(3-acetilamino-4-ciano-fenil)-9H-carbazol-4-carboxílico, obtenido en la etapa precedente y 66 mg de hidróxido de litio monohidratado en 30 ml de metanol. Se evapora a sequedad el medio de reacción, a vacío y se recoge el residuo en 30 ml de ácido clorhídrico 1 M, se extrae 3 veces con 30 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reagrupadas, con 30 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad, a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con diclorometano puro. Se obtienen 113 mg de éster metílico del ácido 9-(3-amino-4-ciano-fenil)-9H-carbazol-4-carboxílico en forma de una espuma blanca, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 4,03 (s, 3H); 6,40 (s, 2H); 6,83 (dd, J = 8,3 Hz y 2,0 Hz, 1H); 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,49 a 7,58 (m, 2H); 7,70 (m, 2H) ; 7,84 (d ancho, J = 7,6 Hz, 1H); 8,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,14 ; m/z = 342 ($M+H^+$).

Etapa 3 : En un matraz de 100 ml se calienta para hacer hervir a reflujo, una mezcla de 113 mg de éster metílico del ácido 9-(3-amino-4-ciano-fenil)-9H-carbazol-4-carboxílico, obtenido en la etapa precedente y 0,3 ml de hidróxido de sodio 2,5 M, en 10 ml de metanol. Después de 3,5 horas se vuelven a añadir 0,3 ml de hidróxido de sodio 2,5 M y se prosigue hirviendo a reflujo 5 horas en total, después se deja volver a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente se evapora a sequedad el medio de reacción y se recoge el residuo en 10 ml de ácido clorhídrico 1 M. Se agita la suspensión a temperatura ambiente, durante ½ hora y se filtra el sólido y se lava con 50 ml de agua destilada. Se cromatografía el sólido amarillo sobre gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5). Se obtienen 77 mg de ácido 9-(3-amino-4-ciano-fenil)-9H-carbazol-4-carboxílico, en forma de un sólido amarillo claro, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 6,40 (s, 2H); 6,83 (dd, J = 8,3 Hz y 2,0 Hz, 1H); 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,30 (td, J = 7,8 Hz y 1,0 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,46 a 7,56 (m, 2H); 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 13,37 (m ensanchado, 1H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 3,90 ; m/z = 326 ($M-H^-$).

Etapa 4 : En un matraz de 250 ml se agita a temperatura ambiente durante 3 horas una mezcla de 77 mg de ácido 9-(3-amino-4-ciano-fenil)-9H-carbazol-4-carboxílico, obtenido en la etapa precedente, 30 mg de 4-fluoro-o-fenilendiamina, 81 mg de tetrafluoroborato de o-((etoxicarbonil)cianometilenamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) y 43 µl de diisopropiletilamina en 10 ml de dimetilformamida. Se evapora a sequedad el medio de reacción, a vacío y se recoge el residuo en 75 ml de acetato de etilo y 50 ml de una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se decanta y se vuelve a extraer la fase acuosa, 2 veces, con 50 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas, 2 veces, con 50 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad, a vacío. Se obtienen 155 mg de un sólido marrón claro de la (2-amino-4-fluoro-fenil)-amida del ácido 9-(3-amino-4-ciano-fenil)-9H-carbazol-4-carboxílico, utilizada sin más caracterización en la etapa siguiente.

Etapa 5 : En un matraz de 250 ml se calienta para hacer hervir a reflujo, durante 1 hora, una mezcla de 155 mg de la (2-amino-4-fluoro-fenil)-amida del ácido 9-(3-amino-4-ciano-fenil)-9H-carbazol-4-carboxílico, obtenido en la etapa precedente y 10 ml de ácido acético. Se evapora a sequedad el medio de reacción, a vacío y se cromatografía el residuo 2 veces sobre gel de sílice (15—40 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5). Se obtienen 40 mg de 2-amino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-

9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo en forma de espuma pardusca, cuyas características son las siguientes :

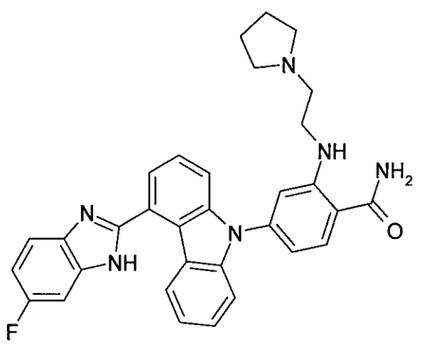
Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 6,42 (s, 2H); 6,87 (dd, J = 8,3 Hz y 2,0 Hz, 1H); 7,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,10 a 7,24 (m, 2H); 7,35 a 7,80 (m ensanchado, 2H); 7,47 (m, 2H); 7,60 a 7,69 (m, 3H); 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 13,10 (m ensanchado, 1H).

Etapa 6 : En un matraz de 50 ml se añaden 0,2 ml de agua oxigenada al 30% a una mezcla de 40 mg de 2-amino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido en la etapa precedente, en 1,0 ml de etanol y 0,4 ml de dimetilsulfóxido y 0,2 ml de hidróxido de sodio 1 M y se agita la mezcla durante ¼ hora, a temperatura ambiente. Se vuelven a añadir 20 ml de agua destilada y se extrae 3 veces con 30 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reagrupadas con 30 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad, a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (15—40 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5 en volumen). Se obtienen 24 mg de 2-amino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 6,73 (dd, J = 8,6 Hz y 2,2 Hz, 1H); 6,92 (s, 2H); 6,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,10 a 7,30 (m, 3H); 7,42 a 7,50 (m, 3H); 7,58 a 7,66 (m, 4H); 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,90 (m ensanchado, 1H); 8,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 13,09 (m ensanchado, 1H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 3,41 ; m/z = 434 (M-H-); 436 ($M+H^+$).

Ejemplo 11 : Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-benzamida

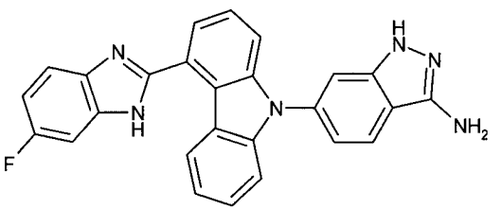


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 67 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido en la etapa 2 del ejemplo 3, 66 mg de carbonato de potasio y 364 mg de N-(2-aminoetil)pirrolidina en 0,54 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 0,32 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,32 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 1,6 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento y purificación como en la etapa 3 del ejemplo 3, 62 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-benzamida, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,67 (m, 4 H); 2,42 a 2,54 (m parcialmente enmascarado, 4 H); 2,67 (t, *J*=6,5 Hz, 2 H); 3,23 (m, 2 H); 6,75 (dd, *J*=8,2; 2,1 Hz, 1 H); 6,86 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H); 7,04 a 7,79 (m, 10 H); 7,90 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,93 a 8,02 (m ensanchado, 1 H); 8,49 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H); 13,12 (m ensanchado, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,67 ; MH^+ = 533 $^+$; MH^- = 531 $^-$.

Ejemplo 12 : Síntesis de la 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-1H-indazol-3-ilamina

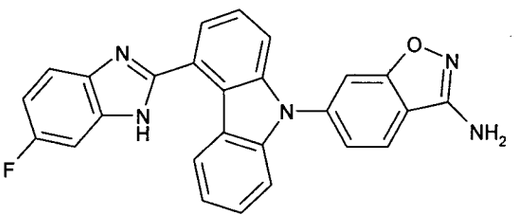


En un reactor de microondas de 5 ml, se cargan sucesivamente 200 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido en la etapa 2 del ejemplo 3, 2 ml de n-butanol y 61 mg de hidrato de hidrazina. Después de 10 segundos de agitación, a temperatura ambiente, se calienta el medio de reacción a 150°C, durante 10 minutos, con agitación. Después de enfriamiento, se añaden otra vez 61 mg de hidrato de hidrazina y se calienta el medio de reacción a 150°C, durante 20 minutos suplementarios, con agitación. Después de enfriamiento, se diluye el medio de reacción con 5 ml de acetato de etilo, después se evapora a sequedad, a vacío. Se purifica el residuo bruto obtenido por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y amoníaco 7 N en metanol (95/5 en volumen). Se obtienen así 60 mg de 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-1H-indazol-3-ilamina, en forma de sólido ámbar cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 5,54 (s ancho, 2 H); 7,08 (dd, *J*=8,5; 1,6 Hz, 1 H); 7,11 a 7,23 (m, 2 H); 7,32 a 7,91 (m, 9 H); 7,99 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H); 8,64 (m ancho, 1 H); 11,63 (m ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 3,39 ; MH^+ = 433 + ; MH^- = 431 -.

Ejemplo 13 : Síntesis de la 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-1,2-benzisoxazol-3-ilamina

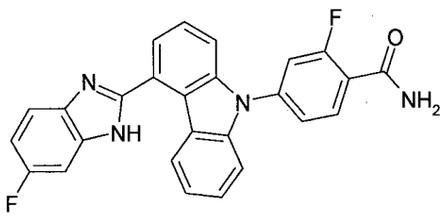


En un matraz a temperatura ambiente, se cargan sucesivamente 190 mg de N-Boc-hidroxilamina, 160 mg de *terc*-butilato de potasio y 5 ml de dimetilformamida. Se agita el medio de reacción durante 40 minutos, después se añaden 200 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3 y se agita durante 12 horas. Se añaden a continuación 100 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con 100 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica sucesivamente con 50 ml de agua y 50 ml de una disolución acuosa, saturada, de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad, a vacío. Se purifica el residuo bruto obtenido por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y amoníaco 7 N en metanol (95/5 en volumen). Se obtienen así 100 mg de 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-1,2-benzisoxazol-3-ilamina, en forma de sólido ámbar, cuyas características son las siguientes:

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 6,61 (s ancho, 2 H); 7,08 a 7,19 (m ancho, 1 H); 7,21 (t, *J*=7,4 Hz, 1 H); 7,36 a 7,70 (m, 7 H); 7,82 (s ancho, 1 H); 7,86 (m ensanchado, 1 H); 8,13 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H); 8,49 a 8,73 (m ancho, 1 H); 13,12 (s ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,86 ; MH^+ = 434 + ; MH^- = 432 -.

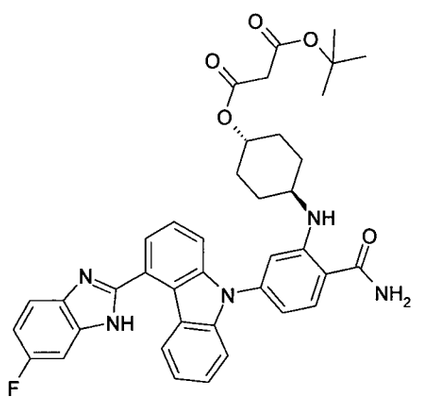
Ejemplo 14 : Síntesis de la 2-Fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida



En un matraz se cargan sucesivamente 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido como en la etapa 2 del ejemplo 3, 1 ml de dimetilsulfóxido, 2 ml de etanol, 0,5 ml de hidróxido de sodio 1 M, 0,5 ml de agua oxigenada al 30% y se agita la mezcla durante ¼ hora, a temperatura ambiente. Se vuelven a añadir 20 ml de agua destilada, después se filtra la suspensión sobre vidrio fritado. Se obtienen así 141 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 7,05 - 7,31 (m, 3 H); 7,36 - 7,92 (m, 10 H); 7,99 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H); 8,65 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 13,10 (m ensanchado, 1 H).

Ejemplo 15 : Síntesis del éster terc-butílico y 4-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido malónico

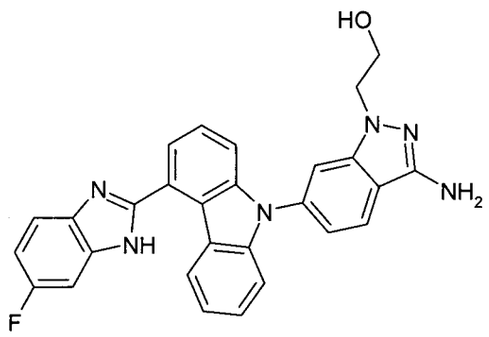


En un matraz de tres bocas de 50 ml, en atmósfera de argón, se disuelven 200 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4- trans-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida, que se puede obtener como en el ejemplo 1 y 0,120 g de monoéster terc-butílico del ácido malónico en 20 ml de diclorometano y 2 ml de dimetilformamida. Se añaden a continuación 45,8 mg de 4-dimetilaminopiridina y 144 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Se agita el medio de reacción durante 20 horas, a temperatura ambiente, después se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo en 25 ml de agua y 50 ml de una mezcla de diclorometano y metanol (9/1 en volumen). Se decanta la fase orgánica, después se vuelve a extraer la fase acuosa 2 veces en 50 ml de una mezcla de diclorometano y metanol (9/1 en volumen). Se lavan con 25 ml de agua las fases orgánicas juntas, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad a presión reducida. El producto bruto así obtenido se purifica mediante cromatografía por desorción súbita sobre 15 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen). Se obtienen así 165 mg de éster *terc*-butílico y 4-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido malónico, en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO) d ppm: 1,30 - 1,56 (m, 4 H); 1,37 (s, 9 H); 1,83 - 1,93 (m, 2 H); 1,97 - 2,08 (m, 2 H); 3,30 (s, 2 H); 3,41 - 3,54 (m, 1 H); 4,66 - 4,80 (m, 1 H); 6,71 (dd, *J*=8,4, 1,6 Hz, 1 H); 6,94 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H); 7,10 - 7,22 (m, 2 H); 7,30 (s a, 1 H); 7,39 - 7,68 (m, 7 H); 7,72 (s a., 1 H); 7,92 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,52 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 13,07 (s. ancho 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,11 ; [M + H]+ m/z 676 ; [M + H]- m/z 674

Ejemplo 16 : Síntesis de la 2-{3-amino-6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-indazol-1-il}-etanol

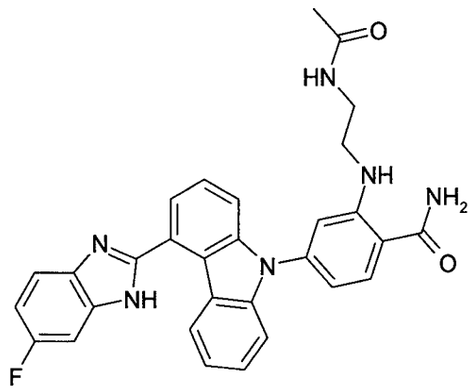


En un reactor de microondas de 5 ml, se cargan sucesivamente 200 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido como en la etapa 2 del ejemplo 3, 2 ml de etanol y 161 mg de 2-hidrazinoetanol. Después de 10 segundos de agitación a temperatura ambiente, se calienta el medio de reacción a 150°C, 2 veces, durante 30 minutos, con agitación. Después de enfriar, se evapora el disolvente a sequedad a vacío. Se purifica el residuo bruto obtenido por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y amoníaco 7 N en metanol (95/5 en volumen). Se obtienen así 60 mg de 2-{3-amino-6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-indazol-1-il}-etanol, en forma de sólido blanco roto cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 3,74 (s a., 2 H); 4,20 (t, *J*=5,5 Hz, 2 H); 4,76 (s a., 1 H); 5,62 (s,2 H); 7,07 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1 H); 7,11 - 7,24 (m, 2 H); 7,38 - 7,48 (m, 2 H); 7,49 - 7,69 (m, 5 H); 7,84 (s a., 1 H); 7,96 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,65 (s a., 1 H); 13,13 (s. ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,75 ; MH^+ = 477+, MH^- = 475 -.

Ejemplo 17 : Síntesis de la 2-(2-acetilamino-etilamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida

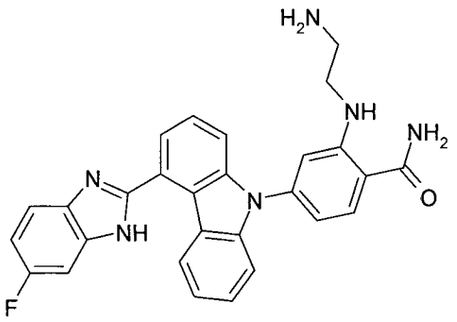


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 148 mg de carbonato de potasio y 810 mg de N-acetiletilendiamina en 1,2 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden 0,4 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,4 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 2 ml de etanol, al medio de reacción. Se obtienen así, después de tratamiento y purificación como en la etapa 3 del ejemplo 3, 72 mg de 2-(2-acetilamino-etilamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,76 (s, 3 H); 3,19 - 3,27 (m, 4 H); 6,75 (dd, *J*=8,1, 1,7 Hz, 1 H); 6,94 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,09 - 7,23 (m, 2 H); 7,31 (s a., 1 H); 7,41 - 7,50 (m, 2 H); 7,57 - 7,75 (m, 5 H); 7,84 - 8,06 (m, 3 H); 8,50 (s a., 1 H); 8,62 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 13,09 (s. ancho, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,75 ; MH^+ = 521+, MH^- = 519 -.

Ejemplo 18 : Síntesis de la 2-(2-amino-etilamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida

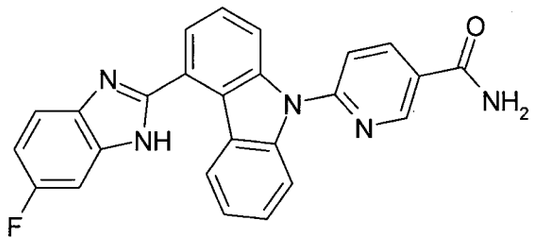


En un reactor de microondas de 5 ml, se cargan sucesivamente 60 mg de 2-(2-acetilamino-etilamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, obtenidos como en el ejemplo 17, 3,4 ml de dioxano y 0,68 ml de ácido clorhídrico 2 M. Después de 10 segundos de agitación a temperatura ambiente, se calienta el medio de reacción a 100°C, 2 veces, durante 30 minutos con agitación. Después de enfriar, se evapora el disolvente a sequedad a vacío. Se purifica el residuo bruto obtenido por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y amoníaco 7 N en metanol (90/10 en volumen). Se obtienen así 20 mg de 2-(2-amino-etilamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida en forma de sólido blanco roto, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 2,77 (t, *J*=6,2 Hz, 2 H); 3,14 (c, *J*=6,0 Hz, 2 H); 6,74 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H); 6,88 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H); 7,10 - 7,35 (m, 3 H); 7,38 - 7,85 (m, 8 H); 7,87 - 8,04 (m, 2 H); 8,50 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,64 ; MH^+ = 479+, MH^- = 477 -.

Ejemplo 19 : Síntesis de la 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-nicotinamida



Etapa 1 : A una disolución de 0,40 g de éster metílico del ácido 9H-carbazol-4-carboxílico, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 1, en 30 ml de dioxano, en atmósfera inerte de argón, se añaden sucesivamente 0,49 g de 2-bromo-5-cianopiridina, 2,2 g de carbonato de cesio, 0,12 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 0,04 g de acetato de paladio. Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 2 horas, después se enfría, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm), eluyendo por una mezcla de éter de petróleo y diclorometano (60/40 en volumen), para dar 376 mg de éster metílico del ácido 9-(5-ciano-piridin-2-il)-9H-carbazol-4-carboxílico en forma de polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,03 (s, 3 H); 7,39 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,51 - 7,64 (m, 2 H); 7,84 - 7,92 (m, 2 H); 8,04 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,15 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,61 (dd, *J*=8,6, 2,2 Hz, 1 H); 8,70 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 9,21 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).
- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,11 ; m/z = 328 [M+H]+; m/z = 326 [M-H]-.

Etapa 2 : A una disolución de 0,33 g de éster metílico del ácido 9-(5-ciano-piridin-2-il)-9H-carbazol-4-carboxílico, obtenido según la etapa precedente, en 30 ml de metanol, se añaden 1,6 ml de hidróxido de sodio 2 M, después se calienta a 60°C durante 2 horas. Después de volver a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción a presión

reducida, después se añaden 20 ml de agua y una disolución acuosa 1 M de HCl con el fin de llevar el pH a alrededor de 6. Se extrae la fase acuosa con 3x100 ml de acetato de etilo, después se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad a presión reducida. Se obtienen así 0,24 g de ácido 9-(5-carbamoil-piridin-2-il)-9H-carbazol-4-carboxílico en forma de residuo gomoso, cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,35 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H); 7,46 - 7,59 (m, 2 H); 7,71 (s a., 1 H); 7,80 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,86 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H); 7,90 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,03 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,30 (s a., 1 H); 8,54 (dd, *J*=8,3, 2,4 Hz, 1 H); 8,86 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H); 9.20 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 13,35 (s. ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,60 ; m/z = 332 [M+H]+; m/z = 330 [M-H]-.

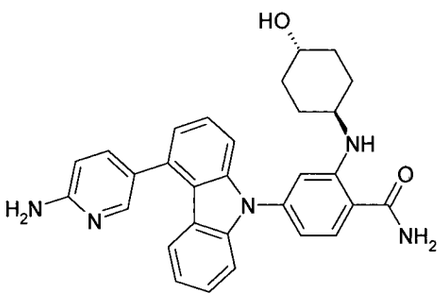
E*tapa 3* : En un matraz de 50 ml se agita a temperatura ambiente, durante 12 horas, una mezcla de 210 mg de ácido 9-(5-carbamoil-piridin-2-il)-9H-carbazol-4-carboxílico obtenido según la etapa precedente, 105 mg de 4-fluoro-o-fenilendiamina, 273 mg de tetrafluoroborato de o-((etoxicarbonil)cianometilenamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) y 138 µl de diisopropiletilamina en 36 ml de dimetilformamida. Se adicionan 300 ml de agua al medio de reacción, después se extrae la fase acuosa, 2 veces, con 300 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 100 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, después se evapora a sequedad, a vacío. Se disuelve el residuo bruto obtenido en 8,5 ml de ácido acético glacial en un tubo-reactor de 20 ml y se calienta con microondas a 110°C, durante 1 hora. Después de volver a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida, después se añaden 10 ml de agua y una disolución acuosa al 10% de hidrogenocarbonato de sodio con el fin de llevar el pH a alrededor de 8. Se extrae la fase acuosa en 1x100 ml de acetato de etilo después se concentra la fase orgánica a presión reducida. Se purifica el residuo bruto

obtenido por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y amoníaco 7 N en metanol (95/5 en volumen). Se obtienen así 110 mg de 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-nicotinamida, en forma de sólido beige roto cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 7,16 (dd, *J*=9,8; 2,4 Hz, 1 H); 7,24 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,41 - 7,58 (m, 2 H); 7,58 - 7,79 (m, 4 H); 7,84 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,94 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,01 (dd, *J*=8,1; 1,2 Hz, 1 H); 8,30 (s a., 1 H); 8,48 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,56 (dd, *J*=8,3; 2,4 Hz, 1 H); 9,22 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 13,12 (s. ancho, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,69 ; m/z = 422 (M-H-); 420 ($M+H^+$).

Ejemplo 20 : Síntesis de la 4-[4-(6-aminopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]benzamida.



Etapa 1 : A una disolución de 0,6 g de 4-trifluorometanosulfoniloxicarbazol, obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1, en una mezcla de 28 ml de dioxano y 9 ml de agua, se añaden sucesivamente en argón, 1,85 g de [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo, 2,48 g de carbonato de cesio y 70 mg de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), complejado con diclorometano (1/1) [$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$]. Se calienta el medio de reacción para hacerlo hervir a reflujo durante 5 horas y se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo pardo en diclorometano, se trata con negro animal, se filtra sobre celite y se concentra a presión reducida para dar un aceite amarillo que se purifica a continuación por cromatografía sobre gel de

sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (85/15 en volumen). Se obtienen 0,39 g de [5-(9H-carbazol-4-il)piridin-2-il]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de sólido blanco, cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,52 (s, 9 H); 6,97 (m, 1 H) 7,02 (dd, *J*=7,5, 1,1 Hz, 1 H); 7,31 -7,42 (m, 2 H); 7,43 - 7,55 (m, 3 H); 7,93 - 8,02 (m, 2 H); 8,44 (dd, *J*=2,3, 1,1 Hz, 1 H); 9,92 (s ancho, 1 H); 11,47 (s ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,11 ; m/z = 360 M-H+.

Etapa 2 : A una disolución de 0,26 g de [5-(9H-carbazol-4-il)piridin-2-il]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo en 15 ml de dioxano se añaden sucesivamente en argón, 0,217 g de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo, 0,9 g de carbonato de cesio, 0,05 g de (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y 0,016 g de acetato de paladio . Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 5 horas, se enfría a temperatura ambiente y se filtra sobre celite. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida para dar un aceite marrón que después de trituración en éter diisopropílico da un sólido amarillo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (90/10 en volumen). Se obtienen así 0,11 g de {5-[9-(4-ciano-3-fluorofenil)-9H-carbazol-4-il]piridin-2-il}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,53 (s, 9 H); 7,15 (m, 1 H); 7,21 (m, 1 H); 7,38 - 7,47 (m, 2 H); 7,51 - 7,59 (m, 3 H); 7,77 (dd, *J*=8,4; 2,0 Hz, 1 H); 7,95 - 8,05 (m, 3 H); 8,25 (m, 1 H); 8,46 (dd, *J*=2,4, 1,0 Hz, 1 H); 9,97 (s ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,26 ; m/z = 479 [M+H]+

E*tapa 3* : A una disolución de 0,11 g de {5-[9-(4-ciano-3-fluorofenil)-9H-carbazol-4-il]piridin-2-il}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo en 1 ml de dimetilsulfóxido se añaden sucesivamente 0,095 g de carbonato de potasio y 0,53 g de *trans*-4-aminociclohexanol. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 1 hora en microondas, después se añaden 2,5 ml de etanol, seguido por 0,46 ml de una disolución 1 N de sosa y 0,46 ml de agua oxigenada al 30%. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos después se diluye con agua destilada. Se extrae la fase acuosa, 2 veces, con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas reunidas con agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (94/6 en volumen). Se obtienen así 0,04 g de [5-(9-{4-carbamoil-3-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]fenil}-9H-carbazol-4-il)piridin-2-il]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,24 (m, 4 H); 1,53 (s, 9 H); 1,78 (m, 2 H); 1,99 (m, 2 H); 3,33 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 3,47 (m, 1 H); 4,47 (d, *J*=4,2 Hz, 1 H); 6,69 (dd, *J*=8,3; 2,0 Hz, 1 H); 6,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,10 (m, 1 H); 7,14 (dd, *J*=7,2, 1,0 Hz, 1 H); 7,25 (m ensanchado, 1 H); 7,35 - 7,48 (m, 4 H); 7,52(dd, *J*=8,5, 7,2 Hz, 1 H); 7,89 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H); 7,95 (m ensanchado, 1 H); 7,99 (dd, *J*=8,5; 2,3 Hz, 1 H); 8,03 (dd, *J*=8,5, 1,0 Hz, 1 H); 8,45 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H); 8,47 (dd, *J*=2,3; 1,0 Hz, 1 H); 9,96 (s ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 4,73 ; m/z = 592 [M+H]+; 590 [M-H]-

Etapa 4 : A una disolución de 0,04 g) de 4-carbamoil-3-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]fenil}-9H-carbazol-4-il)piridin-2-il]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo en 1 ml de dioxano se añaden 0,13 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se calienta la mezcla de reacción a 100°C en microondas durante 15

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

10-108118

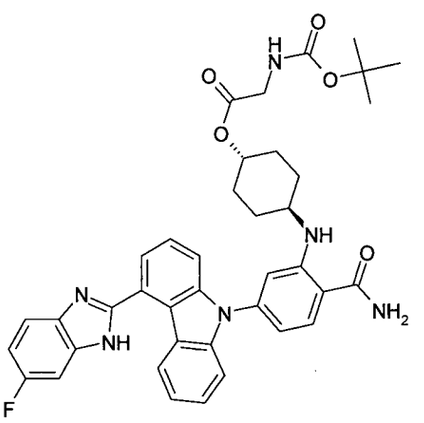
Tomo 3/3

minutos después se concentra a presión reducida. Se tritura el residuo con éter diisopropílico y se filtra el sólido formado para dar 37 mg de clorhidrato de 4-[4-(6-aminopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]benzamida, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,16 - 1,31 (m, 4 H); 1,78 (m, 2 H); 1,97 (m, 2 H); 3,29 (m, 1 H); 3,48 (m, 1 H); 6,67 (dd, *J*=8,3, 2,2 Hz, 1 H); 6,84 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 7,11 - 735 (m, 4 H); 7,43 - 7,68 (m, 6H); 7,90 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,97 (m ensanchado, 1 H); 8,10 - 8,29 (m, 4 H); 8,49 (m ensanchado, 1 H); 13,85 (m ensanchado, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 2,84 ; m/z = 492 [M+H]+; 490 [M-H]-

Ejemplo 21 : Síntesis del éster 4-*trans*-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético



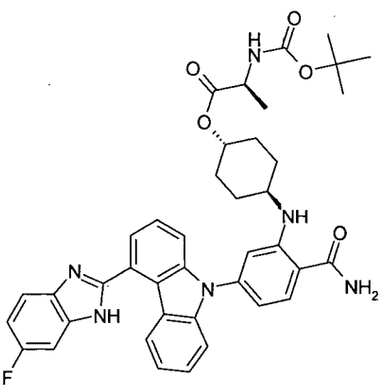
Se opera como en el ejemplo 15, pero a partir de 267 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida, que se puede obtener como en el ejemplo 1, 175 mg de N-*terc*-butoxicarbonil-glicina, 61 mg de 4-dimetilaminopiridina y 192 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 50 ml de diclorometano y 5 ml de dimetilformamida durante 20 horas a 45°C. Se vuelven a añadir entonces de nuevo 175 mg de N-*terc*-butoxicarbonil-glicina,

61 mg de 4-dimetilaminopiridina y 192 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y se agita 3 días a temperatura ambiente. Después de tratamiento y purificación por cromatografía por desorción súbita, operando como en el ejemplo 15, se cristaliza el producto obtenido, entonces, en 5 ml de óxido de diisopropilo. Se obtienen así 275 mg de éster 4-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido terc-butoxicarbonilamino-acético, en forma de finos cristales beige claros, cuyas características son las siguientes:

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,36 (s, 9 H); 1,40 - 1,56 (m, 4 H); 1,80 - 1,95 (m, 2 H); 1,97 - 2,09 (m, 2 H); 3,39 - 3,52 (m, 1 H); 3,59 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H); 4,65 - 4,81 (m, 1 H); 6,72 (dd, *J*=8,3; 1,7 Hz, 1 H); 6,93 (s, 1 H); 7,08 - 7,23 (m, 3 H); 7,30 (s a., 1 H); 7,39 - 7,68 (m, 7 H); 7,72 (s a., 1 H); 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,53 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H); 8,66 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 13,08 (s a., 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,05 ; [M + H]+ m/z 691 ; [M + H]- m/z 689

Ejemplo 22: Síntesis del éster 4-*trans*-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido 2(S)-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico



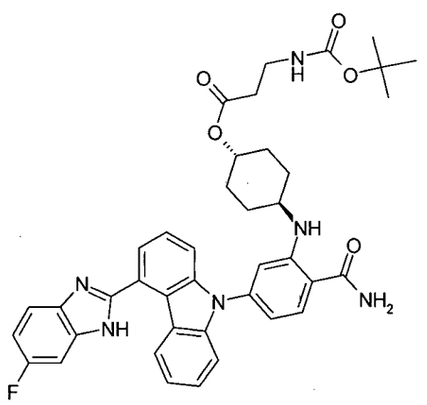
Se opera como en el ejemplo 15, pero a partir de 534 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4-trans-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida, que se puede obtener como en el ejemplo 1, 189 mg de N-terc-butoxicarbonil-alanina, 122 mg de 4-dimetilaminopiridina y

383,5 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 50 ml de diclorometano y 5 ml de dimetilformamida, durante 20 horas, a 45°C. Se vuelven a añadir entonces de nuevo 189 mg de N-terc-butoxicarbonil-alanina, 122 mg de 4-dimetilaminopiridina y 383,5 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y se agita 3 días a temperatura ambiente. Después de tratamiento, purificación por cromatografía por desorción súbita y cristalización, operando como en el ejemplo 16, se obtienen así 435 mg de éster 4-trans-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-propiónico, en forma de finos cristales beige claros, cuyas características son las siguientes:

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,19 (d, *J*=7,3 Hz, 3 H); 1,35 (s, 9 H); 1,40 - 1,56 (m, 4 H); 1,78 - 1,92 (m, 2 H); 1,96 - 2,08 (m, 2 H); 3,41 - 3,52 (m, 1 H); 3,85 - 3,96 (m, 1 H); 4,64 - 4,76 (m, 1 H); 6,72 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1 H); 6,93 (s, 1 H); 7,09 - 7,24 (m, 3 H); 7,30 (s a., 1 H); 7,40 - 7,68 (m, 7 H); 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,00 (s a., 1 H); 8,55 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H); 8,66 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 13,08 (s. ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,08 ; [M + H]+ m/z 705 ; [M + H]- m/z 703

Ejemplo 23 : Síntesis del éster 4-*trans*-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico

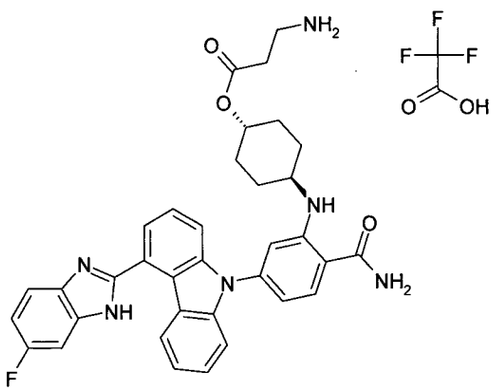


En un matraz de tres bocas de 250 ml, en atmósfera de argón, se disuelven 750 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4-trans-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida, que se puede obtener como en el ejemplo 1 y 532 mg de N-terc-butoxicarbonil-beta-alanina en 70 ml de diclorometano y 14 ml de dimetilformamida. Se vuelven a añadir entonces de nuevo 750 mg de N-terc-butoxicarbonil-beta-alanina, 343,5 mg de 4-dimetilaminopiridina y 923 mg de O-[(etoxicarbonil)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametil-urea (TOTU), después se agita de nuevo, durante 20 horas, a temperatura ambiente. Se adicionan entonces de nuevo 750 mg de N-*terc*-butoxicarbonil-beta-alanina, 343,5 mg de 4-dimetilaminopiridina y 923 mg de O-[(etoxicarbonil)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametil-urea (TOTU), después se agita de nuevo durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de tratamiento, purificación por cromatografía por desorción súbita y cristalización, operando como en el ejemplo 16, se obtienen así 725 mg de éster 4-*trans*-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico, en forma de finos cristales beige claros, cuyas características son las siguientes :

- Espectro de RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ ppm 1,33 (s, 9 H); 1,37 - 1,51 (m, 4 H); 1,83 - 1,92 (m, 2 H); 1,97 - 2,07 (m, 2 H); 2,36 (t, *J*=6,8 Hz, 2 H); 3,12 (c, *J*=6,7 Hz, 2 H); 3,38 - 3,52 (m, 1 H); 4,61 - 4,78 (m, 1 H); 6,72 (dd, *J*=8,1, 1,5 Hz, 1 H); 6,74 - 6,83 (m, 1 H); 6,91 (s, 1 H); 7,10 - 7,22 (m, 2 H); 7,30 (s a., 1 H); 7,37 - 7,68 (m, 7 H); 7,92 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 7,99 (s a., 1 H); 8,53 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,64 (dd, *J*=19,2; 7,7 Hz, 1H); 13,08 (s. ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 4,47 ; [M + H]+ m/z 705 ; [M + H]- m/z 703

Ejemplo 24: Síntesis del trifluoroacetato del éster 4-*trans*-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido 3-amino-propiónico

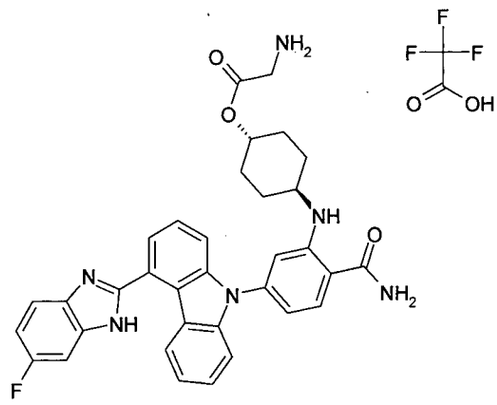


En un matraz de una sola boca de 50 ml, se disuelven, en 15 ml de diclorometano, 560 mg de éster 4-trans-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido 3-terc-butoxicarbonil-amino-propiónico, obtenido en el ejemplo 23. Se enfría la disolución obtenida, a 0°C, después se añaden 10 ml de ácido trifluoroacético y se agita a 0°C durante 2 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida. Después se disuelve el residuo en lo mínimo de metanol (1,2 ml), después se precipita por adición lenta de 5 ml de óxido de diisopropilo. Después de 30 minutos de agitación a 0°C, se centrifuga el precipitado formado, se lava 2 veces con 5 ml de óxido de diisopropilo y se seca durante 4 horas en estufa, a vacío, a 50°C, en presencia de pastillas de potasa. Se obtienen así 559 mg de trifluoroacetato del éster 4-trans-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido 3-amino-propiónico, en forma de polvo blanco roto, cuyas características son las siguientes:

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6 + TFA, δ ppm) : 1,38 - 1,59 (m, 4 H); 1,89 - 2,01 (m, 2 H); 2,03 - 2,14 (m, 2 H); 2,59 - 2,69 (m, 2 H); 2,98 - 3,11 (m, 2 H); 3,44 - 3,57 (m, 1 H); 4,73 - 4,83 (m, 1 H); 6,83 (d, *J*=7,8 Hz, 1H); 7,01 (s, 1 H); 7,27 (s. ancho, 1 H); 7,52 - 7,63 (m, 3 H); 7,67 - 7,93 (m, 5 H); 7,97 - 8,09 (m, 2 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,73 ; [M + H]+ m/z 605 ; [M + H]- m/z 603

Ejemplo 25: Síntesis del trifluoroacetato del éster 4-trans-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido aminoacético

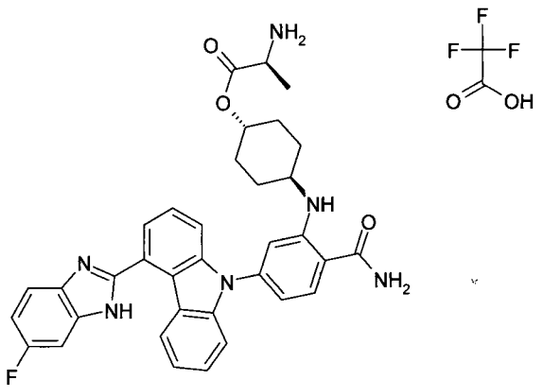


Se opera como en el ejemplo 24, pero a partir de 400 mg de éster 4-*trans*-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido *terc*-butoxicarbonilaminoacético, obtenido en el ejemplo 21, en 10 ml de diclorometano y 10 ml de ácido trifluoroacético, durante 1 hora y media a 0°C. Después de tratamiento como en el ejemplo 24, se obtienen 347 mg de trifluoroacetato del éster 4-*trans*-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido aminoacético, en forma de polvo amarillo muy pálido, cuyas características son las siguientes:

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6 + TFA, δ ppm) : 1,37 - 1,63 (m, 4 H); 1,89 - 2,01 (m, 2 H); 2,02 - 2,15 (m, 2H); 3,45 - 3,57 (m, 1 H); 3,78 (s, 2 H); 4,82 - 4,94 (m, 1 H); 6,79 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 6,99 (s, 1 H); 7,26 (s. ancho, 1 H); 7,49 - 7,62 (m, 3 H); 7,67 - 7,92 (m, 5 H); 7,94 - 8,10 (m, 2 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,70 ; [M + H]+ m/z 591 ; [M + H]- m/z 589

Ejemplo 26 : Síntesis del trifluoroacetato del éster 4-trans-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido 2(S)-amino-propiónico

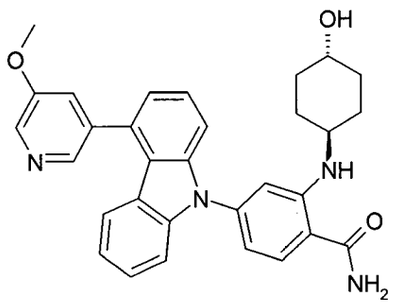


Se opera como en el ejemplo 24, pero a partir de 300 mg de éster 4-trans-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilaminopropiónico, obtenido en el ejemplo 22, en 7,5 ml de diclorometano y 10 ml de ácido trifluoroacético, durante 2 horas, a 0C. Después de tratamiento como en el ejemplo 24, se obtienen 290 mg de trifluoroacetato del éster 4-trans-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido 2(S)-aminopropiónico, en forma de finos cristales amarillo pálido, cuyas características son las siguientes:

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1,35 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H); 1,39 - 1,60 (m, 4 H); 1,87 - 1,97 (m, 2 H); 2,00 - 2,10 (m, 2 H); 3,44 - 3,54 (m, 1 H); 4,00 - 4,11 (m, 1 H); 4,79 - 4,88 (m, 1 H); 6,73 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 6,93 (s, 1 H); 7,16 - 7,24 (m, 2 H); 7,31 (s. ancho, 1 H); 7,41 - 7,69 (m, 7 H); 7,71 - 7,79 (m, 1 H); 7,93 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,01 (s. ancho, 1 H); 8,25 (s. ancho, 3 H); 8,56 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 3,14 ; [M + H]+ m/z 605 ; [M + H]- m/z 603

Ejemplo 27: Síntesis de la 2-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]-4-[4-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzamida.



Etapa 1 : A una disolución de 0,8 g de 4-trifluorometanosulfoniloxicarbazol, obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1, en una mezcla de 37 ml de dioxano y 12 ml de agua, se añaden sucesivamente en argón, 0,54 g de ácido (5-metoxipiridin-3-il)borónico, 3,3 g de carbonato de cesio y 93 mg de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) complejado con diclorometano (1/1) [$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$]. Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 3 horas y media, se filtra sobre celite y se concentra a presión reducida. A continuación se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (75/25 en volumen) para dar 0,7 g de 4-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-carbazol en forma de aceite incoloro, cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 3,90 (s, 3 H); 6,97 (td, *J*=7,6, 1,0 Hz, 1 H); 7,07 (dd, *J*=7,2; 1,1 Hz, 1 H); 7,30 - 7,38 (m, 2 H); 7,48 (dd, *J*=8,1; 7,2 Hz, 1 H); 7,52 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,55 - 7,59 (m, 2 H); 8,39 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H); 8,44 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H); 11,51 (s ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,77 ; m/z = 275 [M+H]+; 273 [M-H]-

Etapa 2 : A una disolución de 0,68 g de 4-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-carbazol en 30 ml de dioxano se añaden sucesivamente en argón, 0,74 g de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo, 3,07 g de carbonato de cesio, 0,172 g de (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y 0,055 g de acetato de paladio. Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 2 horas y media, se enfría a temperatura ambiente, se filtra sobre celite y se

concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (80/20 en volumen), para dar 0,78 g de 2-fluoro-4-[4-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, en forma de aceite incoloro cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 3,91 (s, 3 H); 7,15 (m, 1 H); 7,26 (dd, *J*=7,1; 1,2 Hz, 1 H); 7,33 (d,*J*=8,1 Hz, 1 H); 7,44 (m, 1 H); 7,51 - 7,63 (m, 4 H); 7,78 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 8,01 (dd, *J*=10.5, 2,0 Hz, 1H); 8,26 (m, 1 H); 8,39 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 8,48 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 4,72 ; m/z = 394 [M+H]+

E*tapa 3:* A una disolución de 0,3 g de 2-fluoro-4-[4-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo en 3,3 ml de dimetilsulfóxido se añaden sucesivamente 0,316 g de carbonato de potasio y 1,75 g de 4- *trans*-aminociclohexanol. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C, durante 1 hora, con microondas, después se añaden 7,6 ml de etanol, seguido por 1,51 ml de una disolución 1 N de sosa y 1,51 ml de agua oxigenada al 30%. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente, durante 10 minutos, después se diluye con agua destilada. Se extrae la fase acuosa, 2 veces, con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas reunidas con agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se purifica el sólido blanco obtenido por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, acetonitrilo y metanol (90/5/5 en volumen) para dar 0,2 g de 2-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]-4-[4-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

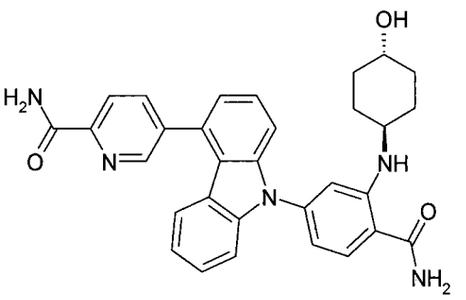
Punto de fusión (Kofler) : 263°C

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,24 (m, 4 H); 1,78 (m, 2 H); 1,99 (m, 2 H); 3,30 (m enmascarado, 1 H); 3,48 (m, 1 H); 3,91

(s, 3 H); 4,47 (d, *J*=4,2 Hz, 1 H); 6,70 (dd, *J*=8,4; 2,0 Hz, 1 H); 6,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,09 (m, 1 H); 7,19 (dd, *J*=7,1; 1,1 Hz, 1 H); 7,26 (m ensanchado, 1 H); 7,34 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,38 - 7,45 (m, 2 H); 7,48 (dd, *J*=8,3, 1,1 Hz, 1 H); 7,54 (dd, *J*=8,3; 7,1 Hz, 1 H); 7,61 (dd, *J*=2,9; 1,9 Hz, 1 H); 7,89 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H); 7,97 (m ensanchado, 1 H); 8,41 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H); 8,45 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H); 8,48 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 3,76 ; m/z = 507 [M+H]+; 505 [M-H]-

Ejemplo 28: Síntesis de la 5-(9-{4-carbamoil-3-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]fenil}-9H-carbazol-4-il)piridin-2-carboxamida.



Etapa 1 : A una disolución de 0,8 g de 4-trifluorometanosulfoniloxicarbazol, obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1, en una mezcla de 37 ml de dioxano y 12 ml de agua, se añaden sucesivamente en argón, 0,72 g de 2-ciano-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridina, 3,3 g de carbonato de cesio y 92 mg de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) complejado con diclorometano (1/1) [PdCl2(dppf).CH2Cl2]. Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 4 horas, se enfría a temperatura ambiente, se filtra sobre celite y se concentra a presión reducida. A continuación se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (85/15 en volumen) para dar 0,24 g de 5-(9H-carbazol-4-il)piridin-2-carbonitrilo, en forma de sólido amarillo, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 6,98 (m, 1 H); 7,10 (dd, *J*=7,2, 1,1 Hz, 1 H); 7,28 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,38 (m, 1 H); 7,48 - 7,56 (m, 2 H); 7,63 (d, *J*=8,2, 1,0 Hz, 1 H); 8,24 (dd, *J*=8,0, 1,0 Hz, 1 H); 8,31 (dd, *J*=8,0, 2,2 Hz, 1 H); 8,99 (dd, *J*=2,2, 1,0 Hz, 1 H); 11,60 (s ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,99 ; m/z = 270 [M+H]+; 268 [M-H]-

Etapa 2 : A una disolución de 0,24 g de 5-(9H-carbazol-4-il)piridin-2-carbonitrilo en 10 ml de dioxano, se añaden sucesivamente en argón, 0,267 g de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo, 1,1 g de carbonato de cesio, 0,06 g de (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y 0,02 g de acetato de paladio. Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo, durante 3 horas, se enfría a temperatura ambiente, se filtra sobre celite y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (85/15 en volumen), para dar 0,2 g de 5-[9-(4-ciano-3-fluorofenil)-9H-carbazol-4-il]piridin-2-carbonitrilo, en forma de sólido blanco roto, cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 7,16 (m, 1 H); 7,27 - 7,32 (m, 2 H); 7,46 (m, 1 H); 7,53 - 7,68 (m, 3 H); 7,78 (dd, *J*=8,4; 2,0 Hz, 1 H); 8,01 (dd, *J*=10,5; 2,0 Hz, 1 H); 8,24 - 8,30 (m, 2 H); 8,34 (d, *J*=7,9; 2,2 Hz, 1 H); 9,01 (dd, *J*=2,2; 1,0 Hz, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,16 ; m/z = 389 [M+H]+

Etapa 3 : A una disolución de 0,2 g de 5-fluoro-4-[9-(4-metoxipiridin-3-il)H-carbazol-9-il]-2benzonitrilo en 2,2 ml de dimetilsulfóxido se añaden sucesivamente 0,21 g de carbonato de potasio y 1,2 g de 4- *trans*-aminociclohexanol. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C, durante 1 hora, con microondas, después se añaden 5,1 ml de etanol, seguido por 1 ml de una disolución 1 N de sosa y 1 ml de agua oxigenada al 30%. Se agita la

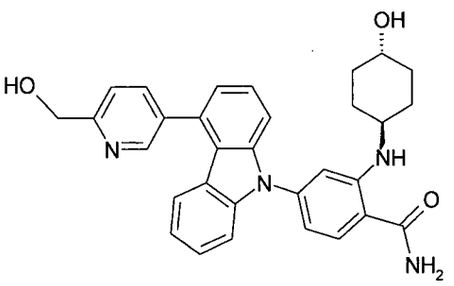
mezcla de reacción a temperatura ambiente, durante 5 minutos, después se diluye con agua destilada. Se extrae la fase acuosa, 2 veces, con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas reunidas con agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se purifica el sólido blanco roto, obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, acetonitrilo y metanol (92/4/4 en volumen) y se recristaliza en etanol, para dar 0,13 g de 5-(9-{4-carbamoil-3-[(4-trans-hidroxiciclohexil)amino]fenil}-9H-carbazol-4-il)piridin-2-carboxamida, en forma de sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

- Punto de fusión (Kofler) > 260°C

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,24 (m, 4 H); 1,78 (m, 2 H); 1,99 (m, 2 H); 3,32 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 3,47 (m, 1 H); 4,47 (d, *J*=4,2 Hz, 1 H); 6,70 (dd, *J*=8,2; 1,9 Hz, 1 H); 6,88 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H); 7,09 (m, 1 H); 7,22 (dd, *J*=7,1; 1,2 Hz, 1 H); 7,26 (m ensanchado, 1 H); 7,31 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,39 - 7,46 (m, 2 H); 7,51 (dd, *J*=8,3; 1,0 Hz, 1 H); 7,57 (dd, *J*=8,3; 7,1 Hz, 1 H); 7,73 (s ancho, 1 H); 7,90 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,96 (m ensanchado, 1 H); 8,19 - 8,30 (m, 3 H); 8,45 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H); 8,87 (dd, *J*=2,1; 1,1 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,81 ; m/z = 520 [M+H]+

Ejemplo 29: Síntesis de la 2-[(4-trans-hidroxiciclohexil)amino]-4-{4-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}benzamida.



Etapa 1 : A una disolución de 0,8 g de 4-trifluorometanosulfoniloxicarbazol, obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1, en

una mezcla de 37 ml de dioxano y 12 ml de agua, se añaden sucesivamente en argón, 0,54 g de ácido [6-(hidroximetil)piridin-3-il]borónico, 3,3 g de carbonato de cesio y 93 mg de dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) complejado con diclorometano (1/1) [$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$]. Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 5 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo a continuación con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo, se trata con negro de carbón, se filtra sobre celite y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (55/45 en volumen), para dar 0,33 g de [5-(9H-carbazol-4-il)piridin-2-il]metanol en forma de aceite incoloro, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 4,71 (d, *J*=5,7 Hz, 2 H); 5,50 (t, *J*=5,7 Hz, 1 H); 6,95 (m, 1 H); 7,03 (dd, *J*=7,2; 1,1 Hz, 1 H); 7,31 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,35 (m, 1 H); 7,44 - 7,49 (dd, *J*=8,1; 7,6 Hz, 1 H); 7,51 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,56 (dd, *J*=8,1; 1,1 Hz, 1 H); 7,67 (d ancho, *J*=8,1, Hz, 1 H); 8,02 (dd, *J*=8,1; 2,4 Hz, 1 H); 8,68 (dd, *J*=2,4; 1,0 Hz, 1 H); 11,49 (s ancho, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,54 ; m/z = 275 [M+H]+; 273 [M-H]-

Etapa 2 : A una disolución de 0,31 g de [5-(9H-carbazol-4-il)piridin-2-il]metanol en 15 ml de dioxano se añaden sucesivamente en argón, 0,34 g de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo, 1,4 g de carbonato de cesio, 0,08 g de (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y 25 mg de acetato de paladio . Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 4 horas, se enfría a temperatura ambiente, se filtra sobre celite y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (85/15 en volumen), para dar 70 mg de 2-fluoro-4-{4-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}benzonitrilo, en forma de sólido amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 4,73 (d, *J*=5,6 Hz, 2 H); 5,53 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H); 7,13 (m, 1 H); 7,22 (m, 1 H); 7,33 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H); 7,43 (m, 1 H); 7,52 - 7,60 (m, 3 H); 7,70 (dd, *J*=8,0; 1,0 Hz, 1 H); 7,78 (dd, *J*=8,4; 2,0 Hz, 1 H); 7,99 - 8,06 (m, 2 H); 8,25 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H); 8,70 (dd, *J*=2,0; 1,0 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,94 ; m/z = 394 [M+H]+

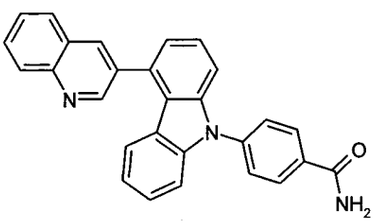
Etapa 3 : A una disolución de 70 mg de 2-fluoro-4-{4-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}benzonitrilo en 2 ml de dimetilsulfóxido, se añaden sucesivamente 73 mg de carbonato de potasio y 0,4 g de 4-trans-aminociclohexanol. Se calienta la mezcla de reacción, a 90°C, durante 1 hora y cuarto con microondas, después se añaden 1,8 ml de etanol, seguido por 0,35 ml de una disolución 1 N de sosa y 0,35 ml de agua oxigenada al 30%. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 40 minutos después se diluye con agua destilada. Se extrae la fase acuosa, 2 veces, con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas reunidas con agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se purifica el sólido blanco roto, obtenido, por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, acetonitrilo y metanol (90/5/5 en volumen) y se tritura en diclorometano para dar 0,13 g de 2-[(4-trans-hidroxiciclohexil)amino]-4-{4-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}benzamida, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,25 (m, 4 H); 1,79 (m, 2 H); 1,99 (m, 2 H); 3,33 (m, 1 H); 3,47 (m, 1 H); 4,47 (d, *J*=4,4 Hz, 1 H); 4,74 (d, *J*=5,4 Hz, 2 H); 5,53 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H); 6,70 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,88 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,08 (m, 1 H); 7,16 (dd, *J*=7,2; 1,0 Hz, 1 H); 7,26 (m ensanchado, 1 H); 7,32 - 7,57 (m, 5 H); 7,71 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H); 7,90 (d,

J=8,4 Hz, 1 H); 7,96 (m ensanchado, 1 H); 8,06 (dd, *J*=8,2; 2,3 Hz, 1 H); 8,45 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,72 (dd, *J*=2,3; 0,9 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,67 ; m/z = 507 [M+H]+;

Ejemplo 30 : Síntesis de la 4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzamida



Etapa 1 : Se opera, como en la etapa 3 del ejemplo 2, pero a partir de 100 mg de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol, obtenido en la etapa 2 del ejemplo 2, 32,28 µl de 3-amino-propanol, 206 mg de carbonato de cesio, 5 mg de acetato de paladio y 14,6 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno, en 10 ml de dioxano, durante 2 horas, a reflujo. Después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 1, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 15 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (50/50 en volumen) y se recoge la segunda fracción eluida, se obtienen 35 mg de [4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, cuya característica es la siguiente:

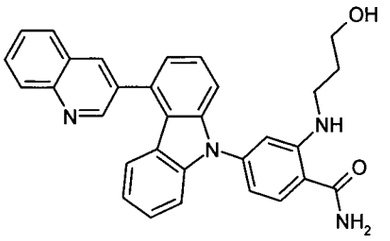
- LC/MS (método C) : tiempo de retención = 5,98 min ;

Etapa 2 : Operando como en la etapa 4 del ejemplo 2, pero a partir de 34 mg del compuesto obtenido en la etapa precedente, 172 µl de una disolución 1 N de hidróxido de sodio y 0,158 µl de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, durante 30 min a temperatura ambiente, en 1 ml de etanol y 0,44 ml de dimetilsulfóxido, se obtienen, después de purificación sobre una placa preparativa de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (80/20 en volumen), 11 mg de 4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzamida, en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 7,05 (ddd, *J*=8,0; 6,5; 1,6 Hz, 1 H); 7,27 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,33 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H); 7,37 - 7,45 (m, 2 H); 7,49 - 7,54 (m, 2 H); 7,60 (dd, *J*=8,3; 7,3 Hz, 1 H); 7,70 - 7,80 (m, 3 H); 7,89 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,11 - 8,24 (m, 5 H); 8,64 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 9,17 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,00 ; m/z = 414 [M+H]+

Ejemplo 31: Síntesis de la 2-(3-hidroxipropil)amino-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzamida.



Etapa *1*: En un matraz de tres bocas, de 250 ml, en atmósfera de argón, se disuelve 1 g de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol, obtenido en la etapa 2 del ejemplo 2, en 75 ml de dioxano, después se añaden sucesivamente 3,32 g de carbonato de cesio y 1,019 g de 4-bromo-2-fluoro-benzonitrilo. Se desgasifica el medio de reacción burbujeando argón durante 10 minutos, después se añaden sucesivamente 3,3 mg de acetato de paladio y 236 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y se calienta para hacerla hervir a reflujo durante 2 horas en atmósfera de argón. Se filtra el medio de reacción sobre celite, se concentra a presión reducida y se recoge con 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica y se vuelve a extraer la fase acuosa 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía por desorción súbita sobre 200 g de sílice, eluyendo con diclorometano. Se obtienen así 1,05 g de 2-fluoro-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 7,08 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,24 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,36 (dd, *J*=6,7; 1,6 Hz, 1 H); 7,43 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H); 7,56 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,59 - 7,67 (m, 2 H); 7,73 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,81 (dd, *J*=8,3; 2,0 Hz, 1 H); 7,89 (t, *J*=8,4 Hz, 1 H); 8,04 (dd, *J*=10,3; 1,7 Hz, 1 H); 8,13 (d, *J*=7,8 Hz, 1H); 8,19 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,27 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H); 8,62 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 9,14 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

Etapa 2 : En un matraz de 100 ml, se disuelven 584 mg del compuesto obtenido en la etapa precedente en 20 ml de dimetilformamida después se añaden sucesivamente 424 mg de 3-amino-propanol y 1,562 g de carbonato de potasio. Se calienta a 140°C, durante 2 horas, después se añaden 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. Se decanta la fase acuosa, después se vuelve a extraer la fase orgánica, 2 veces, con 50 ml de acetato de etilo. Se lavan con agua las fases orgánicas juntas, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad a presión reducida. Se purifica el residuo sobre 30 g de gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (50/50 en volumen). Se obtienen así 565 mg de 2-(3-hidroxipropil)amino-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, cuya característica es la siguiente :

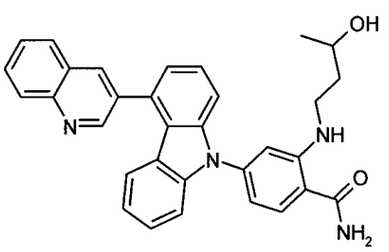
- LC/MS (método C) : tiempo de retención = 5,52 min ;

Etapa 3 : Operando como en la etapa 4 del ejemplo 2, pero a partir de 565 mg del compuesto obtenido en la etapa precedente, 2,41 ml de una disolución 1 N de hidróxido de sodio y 2,22 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, durante 30 minutos a temperatura ambiente, en 15 ml de etanol y 6,2 ml de dimetilsulfóxido, se obtienen, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 70 g de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5 en volumen), 334 mg de 2-(3-hidroxipropil)amino-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzamida, en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1,74 (quin, *J*=6,6 Hz, 2 H); 3,20 (c, *J*=6,6 Hz, 2 H); 3,51 (c, *J*=6,0 Hz, 2 H); 4,50 (t, *J*=5,1 Hz, 1 H); 6,77 (dd, *J*=8,2; 1,8 Hz, 1 H); 6,88 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,02 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,28 (s a., 1 H); 7,30 (dd, *J*=6,6; 1,7 Hz, 1 H); 7,40 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,48 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,54 - 7,62 (m, 2 H); 7,73 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,88 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,93 (d, *J*=8,3 Hz, 1H); 7,99 (s. ancho, 1 H); 8,13 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,46 (t, *J*=5,3 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 9,16 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,00 ; [M + H]+ m/z 487 ; [M + H]- m/z 485

Ejemplo 32: Síntesis de la 2-(3-hidroxibutil)amino-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzamida.



Etapa 1 : Se opera como en la etapa 2 del ejemplo 31, pero a partir de 150 mg de 2-fluoro-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, obtenido en la etapa 2 del ejemplo 31, 129 mg de 3-amino-butan-2-ol y 401 mg de carbonato de potasio, a 140°C durante 1 horas en 5 ml de dimetilformamida. Después de tratamiento y purificación por cromatografía por desorción súbita, en las condiciones descritas en la etapa 2 del ejemplo 31, se obtienen 149 mg de 2-(3-hidroxibutil)amino-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, cuya característica es la siguiente :

- LC/MS (método C) : tiempo de retención = 5,48 min ;

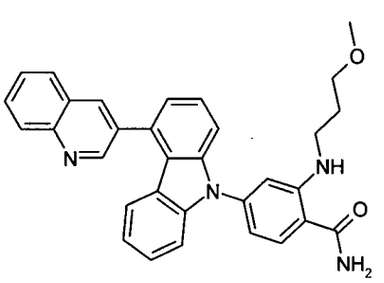
Etapa 2 : Operando como en la etapa 4 del ejemplo 2, pero a partir de 149 mg del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,62 ml de una disolución 1 N de hidróxido de sodio y 0,568 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, durante 1 hora, a temperatura ambiente, en

3,7 ml de etanol y 1,57 ml de dimetilsulfóxido, se obtienen, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 10 g de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (97/3 en volumen), 106 mg de 2-(3-hidroxibutil)amino-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzamida, en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes:

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1,09 (d, *J*=6,1 Hz, 3 H); 1,60 - 1,68 (m, 2 H); 3,16 - 3,24 (m, 2 H); 3,69 - 3,77 (m, 1 H); 4,50 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H); 6,77 (dd, *J*=8,3; 1,7 Hz, 1 H); 6,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,02 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,28 (s. ancho, 1 H); 7,30 (dd, *J*=6,4; 1,7 Hz, 1 H); 7,40 (t, *J*=8,1 Hz, 1H); 7,49 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,55 - 7,62 (m, 2 H); 7,73 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H); 7,85 - 7,91 (m, 1 H); 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,97 (s. ancho, 1 H); 8,13 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,44 (t, *J*=5,3 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 9,16 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,03 ; [M + H]+ m/z 501 ; [M + H]- m/z 499

Ejemplo 33: Síntesis de la 2-(3-metoxipropil)amino-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzamida.



Etapa 1 : Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 206 mg de 2-fluoro-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, obtenido en la etapa 1 del ejemplo 31, 177 mg de 3-metoxipropilamina y 551 mg de carbonato de potasio, a 140°C durante 1 hora en 7 ml de dimetilformamida. Después de tratamiento como en la etapa 2 del ejemplo 31, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano (70/30 en volumen), se obtienen

190 mg de 2-(3-metoxipropil)amino-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, cuya característica es la siguiente :

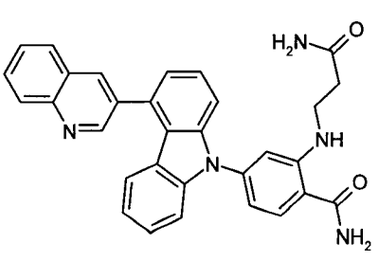
- LC/MS (método C) : tiempo de retención 6,02 min ;

Etapa 2 : Operando como en la etapa 4 del ejemplo 2, pero a partir de 190 mg del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,787 ml de una disolución 1 N de hidróxido de sodio y 0,724 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, durante 1 hora a temperatura ambiente, en 4,8 ml de etanol y 2 ml de dimetilsulfóxido, se obtienen, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 15 g de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano (60/40 en volumen), 113 mg de 2-(3-metoxipropil)amino-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzamida, en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1,82 (quin, *J*=6,5 Hz, 2 H); 3,17 - 3,23 (m, 5 H); 3,42 (t, *J*=6,2 Hz, 2 H); 6,78 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,88 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,02 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,30 (dd, *J*=6,6, 1,5 Hz, 1 H); 7,31 (s. ancho, 1 H); 7,40 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,48 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,54 - 7,62 (m, 2 H); 7,73 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,88 (ddd, *J*=8,4; 7,0, 1,5 Hz, 1 H); 7,93 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,99 (s. ancho, 1H); 8,14 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,48 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 9;16 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,12 ; [M + H]+ m/z 501

Ejemplo 34: Síntesis de la 2-(2-carbamoíletil-amino)-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzamida.



Etapa 1 : Se opera como en la etapa 2 del ejemplo 31, pero a partir de 206 mg de 2-fluoro-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, obtenido en la etapa 1 del ejemplo 31, 248 mg de clorhidrato de beta-alaninamida, 551 mg de carbonato de potasio y 139 µl de trietilamina, a 140°C durante 3 horas en 7 ml de dimetilformamida. Después de tratamiento como en la etapa 2 del ejemplo 31, se obtienen 160 mg de una mezcla, utilizada de manera que en la etapa siguiente, que contiene aproximadamente el 40% de 2-(2-carbamoíletil-amino)-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, cuya característica es la siguiente :

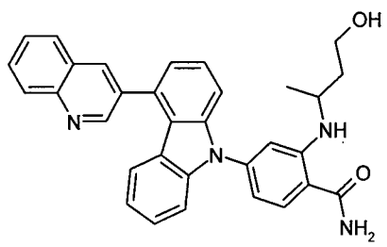
- LC/MS (método C) : tiempo de retención 5,15 min ;

Etapa 2 : Operando como en la etapa 4 del ejemplo 2, pero a partir de 160 mg del compuesto bruto obtenido en la etapa precedente, 0,665 ml de una disolución 1 N de hidróxido de sodio y 0,61 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, durante 1 hora a temperatura ambiente, en 4 ml de etanol y 2 ml de dimetilsulfóxido, se obtienen, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 10 g de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (97/3 en volumen), 34 mg de 2-(2-carboxamidoetil)amino-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzamida, en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 2,38 (t, *J*=6,6 Hz, 2 H); 3,37 (c, *J*=6,4 Hz, 2 H); 6,78 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1 H); 6,83 (s a., 1 H); 6,91 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,03 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,28 (s a., 1 H); 7,30 (dd, *J*=5,1, 3,2 Hz, 1 H); 7,37 (s. ancho, 1 H); 7,40 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H); 7,51 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,57 - 7,63 (m, 2 H); 7,73 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,85 - 7,94 (m, 2 H); 7,97 (s. ancho, 1 H); 8,13 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,45 (t, *J*=5,5 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 9,16 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,36 ; [M + H]+ m/z 500 ; [M + H]- m/z 498,

Ejemplo 35: Síntesis de la 2(R,S)-(1-hidroxi-propan-2-il)amino-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzamida.

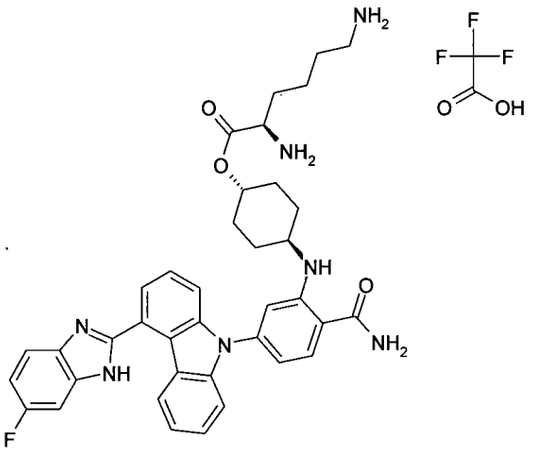


En un tubo específico para reactor por microondas de 5 ml, se cargan sucesivamente 300 mg de 2-fluoro-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, obtenido en la etapa 1 del ejemplo 31, 1,073 g de DI-alaninol, 296 mg de carbonato de potasio y 3 ml de dimetilsulfóxido. Se sella el tubo y luego se calienta a 100ºC por irradiación de microondas durante 45 minutos. Después de se enfríar a temperatura ambiente, se añaden sucesivamente 7 ml de etanol, 1,357 ml de una disolución 1 N de hidróxido de sodio y 1,313 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, después se agita 5 minutos a temperatura ambiente. Se vierte el medio de reacción sobre una mezcla de 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica y se vuelve a extraer la fase acuosa 2 veces con 25 ml de acetato de etilo. Se lavan con agua las fases orgánicas juntas, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía por desorción súbita sobre 70 g de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen). Se obtienen así 115 mg, en forma de polvo beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1,16 (d, *J*=6,1 Hz, 3 H); 3,34 - 3,56 (m, 3 H); 4,79 (t, *J*=4,9 Hz, 1H); 6,72 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1 H); 6,91 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,11 - 7,21 (m, 2 H); 7,26 (s. ancho, 1 H); 7,44 - 7,47 (m, 2 H); 7,48 - 7,56 (m, 1 H); 7,58 - 7,62 (m, 2 H); 7,62 - 7,67 (m, 1 H); 7,68 - 7,75 (m, 1 H); 7,90 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 7,95 (s. ancho, 1 H); 8,46 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,65 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 13,08 (s. ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,80 ; [M + H]+ m/z 494 ; [M + H]- m/z 492

Ejemplo 36 : Síntesis de enfriar del éster 4-*trans*-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido (S)-2,6-diamino-hexanoico



Etapa 1: En un matraz de 250 ml, en atmósfera de argón, se disuelven 534 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)H-carbazol-9-il]-2-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida, que se puede obtener como en el ejemplo 1 y 258,5 2,6 mg de N-*terc*-butoxicarbonil-beta-alanina en 50 ml de diclorometano y 10 ml de dimetilformamida. Se añaden a continuación 0,349 ml de N,N-diisopropiletilamina, 244,3 mg de 4-dimetilaminopiridina y 656 mg de O-[(etoxicarbonil)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametil-urea (TOTU), después se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Se adicionan entonces de nuevo 258,5 mg de 2,6-bis-N,N'-*terc*-butoxicarbonil-lisina, 0,349 ml de N,N-diisopropiletilamina, 244,3 mg de 4-dimetilaminopiridina y 656 mg de O-[(etoxicarbonil)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametil-urea, después se agita de nuevo durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de tratamiento, purificación por cromatografía por desorción súbita y cristalización, operando como en el ejemplo 16, se obtienen así 725 mg de éster 4-*trans*-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido (S)-2,6-bis-*terc*-butoxicarbonilamino-hexanoico, en forma de polvo beige, cuya característica es la siguiente :

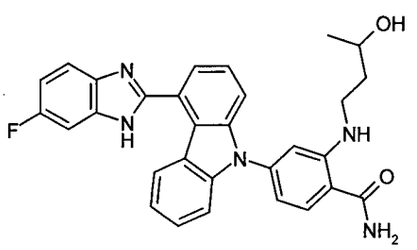
- Espectro de masas (LC/MS método C) : tiempo de retención 5,44 min ;

Etapa 2: En un matraz de una sola boca de 50 ml, se disuelven 687 mg del compuesto, obtenido en la etapa precedente, en 20 ml de diclorometano. La disolución obtenida se enfría a 0°C, después se añaden 10 ml de ácido trifluoroacético y se agita a 0°C durante 30 minutos después a temperatura ambiente durante 1 hora. El medio de reacción se concentra a presión reducida. Después se recoge el residuo con 5 ml de óxido de diisopropilo. Después de 30 minutos de agitación a 0°C, se centrifuga el precipitado formado, se lava 2 veces con 5 ml de óxido de diisopropilo y se seca durante 4 horas en estufa, a vacío, a 50°C, en presencia de pastillas de potasa. Se obtienen así 559 mg de trifluoroacetato del éster 4-*trans*-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido (S)-2,6-diamino-hexanoico, en forma de polvo beige claro, cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1,19 - 1,60 (m, 8 H); 1,68 - 1,77 (m, 2 H); 1,88 - 1,97 (m, 2 H); 2,01 - 2,10 (m, 2 H); 2,31 (s, 6 H); 2,65 - 2,77 (m, 2 H); 3,43 - 3,48 (m, 1 H); 3,91 - 4,00 (m, 1 H); 4,80 - 4,91 (m, 1 H); 6,74 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 6,90 (s, 1 H); 7,20 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,31 (s. ancho, 1 H); 7,41 - 7,51 (m, 2 H); 7,52 - 7,70 (m, 6 H); 7,76 (s. ancho, 1 H); 7,94 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,02 (s. ancho, 1 H); 8,26 (s. ancho, 3 H); 8,58 (s. ancho, 2 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,60 ; [M + H]+ m/z 662 ; [M + H]- m/z 660

Ejemplo 37: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[3(R,S)-hidroxi-butilamino)-benzamida.



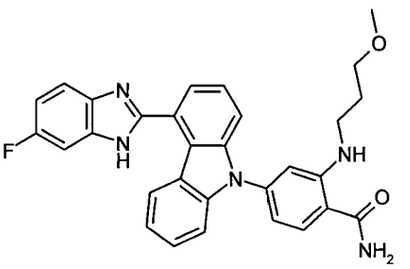
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo,

obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 296 mg de carbonato de potasio y 1,273 g de 4-amino-butan-2(RS)-ol en 3 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,357 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,313 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 7 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), 270 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[3(RS)-hidroxi-butilamino]-benzamida, en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1,08 (d, *J*=6,1 Hz, 3 H); 1,57 - 1,71 (m, 2 H); 3,13 - 3,24 (m, 2 H); 3,66 - 3,77 (m, 1 H); 4,49 (d, *J*=4,2 Hz, 1 H); 6,74 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 6,85 (s, 1 H); 7,10 - 7,23 (m, 2 H); 7,28 (s. ancho, 1 H); 7,41 - 7,79 (m, 7 H); 7,92 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,98 (s a., 1 H); 8,44 (s a., 1 H); 8,62 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 13,08 (s. ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,81 ; [M + H]+ m/z 508 ; [M + H]- m/z 506

Ejemplo 38: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(3-metoxi-propilamino)-benzamida.



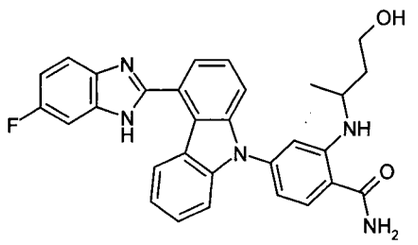
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 296 mg de carbonato de potasio y 1,273 g de 3-metoxipropilamina en 3 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,357 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,313 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de

hidrógeno y 7 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), 285 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(3-metoxi-propilamino)-benzamida, en forma de sólido blanco roto cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1,81 (quin, *J*=6,4 Hz, 2 H); 3,16 - 3,23 (m, 5 H); 3,41 (t, *J*=6,2 Hz, 2 H); 6,75 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 7,12 - 7,22 (m, 2 H); 7,30 (s. ancho, 1 H); 7,46 (d, *J*=3,9 Hz, 1 H); 7,48 - 7,55 (m, 1 H); 7,59 - 7,67 (m, 4 H); 7,67 - 7,76 (m, 1 H); 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,99 (s. ancho, 1 H); 8,48 (t, *J*=5,3 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 13,08 (s. ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,35 ; [M + H]+ m/z 508 ; [M + H]- m/z 506

Ejemplo 39: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4-hidroxi-butan-3(RS)-ilamino)-benzamida.



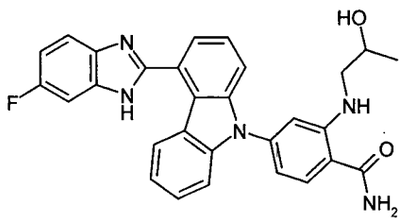
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 296 mg de carbonato de potasio y 1,273 g de 3(RS)-aminopropanol en 3 ml de dimetilsulfóxido. Después 1,357 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,313 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 7 ml de etanol se añaden al medio de reacción. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml

de óxido de diisopropilo, 165 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4-hidroxi-butan-3(RS)-ilamino)-benzamida, en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1,18 (d, *J*=6,1 Hz, 3 H); 1,54 - 1,79 (m, 2 H); 3,46 - 3,52 (m, 2 H); 3,62 - 3,71 (m, 1 H); 4,42 (t, *J*=4,5 Hz, 1 H); 6,72 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 6,89 (s, 1 H); 7,11 - 7,21 (m, 2 H); 7,28 (s. ancho, 1 H); 7,47 (d, *J*=3,9 Hz, 1 H); 7,49 - 7,56 (m, 1 H); 7,59 - 7,67 (m, 4 H); 7,67 - 7,76 (m, 1 H); 7,91 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,97 (s. ancho, 1 H); 8,43 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,61 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 13,09 (s. ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,28 ; [M + H]+ m/z 508 ; [M + H]- m/z 506

Ejemplo 40: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2(RS)-hidroxi-propilamino)-benzamida.

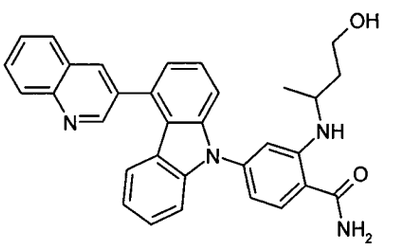


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 296 mg de carbonato de potasio y 1,073 g de 1-amino-2(RS)-propanol en 3 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,357 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,313 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 7 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de diclorometano y etanol (95/5 a 90/10 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 180 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2(RS)-hidroxi-propilamino)-benzamida, en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1,11 (d, *J*=6,1 Hz, 3 H); 2,96 - 3,17 (m, 2 H); 3,79 - 3,89 (m, 1 H); 4,78 (d, *J*=4,2 Hz, 1 H); 6,73 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 7,10 - 7,22 (m, 2 H); 7,26 (s. ancho, 1 H); 7,46 (d, *J*=3,4 Hz, 1 H); 7,47 - 7,56 (m, 1 H); 7,57 - 7,67 (m, 4 H); 7,67 - 7,76 (m, 1 H); 7,91 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,96 (s. ancho, 1 H); 8,55 (t, *J*=5,1 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 13,08 (s. ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,80 ; [M + H]+ m/z 494 ; [M + H]- m/z 492

Ejemplo 41: Síntesis de la 2-[1-hidroxi-butan-3(RS)-ilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



Etapa 1 : Se opera como en la etapa 2 del ejemplo 31, pero a partir de 206 mg de 2-fluoro-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, obtenido en la etapa 1 del ejemplo 31, 177 mg) de 3(RS)-amino-butan-1-ol y 551 mg de carbonato de potasio, a 140°C durante 3 horas en 7 ml de dimetilformamida. Después de tratamiento como en la etapa 2 del ejemplo 31, después purificación por cromatografía por desorción súbita eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano (50/50 en volumen), se obtienen 110 mg de 2-[1-hidroxi-butan-3(RS)-ilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, cuya característica es la siguiente :

- LC/MS (método C) : tiempo de retención 5,46 min ;

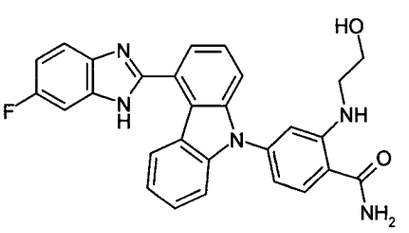
Etapa 2 : Operando como en la etapa 4 del ejemplo 2, pero a partir de 110 mg del compuesto bruto obtenido en la etapa precedente, 0,456 ml de una disolución 1 N de hidróxido de sodio y 0,419 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, durante 1 hora a temperatura ambiente, en 2,8 ml de etanol y 1,2 ml de dimetilsulfóxido, se obtienen, después de

purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 10 g de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano (90/10 en volumen), 33 mg de 2-[1-hidroxi-butan-3(RS)-ilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1,19 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H); 1,55 - 1,79 (m, 2 H); 3,45 - 3,53 (m, 2 H); 3,62 - 3,71 (m, 1 H); 4,42 (t, *J*=4,9 Hz, 1 H); 6,74 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1 H); 6,91 (s, 1 H); 7,02 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,27 (s. ancho, 1 H); 7,30 (dd, *J*=6,5, 1,6 Hz, 1 H); 7,40 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,49 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,55 - 7,63 (m, 2 H); 7,73 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,85 - 7,94 (m, 2 H); 7,98 (s. ancho, 1 H); 8,13 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,43 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 9.16 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,03 ; [M + H]+ m/z 501 ; [M + H]- m/z 499

Ejemplo 42: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2-hidroxi-etilamino)-benzamida.



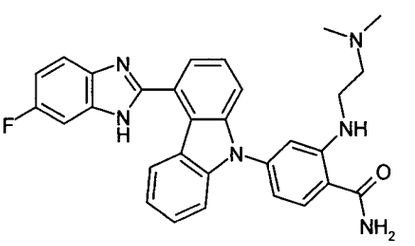
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 296 mg de carbonato de potasio y 0,872 g de 2-aminoetanol en 3 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,357 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,313 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 7 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de diclorometano y etanol (de 95/5

a 90/10 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 180 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2-hidroxi-etilamino)-benzamida, en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 3,18 - 3,50 (m, 2 H); 3,60 (s. ancho, 2 H); 4,78 (s. ancho, 1 H); 6,75 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 6,89 (s, 1 H); 7,09 - 7,23 (m, 2 H); 7,27 (s. ancho, 1 H); 7,40 - 7,55 (m, 2 H); 7,57 - 7,78 (m, 5 H); 7,91 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,97 (s. ancho, 1 H); 8,51 (s, 1 H); 8,63 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 13,09 (s. ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,76 ; [M + H]+ m/z 480 ; [M + H]- m/z 478

Ejemplo 43: Síntesis de la 2-(2-dimetilamino-etilamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



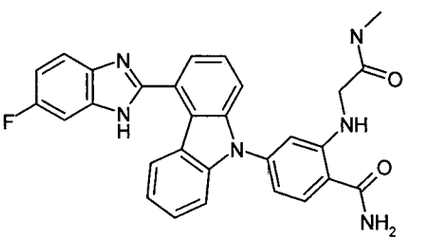
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 296 mg de carbonato de potasio y 1,259 g de N,N-dimetiletilendiamina en 3 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,357 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,313 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 7 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de diclorometano y una disolución 7 M de amoníaco en metanol (de 95/5 a 90/10 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 200 mg de 2-(2-dimetilamino-etilamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-

benzamida, en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 2,18 (s, 6 H); 3,15 - 3,22 (m, 2 H); 3,30 (enmascarado., 2 H); 6,75 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 6,85 (s, 1 H); 7,10 - 7,21 (m, 2 H); 7,25 (s. ancho, 1 H); 7,42 - 7,55 (m, 2 H); 7,57 - 7,77 (m, 5 H); 7,90 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 7,96 (s. ancho, 1 H); 8,42 (s. ancho, 1 H); 8,62 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 13,09 (s. ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,62 ; [M + H]+ m/z 507 ; [M + H]- m/z 505

Ejemplo 44: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9Hcarbazol-9-il]-2-(metilcarbamoilmetilamino)-benzamida.

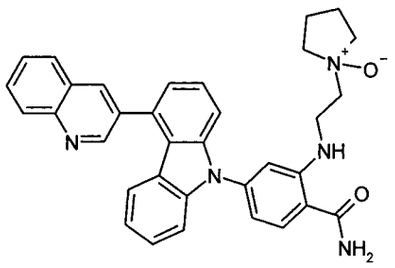


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 296 mg de carbonato de potasio, 1 g de clorhidrato de N-metilglicina y 820 mg de trietilamina en 3 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,357 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,313 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 7 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de diclorometano y una disolución 7 M de amoníaco en metanol (de 95/5 a 90/10 en volumen), seguido por cristalización en 5 ml de acetato de etilo, 55 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(metilcarbamoilmetilamino)-benzamida, en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 2,63 (d, *J*=4,4 Hz, 3 H); 3,81 (d, *J*=5,6 Hz, 2 H); 6,66 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H); 6,84 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H); 7,12 - 7,22 (m, 2 H); 7,31 - 7,39 (m, 1 H); 7,42 - 7,50 (m, 3 H); 7,55 - 7,78 (m, 4 H); 7,87 - 7,92 (m, 1 H); 7,94 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,01 (s. ancho, 1 H); 8,59 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,70 (t, *J*=5,5 Hz, 1 H); 13,08 (s. ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,19 ; [M + H]+ m/z 507 ; [M + H]- m/z 505

Ejemplo 45: Síntesis de la 2-[2-(1-oxi-pirrolidin-1-il)-etilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzamida.



Etapa 1 : Se opera como en la etapa 2 del ejemplo 31, pero a partir de 230 mg de 2-fluoro-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, obtenido en la etapa 1 del ejemplo 31, 254 mg de N-(2-aminoetil)pirrolidina y 615 mg de carbonato de potasio, a 140°C durante 3 horas en 7 ml de dimetilformamida. Después de tratamiento como en la etapa 2 del ejemplo 31, se obtienen 273 mg de una mezcla que contiene mayoritariamente 2-[2-(pirrolidin-1-il)-etilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, utilizada de manera que en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

- LC/MS (método C) : tiempo de retención 3,98 min ;

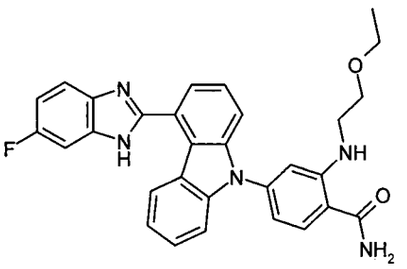
Etapa 2 : Operando como en la etapa 4 del ejemplo 2, pero a partir de 273 mg del compuesto bruto obtenido en la etapa precedente, 1,076 ml de una disolución 1 N de hidróxido de sodio y 0,998 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, durante 1 hora a temperatura ambiente, en 2,8 ml de etanol y 1,2 ml de dimetilsulfóxido, se obtienen, después de

purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 10 g de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, metanol y una disolución acuosa 5 M de amoníaco (90/10/1 en volumen), 126 mg de 2-[2-(1-oxi-pirrolidin-1-il)-etilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzamida, en forma de polvo beige claro cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1,76 - 1,85 (m, 2 H); 2,07 - 2,17 (m, 2 H); 3,11 - 3,19 (m, 2 H); 3,30 (s. ancho, 2 H); 3,43 (t, *J*=6,2 Hz, 2 H); 3,78 (c, *J*=5,8 Hz, 2 H); 6,79 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1 H); 7,02 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H); 7,09 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,24 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,27 - 7,32 (m, 1 H); 7,34 (s. ancho, 1 H); 7,39 (t, *J*=7,3 Hz, 1 H); 7,50 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,59 (d, *J*=3,9 Hz, 2 H); 7,73 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,85 - 7,93 (m, 2 H); 7,99 (s. ancho, 1 H); 8,13 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 8,70 (t, *J*=5,7 Hz, 1 H); 9.16 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,84 ; [M + H]+ m/z 542 ; [M + H]- m/z 541

Ejemplo 46: Síntesis de la 2-(2-etoxi-etilamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



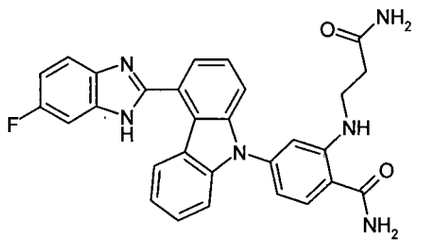
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 296 mg de carbonato de potasio y 1,273 g de 2-etoxietilamina en 3 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,357 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,313 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 7 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita

sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de diclorometano y etanol (de 95/5 a 90/10 en volumen), seguido por cristalización en 5 ml de acetato de etilo, 205 mg de 2-(2-etoxi-etilamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1,12 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H); 3,30 - 3,33 (m, 2 H); 3,48 (c, *J*=6,8 Hz, 2 H); 3,58 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H); 6,76 (dd, *J*=8,2, 1,8 Hz, 1 H); 6,90 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,11 - 7,21 (m, 2 H); 7,29 (s. ancho, 1 H); 7,41 - 7,55 (m, 3 H); 7,56 - 7,81 (m, 4 H); 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,98 (s. ancho, 1 H); 8,55 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H); 8,62 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 13,08 (s. ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,37 ; [M + H]+ m/z 508 ; [M + H]- m/z 506

Ejemplo 47: Síntesis de la 2-(2-carbamoil-etilamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



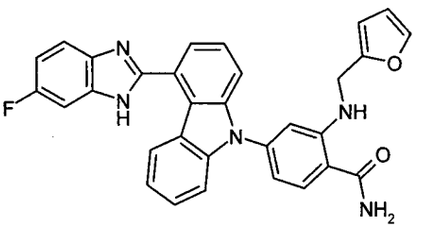
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 296 mg de carbonato de potasio, 1,779 g de clorhidrato de beta-alaninaamida y 1,445 g de trietilamina en 3 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,357 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,313 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 7 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de diclorometano y etanol (de 95/5 a 90/10 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 200

mg de 2-(2-carbamoil-etilamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida., en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 2,38 (t, *J*=6,6 Hz, 2 H); 3,36 (c, *J*=6,3 Hz, 2 H); 6,76 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H); 6,82 (s. ancho, 1 H); 6,89 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H); 7,12 - 7,22 (m, 2 H); 7,27 (s. ancho, 1 H); 7,36 (s. ancho, 1H); 7,43 - 7,54 (m, 3 H); 7,54 - 7,81 (m, 4 H); 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,97 (s. ancho, 1 H); 8,44 (t, *J*=5,5 Hz, 1H); 8,61 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 13,07 (s. ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,72 ; [M + H]+ m/z 507 ; [M + H]- m/z 505,

Ejemplo 48: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(furan-2-ilmetil)-amino]-benzamida.

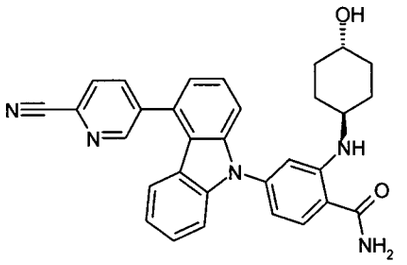


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 296 mg de carbonato de potasio y 1,387 g de furfurilamina en 3 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,357 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,313 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 7 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (96/4 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 160 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(furan-2-ilmetil)-amino]-benzamida, en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 4,46 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H); 6,29 (d, *J*=3,2 Hz, 1 H); 6,45 - 6,50 (m, 1 H); 6,81 (dd, *J*=8,2, 1,8 Hz, 1 H); 7,00 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,11 - 7,22 (m, 2 H); 7,34 - 7,79 (m, 9 H); 7,94 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,03 (s a., 1 H); 8,59 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,82 (t, *J*=5,9 Hz, 1 H); 13,07 (s. ancho, 1 H); .

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,96 ; [M + H]+ m/z 516 ; [M + H]- m/z 514,

Ejemplo 49: Síntesis de la 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]-benzamida.



Etapa 1 : A una disolución de 0,41 g de 5-(9H-carbazol-4-il)piridin-2-carbonitrilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 28 en 20 ml de dioxano se añaden sucesivamente en argón, 0,63 g de 4-bromo-2-fluorobenzoato de 2-metilpropan-2-ilo, 1,88 g de carbonato de cesio, 0,11 g de (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y 0,03 g de acetato de paladio . Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 4 horas y media, se enfría a temperatura ambiente, se filtra sobre celite y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (90/10 en volumen), para dar 0,48 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-fluorobenzoato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de aceite marrón claro cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,60 (s, 9 H); 7,15 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,27 (dd, *J*=6,9, 1,2 Hz, 1 H); 7,31 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,45 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,52 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,56 - 7,65 (m, 3 H); 7,74 (dd,

J=11,4, 1,7 Hz, 1 H); 8,13 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,29 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,34 (dd, *J*=8,1, 2,2 Hz, 1 H); 9,02 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 5,81 ; m/z = 464 [M+H]+

Etapa 2 : A una disolución de 0,34 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-fluorobenzoato de 2-metilpropan-2-ilo en 6 ml de dimetilsulfóxido se añaden sucesivamente 0,3 g de carbonato de potasio y 1,68 g de 4-*trans*-aminociclohexanol. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 2 horas en microondas, después se diluye con agua destilada. Se extrae la fase acuosa 2 veces con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas juntas con agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (75/ 25 en volumen), para dar 0,15 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-benzoato de 2-metilpropan-2-ilo, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,20 - 1,35 (m, 4 H); 1,55 - 1,85 (m, 3 H); 1,59 (s, 9 H); 2,01 (m, 1 H); 3,30 - 3,52 (m, 2 H); 4,50 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H); 6,75 (dd, *J*=8,5, 2,2 Hz, 1 H); 6,99 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 7,11 (ddd, *J*=8,2, 6,9, 2,2 Hz, 1 H); 7,23 (dd, *J*=6,9, 2,2 Hz, 1 H); 7,31 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,40 - 7,48 (m, 2 H); 7,52 - 7,61 (m, 2 H); 7,85 (dd, *J*=8,2 Hz, 1 H); 8,04 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H); 8,29 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H); 8,34 (dd, *J*=7,9; 2,0 Hz, 1 H); 9,02 (d ancho, *J*=2,0 Hz, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 5,95 ; m/z = 559 [M+H]+

Etapa 3 : A una disolución de 0,14 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]benzoato de 2-metilpropan-2-ilo en 5 ml de dioxano se añaden 1,5 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se calienta la mezcla de reacción a 100°C en microondas durante 1 hora y 50 minutos

después se concentra a presión reducida. Se tritura el residuo con éter diisopropílico y se filtra el sólido formado para dar 100 mg de ácido 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]-benzoico en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,27 (m, 4 H); 1,79 (m, 2 H); 2,01 (m, 2 H); 3,39 (m, 1 H); 3,48 (m, 1 H); 4,48 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H); 6,72 (d ancho, *J*=8,3 Hz, 1 H); 6,94 (s ancho, 1 H); 7,11 (m, 1 H); 7,23 (m, 1 H); 7,32 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H); 7,40 - 7,50 (m, 2 H); 7,53 - 7,61 (m, 2 H); 8,07 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,19 (m ensanchado, 1 H); 8,29 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H); 8,35 (dd, *J*=8,2, 2,4 Hz, 1 H); 9,03 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 12,79 (m ensanchado, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 4,56 ; m/z = 503 [M+H]+; 501 [M+H]-

Etapa *4* : A una disolución de 100 mg de ácido 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]-benzoico en 10 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 132 mg de hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi) [tris(dimetilamino)] fosfonio (BOP), 40 mg de hidroxibenxotriazol (HOBT), 21 mg (de cloruro de amonio y 0,13 ml (de diisopropiletilamina. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y media después se diluye con agua destilada y se extrae con acetato de etilo. A continuación se lava la fase orgánica con agua destilada, una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, acetonitrilo y metanol (96/2/2 en volumen) y se tritura en éter diisopropílico para dar 35 mg de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(4-*trans*-hidroxiciclo-hexil)amino]-benzamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

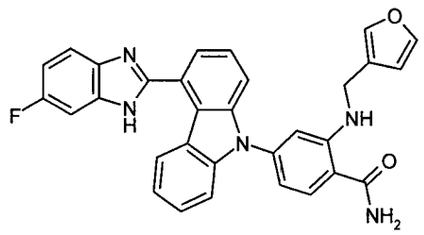
Punto de fusión= -545 - 274 °C (Éter isopropílico)

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,24 (m, 4 H); 1,78 (m, 2 H); 1,98 (m, 2 H); 3,30 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 3,46 (m, 1 H); 4,48 (d, *J*=4,2 Hz, 1 H); 6,69 (dd, *J*=8,6, 1,9 Hz, 1 H); 6,88 (d, *J*=1,9

Hz, 1 H); 7,11 (m, 1 H); 7,23 (d, *J*=7,0 Hz, 1 H); 7,27 (m ensanchado, 1 H); 7,32 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H); 7,44 (m, 2 H); 7,51 - 7,61 (m, 2 H); 7,90 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H); 7,97 (m ensanchado, 1 H); 8,29 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H); 8,35 (dd, *J*=7,9, 2,0 Hz, 1 H); 8,45 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H); 9,03 (s ancho, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,99 ; m/z = 502 [M+H]+; 500 [M-H]-

Ejemplo 50: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(furan-3-ilmetil)-amino]-benzamida.

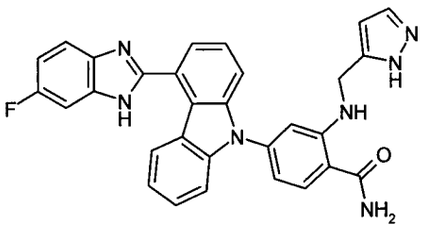


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 296 mg de carbonato de potasio y 1,387 g de 3-furilmetilamina en 3 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,357 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,313 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 7 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (96/4 en volumen), seguido por cristalización en 5 ml de acetato de etilo, 220 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(furan-3-ilmetil)-amino]-benzamida, en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 4,27 (d, *J*=5,4 Hz, 2 H); 6,48 (s, 1 H); 6,79 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 6,91 (s, 1 H); 7,10 - 7,21 (m, 2 H); 7,29 - 7,76 (m, 10 H); 7,93 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,01 (s. ancho, 1 H); 8,59 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,70 (t, *J*=5,3 Hz, 1 H); 13,09 (s. ancho, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,95 ; m/z = 516 [M+H]+; 514 [M-H]-

Ejemplo 51: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-benzamida.

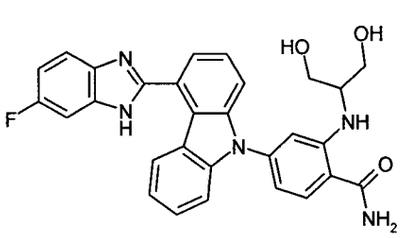


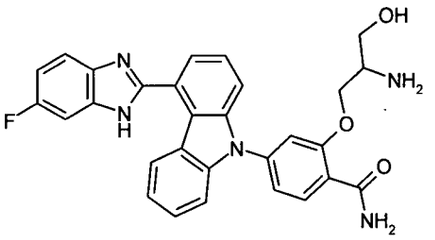
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 296 mg de carbonato de potasio y 1,387 g de 2H-pirazol-3-il-metilamina en 3 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,357 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,313 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 7 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 2 ml de acetato de etilo, 50 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-benzamida, en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 4,38 (s. ancho, 2 H); 6,19 (s, 1 H); 6,77 (d, J=6,1 Hz, 1 H); 6,95 (s, 1 H); 7,11 - 7,22 (m, 2 H); 7,28 - 8,10 (m, 11 H); 8,55 (s, 1 H); 8,80 (t, J=5,5 Hz, 1 H); 12,63 (s. ancho, 1 H); 13,07 (s. ancho, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,78 ; m/z = 516 [M+H]+; 514 [M-H]-

Ejemplos 52 y 53: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-benzamida y de la 2-(2-amino-1-hidroximetil-etiloxi)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.





Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 296 mg de carbonato de potasio y 1,301 g de 2-amino-1,3-propanediol en 3 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,357 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,313 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 7 ml de etanol. Se trata el medio de reacción como en la etapa 3 del ejemplo 3, Se purifica el residuo obtenido por HPLC preparativa sobre una columna propano Whelk 01 s (10 µM, 250 x 4,6 mm) eluyendo con una fase móvil constituida por una mezcla de heptano, etanol/, metanol y trietilamina (30/60/10/0,1 en volumen).

Concentrando la primera fracción eluída (tiempo de retención = 4,19 min), se obtienen 18,1 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-benzamida, ejemplo 52, en forma de merengue blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6+TFA, δ ppm) : 3,39 - 3,45 (m, 1 H); 3,49 - 3,58 (m, 4 H); 6,74 (dd, *J*=8,1, 1,7 Hz, 1 H); 7,00 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,23 (ddd, *J*=8,1, 5,7, 2,3 Hz, 1 H); 7,51 - 7,59 (m, 3 H); 7,66 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,72 - 7,77 (m, 2 H); 7,81 - 7,87 (m, 2 H); 7,91 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,01 (dd, *J*=8,8; 4,4 Hz, 1 H).

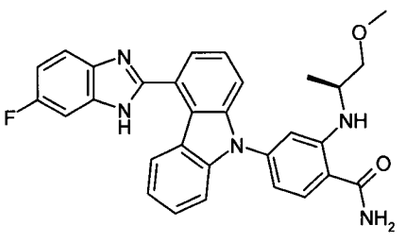
Espectro de masas (LC/MS: Método C: Tiempo de retención Tr (min) = 3,22 ; m/z = 510 [M+H]+; 508 [M-H]-

Concentrando la primera fracción eluída (tiempo de retención = 9,36 min), se obtienen 45,3 mg de 4-[-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-4-benzamida, ejemplo 53, en forma de merengue blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,94 (s. ancho, 2 H); 3,06 - 3,17 (m, 1 H); 3,39 - 3,50 (m, 2 H); 4,05 (dd , *J*=10, 5 Hz,1 H); 4,20 (dd , *J*=10, 5 Hz,1 H); 4,71 (t, *J*=5,3 Hz, 1 H); 7,08 - 7,26 (m, 2 H); 7,31 (dd, *J*=8,2, 1,8 Hz, 1 H); 7,36 - 7,44 (m, 2 H); 7,44 - 7,52 (m, 2 H); 7,57 - 7,70 (m, 4 H); 7,79 - 7,90 (m, 1 H); 8,12 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,17 (s. ancho, 1 H); 8,65 (dd, *J*=19,9; 7,9 Hz, 1 H); 13,09 (s. ancho, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: Método C: Tiempo de retención Tr (min) = 2,77 ; m/z = 510 [M+H]+; 508 [M-H]-

Ejemplos 54: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-2-[3(S)-metoxi-propilamino]-benzamida



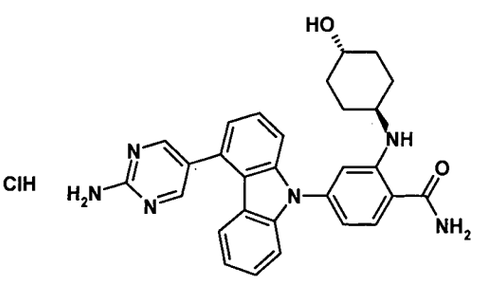
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 3 del ejemplo 3, 296 mg de carbonato de potasio y 1,273 g de 1-metoxi-2(S)-propilamina en 3 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,357 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,313 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 7 ml de etanol. Se trata el medio de reacción como en la etapa 2 del ejemplo 3, Se purifica el residuo obtenido por HPLC preparativa sobre una columna de sílice Chiralpak AD (20 µm, 250 x 4,6 mm), eluyendo con una mezcla de heptano, etanol y ácido trifluoroacético (80/20/0,1 en volumen). Se obtienen así 155 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-

carbazol-9-il]-2-[3(S)-metoxi-propilamino]-benzamida, en forma de merengue blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6+TFA, δ ppm) : 1,18 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 3,29 (s, 3 H); 3,37 - 3,41 (m, 2 H); 3,68 - 3,78 (m, 1 H); 6,76 (dd, J=8,2; 1,8 Hz, 1 H); 6,94 (d, J=1,5 Hz, 1 H); 7,10 - 7,24 (m, 2 H); 7,42 - 7,50 (m, 3 H); 7,57 - 7,68 (m, 4 H); 7,92 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,57 (d, J=7,6 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,93 ; m/z = 508 [M+H]+; 506 [M-H]-

Ejemplo 55: Síntesis de la clorhidrato de 4-[4-(2-aminopirimdin-5-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]-benzamida.



Etapa 1 : A una disolución de 1,2 g de 2-amino-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina en 50 ml de diclorometano se añaden sucesivamente 2,72 g (12,4 mmoles) de di-terc-butildicarbonato y 6,6 mg (0,54 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas, se vierte sobre agua destilada, después se extrae en diclorometano. A continuación se lava la fase orgánica con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se tritura el residuo con éter diisopropílico para dar 1,7 g de [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]imidodicarbonato de bis(2-metilpropan-2-ilo) en forma de sólido blanco, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,32 (s, 12 H); 1,40 (s, 18 H); 8,93 (s, 2 H)

- Espectro de masas (IE) : m/z = 421 (M+)

Etapa 2 : A una disolución de 0,96 g de 4-trifluorometanosulfoniloxicarbazol, obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1, en una mezcla de 36 ml de dioxano y de 12 ml de agua, se añaden sucesivamente en argón, 1,7 g de [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo, 3,72 g de carbonato de cesio y 100 mg de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), complejado con diclorometano (1/1) [$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$]. Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 4 horas, se enfría a temperatura ambiente, se filtra sobre celite y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y d'acetato d'etilo (85/15 en volumen). Se obtienen 0,56 g de [5-(9H-carbazol-4-il)piridin-2-il]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de sólido blanco, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,46 (s, 18 H); 6,92 (m, 1 H); 7,14 (d, *J*=7,4 Hz, 1 H); 7,21 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,39 (m, 1 H); 7,49 - 7,57 (m, 2 H); 7,64 (dd, *J*=8,1, 1,0 Hz, 1 H); 9.11 (s, 2 H); 11,62 (s ancho, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,16 ; m/z = 461 [M+H]+; 459 [M-H]-

E*tapa 3* : A una disolución de 0,5 g de [5-(9H-carbazol-4-il)pirimidin-2-il]-bis-carbamato de 2-metilpropan-2-ilo en 30 ml de dioxano se añaden sucesivamente en argón, 0,325 g de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo, 1,3 g de carbonato de cesio, 75 mg de (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y 24 mg de acetato de paladio . Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 6 horas, se enfría a temperatura ambiente, se filtra sobre celite y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (80/20 en volumen). Se obtienen así 0,51 g de {5-[9-(4-ciano-3-fluorofenil)-9H-carbazol-

4-il]pirimidin-2-il}-bis-carbamato de 2-metilpropan-2-ilo, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,47 (s, 18 H); 7,10 (m, 1 H); 7,23 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H); 7,34 (dd, *J*=7,2, 1,1 Hz, 1 H); 7,48 (m, 1 H); 7,55 - 7,69 (m, 3 H); 7,78 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 8,02 (dd, *J*=10.2, 2,0 Hz, 1 H); 8,27 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H); 9,15 (s, 2 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,26 ; m/z = 580 [M+H]+

Etapa 4 : A una disolución de 0,25 g de {{5-[9-(4-ciano-3-fluorofenil)-9H-carbazol-4-il]pirimidin-2-il}-bis-carbamato de 2-metilpropan-2-ilo en 6 ml de dimetilsulfóxido se añaden sucesivamente 0,18 g de carbonato de potasio y 1,01 g de 4-*trans*-aminociclohexanol. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 1 hora y 15 minutos en microondas, después 4,5 ml d'etanol se añaden, seguido por 0,86 ml d'una disolución 1N de sosa y 0,86 ml d'agua oxigenada al 30%. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora después se diluye con 'agua destilada. Se extrae la fase acuosa 2 veces con 'acetato d'etilo y se lavan las fases orgánicas juntas con 'agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentras a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, acetonitrilo y metanol (92/4/4 en volumen). Se obtienen así 0,1 g [5-(9-{4-carbamoil-3-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]fenil}-9H-carbazol-4-il)pirimidin-2-il]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,24 (m, 4 H); 1,52 (s, 9 H); 1,78 (m, 2 H); 1,99 (m, 2 H); 3,30 (m enmascarado, 1 H); 3,46 (m, 1 H); 4,47 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H); 6,69 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,14 (m, 1 H); 7,20 (dd, *J*=7,1, 1,0 Hz, 1 H); 7,26 (m ensanchado, 1 H); 7,41 - 7,45 (m, 3 H); 7,4 (dd, *J*=8,6, 1,0 Hz, 1 H); 7,55 (dd, *J*=8,6, 7,1 Hz,

1 H); 7,89 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 7,95 (m ensanchado, 1 H); 8,44 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H); 8,86 (s, 2 H); 10,29 (s ancho, 1 H)

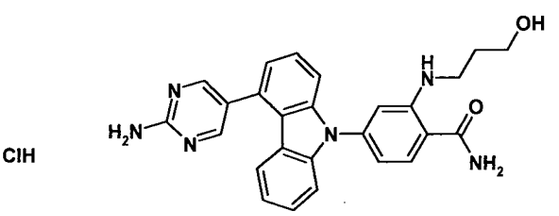
- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,00 ; m/z = 593 [M+H]+

Etapa 5 : A una disolución de 0,1 g (0,17 mmol) de [5-(9-{4-carbamoil-3-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]fenil}-9H-carbazol-4-il)pirimidin-2-il]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo en 1,3 ml de dioxano se añaden 0,32 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se calienta la mezcla de reacción a 100°C en microondas durante 15 minutos, después se concentra a presión reducida. Se tritura el residuo con éter diisopropílico y se filtra el sólido formado para dar 87 mg de clorhidrato de 4-[4-(2-amino-pirimdin-5-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]-benzamida, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,24 (m, 4 H); 1,78 (m, 2 H); 1,98 (m, 2 H); 3,33 (m, 1 H); 3,50 (m enmascarado, 1 H); 6,68 (dd, *J*=8,5, 2,0 Hz, 1 H); 6,86 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,13 - 7,19 m, 2 H); 7,27 (m ensanchado, 1 H); 7,41 - 7,46 (m, 2 H); 7,51 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H); 7,61 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H); 7,89 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H); 7,96 (m ensanchado, 1 H); 8,60 (s, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,73 ; m/z = 493 [M+H]+

Ejemplo 56: Síntesis de la clorhidrato de 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(3-hidroxipropil)amino]-benzamida.



Etapa 1 : A una disolución de 0,25 g de {{5-[9-(4-ciano-3-fluorofenil)-9H-carbazol-4-il]pirimidin-2-il}-bis-carbamato de 2-metilpropan-2-ilo obtenido en la etapa 3 del ejemplo 55 en 6 ml de dimetilsulfóxido se añaden sucesivamente 0,18 g de carbonato de potasio y 0,64 g de 3-amino-1-

propanol. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 1 hora y 15 minutos en microondas, después 4,5 ml d'etanol se añaden, seguido por 0,86 ml d'una disolución 1N de sosa y 0,86 ml d'agua oxigenada al 30%. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora después se diluye con 'agua destilada. Se extrae la fase acuosa, 2 veces, con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas reunidas con agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, acetonitrilo y metanol (92/4/4 en volumen). Se obtienen así 0,15 g [5-(9-{4-carbamoil-3-[(3-hidroxipropil)amino]fenil}-9H-carbazol-4-il)pirimidin-2-il]-bis-carbamato de 2-metilpropan-2-ilo, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,52 (s, 9 H); 1,72 (m, 2 H); 3,18 (m, 2 H); 3,49 (m, 2 H); 4,48 (t, J=5,1 Hz, 1 H); 6,73 (dd, J=8,4, 2,1 Hz, 1 H); 6,84 (d, J=2,1 Hz, 1 H); 7,14 (m, 1 H); 7,20 (m, 1 H); 7,27 (m ensanchado, 1 H); 7,39 - 7,58 (m, 5 H); 7,91 (d, J=8,5 Hz, 1 H); 7,98 (m ensanchado, 1 H); 8,44 (t, J=5,7 Hz, 1 H); 8,86 (s, 2 H); 10,29 (s ancho, 1 H)

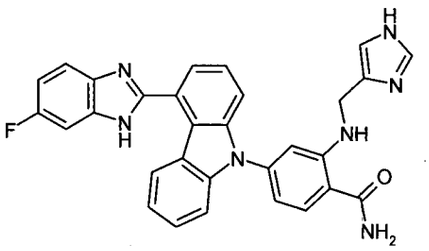
- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,11 ; m/z = 553 [M+H]+

Etapa 2 : A una disolución de 0,15 g de [5-(9-{4-carbamoil-3-[(3-hidroxipropil)amino]fenil}-9H-carbazol-4-il)pirimidin-2-il]-bis-carbamato de 2-metilpropan-2-ilo de 2-metilpropan-2-ilo en 2 ml de dioxano se añaden 0,51 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se calienta la mezcla de reacción a 100°C en microondas durante 15 minutos después se concentra a presión reducida. Se tritura el residuo con éter diisopropílico y se filtra el sólido formado para dar 130 mg de clorhidrato de 4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(3-hidroxipropil)amino]-benzamida, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,72 (m, 2 H); 3,18 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H); 3,50 (m enmascarado, 2 H); 6,73 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,83 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,11 - 7,20 (m, 2 H); 7,29 (m ensanchado, 1 H); 7,38 - 7,56 (m, 4 H); 7,60 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,91 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H); 7,98 (m ensanchado, 1 H); 8,58 (s, 2 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,70 ; m/z = 453 [M+H]+

Ejemplo 57: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1H-imidazoli-4-il)metilamino]-benzamida.



Etapa 1 : Se opera como en la etapa 2 del ejemplo 31, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, obtenido en la etapa 3 del ejemplo 3, 121,4 mg de clorhidrato de (1H-imidazol-4-il)metilamina, 789 mg de carbonato de potasio y 289 mg de trietilamina, a 140°C durante 3 horas en 7 ml de dimetilformamida. Después de tratamiento como en la etapa 2 del ejemplo 31, se obtienen 421 mg de una mezcla, utilizada de manera que en la etapa siguiente, que contiene mayoritariamente 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1H-imidazol-4-il)metilamino]-benzontrilo, cuya característica es la siguiente :

- LC/MS (método C) : tiempo de retención 3,23 min ;

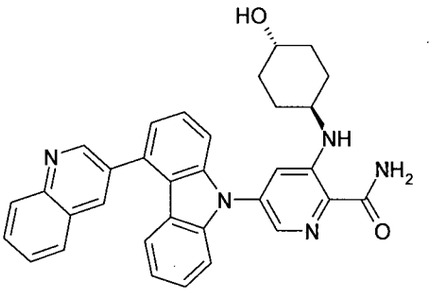
Etapa 2 : Operando como en la etapa 4 del ejemplo 2, pero a partir de 421 mg del compuesto bruto obtenido en la etapa precedente, 1,816 ml de una disolución 1 N de hidróxido de sodio y 1,668 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, durante 10 minutos a temperatura ambiente, en 10 ml de etanol y 4 ml de dimetilsulfóxido, se obtienen, después

de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 15 g de sílice eluyendo con mezclas de diclorometano, metanol y amoníaco 5 M (80/20/1 después 75/25/1 en volumen), 33 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1H-imidazoli-4-il)metilamino]-benzamida, en forma de polvo beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3,64 (s, 2 H); 7,13 (t, J=10.8 Hz, 1 H); 7,19 - 7,25 (m, 1 H); 7,32 (s, 1 H); 7,43 - 7,89 (m, 14 H); 8,03 (s. ancho, 1 H); 8,72 (d, J=8,1 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: Método C: Tiempo de retención Tr (min) = 2,70 ; m/z = 516 [M+H]+; m/z = 514 [M-H]-

Ejemplo 58: Síntesis de la 3-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-5-[(4-quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carboxamida.



Etapa 1 : En un matraz de 20 ml se añaden en argón en pequeñas cantidades 60 mg de hidruro de sodio dispersado al 60% en aceite a una mezcla de 500 mg de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol obtenido según la etapa 1 del ejemplo 2 y 262 mg de 2-ciano-3,5-difluoropiridina disuelto en 6 ml de dimetilformamida anhidra. Se agita a continuación el medio de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, después se adicionan 262 mg de 2-ciano-3,5-difluoropiridina y 60 mg de hidruro de sodio dispersado a 60% en aceite. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante una noche en argón, después se vierte sobre de agua destilada que contiene un poco de cloruro de sodio. Se extrae la fase acuosa 2 veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas juntas con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (15-40 µm)

eluyendo con un gradiente de diclorometano y éter diisopropílico (de 99/1 a 90/10 en volumen). Se obtienen 483 mg de una mezcla de isómeros de posición que se separa por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo y heptano (90/10 a 80/20 en volumen). Se obtienen 129 mg de 3-fluoro-5-[(4-quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carbonitrilo, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 7,11 (t, *J*=7,3 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,39 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H); 7,44 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H); 7,61 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,65 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H); 7,70 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,74 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H); 7,89 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,14 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 8,70 (dd, *J*=9.8 y 2,0 Hz, 1 H); 9,07 (s, 1 H); 9,13 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,16; $[M+H]^+$ = 415.

Se obtienen igualmente 251 mg del isómero 5-fluoro-3-[(4-quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carbonitrilo.

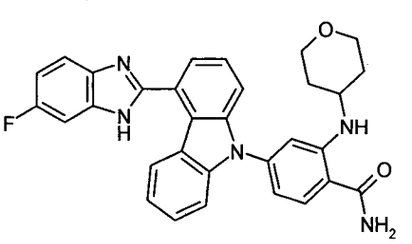
Etapa 2 : En un reactor de microondas de 2 ml, se cargan sucesivamente 127 mg de 3-fluoro-5-4-(-3-fluoroH-benzimidazol-2 -il)-9-carbazol706 4-il-benzonitrilo, obtenido en la etapa precedente, ml de dimetilsulfóxido, 127 mg de carbonato de potasio y mg de N,N-dietiletilendiamina.1,5 Después de 30 segundos de agitación, a temperatura ambiente, se calienta el medio de reacción a 100°C, durante 45 minutos, con agitación. Después de enfriar, se trasvasa a un matraz de 25 ml y se adicionan sucesivamente a temperatura ambiente en argón, 3 ml de etanol, 0,58 ml de sosa 1 N y 0,57 ml de agua oxigenada al 30%. Después de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vierte el medio de reacción sobre agua destilada y se extrae la fase acuosa 3 veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (15-40 µm)

eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (de 99/1 a 95/5 en volumen). Después de reunir y evaporar las fracciones interesantes,el sólido en éter de diisopropilo, se filtra, se lava con pentano y se seca a vacío. Se obtienen 81 mg de 3-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-5-[4-quinolein-3-il]-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carboxamida, en forma de sólido blanco roto cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,21 a 1,36 (m, 4 H); 1,75 a 1,84 (m, 2 H); 1,97 a 2,04 (m, 2 H); 3,44 al 3,53 (m, 2 H); 4,51 (s ancho, 1 H); 7,05 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,26 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,33 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H); 7,39 a 7,47 (m, 2 H); 7,50 a 7,57 (m, 3 H); 7,58 a 7,65 (m, 1 H); 7,74 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H); 7,89 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,99 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 8,11 a 8,16 (m, 2 H); 8,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,62 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 8,74 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 9,15 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,07 ; $[M+H]_+$ = 528.

Ejemplo 59: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida.



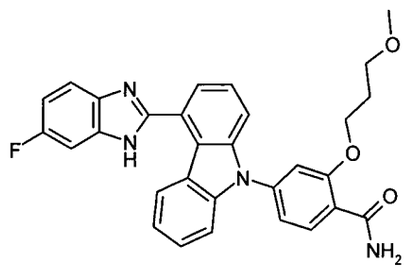
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 296 mg de carbonato de potasio y 1,444 g de 4-aminotetrahidropirano en 3 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,357 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,313 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 7 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de

diclorometano y etanol (97/3 en volumen), seguido por cristalización en 2 ml de acetato de etilo, 150 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)9-H-carbazol-9-il]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,35 - 1,50 (m, 2 H); 1,89 - 1,97 (m, 2 H); 3,36 - 3,46 (m, 2 H); 3,56 - 3,68 (m, 1 H); 3,80 (dt, *J*=11,6, 3,8 Hz, 2 H); 6,73 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1 H); 6,96 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,10 - 7,23 (m, 2 H); 7,32 (s. ancho, 1 H); 7,37 - 7,67 (m, 6 H); 7,67 - 7,78 (m, 1 H); 7,93 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,01 (s. ancho, 1 H); 8,58 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 13,08 (s. ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método C) : Tiempo de retención Tr (min) = 3,83 ; [M+H]+ = 520; [M-H]- = 518.

Ejemplo 60: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(3-metoxi-propoxi)-benzamida.



Etapa 1 : En un matraz de 25 ml en atmósfera de argón, se disuelven 1,257 g de 3-metoxi-propanol en 10 ml de dimetilformamida, después se añaden 228,5 mg de hidruro de sodio al 60% en aceite y se agita 30 minutos a temperatura ambiente después de desgasificar los gases observados. Se añaden entonces 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido en la etapa 3 del ejemplo 3 y se agita de nuevo durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte sobre 200 ml de agua y se extrae 3 veces, cada vez con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se llevan a sequedad a presión reducida. Se agita el residuo

obtenido en 2 ml de óxido de diisopropilo, se recogen los cristales formados y se lavan con óxido de diisopropilo. Se obtienen así 300 mg de una mezcla, utilizada de manera que en la etapa siguiente, que contiene muy mayoritariamente 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(3-metoxi-propoxi)-benzonitrilo, cuya característica es la siguiente :

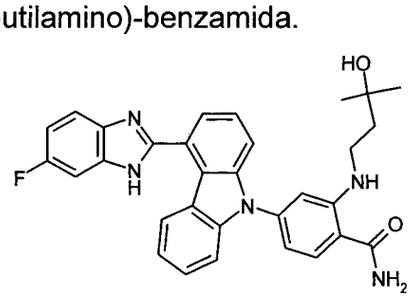
- LC/MS (método C) : tiempo de retención 4,93 min ;

Etapa 2 : Operando como en la etapa 4 del ejemplo 2, pero a partir de 450 mg de compuesto bruto, idéntico al obtenido en la etapa precedente, de 1,742 ml de una disolución 1 N de hidróxido de sodio y 1,6686 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, durante 15 minutos a temperatura ambiente, en 9 ml de etanol y 4 ml de dimetilsulfóxido, se obtienen, después de purificación por cristalización en 15 ml de óxido de diisopropilo, 345 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(3-metoxi-propoxi)-benzamida, en forma de polvo beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 2.00 - 2,10 (m, 2 H); 3,24 (s, 3 H); 3,53 (t, *J*=4,9 Hz, 2 H); 4,26 (t, *J*=4,8 Hz, 2 H); 7,10 - 7,25 (m, 2 H); 7,31 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,40 (s, 1 H); 7,43 - 7,56 (m, 3 H); 7,57 - 7,76 (m, 5 H); 7,88 (s. ancho, 1 H); 8,15 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,66 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 13,06 (s. ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método C) : Tiempo de retención Tr (min) = 3,82 ; [M+H]+ = 509; [M-H]- = 507.

Ejemplo 61: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(3-hidroxi-3-metil-butilamino)-benzamida.

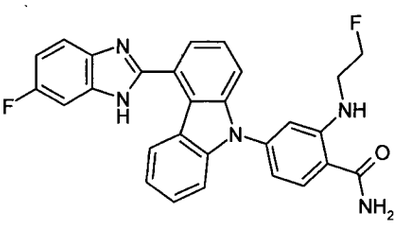


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 155,6 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 153,4 mg de carbonato de potasio, 1,033 g de clorhidrato de 4-amino-2-metil-butan-2-ol y 0,749 g de trietilamina en 2 ml de dimetilsulfóxido. Después 0,703 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,681 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4 ml de etanol se añaden al medio de reacción. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 5 ml de acetato de etilo, 185 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(3-hidroxi-3-metil-butilamino)-benzamida, en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,11 (s, 6 H); 1,71 (t, *J*=7,8 Hz, 2 H); 3,16 - 3,23 (m, 2 H); 4,26 (s, 1 H); 6,74 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H); 6,86 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,11 - 7,22 (m, 2 H); 7,29 (s. ancho, 1 H); 7,44 - 7,57 (m, 3 H); 7,58 - 7,67 (m, 3 H); 7,68 - 7,75 (m, 1 H); 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,98 (s. ancho, 1 H); 8,40 (t, *J*=4,9 Hz, 1 H); 8,62 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 13,08 (s. ancho, 1 H)..

- Espectro de masas (LC/MS método C) : Tiempo de retención Tr (min) = 3,70 ; [M+H]+ = 522; [M-H]- = 520.

Ejemplo 62: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2-fluoro-etilamino)-benzamida.



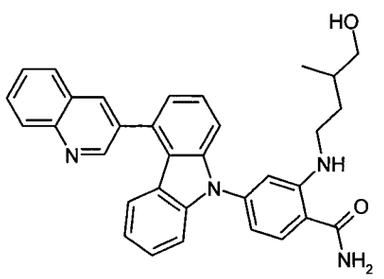
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 500 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo,

obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 493 mg de carbonato de potasio, 1,78 g de clorhidrato de 2-fluoro-etilamina y 1,805 g de trietilamina en 5 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 2,26 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 2,19 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 10 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 1 ml de acetato de etilo, 390 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2-fluoro-etilamino)-benzamida, en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3,51 (dc, *J*=27,9, 5,1 Hz, 2 H); 4,61 (dt, *J*=47,7, 4,6 Hz, 2 H); 6,80 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,97 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,10 - 7,21 (m, 2 H); 7,35 (s. ancho, 1 H); 7,39 (dd, *J*=8,8, 2,4 Hz, 1 H); 7,45 - 7,48 (m, 2 H); 7,57 - 7,66 (m, 3 H); 7,84 (dd, *J*=8,8, 4,9 Hz, 1 H); 7,94 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,03 (s. ancho, 1 H); 8,58 - 8,70 (m, 2 H); 13,08 (s. ancho, 1 H). .

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,87 ; [M+H]+ = 482; [M-H]- = 480.

Ejemplo 63: Síntesis de la 4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4-hidroxi-3(RS)-metil-builamino)-benzamida.



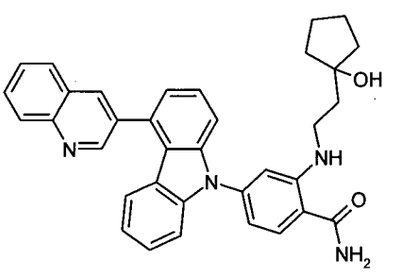
Se opera como en la etapa 2 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 301 mg de carbonato de potasio y 1,50 g de 4-amino-

2(RS)-metil-butanol en 3 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,38 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,336 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 7 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 5 ml de acetato de etilo, 225 mg de 4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4-hidroxi-3(RS)-metil-builamino)-benzamida, en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 0.87 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H); 1,31 - 1,43 (m, 1 H); 1,58 - 1,68 (m, 1 H); 1,70 - 1,80 (m, 1 H); 3,10 - 3,22 (m, 2 H); 3,24 - 3,28 (m, 2 H); 4,44 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H); 6,77 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1 H); 6,88 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,02 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,28 (s. ancho, 1 H); 7,30 (dd, *J*=5,9, 2,2 Hz, 1 H); 7,40 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,49 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,56 - 7,63 (m, 2 H); 7,73 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,88 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,93 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,98 (s. ancho, 1 H); 8,14 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,43 (t, *J*=5,0 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 9,16 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,07 ; [M+H]+ = 515; [M-H]- = 513.

Ejemplo 64: Síntesis de la 2-(2-hidroxi-2-ciclopentil-etilamino)-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



Etapa 1 : Se opera como en la etapa 2 del ejemplo 31, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo,

obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 375 mg de 1-(2-aminoetil)ciclopentanol y 803 mg de carbonato de potasio, a 140°C durante 3 horas en 10 ml de dimetilformamida. Después de tratamiento como en la etapa 2 del ejemplo 31, se obtienen 537 mg de una mezcla que contiene mayoritariamente 2-2-(pirrolidin-2-il)-etilamino-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]benzonitrilo, utilizada de manera que en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

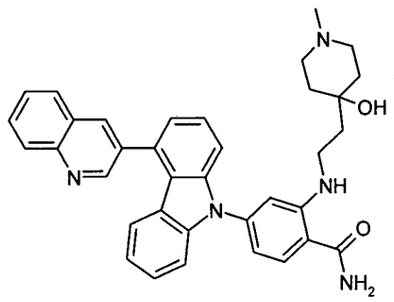
- LC/MS (método C) : tiempo de retención 5,87 min ;

Etapa 2 : Operando como en la etapa 4 del ejemplo 2, pero a partir del compuesto bruto obtenido en la etapa precedente, 2,054 ml de una disolución 1 N de hidróxido de sodio y 1,89 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, durante 1 hora a temperatura ambiente, en 13,6 ml de etanol y 5,7 ml de dimetilsulfóxido, se obtienen, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 30 g de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (97/3 en volumen), 246 mg de 2-(2-hidroxi-2-ciclopentil-etilamino)-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de polvo beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,40 - 1,71 (m, 8 H); 1,81 - 1,85 (m, 2 H); 3,21 - 3,29 (m, 2 H); 4,14 (s, 1 H); 6,76 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,88 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,03 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,28 (s. ancho, 1 H); 7,30 (dd, *J*=6,4, 2,0 Hz, 1 H); 7,40 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,49 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,55 - 7,62 (m, 2 H); 7,73 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,86 - 7,91 (m, 1 H); 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,97 (s. ancho, 1 H); 8,13 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,42 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 9,16 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,3 ; m/z = 541 [M+H]+; m/z = 539 [M-H]-

Ejemplo 65: Síntesis de la 2-[2-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)etilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



Etapa 1 : Se opera como en la etapa 2 del ejemplo 31, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 31, 460 mg de 4-(2-aminoetil)-1-metil-piperidin-4-ol y 803 mg (de carbonato de potasio, a 140°C durante 3 horas en 10 ml de dimetilformamida. Después de tratamiento como en la etapa 2 del ejemplo 31, se obtienen 487 mg de una mezcla, utilizada de manera que en la etapa siguiente, que contiene mayoritariamente 2-[2-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)etilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, cuya característica es la siguiente :

- LC/MS (método C) : tiempo de retención 3,77 min ;

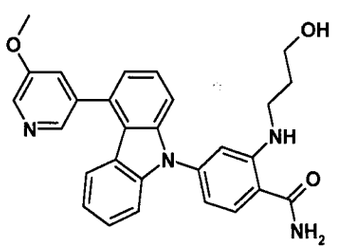
Etapa 2 : Operando como en la etapa 4 del ejemplo 2, pero a partir del compuesto bruto obtenido en la etapa precedente, 1,768 ml de una disolución 1 N de hidróxido de sodio y 1,625 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, durante 1 hora a temperatura ambiente, en 11,7 ml de etanol y 4,9 ml de dimetilsulfóxido, se obtienen, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 25 g de sílice eluyendo con mezclas de diclorometano y amoníaco 7 M en metanol (96/4 después 90/10 después 80/20 en volumen), 130 mg de 2-[2-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)etilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,44 - 1,52 (m, 4 H); 1,67 - 1,75 (m, 2 H); 2,10 (s, 3 H); 2,17 - 2,25 (m, 2 H); 2,28 - 2,36 (m, 2

H); 3,18 - 3,26 (m, 2 H); 4,11 (s, 1 H); 6,76 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,89 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,02 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,28 (s. ancho, 1 H); 7,30 (dd, *J*=6,5, 1,6 Hz, 1 H); 7,40 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H); 7,48 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,54 - 7,63 (m, 2 H); 7,73 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,85 - 7,91 (m, 1 H); 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,98 (s. ancho, 1 H); 8,13 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,38 (t, *J*=5,1 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 9,16 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,81 ; m/z = 570 [M+H]+; m/z = 568 [M-H]-

Ejemplo 66: Síntesis de la 2-[(3-hidroxipropil)amino]-4-[4-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



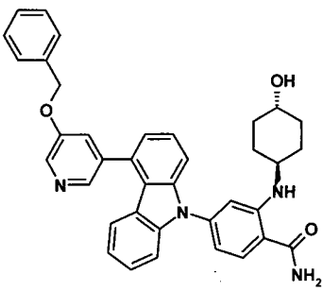
A una disolución de 0,81 g de 2-fluoro-4-[4-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo obtenido en la etapa 2 del ejemplo 27 en 7 ml de dimetilsulfóxido se añaden sucesivamente 0,85 g de carbonato de potasio y 3,14 ml de 3-amino-1-propanol. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 1 hora y 20 minutos en microondas, después se añaden 20,9 ml de etanol, seguido por 4 ml de una disolución 1 N de sosa y 4 ml de agua oxigenada al 30%. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas después se diluye con 'agua destilada. Se extrae la fase acuosa 2 veces con 'acetato d'etilo y se lavan las fases orgánicas juntas con 'agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentras a presión reducida. Se purifica el sólido blanco obtenido por trituración con éter diisopropílico para dar 0,45 g de 2-[(3-hidroxipropil)amino]-4-[4-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) : 198°C

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,73 (m, 2 H); 3,19 (m, 2 H); 3,50 (m, 2 H); 3,91 (s, 3 H); 4,48 (t, *J*=5,3 Hz, 1 H); 6,74 (dd, *J*=8,4, 2,0 Hz, 1 H); 6,84 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,09 (m, 1 H); 7,19 (m, 1 H); 7,28 (m ensanchado, 1 H); 7,34 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H); 7,41 (m, 1 H); 7,47 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,49 - 7,57 (m, 2 H); 7,61 (dd, *J*=2,9, 1,9 Hz, 1 H); 7,91 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,98 (m ensanchado, 1 H); 8,41 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H); 8,44 (t, *J*=5,3 Hz, 1 H); 8,48 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,84 ; m/z = 467 [M+H]+

Ejemplo 67: Síntesis de la 4-{4-[5-(benziloxi)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}-2-[(4-trans-hidroxiciclohexil)amino]-benzamida.



Etapa 1 : A una disolución de 2 ml de triisopropilborato en una mezcla de 12 ml de tolueno y de 3 ml de tetrahidrofurano se añaden 1,91 g de 3-bromo-5-benziloxi-piridina en argón. Se enfría la disolución a -70°C después se añaden gota a gota 5,42 ml de n-butillitio (1,6 N en hexano). Se agita la mezcla de reacción durante 3 horas, remonté a -20°C y se añaden gota a gota 7,23 ml de ácido clorhídrico 2 N. Se deja que la mezcla de reacción suba a temperatura ambiente y se vierte sobre agua destilada. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, después se lava la fase orgánica con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para dar 0,21 g de ácido [5-(benziloxi)piridin-3-il]borónico en forma de polvo blanco, (*Adapté de Wenjie li et al. An Improved Protocol for te Preparation of 3-piridil- and Some Arilboronic Acids J. Org. Chem.,* (**2002**), 67(15), 5394 -5397) cuyas características son las siguientes :

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,44 ; m/z = 230 [M+H]+; 228 [M+H]-

Etapa 2 : A una disolución de 1,57 g de 4-trifluorometanosulfoniloxicarbazol, obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1, en una mezcla de 71 ml de dioxano y de 24 ml de agua, se añaden sucesivamente en argón, 1,63 g de ácido [5-(benziloxi)piridin-3-il]borónico, 6,4 g de carbonato de cesio y 0,182 g de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) complejado con diclorometano (1/1) [$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$]. Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 5 horas, se filtra sobre celite y se concentra a presión reducida. A continuación se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y d'acetato d'etilo (80/20 en volumen) para dar 1,4 g de 4-[5-(benziloxi)piridin-3-il]-9H-carbazol en forma de un aceite amarillo pálido, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 5,27 (s, 2 H); 6,94 (m, 1 H); 7,05 (dd, *J*=7,3, 1,1 Hz, 1 H); 7,28 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H); 7,31 - 7,53 (m, 8 H); 7,56 (dd, *J*=8,1, 1,1 Hz, 1 H); 7,66 (dd, *J*=3,0, 1,9 Hz, 1 H); 8,39 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H); 8,50 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H); 11,51 (s ancho, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,05 ; m/z = 351 [M+H]+

E*tapa 3:* A una disolución de 1,27 g de 4-[5-(benziloxi)piridin-3-il]-9H-carbazol en 100 ml de dioxano se añaden sucesivamente en argón, 1,08 g de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo, 4,48 g de carbonato de cesio, 0,25 g de (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y 0,08 g de acetato de paladio . Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 2 horas y media, se enfría a temperatura ambiente, se filtra sobre celite y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (80/20 en volumen), para dar 1,1 g de 4-{4-[5-(benziloxi)piridin-3-il]-9H-

carbazol-9-il}-2-fluorobenzonitrilo, en forma de aceite incoloro cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN de 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 5,29 (s, 2 H); 7,12 (m, 1 H); 7,24 (dd, J=7,0, 1,3 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,32 - 7,62 (m, 9 H); 7,68 (dd, J=2,9, 1,9 Hz, 1 H); 7,78 (dd, J=8,4, 2,1 Hz, 1 H); 8,01 (dd, =10.4, 2,1 Hz, 1 H); 8,25 (m, 1 H); 8,39 (d, J=1,9 Hz, 1 H); 8,55 (d, J=2,9 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,22 ; m/z = 470 [M+H]+

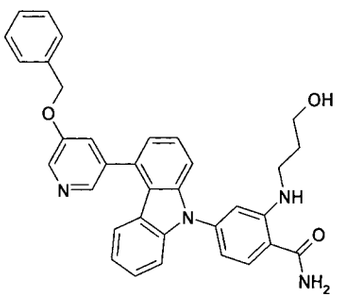
Etapa 4 : A una disolución de 0,55 g de 4-{4-[5-(benziloxi)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}-2-fluorobenzonitrilo en 6 ml de dimetilsulfóxido se añaden sucesivamente 0,47 g de carbonato de potasio y 2,6 g (22 mmol) de 4-*trans*-aminociclohexanol. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 1 hora y 20 minutos en microondas, después 11,5 ml d'etanol se añaden, seguido por 2,2 ml d'una disolución 1N de sosa y 2,2 ml d'agua oxigenada al 30%. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora después se diluye con 'agua destilada. Se extrae la fase acuosa, 2 veces, con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas reunidas con agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se purifica el sólido blanco obtenido por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (97/3), para dar 0,3 g de 4-{4-[5-(benziloxi)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}-2-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)-amino]-benzamida, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,24 (m, 4 H); 1,78 (m, 2 H); 1,99 (m, 2 H); 3,33 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 3,47 (m, 1 H); 4,47 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H); 5,29 (s, 2 H); 6,69 (dd, *J*=8,4, 2,0 Hz, 1 H); 6,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,06 (m, 1 H); 7,17 (dd, *J*=7,2, 1,1 Hz, 1 H); 7,30 - 7,58 (m, 11 H); 7,69 (dd, *J*=2,9, 1,9 Hz, 1 H); 7,89 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H); 7,96 (m

ensanchado, 1 H); 8,41 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H); 8,45 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H); 8,55 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,06 ; m/z = 583 [M+H]+

Ejemplo 68: Síntesis de la 4-{4-[5-(benziloxi)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}-2-[(3-hidroxipropil)amino]-benzamida.



A una disolución de 0,55 g de 4-{4-[5-(benziloxi)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}-2-fluorobenzonitrilo obtenido en la etapa 3 del ejemplo 67 en 6 ml de dimetilsulfóxido se añaden sucesivamente 0,47 g de carbonato de potasio y 1,7 g de 3-amino-1-propanol. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 1 hora y 20 minutos en microondas, después 11,5 ml d'etanol se añaden, seguido por 2,2 ml d'una disolución 1N de sosa y 2,2 ml d'agua oxigenada al 30%. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora después se diluye con 'agua destilada. Se extrae la fase acuosa 2 veces con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas juntas con agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida y se tritura el residuo con diclorometano y éter diisopropílico para dar 0,29 g de 4-{4-[5-(benziloxi)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}-2-[(3-hidroxipropil)amino]-benzamida, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

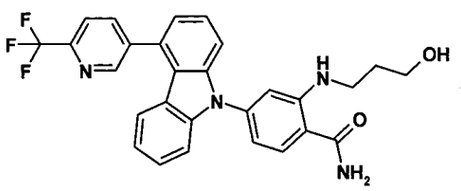
Punto de fusión (Kofler) : 168°C

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,73 (m, 2 H); 3,19 (m, 2 H); 3,50 (m, 2 H); 4,48 (t, *J*=5,2 Hz, 1 H); 5,29 (s, 2 H); 6,74 (dd, *J*=8,4, 2,0 Hz, 1 H); 6,84 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,06 (m, 1 H); 7,17 (m, 1 H); 7,20 -7,57 (m, 11 H); 7,70 (dd, *J*=2,9, 1,8 Hz, 1 H); 7,91 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H); 7,96 (m

ensanchado, 1 H); 8,41 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H); 8,44 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H); 8,54 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,05 ; m/z = 543 [M+H]+; 541 [M-H]-

Ejemplo 69 : Síntesis de la 2-[(3-hidroxipropil)amino]-4-{4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}-benzamida.



Etapa 1 : A una disolución de 1,1 g de 4-trifluorometano-sulfoniloxicarbazol, obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1, en una mezcla de 50 ml de dioxano y de 17 ml de agua, se añaden sucesivamente en argón, 0,96 g de ácido [2-trifluorometilpiridin-5-il]borónico, 4,55 g de carbonato de cesio y 0,13 g de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) complejado con diclorometano (1/1) [PdCl2(dppf).CH2Cl2]. Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 5 horas, se filtra sobre celite y se concentra a presión reducida. A continuación se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (85/15 en volumen) para dar 0,54 g de 4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-carbazol, en forma de un aceite amarillo pálido, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 6,98 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H); 7,11 (dd, *J*=7,1, 1,0 Hz, 1 H); 7,26 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,37 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H); 7,49 - 7,57 (m, 2 H); 7,63 (dd, *J*=8,1, 1,0 Hz, 1 H); 8,12 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,34 (dd, *J*=8,1, 1,7 Hz, 1 H); 9,00 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 11,59 (s. ancho 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,11 ; m/z = 313 [M+H]+ ; 311 [M-H]-

Etapa 2 : A una disolución de 0,54 g de 4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-carbazol en 50 ml de dioxano se añaden sucesivamente en argón, 0.52 g

de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo, 2,14 g de carbonato de cesio, 0,12 g de (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y 39 mg de acetato de paladio . Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 6 horas, se enfría a temperatura ambiente, se filtra sobre celite y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (96/4 en volumen) para dar 0,37 g de 2-fluoro-4-{4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}-benzonitrilo, en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro de masas (LC/MS: método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 5,44 ; m/z = 432 [M+H]+

E*tapa 3:* A una disolución de 0,18 g de 2-fluoro-4-{4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}-benzonitrilo en 2 ml de dimetilsulfóxido se añaden sucesivamente 0,17 g de carbonato de potasio y 0,64 ml, de 3-amino-1-propanol. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 1 hora y 20 minutos en microondas, después 4,2 ml d'etanol se añaden, seguido por 0,8 ml d'una disolución 1N de sosa y 0,8 ml d'agua oxigenada al 30%. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas después se diluye con 'agua destilada. Se extrae la fase acuosa 2 veces con 'acetato d'etilo y se lavan las fases orgánicas juntas con 'agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentras a presión reducida. Se purifica el sólido blanco obtenido por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, acetonitrilo y metanol (96/2/2 en volumen) para dar 24 mg de 2-[(3-hidroxipropil)amino]-4-{4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}-benzamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

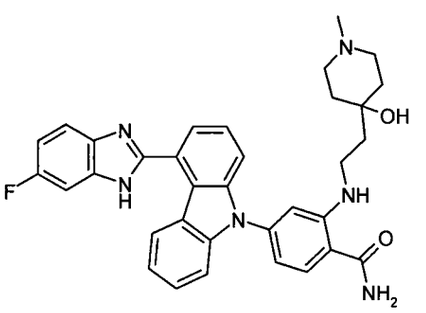
Punto de fusión (Kofler) : 180°C

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,73 (quin, *J*=6,5 Hz, 2 H); 3,15 - 3,22 (m, 2 H); 3,50 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H); 4,48 (t, *J*=5,1 Hz, 1 H); 6,74 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,85 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,07 - 7,13 (m, 1 H)v

7,24 (dd, *J*=5,3, 3,1 Hz, 1 H); 7,25 (s. ancho, 1 H); 7,29 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,39 - 7,50 (m, 2 H); 7,56 - 7,59 (m, 2 H); 7,91 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,97 (s. ancho, 1 H); 8,15 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,38 (dd, *J*=7,9, 1,8 Hz, 1 H); 8,45 (t, *J*=5,0 Hz, 1 H); 9,04 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,09 ; m/z = 505 [M+H]+; 503 [M+H]-

Ejemplo 70: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)etilamino]-benzamida.



Etapa 1 : Se opera como en la etapa 2 del ejemplo 31, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-9-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 452 mg de 4-(2-aminoetil)-1-metil-piperidin-4-ol y 789 mgde carbonato de potasio, a 140°C durante 3 horas en 10 ml de dimetilformamida. Después de tratamiento como en la etapa 2 del ejemplo 31, se obtienen 527 mg de una mezcla, utilizada de manera que en la etapa siguiente, que contiene mayoritariamente 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)etilamino]-benzonitrilo, cuya característica es la siguiente :

- LC/MS (método C) : tiempo de retención 3,41 min ;

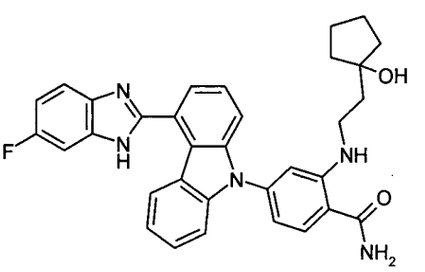
Etapa 2 : Operando como en la etapa 4 del ejemplo 2, pero a partir del compuesto bruto obtenido en la etapa precedente, 1,886 ml de una disolución 1 N de hidróxido de sodio y 1,733 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, durante 1 hora a temperatura ambiente, en 13,3 ml de etanol y 5,6 ml de dimetilsulfóxido, se obtienen, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 25 g de sílice

eluyendo con una mezcla de diclorometano y amoníaco 7 M en metanol (90/10 en volumen), 80 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il)etilamino]-benzamida, en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,43 - 1,52 (m, 4 H); 1,70 (t, *J*=7,8 Hz, 2 H); 2,10 (s, 3 H); 2,16 - 2,26 (m, 2 H); 2,28 - 2,37 (m, 2 H); 3,18 - 3,25 (m, 2 H); 4,11 (s, 1 H); 6,74 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,09 - 7,22 (m, 2 H); 7,24 - 7,44 (m, 1 H); 7,46 (d, *J*=3,9 Hz, 2 H); 7,57 - 7,68 (m, 4 H); 7,78 - 8,02 (m, 2 H); 7,91 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,38 (t, *J*=5,1 Hz, 1 H); 8,63 (s. ancho, 1 H); 13,08 (s. ancho, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: Método C: Tiempo de retención Tr (min) = 2,92 ; m/z = 577 [M+H]+; m/z = 575 [M-H]-.

Ejemplo 71: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(mg de)etilamino]-benzamida.



Etapa 1 : Se opera como en la etapa 2 del ejemplo 31, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-9-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 92,5 mg de 1-(2-aminoetil)ciclopentanol y 789 mg de carbonato de potasio, a 140°C durante 3 horas en 10 ml de dimetilformamida. Después de tratamiento como en la etapa 2 del ejemplo 31, se obtienen 581 mg de una mezcla, utilizada de manera que en la etapa siguiente, que contiene mayoritariamente 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)etilamino]-benzonitrilo, cuya característica es la siguiente :

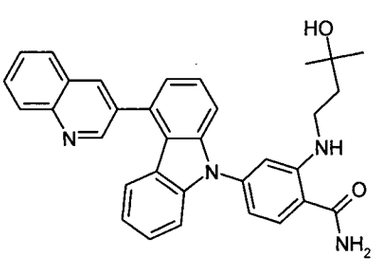
- LC/MS (método C) : tiempo de retención 4,82 min ;

Etapa 2 : Operando como en la etapa 4 del ejemplo 2, pero a partir del compuesto bruto obtenido en la etapa precedente, 2,12 ml de una disolución 1 N de hidróxido de sodio y 1,95 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, durante 1 hora a temperatura ambiente, en 15 ml de etanol y 6,3 ml de dimetilsulfóxido, se obtienen, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 25 g de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (94/6 en volumen), 112 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)etilamino]-benzamida, en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,39 - 1,70 (m, 8 H); 1,82 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H); 3,20 - 3,28 (m, 2 H); 4,12 (s, 1 H); 6,74 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,86 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,10 - 7,22 (m, 2 H); 7,23 - 7,42 (m, 1 H); 7,46 (d, *J*=3,4 Hz, 2 H); 7,57 - 7,67 (m, 4 H); 7,83 (s. ancho, 1 H); 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,96 (s. ancho, 1 H); 8,42 (t, *J*=5,3 Hz, 1 H); 8,62 (s. ancho, 1 H); 13,08 (s. ancho, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: Método C: Tiempo de retención Tr (min) = 3,96 ; m/z = 548 [M+H]+; m/z = 546 [M-H]-.

Ejemplo 72: Síntesis de la 2-(3-hidroxi-3-metil-builamino)-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



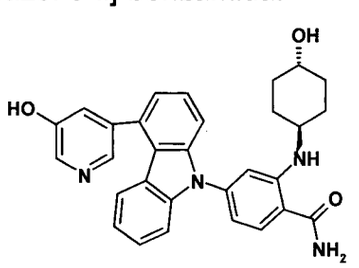
Se opera como en la etapa 2 del ejemplo 3, pero a partir de 153 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 153,4 mg de carbonato de potasio, 1,033 g de 5-amino-pentan-2-ol y 0,749 g de trietilamina en 2 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 0,703 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,681 ml de una disolución acuosa al 30% de

peróxido de hidrógeno y 4 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 5 ml de acetato de etilo, 165 mg de 2-(3-hidroxi-3-metil-builamino)-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,11 (s, 6 H); 1,66 - 1,77 (m, 2 H); 3,16 - 3,25 (m, 2 H); 4,28 (s, 1 H); 6,76 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 7,02 (t, *J*=7,3 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,28 (s. ancho, 1 H); 7,30 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H); 7,37 - 7,43 (m, 1 H); 7,49 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,55 - 7,62 (m, 2 H); 7,73 (t, =7,1 Hz, 1 H); 7,85 - 7,94 (m, 2 H); 7,97 (s. ancho, 1 H); 8,14 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,39 (t, *J*=4,4 Hz, 1 H); 8,63 (s, 1 H); 9,16 (s, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,06 ; m/z = 515 [M+H]+; m/z = 513 [M-H]-.

Ejemplo 73 : Síntesis de la 2-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]-4-[4-(5-hidroxipiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



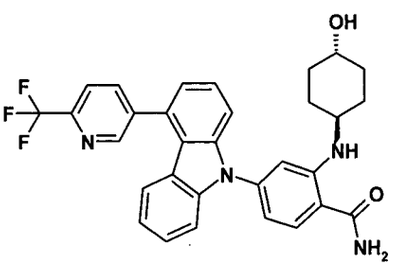
A una suspensión de 5,2 mg de paladio al 10% sobre carbono en 5 ml de metanol se añaden sucesivamente 0,19 g de 4-{4-[5-(benziloxi)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}-2-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)-amino]-benzamida obtenido en la etapa 4 del ejemplo 67 y 0,16 g de formiato de amonio. Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 2 horas después se filtra sobre celite y se lava con metanol. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5 en volumen) para dar 94

mg de 2-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]-4-[4-(5-hidroxipiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,15 - 1,32 (m, 4 H); 1,78 (s a., 2 H); 1,99 (s. ancho, 2 H); 3,33 (s. ancho, 1 H); 3,47 (s. ancho, 1 H); 4,47 (d, *J*=3,9 Hz, 1 H); 6,70 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,89 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,09 (ddd, *J*=8,1, 5,7, 2,6 Hz, 1 H); 7,14 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H); 7,26 (s. ancho, 1 H); 7,33 - 7,55 (m, 6 H); 7,89 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,96 (s. ancho, 1 H); 8,24 (s, 1 H); 8,30 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 8,45 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 10.41 (s. ancho, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 3,06 ; m/z = 493 [M+H]+; 491 [M+H]-

Ejemplo 74: Síntesis de la 2-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]-4-{4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}benzamida.



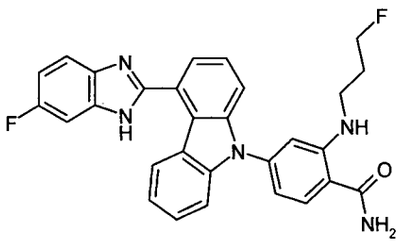
A una disolución de 0,18 g de 2-fluoro-4-{4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}benzonitrilo obtenido en la etapa 2 del ejemplo 69 en 2 ml de dimetilsulfóxido se añaden sucesivamente 0,17 g de carbonato de potasio y 0,96 g de 4-*trans*-aminociclohexanol. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 1 hora y 20 minutos en microondas, después 4,2 ml d'etanol se añaden, seguido por 0,8 ml d'una disolución 1N de sosa y 0,8 ml d'agua oxigenada al 30%. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas después se diluye con 'agua destilada. Se extrae la fase acuosa 2 veces con 'acetato d'etilo y se lavan las fases orgánicas juntas con 'agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentras a presión reducida. Se purifica el sólido blanco

obtenido por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, acetonitrilo y metanol (95/2,5/2,5 en volumen) para dar 21 mg de 2-[(4-*trans*-hidroxiciclohexil)amino]-4-{4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}benzamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6): 1,17 - 1,32 (m, 4 H); 1,78 (s. ancho, 2 H); 1,99 (s a., 2 H); 3,32 (s. ancho, 1 H); 3,47 (s a., 1 H); 4,47 (d, *J*=4,4 Hz, 1 H); 6,70 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,89 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,11 (ddd, *J*=8,1, 4,9, 3,2 Hz, 1 H); 7,24 (dd, *J*=7,1, 1,2 Hz, 1 H); 7,27 (s. ancho, 1 H); 7,30 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,42 - 7,46 (m, 2 H); 7,50 - 7,62 (m, 2 H); 7,90 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,97 (s. ancho, 1 H); 8,16 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,38 (dd, *J*=7,9, 1,8 Hz, 1 H); 8,45 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 9,04 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H)

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,10 ; m/z = 545 [M+H]+; 543 [M+H]-

Ejemplo 75: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(3-fluoro-propilamino)-benzamida.

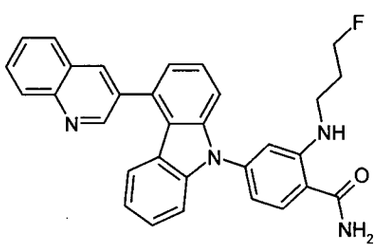


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 200 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 197,3 mg (de carbonato de potasio, 1,081 g de clorhidrato de 3-fluoro-propilamina y 0,963 g de trietilamina en 2 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 0,904 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,875 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen),

seguido por cristalización en 2 ml de acetato de etilo, 175 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-2-(3-fluoro-propilamino)-benzamida, en forma de un sólido blanco roto cuyas características son las siguientes :

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,92 ; m/z = 496 [M+H]+; m/z = 494 [M-H]-.

Ejemplo 76: Síntesis de la 2-(3-fluoro-propilamino)-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]- benzamida.



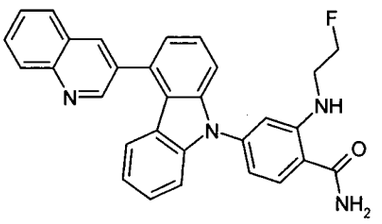
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 196,8 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 197,3 mg de carbonato de potasio, 1,081 g de clorhidrato de 3-fluoro-propilamina y 0,963 g de trietilamina en 2 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 0,904 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,875 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 1 ml de acetato d'etilo, 185 mg de 2-(3-fluoro-propilamino)-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de un sólido blanco roto cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,88 - 2,07 (m, 2 H); 3,23 - 3,35 (m, 2 H); 4,55 (dt, *J*=47,4, 5,9 Hz, 2 H); 6,79 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,91 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,02 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,30 (dd, *J*=6,6, 1,7 Hz, 1 H); 7,33 (s a., 1 H); 7,40 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H); 7,48 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,54 - 7,62 (m, 2 H); 7,73 (ddd, *J*=8,1, 7,0, 1,1 Hz, 1 H);

7,88 (ddd, *J*=8,4, 6,9, 1,3 Hz, 1 H); 7,94 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,00 (s. ancho, 1 H); 8,14 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,52 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 9.15 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,12 ; m/z = 489 [M+H]+; m/z = 487 [M-H]-.

Ejemplo 77: Síntesis de la 2-(2-fluoro-etilamino)-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]- benzamida.

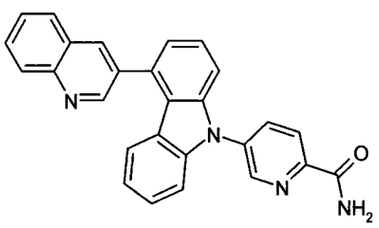


Se opera como en la etapa 2 del ejemplo 3, pero a partir de 196,8 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 197,3 mg de carbonato de potasio, 0,948 g de clorhidrato de 2-fluoro-etilamina y 0,963 g de trietilamina en 2 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 0,904 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,875 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 1 ml de acetato de etilo, 165 mg de 2-(2-fluoro-etilamino)-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]- benzamida, en forma de un sólido blanco roto cuyas características son las siguientes :

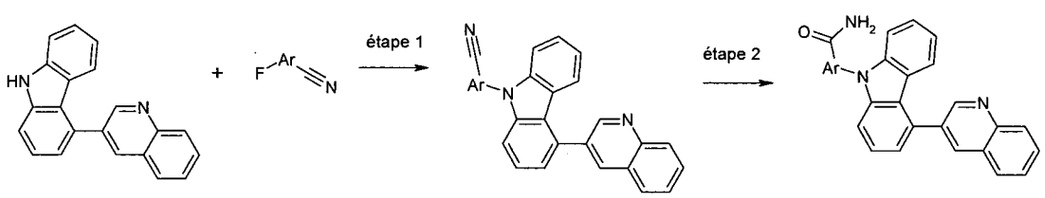
- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 3,52 (dc, *J*=27,9, 5,1 Hz, 2 H); 4,61 (dt, *J*=47,7, 4,6 Hz, 2 H); 6,82 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,99 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,02 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,30 (dd, *J*=5,9, 2,2 Hz, 1 H); 7,35 (s. ancho, 1 H); 7,40 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,49 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,54 - 7,64 (m, 2 H); 7,73 (t, *J*=7,1 Hz, 1 H); 7,88 (ddd, *J*=8,4, 7,0, 1,5 Hz, 1 H); 7,95 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,03 (s. ancho, 1 H); 8,14 (d, *J*=7,6

Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,62 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 8,67 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H); 9,15 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

Ejemplo 78 : Obtención de una bibliografía de [4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-arilcarboxamidas – aplicación a la síntesis de la 5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-amida.



una bibliografía de 40 derivados de tipo [4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-arilcarboxamidas diversos se pueden preparar según el esquema a continuación,



y operando según el siguiente modo de operación:

Etapa 1 : En un matraz de 250 ml en atmósfera de argón, se agitan 800 mg de hidruro de sodio, a 60% en aceite, en 10 ml de heptano durante 5 minutos, después se deja decantar 15 minutos. Se elimina el sobrenadante con la pipeta. Se añaden entonces 80 ml de dimetilformamida anhidro, después, en porciones de 30 minutos, 2,944 g de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol, obtenido en la etapa 1 del ejemplo 2. Se agita el medio de reacción hasta el cese de desgasificación de gas de hidrógeno. Se reparte la disolución obtenida en 40 mezclas idénticas de 2 ml, que se transfieren cada una en un tubo reactor de 5 ml. En cada tubo, se añaden, en atmósfera de argón, 0,25 mmoles de flúor de arilo diferente. Los tubos reactores se cierran con ayuda de un septo, después se calienta noche a 60°C. Se añaden a

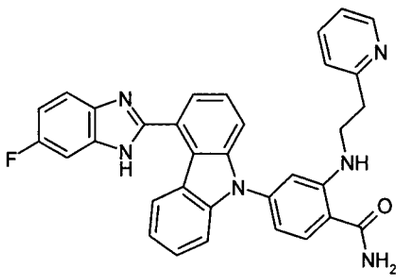
continuación 0,1 ml de ácido trifluoroacético en cada tubo reactor. Se extraen 40 medios de reacción, en paralelo, por adición de 20 ml de acetato de etilo, lavar con 10 ml de una disolución acuosa al 5% de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre un cartucho de sulfato de magnesio y evaporación a sequedad a presión reducida. Los 40 residuos así obtenidos se purifican por cromatografía supercrìtica en paralelo, para dar 40 [4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-arilnitrilos, utilizados en la etapa 2.

Etapa 2 : Los 40 arilnitrilos, obtenidos en la etapa 1, se transfieren a 40 tubos reactores de 5 ml donde se disuelven en 3 ml de una mezcla de etanol y dimetilsulfóxido (2/1 en volumen). Se añaden entonces en cada tubo reactor de 0,25 ml de una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio y 0,5 ml de una disolución acuosa al 30-35% de peróxido de hidrógeno. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se extraen 40 medios de reacción en paralelo por adición de 20 ml de acetato de etilo, lavar con 10 ml de una disolución acuosa al 10% de cloruro de sodio, se seca sobre un cartucho de sulfato de magnesio y evaporación a sequedad a presión reducida. Se obtienen así 40 [4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-arilcarboxamidas.

Se prepara el ejemplo 78 según la bibliografía y se obtienen así 37,2 mg de 5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-amida, ejemplo le 78, en forma de polvo beige claro cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (DMSO, 500 MHz, δ ppm) : 9,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,02 (m, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,7Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,91 (td, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,62 (dt, J = 8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, 8,1 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,36 (dm, J = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H).

Ejemplo 79: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(piridin-2-il)etilamino]-benzamida.



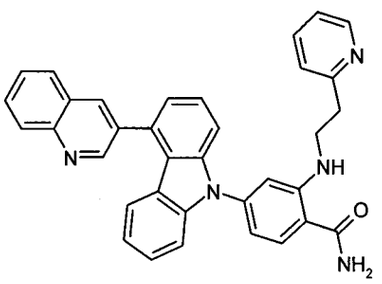
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 250 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 247,6 mg de carbonato de potasio y 1,454 g de 2-(2-aminoetil)piridina en 2,5 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,131 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,094 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 6 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de diclorometano y etanol (de 96/4 a 94/6 en volumen), seguido por cristalización en 5 ml de óxido de diisopropilo, 261 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(piridin-2-il)etilamino]-benzamida, en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,27 (diclorometano/etanol 95/5).

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3,05 (t, J=6,8 Hz, 2 H); 3,54 (c, J=6,6 Hz, 2 H); 6,75 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 1 H); 6,93 (d, J=1,7 Hz, 1 H); 7,11 - 7,22 (m, 3 H); 7,27 (s. ancho, 1 H); 7,31 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 7,42 - 7,55 (m, 3 H); 7,57 - 7,80 (m, 5 H); 7,91 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,96 (s. ancho, 1 H); 8,43 (d, J=4,2 Hz, 1 H); 8,54 (t, J=5,4 Hz, 1 H); 8,62 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 13,08 (s. ancho, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,68 ; m/z = 541 [M+H]+; m/z = 539 [M-H]-.

Ejemplo 80: Síntesis de la 4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(piridin-2-il)etilamino]-benzamida.



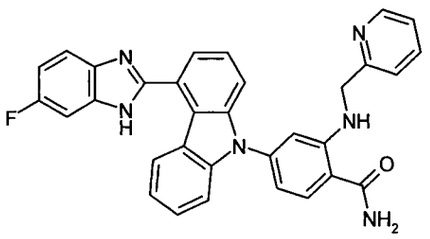
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 250 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 250,7 mg de carbonato de potasio y 1,477 g de 2-(2-aminoetil)piridina en 2,5 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,149 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,111 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 6 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 5 ml de óxido de diisopropilo, 167 mg de 4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(piridin-2-il)etilamino]-benzamida, en forma de cristales blancos cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,29 (diclorometano/etanol 95/5).

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3,06 (t, *J*=6,8 Hz, 2 H); 3,51 - 3,59 (m, 2 H); 6,78 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,95 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,03 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,19 (ddd, *J*=7,5, 4,9, 1,1 Hz, 1 H); 7,23 - 7,35 (m, 4 H); 7,40 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,49 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,55 - 7,62 (m, 2 H); 7,68 (td, *J*=7,6, 1,8 Hz, 1 H); 7,73 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,85 - 7,93 (m, 2 H); 7,96 (s. ancho, 1 H); 8,14 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,44 (ddd, *J*=4,9, 1,7, 1,0 Hz, 1 H); 8,54 (t, *J*=5,5 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 9,16 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,88 ; m/z = 534 [M+H]+.

Ejemplo 81: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-benzamida.

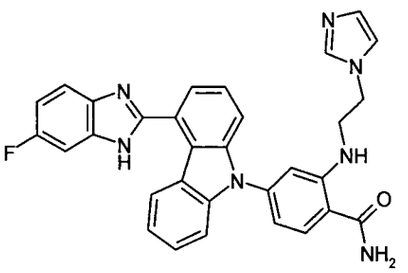


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 148 mg de carbonato de potasio y 0,772 g de 2-(aminometil)piridina en 2 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 0,678 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,656 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 3 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de diclorometano y una disolución 7 M de amoníaco en metanol (de 95/5 a 80/20 en volumen), seguido por cristalización en 2 ml de acetato de etilo, 75 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-benzamida, en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 4,55 (d, J=5,9 Hz, 2 H); 6,74 (d, J=1,5 Hz, 1 H); 6,79 (dd, J=8,3, 1,7 Hz, 1 H); 7,09 - 7,21 (m, 3 H); 7,30 - 7,43 (m, 5 H); 7,49 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,56 - 7,65 (m, 2 H); 7,80 - 7,87 (m, 2 H); 7,94 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,03 (s. ancho, 1 H); 8,47 - 8,57 (m, 2 H); 9,09 (t, J=6,0 Hz, 1 H); 13,06 (s. ancho, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,73 ; m/z = 527 [M+H]+; m/z = 525 [M-H]-.

Ejemplo 82: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(1H-imidazol-1-il)etilamino]-benzamida.

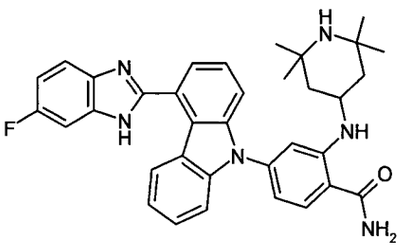


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 148 mg de carbonato de potasio, 1,314 g de diclorhidrato de 2-(1H-imidazol-1-il)etilamina y 1,445 g de trietilamina en 2 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 0,678 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,656 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 3 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (90/10 en volumen), seguido por cristalización en 2 ml de acetato de etilo, 130 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(1H-imidazol-1-il)etilamino]-benzamida, en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3,56 (c, J=5,4 Hz, 2 H); 4,20 (t, J=5,6 Hz, 2 H); 6,77 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 6,95 (s, 1 H); 7,12 - 7,22 (m, 3 H); 7,33 (s. ancho, 1 H); 7,45 (s. ancho, 2 H); 7,57 - 7,67 (m, 5 H); 7,82 (s. ancho, 1 H); 7,92 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 8,01 (s. ancho, 1 H); 8,56 - 8,66 (m, 2 H); 13,08 (s a., 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: Método C: Tiempo de retención Tr (min) = 2,91 ; m/z = 530 [M+H]+; m/z = 528 [M-H]-.

Ejemplo 83: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2,2,6,6-tetrametil-1H-piperidin-4-ilamino]-benzamida.



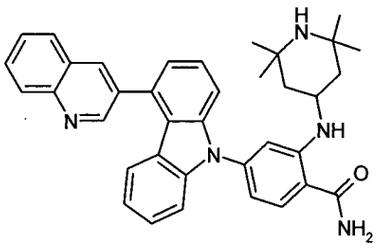
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 250 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 247,6 mg de carbonato de potasio y 1,86 g de 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina en 2,5 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 110°C. Después se añaden al medio de reacción 1,131 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,094 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 6 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y de amoníaco en disolución 7 M en metanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 142 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2,2,6,6-tetrametil-1H-piperidin-4-ilamino]-benzamida, en forma de cristales crudos cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,43 (diclorometano/amoníaco 7 M en metanol 90/10).

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,02 - 1,08 (m, 14 H); 1,95 (d, J=10.0 Hz, 2 H); 3,72 - 3,83 (m, 1 H); 6,80 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 6,95 (s, 1 H); 7,11 - 7,23 (m, 2 H); 7,29 (s. ancho, 1 H); 7,43 - 7,56 (m, 3 H); 7,58 - 7,78 (m, 4 H); 7,93 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,99 (s. ancho, 1 H); 8,36 (d, J=7,3 Hz, 1 H); 8,59 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 13,08 (s. ancho, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,69 ; m/z = 575 [M+H]+; m/z = 573 [M-H]-.

Ejemplo 84: Síntesis de la 4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2,2,6,6-tetrametil-1H-piperidin-4-ilamino]-benzamida.



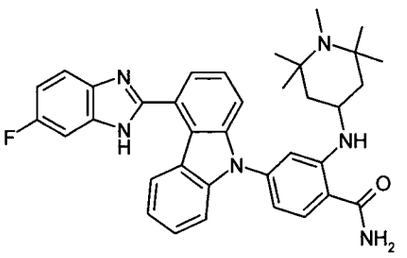
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 250 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 251 mg de carbonato de potasio y 1,891 g de 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina en 2,5 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 1,15 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,113 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 6 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y amoníaco en disolución 7 M en metanol (96/4 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 306 mg de 4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2,2,6,6-tetrametil-1H-piperidin-4-ilamino]-benzamida, en forma de cristales crudos cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,13 (diclorometano/amoníaco 7 M en metanol 95/5).

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,04 - 1,10 (m, 14 H); 1,96 (dd, *J*=12,0, 2,4 Hz, 2 H); 3,73 - 3,85 (m, 1 H); 6,81 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H); 6,99 (s, 1 H); 7,03 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,28 (s. ancho, 1 H); 7,31 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H); 7,41 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,53 - 7,67 (m, 3 H); 7,73 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H); 7,88 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H); 7,94 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,98 (s. ancho, 1 H); 8,13 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,37 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 9,16 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: Método C: Tiempo de retención Tr (min) = 3,50 ; m/z = 568 [M+H]+; m/z = 566 [M-H]-.

Ejemplo 85: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(1,2,2,6,6-pentametil-1H-piperidin-4-ilamino]-benzamida.

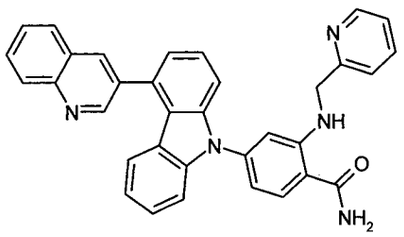


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 148 mg de carbonato de potasio y 0,486 g de 4-amino-1,2,2,6,6-pentametilpiperidina en 1,5 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 110°C. Después se añaden al medio de reacción 0,678 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,656 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 3,5 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de mezcla de diclorometano y etanol (de 95/5 a 85/15 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 56,5 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(1,2,2,6,6-pentametil-1H-piperidin-4-ilamino]-benzamida, en forma de cristales crudos cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,09 (diclorometano/etanol 90/10).
- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6+TFA, δ ppm) : 1,35 (s, 6 H); 1,48 (s, 6 H); 1,73 (t, *J*=12,5 Hz, 2 H); 2,32 (d, *J*=12,7 Hz, 2 H); 2,75 (s, 3 H); 4,09 (t, *J*=11,7 Hz, 1 H); 6,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,20 (s, 1 H); 7,27 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,54 - 7,61 (m, 2 H); 7,64 - 7,81 (m, 4 H); 7,88 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,95 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H); 8,01 - 8,08 (m, 2 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,74 ; m/z = 589 [M+H]+; m/z = 587 [M-H]-.

Ejemplo 86: Síntesis de la 2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]- benzamida.

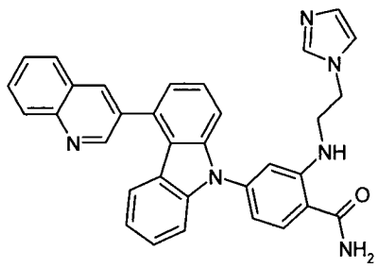


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 150 mg 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 150,5 mg de carbonato de potasio y 0,785 g de 2-(aminometil)piridina en 2 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 0,69 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,667 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 3 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y amoníaco en disolución 7 M en metanol (de 90/10 a 80/20 en volumen), seguido por cristalización en 1 ml de acetato de etilo y 3 ml de óxido de diisopropilo, 95 mg de 2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 4,56 (d, J=5,9 Hz, 2 H); 6,75 (d, J=1,7 Hz, 1 H); 6,81 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,99 (t, J=7,6 Hz, 1 H); 7,17 - 7,22 (m, 2 H); 7,24 - 7,31 (m, 3 H); 7,33 - 7,37 (m, 1 H); 7,37 (s. ancho, 1 H); 7,41 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,47 (dd, J=8,3, 7,3 Hz, 1 H); 7,72 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,80 - 7,91 (m, 2 H); 7,94 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,03 (s. ancho, 1 H); 8,12 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 8,18 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,52 (d, J=4,9 Hz, 1 H); 8,61 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 9,10 (t, J=6,1 Hz, 1 H); 9,13 (d, J=2,4 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,93 ; m/z = 520 [M+H]+; m/z = 518 [M-H]-.

Ejemplo 87: Síntesis de la 2-[2-(1H-imidazol-1-il)-etilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]- benzamida.

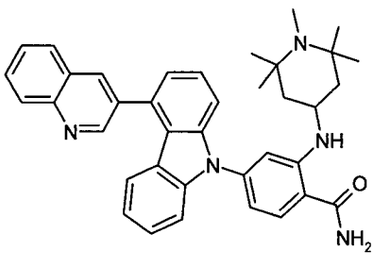


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 150 mg 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 150,5 mg de carbonato de potasio, 1,336 g de diclorhidrato de 2-(1H-imidazol-1il)etilamina en 2 ml de dimetilsulfóxido. Después se añaden al medio de reacción 0,69 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,667 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 3 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (90/10 en volumen), seguido por cristalización en 1 ml de acetato de etilo y 3 ml de óxido de diisopropilo, 130 mg de 2-[2-(1H-imidazol-1-il)-etilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]- benzamida, en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3,53 - 3,60 (m, 2 H); 4,21 (t, *J*=6,1 Hz, 2 H); 6,80 (dd, *J*=8,2, 1,8 Hz, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 6,98 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,03 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H); 7,19 (s, 1 H); 7,25 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,30 (dd, *J*=6,8, 1,2 Hz, 1 H); 7,34 (s. ancho, 1 H); 7,40 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,48 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,54 - 7,63 (m, 3 H); 7,73 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,89 (ddd, *J*=8,4, 7,0, 1,2 Hz, 1 H); 7,93 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,01 (s. ancho, 1 H); 8,14 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,60 (t, *J*=5,9 Hz, 1 H); 8,62 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 9,15 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,81 ; m/z = 523 [M+H]+; m/z = 521 [M-H]-.

Ejemplo 88: Síntesis de la (1,2,2,6,6-pentametil-1H-piperidin-4-ilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-benzamida.

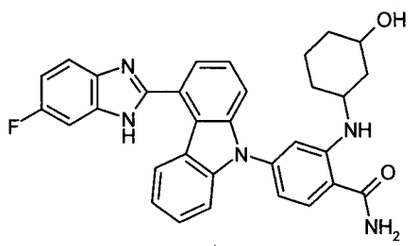


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 147,6 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según l'etapa 1 del ejemplo 32, 148 mg de carbonato de potasio y 0,486 g de 4-amino-1,2,2,6,6-pentametilpiperidina en 1,5 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 110°C. Después se añaden al medio de reacción 0,678 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,656 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 3,5 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 61,9 mg de(1,2,2,6,6-pentametil-1H-piperidin-4-ilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-benzamida, en forma de cristales blanco roto cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,21 (diclorometano/etanol 95/5).
- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 0.96 (s, 6 H); 1,12 (s, 6 H); 1,27 (t, *J*=10.8 Hz, 2 H); 1,97 (d, *J*=10.3 Hz, 2 H); 2,16 (s, 3 H); 3,61 - 3,76 (m, 1 H); 6,82 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 6,99 (s, 1 H); 7,03 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,28 (s. ancho, 1 H); 7,31 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H); 7,40 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,53 - 7,67 (m, 3 H); 7,73 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,88 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,94 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H); 7,99 (s. ancho, 1 H); 8,13 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,36 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H); 8,63 (s, 1 H); 9,15 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,88 ; m/z = 582 [M+H]+.

Ejemplo 89: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(3(RS)-hidroxi-ciclohexil-1(RS)-amino)-benzamida.



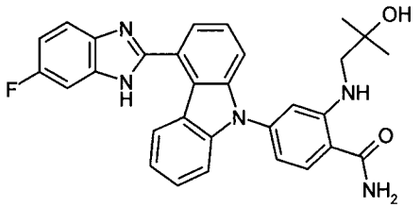
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 200 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 263 mg de carbonato de potasio y 0,658 g de 3(RS)-amino-ciclohexan-1(RS)-ol en 4,7 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 110°C. Después se añaden al medio de reacción 0,952 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,875 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 9,5 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de mezclas de diclorometano y etanol (de 94/6 a 92/8 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 98,7 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(3(RS)-hidroxi-ciclohexil-1(RS)-amino)-benzamida, en forma de cristales crudos cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,11 (diclorometano/etanol 95/50).

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6+TFA, δ ppm) : 1,10 - 1,29 (m, 2 H); 1,63 - 1,85 (m, 4 H); 1,93 - 2,26 (m, 2 H); 3,35 - 3,47 (m, 1 H); 3,73 - 3,92 (m, 1 H); 6,82 - 6,89 (m, 1 H); 6,93 - 7,01 (m, 1 H); 7,26 (ddd, J=8,0, 5,8, 2,3 Hz, 1 H); 7,52 - 7,61 (m, 3 H); 7,67 - 7,90 (m, 5 H); 7,98 - 8,06 (m, 2 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,85 ; m/z = 534 [M+H]+; m/z = 532 [M-H]-.

Ejemplo 90: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-benzamida.

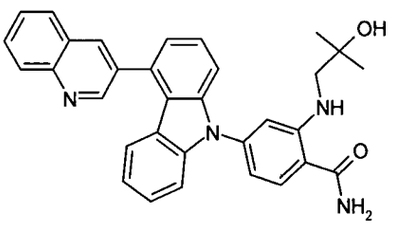


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 148 mg de carbonato de potasio y 0,477 g de 1-amino-2-metil-propan-2-ol en 2 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 15 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,678 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,656 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 3 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 1 ml de acetato de etilo y 4 ml de óxido de diisopropilo, 85 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-benzamida, en forma de un sólido beige crudos cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-*d*6, δ ppm) : 1,17 (s, 6 H); 3,04 (d, *J*=5,4 Hz, 2 H); 4,52 (s, 1 H); 6,71 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,89 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,10 - 7,21 (m, 2 H); 7,25 (s. ancho, 1 H); 7,34 - 7,53 (m, 3 H); 7,57 - 7,67 (m, 3 H); 7,84 (dd, *J*=8,6, 5,1 Hz, 1 H); 7,90 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,96 (s. ancho, 1 H); 8,58 - 8,69 (m, 2 H); 13,08 (s. ancho, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,84 ; m/z = 508 [M+H]+; m/z = 506 [M-H]-.

Ejemplo 91: Síntesis de la (2-hidroxi-2-metil-propilamino)-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-benzamida.

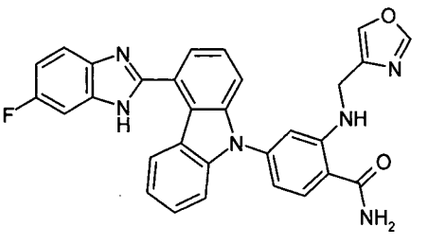


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 155,5 mg de carbonato de potasio y 0,485 g de 1-amino-2-metil-propan-2-ol en 2 ml de dimetilsulfóxido, en microondas a 100°C durante 1 hora. Después se añaden al medio de reacción 0,69 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,667 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 3 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de diclorometano y amoníaco en disolución 7 M en metanol (de 95/5 a 80/20 en volumen), seguido por cristalización en 1 ml de acetato de etilo y 4 ml de óxido de diisopropilo, 155 mg de (2-hidroxi-2-metil-propilamino)-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-benzamida, en forma de cristales crudos cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,17 (s, 6 H); 3,05 (d, J=5,4 Hz, 2 H); 4,52 (s, 1 H); 6,73 (dd, J=8,2, 1,8 Hz, 1 H); 6,91 (d, J=1,7 Hz, 1 H); 7,02 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 7,25 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,27 (s. ancho, 1 H); 7,30 (dd, J=6,8, 1,2 Hz, 1 H); 7,39 (t, J=7,6 Hz, 1 H); 7,46 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,53 - 7,62 (m, 2 H); 7,73 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,86 - 7,92 (m, 2 H); 7,96 (s. ancho, 1 H); 8,14 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 8,19 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,60 - 8,65 (m, 2 H); 9,15 (d, J=2,2 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,06 ; m/z = 501 [M+H]+; m/z = 499 [M-H]-.

Ejemplo 92: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(oxazol-4-ilmetil)-amino]-benzamida.

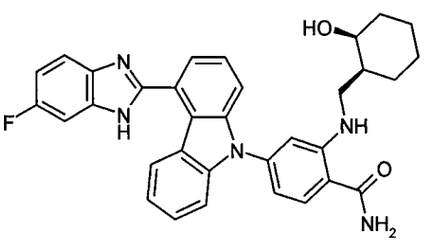


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 195 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 256,5 mg de carbonato de potasio, 499,5 mg de clorhidrato de oxazol-4-il-metilamina y 187,8 mg de trietilamina en 4 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,928 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,853 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 8 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de mezclas de diclorometano y etanol (de 97/3 a 92/8 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 111 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(oxazol-4-ilmetil)-amino]-benzamida, en forma de polvo amarillo-pálido, cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,31 (diclorometano/etanol 95/5)
- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-*d6*, δ ppm) : 4,34 (s, 2 H); 6,78 (dd, *J*=8,1, 1,7 Hz, 1 H); 6,98 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H); 7,09 - 7,19 (m, 2 H); 7,34 - 7,74 (m, 9 H); 7,90 - 7,95 (m, 2 H); 8,27 (s, 1 H); 8,54 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,68 (s. ancho, 1 H); 12,83 (s. ancho, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,82 ; m/z = 517 [M+H]+; m/z = 515 [M-H]-.

Ejemplo 93: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-{[(1(RS), 2(RS)-2-hidroxi-ciclohexilmetil)-amino}-benzamida.

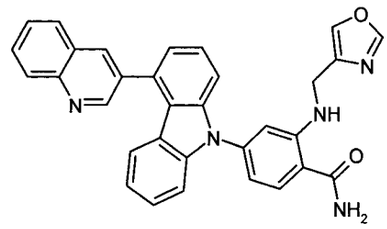


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 160 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 210 mg de carbonato de potasio, 504 mg de clorhidrato de cis-2-aminometil-ciclohexan-1-ol y 308 mg de trietilamina en 3,2 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,7 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 6,5 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de mezclas de diclorometano y etanol (de 95/5 a 92/8 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 165 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-{[(1(RS), 2(RS)-2-hidroxi-ciclohexilmetil)-amino}-benzamida, en forma de cristales crudos, cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,19 (diclorometano/etanol 95/5)
- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,18 - 1,73 (m, 9 H); 2,90 - 3,22 (m, 2 H); 3,82 (s. ancho, 1 H); 4,41 (d, J=2,9 Hz, 1 H); 6,74 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 6,83 (s, 1 H); 7,11 - 7,23 (m, 2 H); 7,31 (s. ancho, 1 H); 7,39 - 7,68 (m, 6 H); 7,84 (s. ancho, 1 H); 7,92 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,01 (s. ancho, 1 H); 8,54 (t, J=4,9 Hz, 1 H); 8,63 (s. ancho, 1 H); 10,22 (s. ancho, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,96 ; m/z = 548 [M+H]+; m/z = 546 [M-H]-.

Ejemplo 94: Síntesis de la 2-[(oxazol-4-ilmetil)-amino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



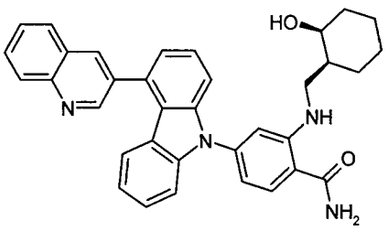
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 165,4 mg de 2-fluoro-4-[4-(-3-fluoro-9H-benzimidazol-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 221 mg de carbonato de potasio, 431 mg de clorhidrato de oxazol-4-il-metilamina y 324 mg de trietilamina en 3,5 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,8 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,735 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 7 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y d'etanol (96/4 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 36 mg de 2-[(oxazol-4-ilmetil)-amino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de polvo amarillo-pálido, cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,21 (diclorometano/etanol 95/5)

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6+TFA, δ ppm) : 4,39 (s, 2 H); 6,86 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 6,99 (s, 1 H); 7,06 (t, J=7,2 Hz, 1 H); 7,40 - 7,50 (m, 4 H); 7,58 - 7,66 (m, 2 H); 7,96 - 8,03 (m, 2 H); 8,07 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 8,26 (t, J=7,6 Hz, 1 H); 8,37 (s, 1 H); 8,44 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 9,56 (s, 1 H); 9,80 (s, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: Método C: Tiempo de retención Tr (min) = 4,38 ; m/z = 510 [M+H]+.

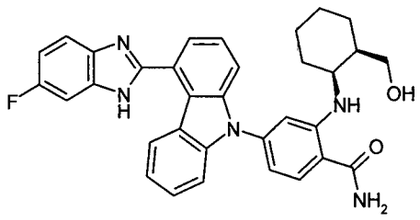
Ejemplo 95: Síntesis de la 2-{[(1(RS), 2(RS)-2-hidroxi-ciclohexilmetil)-amino}-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 157 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 210 mg de carbonato de potasio, 504 mg de clorhidrato de cis-2-aminometil-ciclohexan-1-ol y 308 mg de trietilamina en 2,5 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,7 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 5 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 127 mg de 2-{[(1(RS), 2(RS)-2-hidroxi-ciclohexilmetil)-amino}-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de polvo amarillo-pálido, cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,17 (diclorometano/etanol 95/5)
- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6+TFA, δ ppm) : 1,16 - 1,79 (m, 9 H); 2,93 - 3,27 (m, 2 H); 3,85 (s. ancho, 1 H); 6,81 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 7,07 (t, J=6,7 Hz, 1 H); 7,38 - 7,59 (m, 4 H); 7,68 (s, 2 H); 7,96 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 8,06 (t, J=6,6 Hz, 1 H); 8,25 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 8,42 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,48 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 9,52 (s, 1 H); 9,77 (s, 1 H).
- Espectro de masas (LC/MS: Método C: Tiempo de retención Tr (min) = 4,89 ; m/z = 541 [M+H]+; m/z = 539 [M-H]-.

Ejemplo 96 : Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[1(RS), 2(RS)-2-hidroximetil-ciclohexil-1-amino])-benzamida.



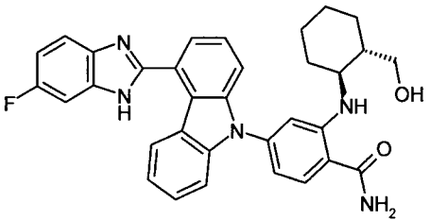
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 160 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 210 mg de carbonato de potasio, 504 mg de clorhidrato de cis-2-hidroximetil-ciclohexanamina y 308 mg de trietilamina en 3,2 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,7 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 6,5 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 110 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[1(RS), 2(RS)-2-hidroximetil-ciclohexil-1-amino]-benzamida, en forma de cristales beige-claros, cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,10 (diclorometano/etanol 95/5)

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,12 - 1,88 (m, 9 H); 3,21 - 3,34 (m, 2 H); 3,87 (d, J=4,9 Hz, 1 H); 4,45 (t, J=5,0 Hz, 1 H); 6,70 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 6,94 (s, 1 H); 7,06 - 7,23 (m, 2 H); 7,30 (s. ancho, 1 H); 7,37 - 7,52 (m, 2H); 7,58 - 7,72 (m, 4 H); 7,85 (dd, J=8,8, 4,9 Hz, 1 H); 7,93 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,03 (s. ancho, 1 H); 8,62 (dd, J=19,8; 8,1 Hz, 1 H); 8,93 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 13,12 (s, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,93 ; m/z = 548 [M+H]+; m/z = 546 [M-H]-.

Ejemplo 97 : Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[1(SR), 2(RS)-2-hidroximetil-ciclohexil-1-amino])-benzamida.



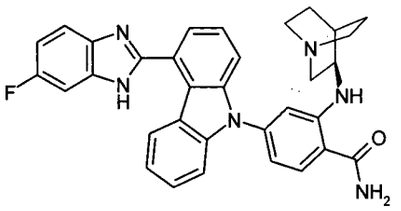
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 160 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 210 mg de carbonato de potasio, 504 mg de clorhidrato de trans-2-hidroximetil-ciclohexanamina y 308 mg de trietilamina en 3,2 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,7 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 6,5 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (96/4 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 99 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[1(SR), 2(RS)-2-hidroximetil-ciclohexil-1-amino]-benzamida, en forma de cristales crudos brillantes, cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,10 (diclorometano/etanol 95/5)

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,11 - 1,32 (m, 4 H); 1,37 - 1,51 (m, 1 H); 1,50 - 1,73 (m, 2 H); 1,81 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H); 2,02 (d, *J*=12,7 Hz, 1 H); 3,24 - 3,48 (m enmascarado, 2 H); 3,49 - 3,60 (m , 1 H); 4,43 (t, *J*=4,9 Hz, 1 H); 6,68 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H); 6,91 (s, 1 H); 7,05 - 7,25 (m, 2 H); 7,24 - 7,51 (m, 3 H); 7,54 - 7,73 (m, 4 H); 7,76 - 7,96 (m, 2 H); 8,01 (s. ancho, 1 H); 8,45 - 8,74 (m, 2 H); 13,11 (s. ancho, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,94 ; m/z = 548 [M+H]+; m/z = 546 [M-H]-.

Ejemplo 98 : Síntesis de la 2-{(R)-(1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il)amino}-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



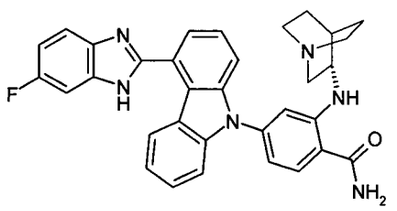
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 160 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 210 mg de carbonato de potasio, 806 mg de clorhidrato de (R)-(+)-3-aminoquinuclidina y 308 mg de trietilamina en 3,2 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,7 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 6,5 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y una disolución 7 M de amoníaco en metanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 67 mg de 2-{(R)-(1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il)amino}-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de merengue crudo, cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,13 (diclorometano / amoníaco 7M en metanol 95/5)

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,32 - 1,68 (m, 3 H); 1,75 (s. ancho, 1 H); 1,90 (s. ancho, 1 H); 2,45 (d, *J*=12,7 Hz, 1 H); 2,54 - 2,87 (m, 4 H); 3,11 - 3,28 (m, 1 H); 3,54 (s. ancho, 1 H); 6,59 - 6,88 (m, 2 H); 7,19 (t, *J*=7,1 Hz, 2 H); 7,25 - 7,51 (m, 3 H); 7,53 - 7,74 (m, 4 H); 7,72 - 8,01 (m, 2 H); 8,06 (s. ancho, 1 H); 8,64 (s. ancho, 1 H); 8,97 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H); 13,14 (s. ancho, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,67 ; m/z = 545 [M+H]+; m/z = 543 [M-H]-.

Ejemplo 99: Síntesis de la 2-{(S)-(1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il)amino}-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.

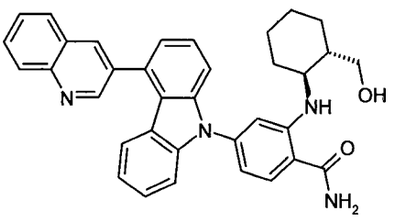


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 160 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 210 mg de carbonato de potasio, 806 mg de clorhidrato de (S)-(-)-3-aminoquinuclidina y 308 mg de trietilamina en 3,2 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,7 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 6,5 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y una disolución 7 M de amoníaco en metanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 42 mg de 2-{(S)-(1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il)amino}-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de polvo crudo, cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,13 (diclorometano / amoníaco 7M en metanol 95/5)

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,66 ; m/z = 545 [M+H]+; m/z = 543 [M-H]-.

Ejemplo 100: Síntesis de la 2-[1(RS), 2(RS)-2-hidroximetil-ciclohexil-1-amino]- 4-[4-(quinolein-3-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



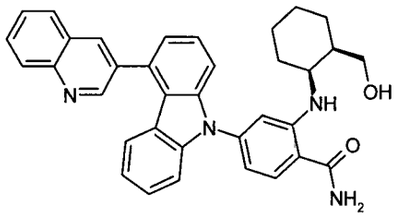
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 157 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 210 mg de carbonato de potasio, 504 mg de clorhidrato de trans-2-hidroximetil-ciclohexanamina y 308 mg de trietilamina en 3,2 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,7 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 6,5 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 100,5 mg de 2-[1(RS), 2(RS)-2-hidroximetil-ciclohexil-1-amino]-4-[4-(quinolein-3-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de polvo blanco roto, cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,20 (diclorometano/etanol 95/5)

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,09 - 1,35 (m, 4 H); 1,34 - 1,52 (m, 1 H); 1,51 - 1,73 (m, 2 H); 1,73 - 1,89 (m, 1 H); 1,94 - 2,10 (m, 1 H); 3,41 - 3,63 (m enmascarado , 3 H); 4,45 (s. ancho, 1 H); 6,70 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 6,93 (s. ancho, 1 H); 6,97 - 7,09 (m, 1 H); 7,25 - 7,36 (m 4 H); 7,57 (m, , 3 H); 7,74 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H); 7,82 - 7,95 (m, 2 H); 8,01 (s. ancho, 1 H); 8,14 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,58 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,64 (s. ancho, 1 H); 9,16 (s. ancho, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: Método C: Tiempo de retención Tr (min) = 4,83 ; m/z = 541 [M+H]+; m/z = 539 [M-H]-.

Ejemplo 101: Síntesis de la 2-[1(SR), 2(RS)-2-hidroximetil-ciclohexil-1-amino]- 4-[4-(quinolein-3-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



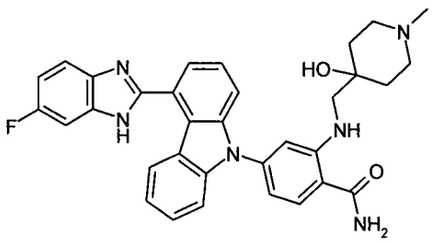
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 157 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 210 mg de carbonato de potasio, 504 mg de clorhidrato de cis-2-hidroximetil-ciclohexanamina y 308 mg de trietilamina en 3,2 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,7 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 6,5 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 93 mg de 2-[1(SR), 2(RS)-2-hidroximetil-ciclohexil-1-amino]-4-[4-(quinolein-3-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de polvo blanco roto, cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,20 (diclorometano/etanol 95/5)

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,20 - 1,88 (m, 9 H); 3,23 - 3,33 (m enmascarado , 2 H); 3,88 (d, J=4,4 Hz, 1 H); 4,46 (t, J=5,0 Hz, 1 H); 6,72 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 6,96 (s, 1 H); 7,03 (t, J=7,6 Hz, 1 H); 7,19 - 7,36 (m, 3 H); 7,40 (t, J=7,7 Hz, 1 H); 7,50 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,55 - 7,64 (m, 2 H); 7,67 - 7,81 (m, 1 H); 7,89 (t, J=7,7 Hz, 1 H); 7,93 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,03 (s. ancho, 1 H); 8,14 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 8,19 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,64 (d, J=1,7 Hz, 1 H); 8,94 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 9,16 (d, J=2,0 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: Método C: Tiempo de retención Tr (min) = 4,77 ; m/z = 541 [M+H]+; m/z = 539 [M-H]-.

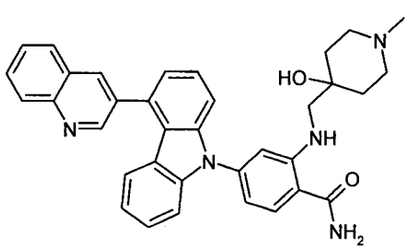
Ejemplo 102: Síntesis de la [4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-benzamida.



Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 148 mg de carbonato de potasio y 412 mg de 4-aminometil-1-metil-piperidin-4-ol en 1,5 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,678 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,656 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 3,6 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y una disolución 7 M de amoníaco en metanol (95/5 en volumen), 3 mg de [4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-benzamida, en forma de polvo blanco, cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (LC/MS: Método C: Tiempo de retención Tr (min) = 4,48 ; m/z = 562 [M+H]+; m/z = 560 [M-H]-.

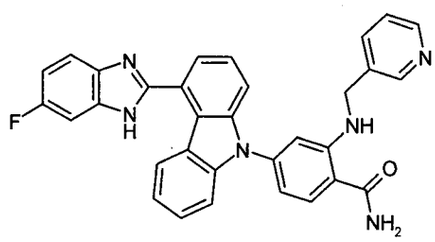
Ejemplo 103: Síntesis de la 2-[(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 147,6 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 148 mg de carbonato de potasio y 412 mg de 4-aminometil-1-metil-piperidin-4-ol en 1,5 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,678 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,656 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 3,6 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y una disolución 7 M de amoníaco en metanol (95/5 en volumen), 15 mg de 2-[(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de polvo blanco, cuyas características son las siguientes :

Espectro de masas (LC/MS: Método C: Tiempo de retención Tr (min) = 3,33 ; m/z = 556 [M+H]+; m/z = 554 [M-H]-.

Ejemplo 104: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-benzamida.



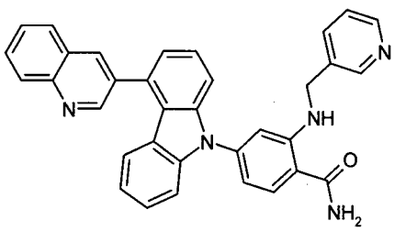
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 168,2 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 166 mg de carbonato de potasio y 346 mg de 3-(aminometil)piridina en 1,7 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,735 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita

sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), 35 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-benzamida, en forma de polvo blanco, cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 4,54 (d, J=5,6 Hz, 2 H); 6,66 - 6,88 (m, 2 H); 6,99 - 7,21 (m, 3 H); 7,25 (d, J=8,2 Hz, 1 H); 7,33 (t, J=7,7 Hz, 1 H); 7,37 - 7,56 (m, 4 H); 7,61 (d, J=7,3 Hz, 1 H); 7,64 - 7,79 (m, 2 H); 7,95 (d, J=8,4 Hz, 1 H); 8,05 (s. ancho, 1 H); 8,51 - 8,62 (m, 3 H); 8,97 (t, J=6,3 Hz, 1 H); 13,05 (s.ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,68 ; [M + H]+ m/z 527 ; [M + H]- m/z 525,

Ejemplo 105: Síntesis de la 2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.

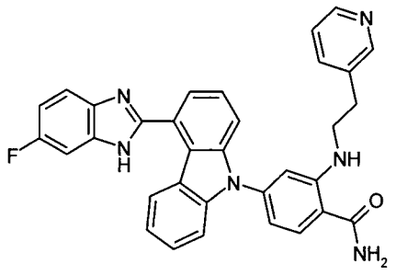


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 165,4 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según a etapa 1 del ejemplo 32, 166 mg de carbonato de potasio y 346 mg de 3-(aminometil)piridina en 1,7 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,735 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), 98 mg de 2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de polvo blanco, cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d_{66}, δ ppm) : 4,55 (d, *J*=6,0 Hz, 2 H); 6,73 - 6,86 (m, 2 H); 6,98 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H); 7,09 - 7,32 (m, 5 H); 7,33 - 7,52 (m, 3 H); 7,64 - 7,80 (m, 2 H); 7,88 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H); 7,95 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H); 8,05 (s. ancho, 1 H); 8,12 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,18 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H); 8,50 - 8,58 (m, 2 H); 8,60 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H); 8,98 (t, *J*=6,0 Hz, 1 H); 9,12 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,85 ; [M + H]+ m/z 520 ; [M + H]- m/z 518,

Ejemplo 106: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(piridin-3-il)-etilamino]-benzamida.



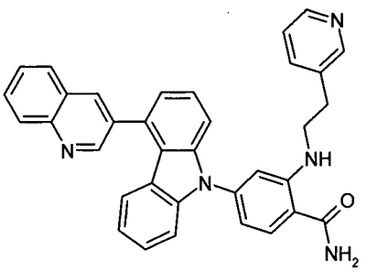
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 168,2 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 166 mg de carbonato de potasio y 391 mg de 3-(2-aminoetil)piridina en 1,7 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,735 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), 70 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(piridin-3-il)-etilamino]-benzamida, en forma de polvo blanco, cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 2,94 (t, *J*=7,0 Hz, 2 H); 3,41 - 3,50 (m, 2 H); 6,79 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1 H); 6,97 (d, *J*=1,7 Hz, 1

H); 7,03 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,27 - 7,33 (m, 2 H); 7,36 (s a., 1 H); 7,40 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H); 7,49 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,54 - 7,63 (m, 2 H); 7,66 - 7,78 (m, 2 H); 7,89 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,93 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,03 (s. ancho, 1 H); 8,14 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,6 Hz, 1H); 8,41 (dd, *J*=4,6, 1,5 Hz, 1 H); 8,50 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 8,59 (t, *J*=5,5 Hz, 1 H); 8,64 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 9,16 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,87 ; [M + H]+ m/z 534 ; [M + H]- m/z 532,

Ejemplo 107: Síntesis de la 2-[2-(piridin-3-il)-etilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



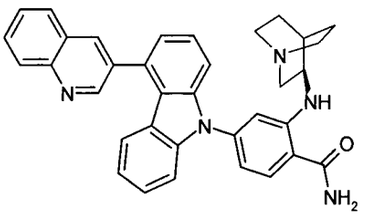
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 165,4 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 166 mg de carbonato de potasio y 346 mg de 3-(2-aminoetil)piridina en 1,7 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,735 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), 84 mg de 2-[2-(piridin-3-il)-etilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de polvo blanco, cuyas características son las siguientes :

- Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 2,93 (t, *J*=6,8 Hz, 2 H); 3,44 (c, *J*=6,8 Hz, 2 H); 6,77 (dd, *J*=8,1, 1,2 Hz, 1 H); 6,95 (d, *J*=1,2 Hz,

1 H); 7,07 - 7,25 (m, 2 H); 7,30 (dd, *J*=7,8, 4,6 Hz, 1 H); 7,36 (s. ancho, 1 H); 7,47 (d, *J*=3,7 Hz, 2 H); 7,56 - 7,73 (m, 5 H); 7,79 (s. ancho, 1 H); 7,93 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,03 (s. ancho, 1 H); 8,41 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H); 8,49 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 8,59 (t, *J*=5,5 Hz, 1 H); 8,64 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H); 13,13 (s. ancho, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,70 ; [M + H]+ m/z 541 ; [M + H]- m/z 539.

Ejemplo 108: Síntesis de la 2-{(R)-(1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il)amino}-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



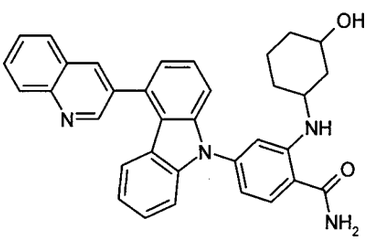
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 157,4 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 210 mg de carbonato de potasio, 806 mg de clorhidrato de (R)-(+)-3-aminoquinuclidina y 308 mg de trietilamina en 3,2 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,7 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 6,5 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y una disolución 7 M de amoníaco en metanol (95/5 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 61,5 mg de 2-{(R)-(1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il)amino}-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de polvo crudo, cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,12 (diclorometano / amoníaco 7 M en metanol 95/5)

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,36 - 1,65 (m, 3H); 1,69 - 1,84 (m, 1 H); 1,92 (s. ancho, 1 H); 2,40 - 2,46 (m, 1 H); 2,56 - 2,85 (m, 3 H); 3,14 - 3,29 (m, 2 H); 3,54 (s. ancho, 1 H); 6,70 - 6,85 (m, 2 H); 7,02 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,19 - 7,35 (m, 3 H); 7,36 - 7,49 (m, 2 H); 7,50 - 7,63 (m, 2 H); 7,73 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H); 7,89 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,95 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,02 (s. ancho, 1 H); 8,14 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,62 (s, 1 H); 8,95 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H); 9,15 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,82 ; [M + H]+ m/z 538,

Ejemplo 109: Síntesis de la 2-(3(RS)-hidroxi-ciclohexil-1(RS)-amino)-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



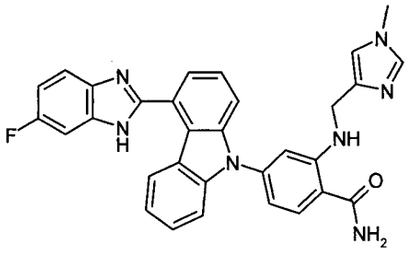
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 157 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 210 mg de carbonato de potasio y 0,525 g de 3(RS)-amino-ciclohexan-1(RS)-ol en 3,8 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,7 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 7,5 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (94/6 en volumen), seguido por cristalización en 10 ml de óxido de diisopropilo, 137 mg de 2-(3(RS)-hidroxi-ciclohexil-1(RS)-amino)-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, mezclando aproximadamente 70/30 de dos diastereoisómeros, en forma de polvo blanco roto cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,14 (diclorometano/etanol 96/4).

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,32 - 1,82 (m, 4 H); 1,96 (d, *J*=11,7 Hz, 2 H); 2,20 (d, *J*=11,2 Hz, 2 H); 3,33 - 3,49 (m, 1 H); 3,70 - 3,88 (m, 1 H); 4,43 - 4,60 (m, 1 H); 6,73 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 6,89 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H); 7,02 (t, *J*=7,3 Hz, 1 H); 7,16 - 7,34 (m, 3 H); 7,36 - 7,48 (m, 2 H); 7,48 - 7,56 (m, 1 H); 7,60 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H); 7,73 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,80 - 7,95 (m, 2 H); 7,98 (s. ancho, 1 H); 8,13 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,36 - 8,69 (m, 2 H); 9,16 (s, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,05 ; [M + H]+ m/z 527,

Ejemplo 110: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metilamino]-benzamida.



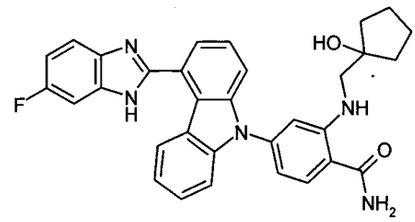
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 160 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 210 mg de carbonato de potasio y 338,5 mg de (1-metil-1h-imidazol-4-il)metilamina en 3,3 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,70 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 6,6 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), 78 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)-

metilamino]-benzamida, en forma de polvo crudo cuyas características son las siguientes :

- Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3,64 (s, 3 H); 4,22 (d, *J*=5,1 Hz, 2 H); 6,76 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1H); 6,96 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 6,99 (s, 1 H); 7,07 - 7,49 (m, 5 H); 7,52 (s, 1 H); 7,54 - 7,69 (m, 4 H); 7,73 - 8,07 (m, 3 H); 8,49 - 8,62 (m, 1 H); 8,69 (t, *J*=5,3 Hz, 1 H); 13,08 (s. ancho, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,64 ; [M + H]+ m/z 530 ; [M + H]- m/z 528,

Ejemplo 111: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1-hidroxi-ciclopentan-1-il)-metilamino]-benzamida.



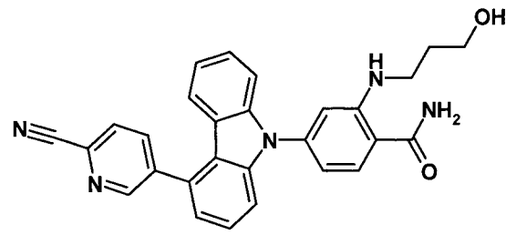
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 160 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 210 mg de carbonato de potasio y 351 mg de 1-(aminometil)ciclopentan-1-ol en 3,3 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,70 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 6,6 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5 en volumen), 14,4 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1-hidroxi-ciclopentan-1-il)-metilamino]-benzamida, en forma de polvo crudo cuyas características son las siguientes :

- Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,43 - 1,79 (m, 8 H); 3,14 (d, *J*=5,1 Hz, 2 H); 4,48 (s, 1 H); 6,71(dd, *J*=8,2, 1,8 Hz, 1 H); 6,88 (d,

J=1,7 Hz, 1 H); 7,00 - 7,34 (m, 3 H); 7,35 - 7,76 (m, 7H); 7,77 - 8,00 (m, 2H); 8,50 - 8,74 (m, 2 H); 13,08 (s. ancho, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,92 ; [M + H]+ m/z 534 ; [M + H]- m/z 532,

Ejemplo 112: Síntesis de la 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(3-hidroxipropil)amino]benzamida.



Etapa 1 : A una disolución de 1 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-fluorobenzoato de 2-metilpropan-2-ilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 49 en 8 ml de dimetilsulfóxido se añaden sucesivamente 0,9 g de carbonato de potasio y 3,3 ml de 3-amino-1-propanol. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 1 hora y media en microondas, después se diluye con agua destilada. Se lava 2 veces la fase acuosa con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas juntas con agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70/30 en volumen) para dar 0,7 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(3-hidroxipropil)amino]benzoato de 2-metilpropan-2-ilo, en forma de aceite amarillo cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,60 (s, 9 H); 1,76 (quin, *J*=6,4 Hz, 2 H); 3,23 - 3,30 (m, 2 H); 3,47 - 3,54 (m, 2 H); 4,59 (t, *J*=5,0 Hz, 1 H); 6,80 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,95 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,08 - 7,15 (m, 1 H); 7,24 (dd, *J*=6,5, 1,8 Hz, 1 H); 7,31 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,44 (td, *J*=7,7, 1,2 Hz, 1 H); 7,51 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,55 - 7,63 (m, 2 H); 7,94 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H); 8,05 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,30 (dd, *J*=7,1, 1,0 Hz, 1 H); 8,35 (dd, *J*=8,1, 2,2 Hz, 1 H); 9,03 (dd, *J*=2,1; 0,9 Hz, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,27 ; m/z = 519 [M+H]+

Etapa 2 : A una disolución de 0,7 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(3-hidroxipropil)amino]benzoato de 2-metilpropan-2-ilo en 10 ml de dioxano se añaden 8 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se calienta la mezcla de reacción a 100°C en microondas durante 2 horas después se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (96/4 en volumen) para dar 190 mg de ácido 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(3-hidroxipropil)-amino]benzoico, en forma de polvo amarillo pálido cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,75 (quin, *J*=6,4 Hz, 2 H); 3,20 - 3,27 (m, 2 H); 3,48 - 3,55 (m, 2 H); 4,52 (t, *J*=4,9 Hz, 1 H); 6,77 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,92 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,11 (td, *J*=7,8, 0.7 Hz, 1 H); 7,23 (dd, *J*=6,7, 1,6 Hz, 1 H); 7,31 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,44 (td, *J*=7,7, 1,0 Hz, 1 H); 7,51 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,55 - 7,63 (m, 2 H); 8,08 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,20 (s. ancho, 1 H); 8,28 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,35 (dd, *J*=8,1; 2,2 Hz, 1 H); 9,03 (dd, *J*=2,2; 0,7 Hz, 1 H)

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,05 ; m/z = 463 [M+H]+; 461 [M+H]-

Etapa 3 : A una disolución de 180 mg de ácido 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(3-hidroxipropil)amino]benzoico en 10 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 260 mg de hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi) [tris(dimetilamino)] fosfonio (BOP), 79 mg de hidroxibenxotriazol (HOBT), 41 mg (0,8 mmol) de cloruro de amonio y 0,26 ml de diisopropiletilamina. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas después se diluye con agua destilada y se extrae con acetato de etilo. A continuación se lava la fase orgánica con agua destilada, una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el

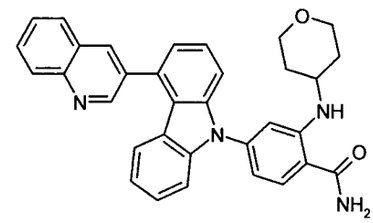
residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (96/4 en volumen y se tritura en éter diisopropílico para dar 60 mg de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(3-hidroxipropil)amino]benzamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión= -545 - 204 °C (Éter isopropílico)

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,72 (quin, *J*=6,5 Hz, 2 H); 3,15 - 3,22 (m, 2 H); 3,46 - 3,53 (m, 2 H); 4,48 (t, *J*=5,0 Hz, 1 H); 6,74 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1 H); 6,84 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,07 - 7,14 (m, 1 H); 7,22 (dd, *J*=5,0, 3,5 Hz, 1 H); 7,30 (s ancho., 1 H); 7,31 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,40 - 7,50 (m, 2 H); 7,55 - 7,59 (m, 2 H); 7,91 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,98 (s. ancho, 1 H); 8,28 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,35 (dd, *J*=8,1; 2,2 Hz, 1 H); 8,45 (t, *J*=5,1 Hz, 1 H); 9,03 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H)

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,97 ; m/z = 462 [M+H]+; 460 [M-H]-

Ejemplo 113: Síntesis de la 4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(tetrahidropiran-4-il)-amino)-benzamida.



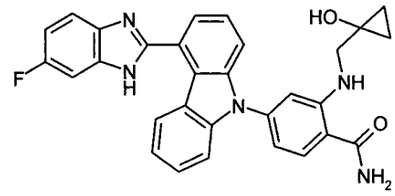
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 150,5 mg de carbonato de potasio, 0,500 g (3,63 mmol) de clorhidrato de 4-amino-tetrahidropirano y 0,367 g de trietilamina en 1,5 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,69 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,667 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 3,5 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por

cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (97/3 en volumen), seguido por cristalización en 2 ml de óxido de diisopropilo, 65 mg de 4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(tetrahidropiran-4-il)-amino)-benzamida en forma de polvo beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,36 - 1,50 (m, 2 H); 1,95 (d, *J*=10.8 Hz, 2 H); 3,41 (t, *J*=9.8 Hz, 2H); 3,62 - 3,70 (m, 1 H); 3,81 (dt, *J*=11,9, 3,9, 3,8 Hz, 2 H); 6,76 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,98 (d, *J*=1,7Hz, 1 H); 7,02 (ddd, *J*=8,0, 6,8, 1,6 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,30 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H); 7,33 (s. ancho, 1 H); 7,36 - 7,46 (m, 2 H); 7,50 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H); 7,58 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H); 7,73 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,88 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H); 7,94 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,01 (s. ancho, 1 H); 8,14 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,58 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H); 8,62 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 9,15 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,09 ; m/z = 513 [M+H]+;

Ejemplo 114: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1-hidroxi-ciclopropan-1-il)-metilamino]-benzamida.

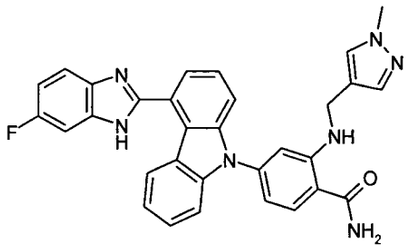


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 168,2 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 165,8 mg de carbonato de potasio y 279 mg de 1-(aminometil)ciclopropan-1-ol en 1,7 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,735 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3

del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5 en volumen), 26 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1-hidroxi-ciclopropan-1-il)-metilamino]-benzamida, en forma de polvo amarillo pálido cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 0.39 - 0.55 (m, 2 H); 0.56 - 0.72 (m, 2 H); 3,23 (d, *J*=5,6 Hz, 2 H); 5,41 (s, 1 H); 6,73 (dd, *J*=8,3; 1,7 Hz, 1 H); 6,89 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,02 - 7,32 (m, 3 H); 7,33 - 7,82 (m, 7 H); 7,84 - 8,06 (m, 2 H); 8,57 - 8,70 (m, 2 H); 13,07 (s, 1 H).

Ejemplo 115: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metilamino]-benzamida.

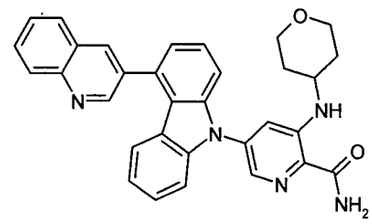


Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 168,2 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 165,8 mg de carbonato de potasio y 356 mg de 4-aminometil-1-metil-1H-pirazol en 1,7 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,735 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5 en volumen), 95 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metilamino]-benzamida, en forma de polvo amarillo pálido cuyas características son las siguientes :

- Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6, δ ppm) : 3,82 (s, 3 H); 4,24 (d, *J*=4,9 Hz, 2 H); 6,77 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,89 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,09 - 7,21 (m, 2 H); 7,24 - 7,39 (m, 3 H); 7,43 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H); 7,46 - 7,54 (m, 2 H); 7,57 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,60 - 7,80 (m, 3 H); 7,87 - 8,07 (m, 2 H); 8,56 - 8,65 (m, 2 H); 13,07 (s. ancho, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,82 ; m/z = 530 [M+H]+; m/z = 528 [M-H]-.

Ejemplo 116: Síntesis de la 5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-3-(tetrahidropiran-4-il)-amino)-piridin-2-carboxamida.



Etapa 1 : En un tubo reactor de microondas de 5 ml, se cargan 200 mg de 2-ciano-3,5-difluoropiridina, 236 mg de clorhidrato de 4-aminotetrahidropirano, 395 mg de carbonato de potasio y 173,4 mg de trietilamina en 3 ml de dimetilsulfóxido. Se calienta después en microondas durante 1 hora a 115°C. Se recoge el medio de reacción sobre 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. Se vuelve extraer la fase acuosa 2 veces con 25 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas a l'agua después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentras a presión reducida. Se obtienen así, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 25 g de gel de sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo y heptano (40/60 después 60/40 en volumen) y recogiendo el primer producto eluido, 80 mg de 2-ciano-5-fluoro-3-(tetrahidropiran-4-il)amino-piridina, en forma de polvo crudo, cuya característica es la siguiente :

- Espectro de RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,55 - 1,68 (m, 2 H); 1,78 (dd, *J*=12,5; 2,2 Hz, 2 H); 3,40 (td,*J*=11,7; 1,5 Hz, 2 H); 3,56 - 3,69

(m, 1 H); 3,87 (dd, *J*=11,5; 2,7 Hz, 2 H); 6,48 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,40 (dd, *J*=12,0; 2,2 Hz, 1 H); 7,89 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H).

Recuperando el segundo producto eluido, se aíslan igualmente 150 mg de 2-ciano-3-fluoro-5-(tetrahidropiran-4-il)amino-piridina.

Etapa 2: En un matraz de 25 ml en atmósfera de argón, se disuelven 98 mg de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 2, en 5 ml de dimetilformamida. Se añaden entonces 20 mg de hidruro de sodio al 60% en aceite y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente después 30 minutos al 30°C. Se añaden entonces 81 mg de 2-ciano-5-fluoro-3-(tetrahidropiran-4-il)amino-piridina, obtenido en la etapa precedente y se calienta a 50°C durante 1 noche. Se recoge el medio de reacción sobre 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. Se vuelve extraer la fase acuosa 2 veces con 25 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas a l'agua después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentras a presión reducida. Se obtienen así, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 15 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de mezcla de acetato de etilo y heptano (de 30/70 a 50/50 en volumen), 95 mg de, en forma de polvo crudo cuya característica es la siguiente :

- LC/MS (método C) : tiempo de retención 5,28 min ;

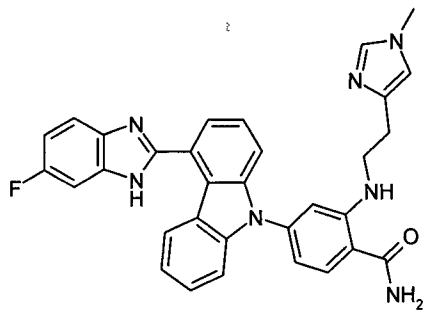
E*tapa 3* : Se disuelven 95 mg de 5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-3-(tetrahidropiran-4-il)amino-piridin-carbonitrilo, obtenidos en la etapa precedente, en 1 ml de dimetilsulfóxido y 2,5 ml de etanol, después se añaden sucesivamente 0,384 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y 0,352 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno. Después de 1 hora con agitación a temperatura ambiente, se recoge el medio de reacción en 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. Se vuelve extraer la fase acuosa 2 veces con 25 ml de acetato de etilo. las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se

concentran a presión reducida. Se obtienen así, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 10 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98/2 en volumen), seguido por cristalización en 2 ml de óxido de dietilo, 64 mg de 5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-3-(tetrahidropiran-4-il)-amino)-piridin-2-carboxamida, en forma de polvo beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,38 - 1,53 (m, 2 H); 1,96 (d, *J*=12,5 Hz, 2 H); 3,39 - 3,48 (m, 2 H); 3,66 - 3,79 (m, 1 H); 3,83 (dt, *J*=11,5, 3,5 Hz, 2 H); 6,99 - 7,09 (m, 1 H); 7,26 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,33 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H); 7,37 - 7,47 (m, 2 H); 7,52 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,56 - 7,65 (m, 3 H); 7,74 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,89 (td, *J*=7,6, 1,3 Hz, 1 H); 8,03 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 8,09 - 8,24 (m, 3 H); 8,62 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 8,87 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 9,15 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,11 ; m/z = 514 [M+H]+.

Ejemplo 117: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-benzamida.



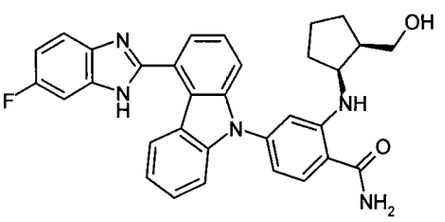
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 168,2 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según l'etapa 2 del ejemplo 3, 165,8 mg de carbonato de potasio, 517 mg de clorhidrato de 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamina y 324 mg de trietilamina en 1,7 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,735 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4 ml de etanol. Se obtienen así,

después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 10 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5 en volumen), 34 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-benzamida, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 2,72 (t, *J*=7,0 Hz, 2 H); 3,31 - 3,35 (m enmascarado , 2 H); 3,74 (s, 3 H); 6,76 (dd, *J*=8,2, 1,8 Hz, 1 H); 6,88 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,09 - 7,22 (m, 2 H); 7,24 - 7,38 (m, 2 H); 7,39 - 7,56 (m, 4 H); 7,56 - 7,81 (m, 4 H); 7,93 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,99 (s. ancho, 1 H); 8,53 (t, *J*=5,1 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 13,08 (s. ancho, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,86 ; m/z = 544 [M+H]+; m/z = 542 [M-H]-.

Ejemplo 118: Síntesis de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2(RS)-hidroximetil-ciclopentan-1(SR)-amino]-benzamida.



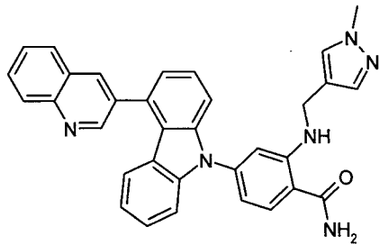
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 150 mg de 2-fluoro-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 148 mg de carbonato de potasio y 493 mg de cis-(2-amino-ciclopentil)-metanol en 2 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 15 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,678 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,656 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 3 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5 en volumen), después cristalización en 1 ml de acetato de etilo, 75 mg

de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2(RS)-hidroximetil-ciclopentan-1(SR)-amino]-benzamida, en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro de RMN de 1H (400 MHz, DMSO-*d*6+ TFA, δ ppm) : 1,29 - 1,96 (m, 6 H); 2,14 - 2,29 (m, 1 H); 3,44 - 3,62 (m, 2 H); 3,87 - 3,99 (m, 1 H); 6,83 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 7,26 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,45 - 8,10 (m, 10 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,89 ; m/z = 534 [M+H]+; m/z = 532 [M-H]-.

Ejemplo 119: Síntesis de la 2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



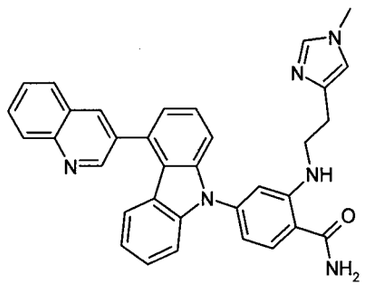
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 165,4 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 165,8 mg de carbonato de potasio y 356 mg de 4-aminometil-1-metil-1H-pirazol en 1,7 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,735 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 10 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5 en volumen), 2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro de RMN de 1H (400 MHz, DMSO-*d*6+ TFA, δ ppm) : 3,86 (s, 3 H); 4,29 (s, 2 H); 6,85 (dd, *J*=8,2, 2,1 Hz, 1 H); 6,92 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 6,99 -

7,11 (m, 1 H); 7,35 - 7,46 (m, 5 H); 7,50 - 7,57 (m, 1 H); 7,58 - 7,69 (m, 2 H); 7,98 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,05 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H); 8,24 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,42 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,47 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 9,49 (d, *J*=1 Hz , 1 H); 9,74 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,03 ; m/z = 523 [M+H]+.

Ejemplo 120: Síntesis de la 2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



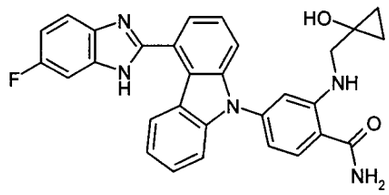
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 165,4 mg de 2-fluoro-4-[4-(-fluoro-3H-benzimidazol-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según l'etapa 1 del ejemplo 32, 165,8 mg de carbonato de potasio, 517 mg de clorhidrato de 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamina y 324 mg de trietilamina en 1,7 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,735 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 10 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5 en volumen), 49 mg de 2-[4-(-3-fluoro-1H-benzimidazol-il)-9H-carbazol-9-il]-4-[(1-metilH-imidazol-4-il)-etilamino]-benzamida, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*, δ ppm) : 2,73 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H); 3,30 - 3,34 (m enmascarado, 2 H); 3,75 (s, 3 H); 6,78 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1 H); 6,90 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 6,95 - 7,08 (m, 1 H); 7,25 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H);

7,27 - 7,33 (m, 3 H); 7,40 (ddd, *J*=8,3, 7,2, 1 Hz, 1 H); 7,45 - 7,51 (m, 1 H); 7,51 (s, 1 H); 7,54 - 7,64 (m, 3 H); 7,68 - 7,78 (m, 1 H); 7,80 - 8,06 (m, 3 H); 8,14 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H); 8,54 (t, *J*=4,9 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,06 ; m/z = 537 [M+H]+; m/z = 535 [M-H]-.

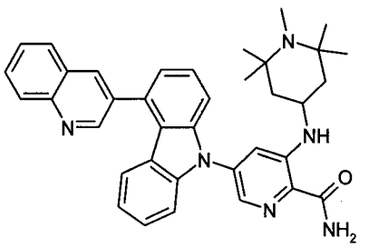
Ejemplo 121: Síntesis de la 4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1-hidroxi-ciclopropan-1-il)-metilamino]-benzamida.



Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 165,4 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3, 165,8 mg de carbonato de potasio y 279 mg de 1-aminometil-metil-piperidin-1-ol en 1,7 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 30 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 0,76 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 0,735 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5 en volumen)11 , 4-[(1-metil-1H-pirazol-il)-metilamino]-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-benzamida, en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,04 ; m/z = 499 [M+H]+; m/z = 497 [M-H]-.

Ejemplo 122: Síntesis de la 3-[1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-amino]-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carboxamida.



Etapa 1 : En un tubo reactor de microondas de 20 ml, se cargan 682 mg de 2-ciano-3,5-difluoropiridina, 995 mg de 4-amino-1,2,2,6,6-pentametilpiperidina y 1,346 mg de carbonato de potasio en 10 ml de dimetilsulfóxido. Se calienta después en microondas durante 1 hora a 115°C. Se recoge el medio de reacción sobre 100 ml d'agua y 100 ml d 'acetato d'etilo. Se vuelve a extraer la fase acuosa 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas a l'agua después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentras a presión reducida. Se obtienen así, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 70 g de gel de sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo y heptano 4(99/después 1/0,8 en volumen) y recogiendo el primer producto eluido, 290 mg de 2-ciano-5-fluoro-3-(1,2,2,6,6tetrahidropiran-4-il)amino-piridina, en forma de polvo crudo, cuya característica es la siguiente :

- Espectro RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (s, 6 H); 1,08 (s, 6 H); 1,46 (t, *J*=12,1 Hz, 2 H); 1,73 (dd, *J*=12,5, 3,5 Hz, 2 H); 2,18 (s, 3 H); 3,70 - 3,82 (m, 1 H); 6,27 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 7,18 (dd, *J*=11,8, 2,4 Hz, 1 H); 7,89 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H).

Etapa 2: En un matraz de 25 ml en atmósfera de argón, se disuelven 102 mg de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 2, en 5,5 ml de dimetilformamida. Se añaden después 21 mg de hidruro de sodio al 60% en aceite y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente después 30 minutos al 30°C. Se añaden después

100,6 mg de 2-ciano-5-fluoro-3-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)amino-piridina, obtenidos en la etapa precedente y se calienta a 50°C durante 1 noche. Se recoge el medio de reacción sobre 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. Se vuelve extraer la fase acuosa 2 veces con 25 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas a l'agua después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentras a presión reducida. Se obtienen así 191 mg de una mezcla que contiene mayoritariamente 3-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ilamino)-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-carbonitrilo, en forma de polvo beige, utilizado tal cual en la etapa siguiente y cuya característica es la siguiente :

- LC/MS (método C) : tiempo de retención 3,68 min ;

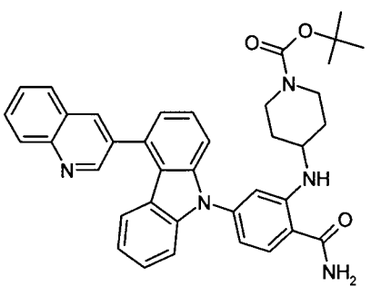
E*tapa 3* : Se disuelven 190 mg de 3-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ilamino)-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-carbonitrilo, obtenido en la etapa precedente, en 2 ml de dimetilsulfóxido y 5 ml de etanol, después se añaden sucesivamente 0,673 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y 0,618 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno. Después de 1 hora con agitación a temperatura ambiente, se recoge el medio de reacción en 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. Se vuelve extraer la fase acuosa 2 veces con 25 ml de acetato de etilo. las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. Se obtienen así, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 15 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, de metanol y amoníaco 4 N (93/7/0,5 en volumen), 89 mg de 3-[1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-amino]-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carboxamida, en forma de polvo beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 0.98 (s, 6 H); 1,12 (s, 6 H); 1,30 (t, *J*=12,0 Hz, 2 H); 1,96 (d, *J*=11,2 Hz, 2 H); 2,17 (s, 3 H); 3,70 - 3,87 (m, 1 H); 7,06 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,26 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,34 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H); 7,42 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,50 - 7,68 (m, 5 H); 7,73 (t, *J*=7,9 Hz,

1 H); 7,89 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,10 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 8,11 - 8,17 (m, 2 H); 8,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,54 - 8,66 (m, 2 H); 9,15 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,89 ; m/z = 583 [M+H]+.

Ejemplo 123: Síntesis del éster *terc*-butilo del ácido 4-{2-carbamoil-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-piperidin-1-carboxílico.



Etapa 1 : Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 31, 2,035 g de 4-amino-1-*terc*-butoxicarbonil-piperidina y 301 mg de carbonato de potasio, en 3 ml de dimetilsulfóxido a 110°C durante 1 hora 15 minutos. Después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 3, después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (99/1 en volumen), se obtienen 330 mg de éster *terc*-butilo del ácido 4-{2-ciano-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-piperidin-1-carboxílico, en forma de sólido beige cuya característica es la siguiente :

- LC/MS (método C) : tiempo de retención 6,22 min ;

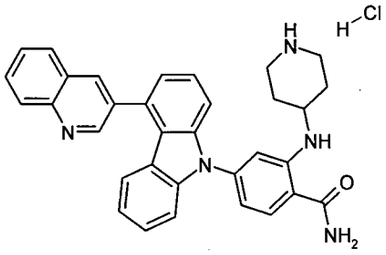
Etapa 2 : Operando como en la etapa 4 del ejemplo 2, pero a partir de 400 mg de éster *terc*-butilo del ácido 4-{2-ciano-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-piperidin-1-carboxílico, obtenido según la etapa precedente, de 1,28 ml de una disolución 1 N de hidróxido de sodio y de 1,24 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, durante 5 minutos a temperatura ambiente, en 6,5 ml de etanol y 4 ml de

dimetilsulfóxido, se obtienen, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen), 300 mg de éster *terc*-butilo del ácido 4-{2-carbamoil-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-piperidin-1-carboxílico, en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,24 - 1,37 (m, 2 H); 1,39 (s, 9 H); 1,88 - 1,98 (m, 2 H); 2,89 - 3,07 (m, 2 H); 3,56 - 3,68 (m, 1 H); 3,75 (d, *J*=12,7 Hz, 2 H); 6,68 - 6,80 (m, *J*=10.3 Hz, 1 H); 6,98 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H); 7,02 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,30 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H); 7,33 (s. ancho, 1 H); 7,36 - 7,48 (m, 2 H); 7,49 - 7,55 (m, 1 H); 7,55 - 7,63 (m, 1 H); 7,73 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,89 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H); 7,93 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,01 (s. ancho, 1 H); 8,14 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,59 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,62 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 9,15 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,21 ; m/z = 612 [M+H]+; m/z = 610 [M+H]+.

Ejemplo 124: Síntesis de la clorhidrato de 2-(piperidin-4-ilamino)-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



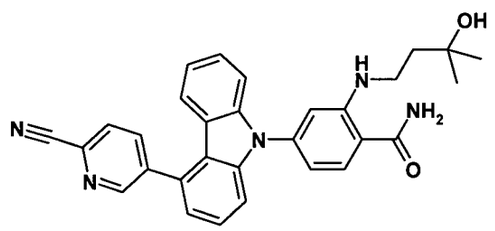
En un matraz de 25 ml, se disuelven 370 mg de éster *terc*-butilo del ácido 4{2-carbamoil-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-piperidin-1-carboxílico, obtenido como en el ejemplo 123, en 3 ml de dioxano, después se añaden 2,845 de una disolución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano y se agita durante 1 noche a temperatura ambiente. Se aísla el precipitado formado sobre vidrio fritado y se lava sucesivamente con 5 ml de diclorometano y 5 ml de óxido de diisopropilo. Se obtienen así, después de secado en estufa a vacío a 50°C, 320 mg de clorhidrato de 2-(piperidin-4-

ilamino)-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de sólido amarillo pálido cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,53 - 1,73 (m, 2 H); 2,12 (d, *J*=13,4 Hz, 2 H); 2,81 - 3,05 (m, 2 H); 3,23 (d, *J*=13,2 Hz, 2 H); 3,73 (t, *J*=10.0 Hz, 1 H); 6,79 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 6,96 - 7,10 (m, 2 H); 7,20 - 7,49 (m, 5 H); 7,51 - 7,68 (m, 2 H); 7,87 (t, *J*=7,2 Hz, 1 H); 7,97 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,04 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H); 8,10 (s. ancho, 1 H); 8,28 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,34 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,84 (s. ancho, 1 H); 8,97 (s. ancho, 2 H); 9,36 (s, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: Método C: Tiempo de retención Tr (min) = 3,35 ; m/z = 512 [M+H]+; m/z = 510 [M+H]+.

Ejemplo 125 : Síntesis de la 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(3-hidroxi-3-metilbutil)-amino]-benzamida.



Etapa 1 : A una disolución de 0.22 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-fluorobenzoato de 2-metilpropan-2-ilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 49 en 8 ml de dimetilsulfóxido se añaden sucesivamente 0,26 g de carbonato de potasio y 1,35 g de 4-amino-2-metil-butan-2-ol. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 1 hora y 20 minutos en microondas, después se diluye con agua destilada. Se extrae la fase acuosa 2 veces con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas juntas con agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (80/20 en volumen) para dar 0,17 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(3-hidroxi-3-metilbutil)-amino]-benzoato de 2-

metilpropan-2-ilo en forma de aceite amarillo cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,12 (s, 6 H); 1,59 (s, 9 H); 1,70 - 1,78 (m, 2 H); 3,23 - 3,29 (m, 2 H); 4,32 (s, 1 H); 6,78 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,95 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,11 (td, *J*=8,1, 0.7 Hz, 1 H); 7,23 (dd, *J*=6,6, 1,5 Hz, 1 H); 7,31 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,44 (td, *J*=7,8, 1,2 Hz, 1 H); 7,51 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,55 - 7,63 (m, 2 H); 7,91 (t, *J*=5,1 Hz, 1 H); 8,04 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,28 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H); 8,34 (dd, *J*=8,1, 2,2 Hz, 1 H); 9,02 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,32 ; m/z = 547 [M+H]+;

Etapa 2 : A una disolución de 0,15 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(3-hidroxi-3-metilbutil)-amino]-benzoato de 2-metilpropan-2-ilo en 8 ml de dioxano se añaden 1,6 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se calienta la mezcla de reacción a 100°C en microondas durante 2 horas después se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (97/3 en volumen) para dar 20 mg de ácido 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(3-hidroxi-3-metilbutil)-amino]-benzoico, en forma de polvo amarillo pálido cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,11 (s, 6 H); 1,69 - 1,76 (m, 2 H); 3,20 - 3,26 (m, 2 H); 4,28 (s, 1 H); 6,73 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 7,11 (td, *J*=7,8, 0.7 Hz, 1 H); 7,23 (dd, *J*=6,6, 1,5 Hz, 1 H); 7,31 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,44 (td, *J*=8,3, 1,0 Hz, 1 H); 7,51 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,55 - 7,63 (m, 2 H); 8,07 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,28 (dd, *J*=8,1; 0,7 Hz, 1 H); 8,35 (dd, *J*=7,8; 2,2 Hz, 1 H); 9,03 (dd, *J*=2,1; 0,9 Hz, 1 H)

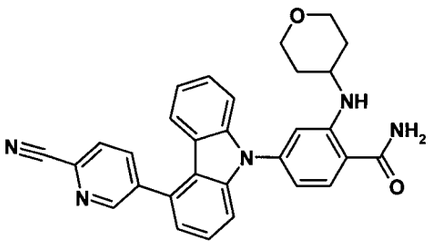
Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,09 ; m/z = 491 [M+H]+;

Etapa 3 : A una disolución de 80 mg d'ácido 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(3-hidroxi-3-metilbutil)-amino]-benzoico en 10 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 108 mg de hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi) [tris(dimetilamino)] fosfonio (BOP), 33 mg de hidroxibenxotriazol (HOBT), 17 mg de cloruro de amonio y 0,1 ml de diisopropiletilamina. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas después se diluye con agua destilada y se extrae con acetato de etilo. A continuación se lava la fase orgánica con agua destilada, una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (96/4 en volumen) para dar 18 mg de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(3-hidroxi-3-metilbutil)-amino]-benzamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,10 (s, 6 H); 1,66 - 1,74 (m, 2 H); 3,15 - 3,22 (m, 2 H); 4,26 (s, 1 H); 6,73 (dd, *J*=8,2, 2,1 Hz, 1 H); 6,85 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,11 (ddd, *J*=8,1, 6,8, 1,0 Hz, 1 H); 7,23 (t, *J*=4,2 Hz, 1 H); 7,32 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,43 (ddd, *J*=8,3, 6,8, 1,0 Hz, 1 H); 7,48 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,58 (d, *J*=4,2 Hz, 2 H); 7,66 (s. ancho, 1 H); 7,90 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,95 (s. ancho, 1 H); 8,28 (dd, *J*=8,1, 0.7 Hz, 1 H); 8,35 (dd, *J*=7,8, 2,0 Hz, 1 H); 8,38 (t, *J*=5,0 Hz, 1 H); 9,03 (dd, *J*=2,2; 1,0 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 4,36 ; m/z = 490 [M+H]+; 488 [M-H]-

Ejemplo 126 : Síntesis de la 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-benzamida.



Etapa 1 : A una disolución de 1,06 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-fluorobenzoato de 2-metilpropan-2-ilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 49 en 8 ml de dimetilsulfóxido se añaden sucesivamente 0,95 g de carbonato de potasio y 4,62g de 4-aminotetrahidropirano. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 3 horas en microondas, después se diluye con agua destilada. Se lava 2 veces la fase acuosa con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas juntas con agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (85/ 15 en volumen) para dar 0.5 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-benzoato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de merengue blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,42 - 1,54 (m, 2 H); 1,60 (s, 9 H); 1,92 - 2,01 (m, 2 H); 3,36 - 3,45 (m, 2 H); 3,65 - 3,76 (m, 1 H); 3,78 - 3,86 (m, 2 H); 6,78 (dd, *J*=8,6, 2,0 Hz, 1 H); 7,07 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,11 (ddd, *J*=8,1, 5,4, 2,6 Hz, 1 H); 7,23 (dd, *J*=6,8, 1,2 Hz, 1 H); 7,31 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,40 - 7,47 (m, 2 H); 7,51 - 7,61 (m, 2 H); 7,92 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,06 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,28 (dd, *J*=8,1; 0,7 Hz, 1 H); 8,33 (dd, *J*=8,1; 2,2 Hz, 1 H); 9,01 (dd, *J*=2,1; 0,9 Hz, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,34 ; m/z = 545 [M+H]+;

Etapa 2 : A una disolución de 0,47 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-benzoato de 2-metilpropan-2-ilo en 4 ml de dioxano se añaden 5 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se calienta la mezcla de reacción a 100°C en microondas durante 2 horas después se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo dos veces por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo sucesivamente con una mezcla de diclorometano y metanol (98/2 en volumen) después con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (50/50 en volumen) para dar 150 mg de ácido

4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-benzoico en forma de polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,38 - 1,49 (m, 2 H); 1,90 - 1,98 (m, 2 H); 3,36 - 3,46 (m, 2 H); 3,61 (s. ancho, 1 H); 3,77 - 3,86 (m, 2 H); 6,67 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 7,09 (ddd, *J*=8,0, 5,1, 3,1 Hz, 1 H); 7,21 (dd, *J*=6,8, 1,2 Hz, 1 H); 7,31 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,41 - 7,45 (m, 2 H); 7,50 - 7,60 (m, 2 H); 8,11 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,28 (dd, *J*=7,8; 0,5 Hz, 1 H); 8,34 (dd, *J*=8,1; 2,2 Hz, 1 H); 9,02 (dd, *J*=2,2; 0,7 Hz, 1 H)

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,11 ; m/z = 489 [M+H]+; 487 [M+H]-

Etapa 3 : A una disolución de 0,15 g de ácido 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-benzoico en 20 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 0,2 g de hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi) [tris(dimetilamino)] fosfonio (BOP), 62 mg de hidroxibenxotriazol (HOBT), 33 mg de cloruro de amonio y 0,25 ml de diisopropiletilamina. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas después se diluye con agua destilada y se extrae con acetato de etilo. A continuación se lava la fase orgánica con agua destilada, una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70/ 30 en volumen) para dar 100 mg de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-benzamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

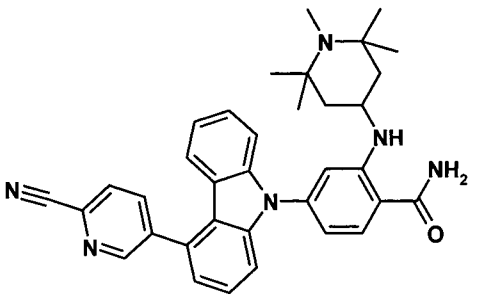
Punto de fusión= -545 - 256 °C (Éter isopropílico)

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,37 - 1,47 (m, 2 H); 1,89 - 1,97 (m, 2 H); 3,37 - 3,44 (m, 2 H); 3,57 - 3,67 (m, 1 H); 3,76 - 3,83 (m, 2 H); 6,73 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,95 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,07 - 7,13 (m, 1 H); 7,22 (dd, *J*=7,1, 1,0 Hz, 1 H); 7,30 (s. ancho, 1 H); 7,32 (d,

J=7,8 Hz, 1 H); 7,41 - 7,45 (m, 2 H); 7,50 - 7,61 (m, 2 H); 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,00 (s. ancho, 1 H); 8,28 (dd, *J*=8,1; 0,7 Hz, 1 H); 8,34 (dd, *J*=8,1; 2,2 Hz, 1 H); 8,58 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 9,02 (dd, *J*=2,2; 1,0 Hz, 1 H)

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,05 ; m/z = 488 [M+H]+; 486[M-H]-

Ejemplo 127 : Síntesis de la 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-amino]-benzamida.



Etapa 1 : A una disolución de 1,06 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-fluorobenzoato de 2-metilpropan-2-ilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 49 en 8 ml de dimetilsulfóxido se añaden sucesivamente 0,95 g de carbonato de potasio y 7,8 ml de 4-amino-1,2,2,6,6-pentametilpiperidina. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 2 horas y 15 minutos en microondas, después se diluye con agua destilada. Se extrae la fase acuosa 2 veces con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas juntas con agua, una disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (97/3 en volumen) para dar 0,8 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-amino]-benzoato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de aceite amarillo cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 0,95 (s, 6 H); 1,13 (s, 6 H); 1,32 (t, *J*=11,0 Hz, 2 H); 1,59 (s, 9 H); 1,99 (d, *J*=11,7 Hz, 2 H); 2,16 (s, 3 H); 3,77 (s. ancho, 1 H); 6,85 (dd, *J*=8,4, 1,6 Hz, 1 H); 7,05 (s, 1 H); 7,12 (td, *J*=8,1, 1,0 Hz, 1 H); 7,24 (dd, *J*=7,2, 0.9 Hz, 1 H); 7,31 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,44 (ddd, *J*=8,3, 7,2, 1,1 Hz, 1 H); 7,54 - 7,61 (m, 2 H); 7,67 (dd,

J=8,3, 0.7 Hz, 1 H); 7,74 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H); 8,06 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,28 (dd, *J*=7,8; 0,7 Hz, 1 H); 8,34 (dd, *J*=8,1; 2,2 Hz, 1 H); 9,02 (dd, *J*=2,1; 0,9 Hz, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 4,30 ; m/z = 614 [M+H]+

Etapa 2 : A una disolución de 0,79 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-amino]-benzoato de 2-metilpropan-2-ilo en 5 ml de dioxano se añaden 7,7 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se calienta la mezcla de reacción a 100°C en microondas durante 2 horas después se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5 en volumen) para dar 280 mg de ácido 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-amino]-benzoico, en forma de polvo amarillo pálido cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,22 (s. ancho, 6 H); 1,36 (s. ancho, 6 H); 1,70 (s. ancho, 2 H); 2,09 - 2,22 (m, 2 H); 2,56 (s. ancho, 3 H); 3,97 (s. ancho, 1 H); 6,80 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,08 - 7,14 (m, 2 H); 7,23 (dd, *J*=7,1, 0.7 Hz, 1 H); 7,32 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,44 (td, *J*=8,6, 1,0 Hz, 1 H); 7,55 - 7,61 (m, 2 H); 7,68 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,12 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,28 (dd, *J*=7,8; 0,7 Hz, 1 H); 8,35 (d, *J*=8,1; 2,2 Hz, 1 H); 9,02 (dd, *J*=2,1; 0,9 Hz, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 3,66 ; m/z = 558 [M+H]+; 556 [M+H]-

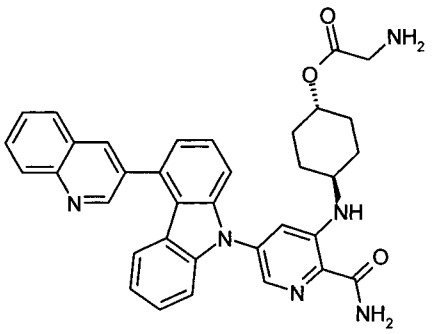
Etapa 3 : A una disolución de 280 mg de ácido 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-amino]-benzoico en 30 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 330 mg de hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi) [tris(dimetilamino)] fosfonio (BOP), 100 mg de hidroxibenxotriazol (HOBT), 54 mg de cloruro de amonio y 0,41 ml de diisopropiletilamina. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas después se diluye con agua destilada y se extrae

con acetato de etilo. A continuación se lava la fase orgánica con agua destilada, una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, acetonitrilo y metanol (85/7,5/7,5 en volumen) para dar 60 mg de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-amino]-benzamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 0,94 (s, 6 H); 1,11 (s, 6 H); 1,26 (t, *J*=11,4 Hz, 2 H); 1,91 - 1,99 (m, 2 H); 2,15 (s, 3 H); 3,67 (s. ancho, 1 H); 6,78 (dd, *J*=8,2, 1,8 Hz, 1 H); 6,95 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,11 (td, *J*=7,8, 0.7 Hz, 1 H); 7,23 (dd, *J*=7,2, 0.9 Hz, 1 H); 7,29 (s. ancho, 1 H); 7,31 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,44 (ddd, *J*=8,4, 7,3; 0,9 Hz, 1 H); 7,53 - 7,61 (m, 2 H); 7,65 (dd, *J*=8,6; 0,7 Hz, 1 H); 7,92 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 7,97 (s. ancho, 1 H); 8,28 (dd, *J*=8,1; 0,7 Hz, 1 H); 8,35 (dd, *J*=8,1; 2,2 Hz, 1 H); 8,36 (s. ancho, 1 H); 9,02 (dd, *J*=2,1; 0,9 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,84 ; m/z = 557 [M+H]+; 555 [M-H]-

Ejemplo 128: Síntesis del éster 4-*trans*-{[2-carbamoil-5-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-3-ilamino}-ciclohexílico del ácido aminoacético.



Etapa 1 : En un tubo reactor de microondas de 5 ml, se cargan 500 mg de 2-ciano-3,5-difluoropiridina, 493 mg de -4-amino-pentametilpiperidina y 987 mg de carbonato de potasio en 7,5 ml de dimetilsulfóxido. Se calienta después en microondas durante 1 hora a 115°C. Se recoge el medio de

reacción sobre 100 ml d'agua y 100 ml d 'acetato d'etilo. Se vuelve a extraer la fase acuosa 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas a l'agua después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentras a presión reducida. Se obtienen así, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 40 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (50/50 en volumen) y recogiendo el primer producto eluido, 309 mg de 2-ciano-5-fluoro-3-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-piridina, en forma de polvo blanco, cuya característica es la siguiente :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,20 (acetato de etilo/ciclohexano 50/50)

Espectro de RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) : 1,20 - 1,47 (m, 4 H); 1,75 - 1,89 (m, 4 H); 3,32 - 3,45 (m, 2 H); 4,54 (d, *J*=4,4 Hz, 1 H); 6,23 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,30 (dd, *J*=12,1; 2,3 Hz, 1 H); 7,85 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H).

Etapa 2: En un matraz de 50 ml en atmósfera de argón, se disuelven 338,5 mg de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 2, en 20 ml de dimetilformamida. Se añaden después 69 mg de hidruro de sodio al 60% en aceite y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente después 30 minutos a 50°C. Se añaden después, a 50°C, 297,6 mg de 2-ciano-5-fluoro-3-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-piridina, obtenido en la etapa precedente y se calienta a 80°C durante 2 horas. Se recoge el medio de reacción sobre 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. Se vuelve extraer la fase acuosa 2 veces con 25 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas a l'agua después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentras a presión reducida. Se obtienen así 580 mg de una mezcla que contiene mayoritariamente 3-(4-*trans*-hidroxi-ciclohex-1-ilamino)-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-carbonitrilo, en forma de polvo beige, utilizado como en la etapa siguiente y cuya característica es la siguiente :

- LC/MS (método C) : tiempo de retención 4,92 min ;

E*tapa 3* : Se disuelven 575 mg de 3-(4-pentametil-piperidin-1-ilamino)-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-carbonitrilo, obtenido en la etapa precedente, en 6 ml de dimetilsulfóxido y 15 ml de etanol, después se añaden sucesivamente 2,25 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y 2,07 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno. Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente, se recoge el medio de reacción sobre 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. Se vuelve a extraer 3 veces la fase acuosa con 25 ml de acetato de etilo. las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. Se obtienen así, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 50 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, etanol (95/5 en volumen), 512 mg de 3-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexil)-amino]-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carboxamida, ya descrito en el ejemplo 58 pero utilizando una vía de síntesis diferente, en forma de polvo blanco roto cuya característica es la siguiente :

- LC/MS (método C) : tiempo de retención 4,84 min ;

Etapa 4 : Se opera como en el ejemplo 23, pero a partir de 180 mg de 3-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexil)-amino]-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carboxamida, obtenido en la etapa precedente, 119,5 mg (de N-*terc*-butoxicarbonil-glicina, 83,3 mg de 4-dimetilaminopiridina y 224 mg de O-[(etoxicarbonil)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametil-urea (TOTU) en 17 ml de diclorometano y 3 ml de dimetilformamida durante 20 horas a temperatura ambiente. Se adicionan entonces de nuevo 1119,5 mg de N-*terc*-butoxicarbonil-glicina, 83,3 mg de 4-dimetilaminopiridina y 224 mg de O-[(etoxicarbonil)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametil-urea (TOTU) y se agita durante 6 horas a 40°C. Después de tratamiento y purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 70 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de mezcla de diclorometano y etanol (de 100/0 a 97/3 en volumen), se obtienen así 223 mg de éster 4-*trans*-{2-carbamoil-5-

[4(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético, en forma de polvo beige, cuya característica es la siguiente :

- LC/MS (método C) : Tiempo de retención Tr (min) = 5,51 ;

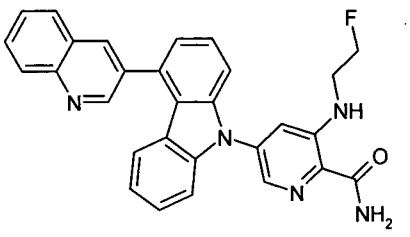
Etapa 5 : Se opera como en el ejemplo 25, pero a partir de 215 mg de éster 4-*trans*-{2-carbamoil-5-[4(quinolein-3--il)-9H-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético, obtenido en la etapa precedente, en 5,4 ml de diclorometano y 5,4 ml de ácido trifluoroacético durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de concentración a presión reducida, se disuelve el residuo en 20 ml de acetato de etilo y se lava con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, después con agua. Después de secado sobre sulfato de magnesio y concentración a aproximadamente 1 ml, se recogen los cristales formados sobre vidrio fritado y se lava 2 veces con 1 ml de óxido de diisopropilo. Se obtienen así 139 mg de éster 4-*trans*-{[2-carbamoil-5-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-3-ilamino}-ciclohexílico del ácido aminoacético, en forma de cristales finos beige-claro, cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,6 (diclorometano/ amoníaco 7 M en metanol 90/10)

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,34 - 1,58 (m, 4 H); 1,91 (d, *J*=12,2 Hz, 2 H); 2,05 (d, *J*=10.8 Hz, 2 H); 3,24 - 3,29 (m, 2 H); 3,49 - 3,61 (m, 1 H); 4,68 - 4,79 (m, 1 H); 7,06 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,27 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,34 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H); 7,38 - 7,48 (m, 2 H); 7,49 - 7,66 (m, 4 H); 7,74 (t, *J*=7,3 Hz, 1 H); 7,90 (td, *J*=7,7, 1,2 Hz, 1 H); 8,01 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 8,10 - 8,23 (m, 3 H); 8,62 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 8,80 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 9,15 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,88 ; $[M+H]^+$ = 585.

Ejemplo 129: Síntesis de la 3-(2-fluoro-etilamino)-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carboxamida.



Etapa 1 : En un tubo reactor de microondas de 20 ml, se cargan 500 mg de 2-ciano-3,5-difluoropiridina, 426 mg de clorhidrato de 2-aminotetrahidropirano, 987 mg de carbonato de potasio y 433 mg de trietilamina en 10 ml de dimetilsulfóxido. se calienta después en microondas durante 1 hora y media a 115°C. Se recoge el medio de reacción sobre 100 ml d'agua y 100 ml d 'acetato d'etilo. Se vuelve a extraer la fase acuosa 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas a l'agua después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentras a presión reducida. Se obtienen así, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 70 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (30/70 en volumen) y recogiendo el primer producto eluido, 125 mg de 2-ciano-5-fluoro-3-(2-trans-hidroxi-ciclohexilamino)-piridina, en forma de polvo blanco, cuya característica es la siguiente :

- Espectro RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,55 (dc, J=26,0; 5,0; 5,0 Hz, 2 H); 4,57 (dd, J=47,4; 5,0 Hz, 2 H); 6,91 (s. ancho, 1 H); 7,33 (dd, J=12,0; 2,2 Hz, 1 H); 7,90 (d, J=2,4 Hz, 1 H)

Recuperando el segundo producto eluido, se aíslan igualmente 400 mg de 2-ciano-3-fluoro-5-(tetrahidropiran2-il)amino-piridina.

Etapa 2: En un matraz de 25 ml en atmósfera de argón, se disuelven 192,8 mg de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 2, en 10 ml de dimetilformamida. Se añaden después 32 mg de hidruro de sodio al 60% en aceite y se agita durante 30 minutos a

temperatura ambiente. Se añaden después 120 mg de 2-ciano-5-fluoro-3-(2-fluoro-etilamino)-piridina, obtenidos en la etapa precedente y se calienta a 50°C durante 1 noche. Se recoge el medio de reacción sobre 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. Se vuelve extraer la fase acuosa 2 veces con 25 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas a l'agua después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentras a presión reducida. Se obtienen así, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano, 150 mg de una mezcla, utilizada de manera que en la etapa siguiente, que contiene aproximadamente 35 % de 3-(2-fluoro-etilamino)-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-carbonitrilo, cuya característica es la siguiente :

- LC/MS (método C) : tiempo de retención 5,23 min ;

y 65% de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol de salida.

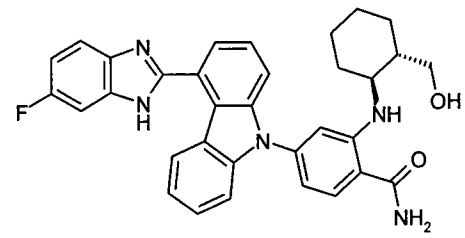
Etapa 3 : Se disuelven 160 mg de la mezcla obtenido en la etapa precedente, en 2 ml de dimetilsulfóxido y 4 ml de etanol, después se añaden sucesivamente 0,233 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y 0,225 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno. después de 5 minutos d'agitación a temperatura ambiente. Se recoge el medio de reacción sobre 50 ml d'agua y 50 ml d 'acetato d'etilo. Se vuelve a extraer la fase acuosa 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. Se obtienen así, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 15 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (94/6 en volumen), 35 mg de 3-(2-fluoro-etilamino)-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carboxamida, en forma de polvo beige cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3,62 (dc, *J*=27,9, 5,0 Hz, 2 H); 4,63 (dt, *J*=47,7, 5,0 Hz, 2 H); 7,06 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,33 (dd, *J*=6,4, 2,0 Hz, 1 H); 7,41 (t, *J*=7,1 Hz, 1 H); 7,50 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,54 - 7,65 (m, 4 H); 7,74 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,89 (t, *J*=7,7 Hz,

1 H); 8,08 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 8,11 - 8,22 (m, 3 H); 8,62 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 8,97 (t, *J*=5,0 Hz, 1 H); 9,15 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,10 ; $[M+H]_+$ = 476.

Ejemplos 130 y 131: Separación de enantiómeros de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[1(SR), 2(RS)-2-hidroximetil-ciclohexil-1-amino])-benzamida.



Se desdoblan 80 mg del producto obtenido en el ejemplo 97 sobre una columna de 700 g de sílice Chiralpack T304 20 µm, eluyendo a 150 ml/min con una mezcla de heptano, etanol y ácido trifluoroacético (90/10/0,1 en mezclas).

- Recuperando el primer producto eluido, se obtienen 33 mg del enantiómero destrógiro de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[1(SR), 2(RS)-2-hidroximetil-ciclohexil-1-amino])-benzamida, en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

- poder rotatorio: α_{589}^{20} = +30° +/-1,1° (C = 0,26% en metanol)

- HPLC analitico (columna Chiralpak T304 20µm ; 6x250 mm ; heptano/etanol/TFA 90/10/0,1 a 1 mll/min) : tiempo de retención 23 min ;

- Espectro de RMN de 1H (400 MHz, DMSO-*d*6+ TFA, δ ppm) : 1,23 - 1,39 (m, 4 H); 1,43 - 1,54 (m, 1 H); 1,56 - 1,70 (m, 2 H); 1,76 - 1,88 (m, 1 H); 1,98 - 2,09 (m, 1 H); 3,25 - 3,36 (m, 1 H); 3,42 - 3,60 (m, 2 H); 6,75 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,98 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,22 - 7,29 (m, 1 H); 7,52 - 7,63 (m, 3 H); 7,69 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,71 - 7,79 (m, 2 H); 7,82 - 7,91 (m, 2 H); 7,96 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,04 (dd, *J*=9,0; 4,4 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,94 ; [M+H]+ = 548; [M-H]- = 546.

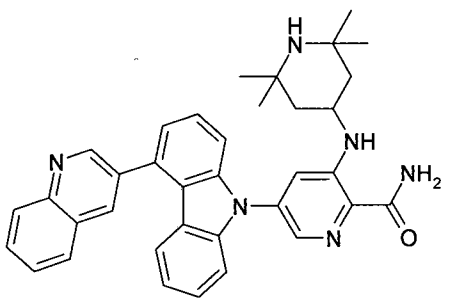
- Recuperando el primer producto eluido, se obtienen 32 mg del enantiómero destrógiro de la 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[1(SR), 2(RS)-2-hidroximetil-ciclohexil-1-amino])-benzamida, en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

- - poder rotatorio: α_{589}^{20} = -18° +/-0,9° (C = 0,3% en metanol)
- HPLC analitico (columna Chiralpak T304 20µm ; 6x250 mm ; heptano/etanol/TFA 90/10/0,1 a 1 mll/min) : tiempo de retención 42,5 min ;

Espectro de RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,17 - 1,35 (m, 4 H); 1,44 (s. ancho, 1 H); 1,51 - 1,69 (m, 2 H); 1,72 - 1,87 (m, 1 H); 2,02 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H); 3,20 - 3,28 (enmascarado, 1 H); 3,37 - 3,60 (m, 2 H); 4,38 (t, *J*=4,4 Hz, 1 H); 6,67 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H); 6,91 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,08 - 7,21 (m, 2H); 7,25 (s a., 1 H); 7,41 - 7,47 (m, 2 H); 7,52 - 7,69 (m, 5 H); 7,90 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 7,97 (s a., 1 H); 8,56 (d, *J*=8,6 Hz, 1H); 8,62 (dd, *J*=19,8; 8,6 Hz, 1 H); 13,09 (s a., 1 H).

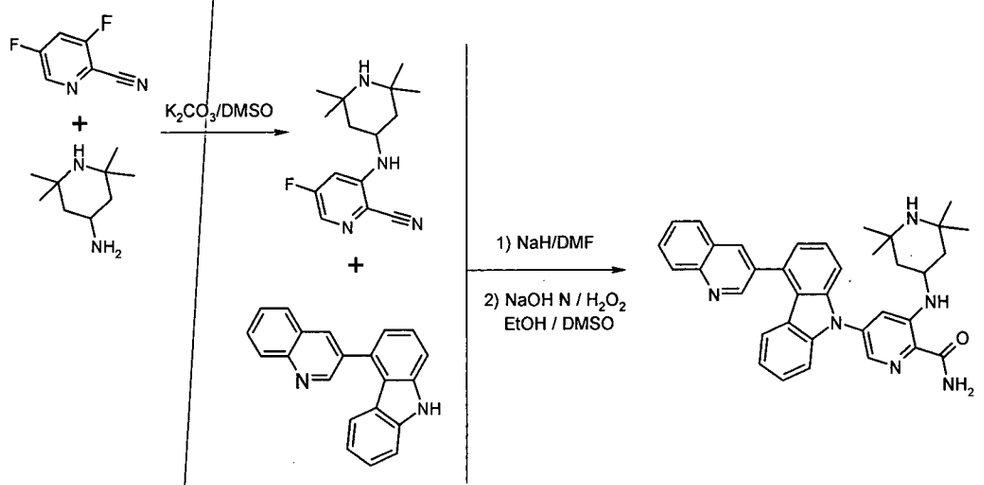
- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,94 ; [M+H]+ = 548; [M-H]- = 546.

Ejemplo 132: Síntesis de la 5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il)-3-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-piridin-2-carboxamida.

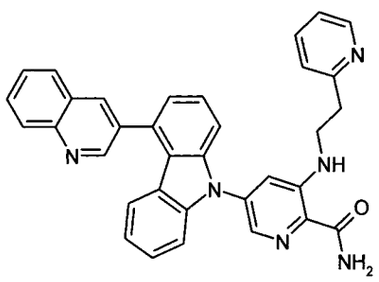


La 5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il)-3-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-piridina-2-carboxamida se obtiene operando como en el ejemplo 122, pero a partir de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol, obtenido según la etapa 1

del ejemplo 2, y de 5-fluoro-3-(1,2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-piridina-2-carbonitrilo, él mismo obtenido operando como para el 5-fluoro-3-(1,2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilamino)-piridina-2-carbonitrilo en la etapa 1 del ejemplo 122, según el esquema a continuación :



Ejemplo 133 : Síntesis de la 3-[(2-piridin-2-il)-etilamino)-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carboxamida.



Etapa 1 : En un tubo reactor de microondas de 20 ml, se cargan 841 mg de 2-ciano-3,5-difluoropiridina, 880 mg de 2-amino2-pentametilpiperidina y 1,658 mg de carbonato de potasio en 12,5 ml de dimetilsulfóxido. se calienta después en microondas durante 1 hora y media a 115°C. Se recoge el medio de reacción sobre 100 ml d'agua y 100 ml d 'acetato d'etilo. Se vuelve a extraer la fase acuosa 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas a l'agua después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentras a presión reducida. Se obtienen así, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 70 g de gel de sílice, eluyendo con

una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (40/60 en volumen) y recogiendo el primer producto eluido, 549 mg de 2-ciano-5-fluoro-3-(2-piridin-2-il-etilamino)-piridina, en forma de polvo beige, cuya característica es la siguiente :

- Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 3,02 (t, *J*=7,1 Hz, 2 H); 3,57 (c, *J*=6,8 Hz, 2 H); 6,94 (s. ancho, 1 H); 7,15 - 7,27 (m, 2 H); 7,33 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,71 (td, *J*=7,6, 1,8 Hz, 1 H); 7,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 8,51 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H).

Etapa 2 : En un matraz de 50 ml en atmósfera de argón, se disuelven 236,5 mg de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 2, en 20 ml de dimetilformamida. Se añaden después 48 mg de hidruro de sodio al 60% en aceite y se agita durante 30 minutos a 50°C. Se añaden después 213 mg de 2-ciano-5-fluoro-3-(2-piridin-2-il-etilamino)-piridina, obtenidos en la etapa precedente y se calienta a 80°C durante 4 horas. Se recoge el medio de reacción sobre 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. Se vuelve extraer la fase acuosa 2 veces con 25 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas a l'agua después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentras a presión reducida. Se obtienen así 420 mg de una mezcla, utilizada de manera que en la etapa siguiente, que contiene mayoritariamente 3-[(2-piridin-2-il)-etilamino)-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carbonitrilo, cuya característica es la siguiente :

- LC/MS (método C) : tiempo de retención 4,55 min ;

E*tapa 3* : Se disuelven 300 mg de la mezcla obtenida en la etapa precedente, en 3,3 ml de dimetilsulfóxido y 8 ml de etanol, después se añaden sucesivamente 1,25 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y 1,15 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno. después de 5 minutos d'agitación a temperatura ambiente. Se recoge el medio de reacción sobre 50 ml d'agua y 50 ml d 'acetato d'etilo. Se vuelve a extraer la fase acuosa 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. las fases

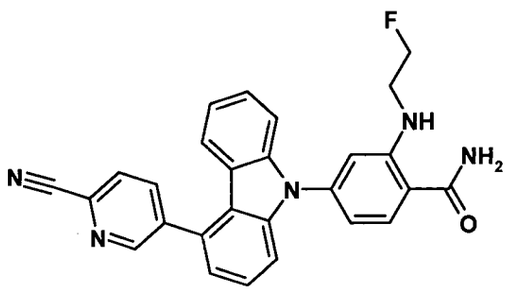
orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. Se obtienen así, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 35 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (96/4 en volumen), seguido por cristalización en 5 ml de óxido de dietilo, 128 mg de 3-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-(tetrahidropiran2-2-il)-amino)-5-piridin-2-carboxamida, en forma de polvo beige cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,21 (diclorometano/etanol 95/5)

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,08 (t, *J*=6,6 Hz, 2 H); 3,64 (c, *J*=5,8 Hz, 2 H); 7,06 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,19 (dd, *J*=6,2, 5,0 Hz, 1 H); 7,26 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,34 (d, *J*=7,3 Hz, 2 H); 7,42 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H); 7,46 - 7,65 (m, 5 H); 7,65 - 7,78 (m, 2 H); 7,89 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 8,07 - 8,17 (m, 2 H); 8,19 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,45 (d, *J*=4,4 Hz, 1 H); 8,63 (s, 1 H); 8,84 (s a., 1 H); 9,16 (s, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 3,83 ; m/z = 535 [M+H]+.

Ejemplo 134 : Síntesis de la 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(2-fluoroetil)amino]benzamida.



Etapa 1 : A una disolución de 0,7 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-fluorobenzoato de 2-metilpropan-2-ilo, obtenido en la etapa 1 del ejemplo 49, en 5 ml de dimetilsulfóxido se añaden sucesivamente 4,83 g de carbonato de potasio y 3 g (40 mmol) de 2-fluoroetilamina. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 2 horas y 50 minutos en microondas, después se diluye con agua destilada. Se extrae la fase acuosa 2 veces con 'acetato d'etilo y se lavan las fases orgánicas juntas con 'agua, una

disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentras a sequedad a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para dar 0,15 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(2-fluoroetil)amino]-benzoato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,60 (s, 9 H); 3,59 (dc, *J*=28,4, 5,4 Hz, 2 H); 4,64 (dt, *J*=47,9, 4,9 Hz, 2 H); 6,84 (dd, *J*=8,6, 2,0 Hz, 1 H); 7,06 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,11 (t, *J*=6,6 Hz, 1 H); 7,23 (dd, *J*=6,7, 1,3 Hz, 1 H); 7,31 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,43 (t, *J*=7,3 Hz, 1 H); 7,51 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,54 - 7,63 (m, 2 H); 8,07 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,12 (t, *J*=5,7 Hz, 1 H); 8,28 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,34 (dd, *J*=8,1; 2,0 Hz, 1 H); 9,02 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,32 ; m/z = 507 [M+H]+;

Etapa 2 : A una disolución de 0,13 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(2-fluoroetil)amino]-benzoato de 2-metilpropan-2-ilo en 6 ml de dioxano se añaden 1,54 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se calienta la mezcla de reacción a 100°C en microondas durante 2 horas después se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (97/3 en volumen) para dar 40 mg de ácido 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(2-fluoroetil)amino]-benzoico, en forma de polvo blanco roto cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 3,45 - 3,63 (m, 2 H); 4,62 (dt, *J*=47,9, 4,6 Hz, 2 H); 6,70 - 6,84 (m, 1 H); 6,96 (s, 1 H); 7,10 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,22 (dd, *J*=7,5, 0.9 Hz, 1 H); 7,31 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,40 - 7,46 (m, 1 H); 7,51 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 7,54 - 7,63 (m, 2 H); 8,10 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,28 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,35 (dd, *J*=8,1; 2,0 Hz, 1 H); 9,03 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H)

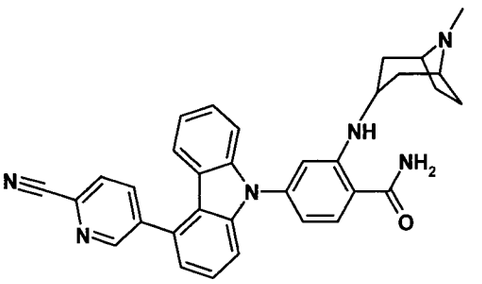
- Espectro de masas (LC/MS ; método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 4,76 ; m/z = 451 [M+H]+; 449 [M+H]-

Etapa 3 : A una disolución de 40 mg de ácido 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(2-fluoroetil)amino]-benzoico en 30 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 58 mg de hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi) [tris(dimetilamino)] fosfonio (BOP), 18 mg de hidroxibenxotriazol (HOBT), 9 mg de cloruro de amonio y 0.07 ml de diisopropiletilamina. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas después se diluye con agua destilada y se extrae con acetato de etilo. A continuación se lava la fase orgánica con agua destilada, una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, acetonitrilo y metanol (96/2/2 en volumen) para dar 30 mg de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(2-fluoroetil)amino]-benzamida, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 3,50 (dc, *J*=27,9, 5,4 Hz, 2 H); 4,60 (dt, *J*=47,9; 4,9 Hz, 2 H); 6,79 (dd, *J*=8,1; 1,7 Hz, 1 H); 6,96 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H); 7,10 (td, *J*=7,3, 1,0 Hz, 1 H); 7,20 - 7,25 (m, 1 H); 7,31 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,35 (s. ancho, 1 H); 7,40 - 7,51 (m, 2 H); 7,55 - 7,59 (m, 2 H); 7,93 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,02 (s. ancho, 1 H); 8,28 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,34 (dd, *J*=7,8, 2,4 Hz, 1 H); 8,66 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H); 9,02 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,06 ; m/z = 450 [M+H]+; 448[M-H]-

Ejemplo 135 : Síntesis de la 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il)amino]-benzamida.



Etapa 1 : A una disolución de 1 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-fluorobenzoato de 2-metilpropan-2-ilo, obtenido en la etapa 1 del ejemplo 49, en 8 ml de dimetilsulfóxido se añaden sucesivamente 0,89 g de carbonato de potasio y 6 g de 8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-amina. Se calienta la mezcla de reacción a 100°C durante 1 hora y 40 minutos en microondas, después se diluye con agua destilada. Se extrae la fase acuosa 2 veces con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas juntas con agua, una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (92/8 en mezclas) para dar 0,34 g de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il)amino]-benzoato de 2-metilpropan-2-ilo, en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,60 (s, 9 H); 1,62 - 1,67 (m, 2 H); 1,86 - 1,93 (m, 2 H); 2,01 - 2,12 (m, 4 H); 2,17 (s, 3 H); 3,07 (s, 2 H); 3,65 - 3,72 (m, 1 H); 6,74 - 6,80 (m, 2 H); 7,11 (td, *J*=7,8, 1,2 Hz, 1 H); 7,23 (dd, *J*=4,4, 3,7 Hz, 1 H); 7,30 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,40 - 7,46 (m, 1 H); 7,48 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,56 - 7,60 (m, 2 H); 8,05 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H); 8,28 (dd, *J*=7,8, 0.7 Hz, 1 H); 8,34 (m, *J*=7,8, 2,0 Hz, 1 H); 8,44 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H); 9,02 (dd, *J*=2,2, 1,0 Hz, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 4,30 ; m/z = 584 [M+H]+;

Etapa 2 : A una disolución de 340 mg de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il)amino]-benzoato de 2-metilpropan-2-ilo en 6 ml de dioxano, se añaden 3,49 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se calienta la mezcla de reacción a 100°C en microondas durante 2 horas después se concentra a presión reducida. Se tritura el residuo con éter diisopropílico y se filtra el sólido formado para dar 330 mg de ácido 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(8-8-trans-hidroxiciclohexil3.2.1-3)amino]-benzoico en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 2,05 - 2,14 (m, 2 H); 2,19 - 2,44 (m, 6 H); 2,70 (d, *J*=4,9 Hz, 3 H); 3,80 - 3,95 (m, 3 H); 6,85 (dd, *J*=8,6, 2,0 Hz, 1 H); 6,93 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,12 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H); 7,24 (dd, *J*=6,8, 1,0 Hz, 1 H); 7,31 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,43 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,49 - 7,66 (m, 3 H); 8,14 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H); 8,29 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,33 (dd, *J*=7,8; 2,2 Hz, 1 H); 8,72 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H); 9,01 (d,*J*=2,1 Hz, 1 H); 9,70 (s. ancho, 1 H); 13,04 (s. ancho, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,87 ; m/z = 528 [M+H]+; 526 [M+H]-

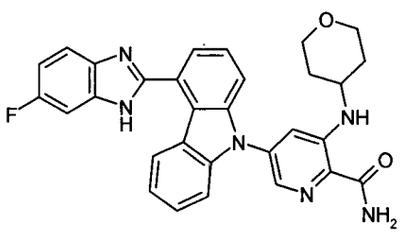
Etapa 3 : A una disolución de 330 mg de ácido 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il)amino]-benzoico en 10 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 390 mg de hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi) [tris(dimetilamino)] fosfonio (BOP), 120 mg e dhidroxibenxotriazol (HOBT), 60 mg de cloruro de amonio y 0.48 ml de diisopropiletilamina. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas después se diluye con agua destilada y se extrae con acetato de etilo. A continuación se lava la fase orgánica con agua destilada, una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano para dar 107 mg de un sólido que se recoge con diclorometano y se lava sucesivamente con una disolución 1 M de

monofosfato de potasio, una disolución saturada en bicarbonato de sodio, una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida para dar 15 mg de 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il)amino-]benzamida, en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,61 (d, *J*=14,2 Hz, 2 H); 1,86 - 2,09 (m, 6 H); 2,16 (s, 3 H); 3,04 (s, 2 H); 3,53 - 3,66 (m, 1 H); 6,66 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 6,71 (dd, *J*=8,1, 2,0 Hz, 1 H); 7,10 (ddd, *J*=8,1, 6,5, 1,7 Hz, 1 H); 7,22 (dd, *J*=6,1, 2,2 Hz, 1 H); 7,31 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,39 - 7,49 (m, 2 H); 7,53 - 7,59 (m, 2 H); 7,93 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,28 (dd, *J*=7,8, 0.7 Hz, 1 H); 8,34 (dd, *J*=8,1, 2,2 Hz, 1 H); 9,02 (dd, *J*=2,1; 0,9 Hz, 1 H); 9,08 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H)

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,80 ; m/z = 527 [M+H]+;

Ejemplo 136: Síntesis de la 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-3-(tetrahidropiran-4-il)-amino)-piridin-2-carboxamida.



Etapa 1 : En un matraz de 25 ml en atmósfera de d'argón, se disuelven 172 mg de éster metílico del ácido 9H-carbazol-4-carboxílico, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 3, en 5,5 ml de dimetilformamida. Se añaden después 45,9 mg de hidruro de sodio al 60% en aceite y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente después 30 minutos a 50°C. Se añaden a continuación 169 mg de 2-ciano-5-fluoro-3-(tetrahidropiran-4-il)amino-piridina, obtenidos según la etapa 1 del ejemplo 116 y se calienta a 50°C durante 1 noche. Se recoge el medio de reacción sobre 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. Se vuelve extraer la fase acuosa 2 veces con 25

ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas a l'agua después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentras a presión reducida. Se obtienen así, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 20 g de gel de sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo y heptano (95/después 1/5 en volumen) y recogiendo el primer producto eluido, 120 mg de -13-ciano-5-fluoro-2-(-4tetrahidropiran-4-il)amino-piridina, en forma de polvo crudo, cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,10 ; m/z = 427 [M+H]+;

Etapa 2 : En un matraz de 25 ml en atmósfera de argón, se disuelven 53,2 mg de 1,2-diamino-4-fluorobenceno en 4 ml de tolueno y 2 ml de tetrahidrofurano, después se añaden gota a gota 0,422 ml de una disolución 2 M de trimetilaluminio en tolueno y se agita 15 minutos a temperatura ambiente. Se añaden después gota a gota una disolución de 120 mg de éster metílico del ácido 1H-1-[3-(tetrahidropiran-4-il)amino-2-carbamoil-piridin-5-il]-carbazol-4-carboxílico, obtenido en la etapa precedente, en 2 ml de tolueno. Se calienta el medio de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añaden 10 ml de agua y unas gotas de una disolución acuosa 1 M de ácido clorhídrico de manera que se lleve a pH 4-5, después se extrae 3 veces con 10 ml de acetato de etilo. las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. Se obtienen así 165 mg de la mezcla de regioisómeros de amidas de 1,2-diamino-4-fluorobenceno del ácido 1H-1-[3-(tetrahidropiran-4-il)amino-2-carbamoil-piridin-5-il]-carbazol-4-carboxílico, utilizada de manera que en la etapa siguiente.

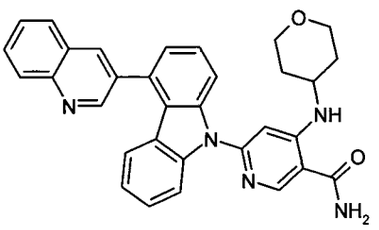
E*tapa 3* : En un tubo reactor para microondas de 5 ml, se cargan 165 mg de la mezcla obtenida en la etapa precedente y 2 ml de ácido acético. Se calienta después sucesivamente 45 minutos a 100°C, después 1 hora y media a 120°C y finalmente 30 minutos a 150°C. después de concentración

del ácido acético a presión reducida, se recoge el residuo con 20 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo, después se añaden una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio de manera que se lleve a pH a 7-8 Se decanta la fase orgánica y se vuelve a extraer la fase acuosa 2 veces con 20 ml d'acetato d'etilo. las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. Se obtienen así, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 15 g de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (55/45 en volumen), 18 mg de 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-3-(tetrahidropiran-4-il)-amino)-piridin-2-carboxamida, en forma de polvo crudo cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,37 - 1,52 (m, 2 H); 1,95 (d, J=15,2 Hz, 2 H); 3,37 - 3,46 (m, 2 H); 3,65 - 3,78 (m, 1 H); 3,78 - 3,89 (m, 2 H); 7,17 (s. ancho, 1 H); 7,23 (t, J=7,6 Hz, 1 H); 7,36 - 7,53 (m, 3 H); 7,54 - 7,73 (m, 5 H); 7,85 (s. ancho, 1 H); 8,00 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,21 (s a., 1 H); 8,74 (s. ancho, 1 H); 8,88 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 13,14 (s. ancho, 1 H). .

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,91 ; m/z = 521 [M+H]+; m/z = 519 [M-H]-.

Ejemplo 137: Síntesis de la 2-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-4-(tetrahidropiran-4-il)-amino)-piridin-5-carboxamida.



Etapa 1 : En un matraz de una sola boca de 25 ml, se disuelven 300 mg de 4,6-dicloronicotinamida en 4,5 ml de etanol y 4,5 ml de dimetilacetamida, después se añaden 238 mg de clorhidrato de 4-aminotetrahidropirano y 711 mg de diisopropiletilamina. Se calienta después durante 1 noche a 60°C. después de concentración a presión reducida, se extrae el residuo con diclorometano, se lava con agua, se seca sobre sulfato

de magnesio y se concentra a presión reducida. Después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 25 g de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano (85/15 en volumen), se obtienen 132,5 mg de 6-cloro-4-(tetrahidropiran-4-il)amino-nicotinamida, cuya característica es la siguiente :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,32 - 1,46 (m, 2 H); 1,88 (d, *J*=11,2 Hz, 2 H); 3,47 (td, *J*=11,2, 2,2 Hz, 2 H); 3,66 - 3,77 (m, 1 H); 3,82 (dt, *J*=11,7, 3,6 Hz, 2 H); 6,82 (s, 1 H); 7,45 (s. ancho, 1 H); 8,07 (s. ancho, 1 H); 8,41 (s, 1 H); 8,86 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H).

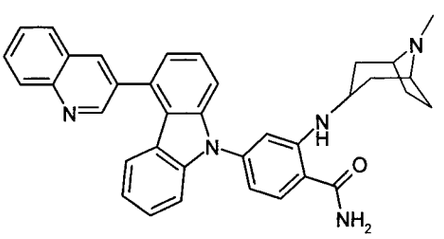
Etapa 2 : En un matraz de 25 ml en atmósfera de nitrógeno, se disuelven 80 mg de 6-cloro-4-(tetrahidropiran-4-il)amino-nicotinamida, obtenido en la etapa precedente y 184,3 mg de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 2, en 7 ml de dioxano, después se hace burbujear argón en la disolución durante 10 minutos en precalentando hacia 50°C. Se añaden después sucesivamente 306 mg de carbonato de cesio, 7 mg (31 µmoles) de acetato de paladio y 22 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno y se calienta a 90°C durante 3 horas en atmósfera de argón. Después de enfriar, se diluye el medio de reacción con 20 ml de acetato de etilo, se filtra el residuo insoluble sobre celite y se enjuaga 2 veces con 10 ml de acetato de etilo. lSe lavan los líquidos filtrados juntos con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 25 g de sílice, eluyendo con un gradiente de mezclas de diclorometano y metanol (de 98/2 a 95/5 en volumen), se obtienen 11,8 mg de 2-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-4-(tetrahidropiran-4-il)-amino)-piridin-5-carboxamida, en forma de polvo blanco roto cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,32 - 1,46 (m, 2 H); 1,88 (d, *J*=11,2 Hz, 2 H); 3,47 (td, *J*=11,2, 2,2 Hz, 2 H); 3,66 - 3,77 (m, 1

H); 3,82 (dt, *J*=11,7, 3,6 Hz, 2 H); 6,82 (s, 1 H); 7,45 (s. ancho, 1 H); 8,07 (s. ancho, 1 H); 8,41 (s, 1 H); 8,86 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,95 ; m/z = 514 [M+H]+; m/z = 512 [M-H]-.

Ejemplo 138 : Síntesis de la 2-(8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il)amino-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



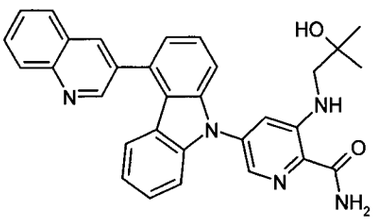
Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 3, pero a partir de 300 mg de 2-fluoro-4-[4-(-3-fluoro-9H-benzimidazol-il)-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 301 mg de carbonato de potasio y 3 g de 8-amino-83.2.Se en 1,7 ml de dimetilsulfóxido, en microondas durante 1 hora y 15 minutos a 115°C. Después se añaden al medio de reacción 1,38 1,38 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, 1,33 13 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 8 ml de etanol. Se obtienen así, después de tratamiento como en la etapa 3 del ejemplo 310 , después purificación por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y una disolución 7 M de amoníaco en metanol (97/3 en volumen), 150 mg de 2--8[3.2.1(-hidroxi8-metil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-3-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida, en forma de polvo blanco, cuyas características son las siguientes :

- Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6, δ ppm) : 1,62 (d, *J*=13,4 Hz, 2 H); 1,88 - 2,11 (m, 6 H); 2,16 (s, 3 H); 3,04 (s. ancho, 2 H); 3,61 (c, *J*=6,5 Hz, 1 H); 6,69 (s, 1 H); 6,74 (dd, *J*=8,4, 1,3 Hz, 1 H); 7,02 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H); 7,24 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,29 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H); 7,33 (s. ancho, 1 H); 7,39 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,47 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,51 - 7,63 (m, 2 H); 7,73 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H); 7,88 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H); 7,95 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,00 (s. ancho, 1 H);

8,13 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,62 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 9,09 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H); 9,15 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,82 ; m/z = 552 [M+H]+

Ejemplo 139 : Síntesis de la 3-[(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carboxamida.



Etapa 1 : Operando en 3 manipulaciones idénticas sucesivas, en un tubo reactor para microondas de 20 ml, se cargan 1,8 g de 2-ciano-3,5-difluoropiridina, 1,375 g de 2-(2-aminoetil)piridina y 3,552 g de carbonato de potasio en 27 ml de dimetilsulfóxido. Se calienta después en microondas durante 1 hora a 115°C. Se recoge el medio de reacción sobre 100 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo. Se vuelve a extraer 2 veces la fase acuosa con 250 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas a l'agua después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentras a presión reducida. Se obtienen así, después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 200 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (50/50 en volumen) y recogiendo el primer producto eluido, 768 mg de 2-ciano-5-fluoro-3-(2-piridin-2-il-etilamino)-piridina, en forma de polvo beige, cuya característica es la siguiente :

- Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*, δ ppm) : 1,14 (s, 6 H); 3,16 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H); 4,67 (s, 1 H); 6,21 (s. ancho, 1 H); 7,36 (dd, *J*=12,0, 2,4 Hz, 1 H); 7,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H).

Etapa 2: En un matraz de 50 ml en atmósfera de argón, se disuelven 338,5 mg de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol, obtenido según la etapa 1 del

ejemplo 2, en 20 ml de dimetilformamida. Se añaden después 69 mg de hidruro de sodio al 60% en aceite y se agita durante 30 minutos a 50°C. Se añaden después 265 mg de 2-ciano-5-fluoro-3-(2-piridin-2-il-etilamino)-piridina, obtenidos en la etapa precedente y se calienta a 80°C durante 2 horas. Se recoge el medio de reacción en 50 ml de etanol y se concentra a sequedad a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía por desorción súbita sobre 30 g de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95/5 en volumen). Se obtienen así 419 mg de una mezcla, utilizada de manera que en la etapa siguiente, que contiene mayoritariamente 3-[(2-piridin-2-il-etilamino)-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carbonitrilo, cuya característica es la siguiente :

- LC/MS (método C) : tiempo de retención 5,39 min ;

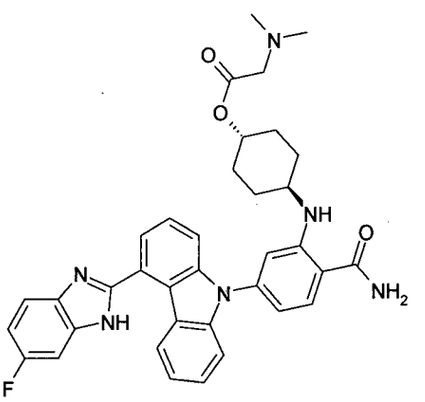
Etapa 3 : Se disuelven 415 mg de la mezcla obtenida en la etapa precedente, en 4,5 ml de dimetilsulfóxido y 11 ml de etanol, después se añaden sucesivamente 1,71 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y 1,58 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno. Después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, se recoge el medio de reacción sobre 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. Se vuelve a extraer la fase acuosa 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. Se obtienen así, después de cristalizaciones sucesivas en 20 ml de óxido diisopropilo después en 5 ml de acetato de etilo, 401 mg de 3-[(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carboxamida, en forma de merengue amarillo-pálido cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ ppm) : 1,18 (s, 6 H); 3,16 (d, *J*=5,6 Hz, 2 H); 4,58 (s, 1 H); 7,05 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,26 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,33 (dd, *J*=7,1, 1,2 Hz, 1 H); 7,41 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H); 7,48 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,51 (s. ancho, 1 H); 7,54 - 7,63 (m, 3 H); 7,74 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,89 (ddd, *J*=8,4, 7,0, 1,5 Hz, 1 H); 8,00 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 8,11 (s. ancho, 1

H); 8,14 (dd, *J*=8,4, 0.9 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,62 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 8,97 (t, *J*=5,7 Hz, 1 H); 9,15 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,08 ; m/z =502 [M+H]+-.

Ejemplo 140 : Síntesis del éster 4-*trans*-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido dimetilamino-acético



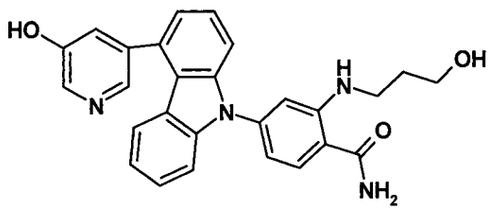
Se opera como en el ejemplo 15, pero a partir de 100 mg de 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)H-carbazol-9-il]-2-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida, que se puede obtener como en el ejemplo 1, 38,7 mg de N-terc-butoxicarbonil-glicina, 23 mg de 4-dimetilaminopiridina y 71,9 mg clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 10 ml de diclorometano y 2 ml de dimetilformamida durante 20 horas a 45°C. Después de tratamiento como en el ejemplo 15, después purificación por cromatografía por desorción súbita eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etanol (95/5 en mezclas), después cristalización en 5 ml de óxido de diisopropilo, se obtienen 75 mg de éster 4-*trans*-{2-carbamoil-5-[4(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-carbazol-9-il]-fenilamino}-ciclohexílico del ácido dimetilamino-acético, en forma de sólido blanco roto, cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6+TFA, δ ppm) : 1,37 - 1,68 (m, 4 H); 1,98 (d, *J*=10.3 Hz, 2 H); 2,09 (d, *J*=10.3 Hz, 2 H); 2,86 (s, 6 H); 3,48 - 3,58 (m, 1 H); 4,18 (s, 2 H); 4,79 - 5,10 (m, 1 H); 6,80 (dd, *J*=8,3, 1,7

Hz, 1 H); 6,99 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,15 - 7,35 (m, 1 H); 7,47 - 7,63 (m, 3 H); 7,66 - 7,81 (m, 3 H); 7,83 (dd, *J*=7,6, 1,5 Hz, 1 H); 7,88 (dd, *J*=8,4, 2,3 Hz, 1 H); 7,99 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,04 (dd, *J*=8,9, 4,5 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,73 ; m/z = 619 [M+H]+; 617 [M+H]-.

Ejemplo 141 : Síntesis de la 2-[(3-hidroxipropil)amino]-4-[4-(5-hidroxipiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.

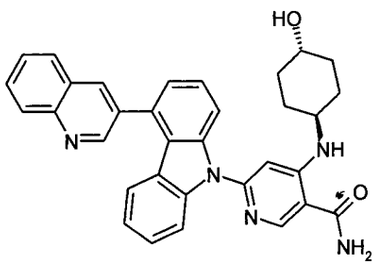


A una suspensión de 8,8 mg de paladio al 10% sobre carbono en 8 ml de metanol se añaden sucesivamente 0,3 g de 4-{4-[5-(benziloxi)piridin-3-il]-9H-carbazol-9-il}-2-[(3-hidroxipropil)-amino]-benzamida, obtenido en el ejemplo 67 y 0,28 g de formiato de amonio. Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 2 horas y media después se filtra sobre celite y se lava con metanol. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se lava sucesivamente con éter dietílico, diclorometano y agua, después se recoge en una mezcla diclorometano metanol y se concentra a vacío para dar 20 mg de 2-[(3-hidroxipropil)amino]-4-[4-(5-hidroxipiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,73 (quin, *J*=6,4 Hz, 2 H); 3,15 - 3,22 (m, 2 H); 3,46 - 3,54 (m, 2 H); 4,49 (t, *J*=5,1 Hz, 1 H); 6,74 (dd, *J*=8,4, 1,8 Hz, 1 H); 6,85 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H); 7,05 - 7,11 (m, 1 H); 7,14 (dd, *J*=5,7, 2,1 Hz, 1 H); 7,27 (s. ancho, 1 H); 7,33 - 7,55 (m, 6 H); 7,91 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,97 (s. ancho, 1 H); 8,24 (s, 1 H); 8,30 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 8,44 (t, *J*=5,3 Hz, 1 H); 10,22 (s. ancho, 1 H)

- Espectro de masas (LC/MS ; método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,61 ; m/z = 453 [M+H]+; 451 [M+H]-

Ejemplo 142: Síntesis de la 2-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-4-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-piridin-5-carboxamida.



Etapa 1 : En un matraz de una sola boca de 50 ml, se disuelven 500 mg de 4,6-dicloronicotinamida en 7,5 ml de etanol y 7,5 ml de dimetilacetamida, después se añaden 663 mg de trans-4-amino-ciclohexanol. Se calienta después durante 1 noche a 60°C. después de concentración a presión reducida, se obtienen 360 mg de 6-cloro-4-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexil)amino-nicotinamida, cuya característica es la siguiente :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 - 1,42 (m, 4 H); 1,79 (dd, *J*=13,1, 2,8 Hz, 2 H); 1,91 (dd, *J*=12,8, 2,6 Hz, 2 H); 3,38 - 3,52 (m, 2 H); 4,56 (d, *J*=3,9 Hz, 1 H); 6,73 (s, 1 H); 7,41 (s. ancho, 1 H); 8,03 (s. ancho, 1 H); 8,38 (s, 1 H); 8,76 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H).

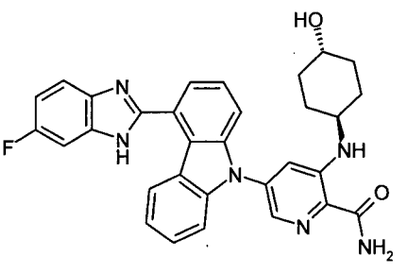
Etapa 2 : En un matraz de 25 ml en atmósfera de nitrógeno, se disuelven 150 mg de 6-cloro-4-(tetrahidropiran4-il)amino-nicotinamida, obtenido en la etapa precedente y 327 mg de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 2, en 13 ml de dioxano, después se hace burbujear argón en la disolución durante 10 minutos en precalentando hacia 50°C. Se añaden después sucesivamente 544 mg de carbonato de cesio, 12,5 mg d'acetato de paladio y 39 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno y se calienta a 90°C durante 3 horas en atmósfera de d'argón. Después de enfriar, se diluye el medio de reacción con 20 ml de acetato de etilo, se filtra el residuo insoluble sobre celite y se enjuaga 2 veces con 10 ml de acetato de etilo. lSe lavan los líquidos filtrados juntos con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 70 g

de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (de 96/4 en volumen), se obtienen 20 mg de 2-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-4-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-piridin-5-carboxamida, en forma de polvo blanco roto cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,26 - 1,39 (m, 4 H); 1,76 - 1,86 (m, 2 H); 1,97 - 2,07 (m, 2 H); 3,44 - 3,56 (m, 2 H); 4,52 (d, *J*=4,2 Hz, 1 H); 6,97 (s, 1 H); 7,04 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H); 7,21 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,32 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H); 7,41 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,47 s. ancho, 1 H); 7,61 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,70 - 7,79 (m, 2 H); 7,80 - 7,93 (m, 2 H); 8,10 (s. ancho, 1 H); 8,14 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,62 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 8,78 (s, 1 H); 8,96 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 9,14 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,83 ; m/z = 526 [M+H]+.

Ejemplo 143: Síntesis de la 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-3-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-piridin-2-carboxamida.



Etapa 1 : En un matraz de 50 ml en atmósfera de argón, se disuelven 676 mg de éster metílico del ácido 9H-carbazol-4-carboxílico, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 3, en 50 ml de dimetilformamida. Se añaden después 180 mg de hidruro de sodio a 60% en aceite y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente después 30 minutos a 50°C. Se añaden después 706 mg de 2-ciano-5-fluoro-3-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexil)amino-piridina, obtenidos según la etapa 1 del ejemplo 128 y se calienta a 60-65°C durante 6 horas. Se recoge el medio de reacción sobre 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. Se vuelve extraer la fase acuosa 2 veces con 25 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas a l'agua después con una disolución acuosa

saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentras a presión reducida. Se obtienen así, después de purificación por cromatografía por desorción súbitas sucesivas sobre 200 después 80 g de gel de sílice, eluyendo con gradientes de mezclas de diclorometano y acetonitrilo (de 95/5 a 90/10 en volumen), 454 mg de éster metílico del ácido 1H-1-[3-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexil)amino-2-carbamoil-piridin-5-il]-carbazol-4-carboxílico, en forma de goma incolora cuyas características son las siguientes :

- CCM sobre gel de sílice : Rf = 0,25 (diclormetano/acetonitrilo 9/1).

Espectro de masas (LC/MS: Método C: Tiempo de retención Tr (min) = 4,47 ; m/z = 441 [M+H]+;

Etapa 2 : En un matraz de 100 ml en atmósfera de argón, se disuelven 195 mg de 1,2-diamino-4-fluorobenceno en 15 ml de tolueno y 10 ml de tetrahidrofurano, después se añaden gota a gota 1,55 ml de una disolución 2 M de trimetilaluminio en tolueno y se agita 15 minutos a temperatura ambiente. Se añaden después gota a gota una disolución de 454 mg de éster metílico del ácido 1H-1-[3-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexil)amino-2-carbamoil-piridin-5-il]-carbazol-4-carboxílico, obtenido en la etapa precedente, en 5 ml de tolueno. Se calienta el medio de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añaden 50 ml de agua y unas gotas de una disolución acuosa 1 M de ácido clorhídrico de manera que se lleve a pH 4-5, después se extrae 3 veces con 50 ml de acetato de etilo. las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. Después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 30 g de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, metanol y amoníaco 4 M (96/4/1 en volumen), se obtienen 120 mg de la mezcla regioisómeros de amidas de 1,2-diamino-4-fluorobenceno del ácido 1H-1-[3-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexil)amino-2-carbamoil-piridin-5-il]-carbazol-4-carboxílico, cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (LC/MS: Método C: Tiempo de retención Tr (min) = 5,59 ; m/z = 534 [M+H]+;

Etapa 3 : En un tubo reactor para microondas de 5 ml, se cargan 120 0,224 mg de la mezcla obtenida en la etapa precedente y 1,5 ml de ácido acético. Se calienta a 100°C durante hora 2 30 minutos. después de concentración del ácido acético a presión reducida, se recoge el residuo con 20 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo, después se añaden una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio de manera que se lleve a pH a 7-8 Se decanta la fase orgánica y se vuelve a extraer la fase acuosa 2 veces con 20 ml de acetato de etilo. las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. Se obtienen así 144 mg de 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-3-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-piridin-2-carbonitrilo, en forma de polvo beige utilizada tal como en la etapa siguiente.

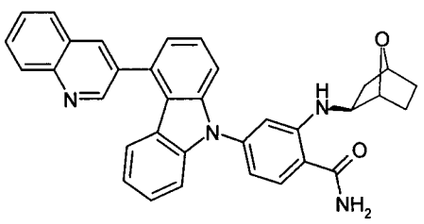
Etapa 4 : Se disuelven 144 mg de 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-3-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-piridin-2-carbonitrilo, obtenido en la etapa precedente, en 1,5 ml de dimetilsulfóxido y 3,7 ml de etanol, después se añaden sucesivamente 0,56 ml de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y 0,51 ml de una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno. Después de 40 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añaden 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. Se vuelve extraer la fase acuosa 2 veces con 25 ml de acetato de etilo. las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. Después de purificación por cromatografía por desorción súbita sobre 10 g de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (de 95/5 en volumen), se obtienen 80,6 mg de 5-[4-(6-1-2quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-piridin-2-carboxamida, en forma de polvo blanco roto cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 - 1,36 (m, 4 H); 1,71 - 1,86 (m, 2 H); 1,94 - 2,07 (m, 2 H); 3,38 - 3,53 (m, 2 H); 4,49 (d,

J=3,9 Hz, 1 H); 7,10 - 7,19 (m, 1 H); 7,22 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,42 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,48 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H); 7,51 - 7,60 (m, 4 H); 7,62 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H); 7,66 - 7,71 (m, 1 H); 7,73 (s. ancho, 1 H); 7,96 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 8,13 (s. ancho, 1 H); 8,71 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,75 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 13,09 (s. ancho, 1 H).

Espectro de masas (LC/MS: método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,84 ; m/z = 535 [M+H]+; m/z = 533 [M-H]-.

Ejemplo 144 : Síntesis de la 4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(exo-7-oxabicilo[2,2,1]hept-2-ilamino)-benzamida.



Etapa 1 : Se prepara la exo N-benziloxicarbonil-7-oxabiciclo[2,2,1]hept-2-il-amina operando como se describe por P. Spurr et al., patente internacional WO2008/0154043, para la síntesis de la exo N-etoxicarbonil-7-oxabiciclo[2,2,1]hept-2-il-amina, reemplazando etanol por el alcohol bencílico durante la reacción de Curtius utilizada en la última etapa. Se obtienen así 3,21 g de exo N-benziloxicarbonil-7-oxabiciclo[2,2,1]hept-2-il-amina, en forma de aceite espeso amarillo cuyas características son las siguientes :

- Espectro de masas (LC/MS método B) : Tiempo de retención Tr (min) = 3,42 ; MH^+ = 248 +.

Etapa 2 : En un autoclave, se cargan sucesivamente 3,81 g de exo N-benziloxicarbonil-7-oxabiciclo[2,2,1]hept-2-il-amina, 0,82 g de paladio sobre carbono a 10% y 40 ml de etanol, después se hidrogena el medio de reacción a 2 bar a 25°C durante 16 h con agitación. A continuación se filtra la mezcla sobre Clarcel y se lava el sólido con etanol. Se purifica el residuo bruto obtenido por cromatografía sobre un cartucho de 30 g de gel de sílice (15-40 µm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol /en

volumen, después por una mezcla de cloroformo de metanol y d'amoníaco a 28% (55/6/1 en volumen), a un caudal de 40 ml/ min. Se obtienen así 647 mg de 2-exo-7-oxabiciclo[2,2,1]heptanamina, en forma de un líquido amarillo cuyas características son las siguientes :

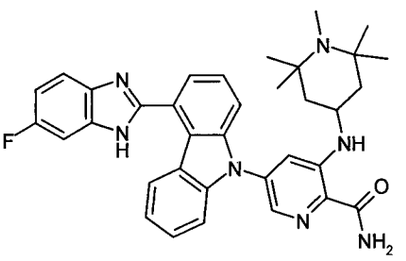
- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 0,11 ; MH^+ = 114 +.

Etapa 3 : En un reactor de microondas de 5 ml, se cargan sucesivamente 210 mg de 2-fluoro-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 32, 2,1 ml de dimetilsulfóxido, 211 mg de carbonato de potasio y 460 mg de 2-exo-7-oxabiciclo[2,2,1]heptanamina, obtenido en la etapa precedente. Después de 1 segundos de agitación a temperatura ambiente, se calienta el medio de reacción a 115°C durante 90 minutos con agitación. Después de enfriamiento, se añaden sucesivamente 5 ml de etanol, 0,97 ml de hidróxido de sodio 1 M, 0,93 ml de agua oxigenada al 30% y se agita la mezcla durante 5 hora a temperatura ambiente. Se vuelven a añadir 20 ml de agua destilada, después se extrae 3 veces con 25 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad a vacío. Se purifica el residuo bruto obtenido por cromatografía sobre un cartucho de 70 g de gel de sílice (15-40 µm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y de etanol (97/3 en volumen), después por una mezcla de cloroformo de metanol y amoníaco a 28% (12/3/0,5 en volumen), a un caudal de 50 ml/ min. Se obtienen así 250 mg de un líquido amarillo que se purifica por cromatografía sobre un cartucho de 25 g de gel de sílice (15-40 µm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (97/3 en volumen), a un caudal de 20 ml/min. Se tritura el producto obtenido en 4 ml de óxido de diisopropilo, se filtra, se centrifuga, después se seca en estufa a vacío (40°C, 2 kPa (20 mbar)) durante 2 horas. Se obtienen así 189 mg de 4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(exo-7-oxabicilo[2,2,1]hept-2-ilamino)-benzamida, en forma de polvo amarillo pálido cuyas características son las siguientes :

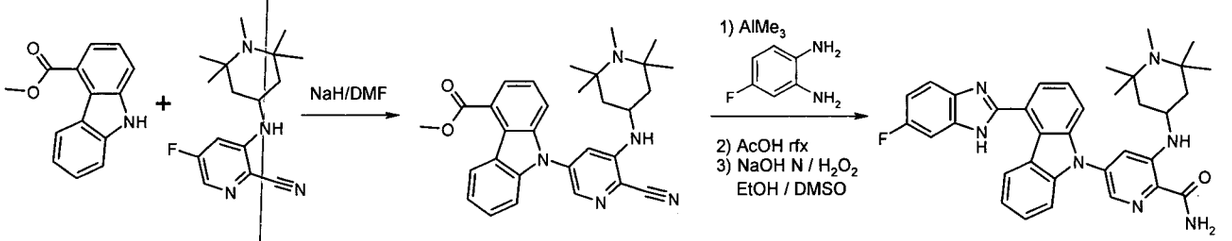
Espectro RMN de 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d6) : 1,31 - 1,59 (m, 5 H); 2,04 (dd, *J*=12,3, 7,5 Hz, 1 H); 3,64 (td, *J*=7,1, 2,9 Hz, 1 H); 4,40 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H); 4,60 (t, *J*=4,5 Hz, 1 H); 6,81 (dd, *J*=8,2, 1,8 Hz, 1 H); 6,85 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 7,03 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 7,25 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,30 (dd, *J*=6,1, 2,0 Hz, 1 H); 7,33 (s. ancho, 1 H); 7,41 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,50 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,54 - 7,64 (m, 2 H); 7,73 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H); 7,89 (ddd, *J*=8,3, 7,0, 1,3 Hz, 1 H); 7,93 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,00 (s. ancho, 1 H); 8,14 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,45 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 9,16 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H).

- Espectro de masas (LC/MS método A) : Tiempo de retención Tr (min) = 1,12 ; MH^+ = 525 +.

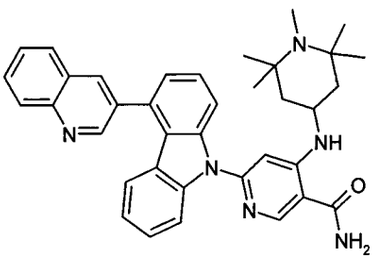
Ejemplo 145 : Síntesis de la 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ilamino)-piridin-2-carboxamida.



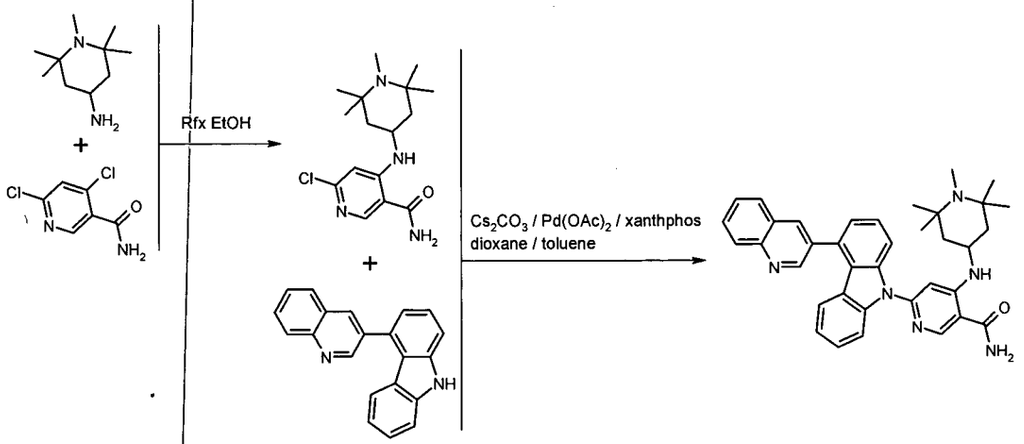
Se obtiene 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ilamino)-piridin-2-carboxamida operando como en el ejemplo 143, pero a partir de éster metílico del ácido 9H-carbazol-4-carboxílico, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 3 y 5-fluoro-3-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ilamino)-piridin-2-carbonitrilo, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 132, según el esquema a continuación :



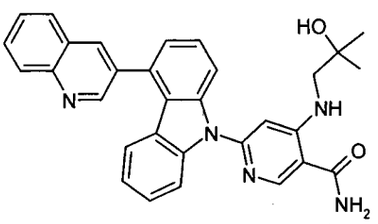
Ejemplo 146: Síntesis de la 4-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ilamino)-2-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-5-carboxamida.



Se obtiene 4-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ilamino)-2-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-5-carboxamida operando como en el ejemplo 142, pero a partir de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol, obtenido según la etapa 1 del ejemplo 2, 1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-amina y de dicloro4,6-nicotinamida, según el esquema a continuación :

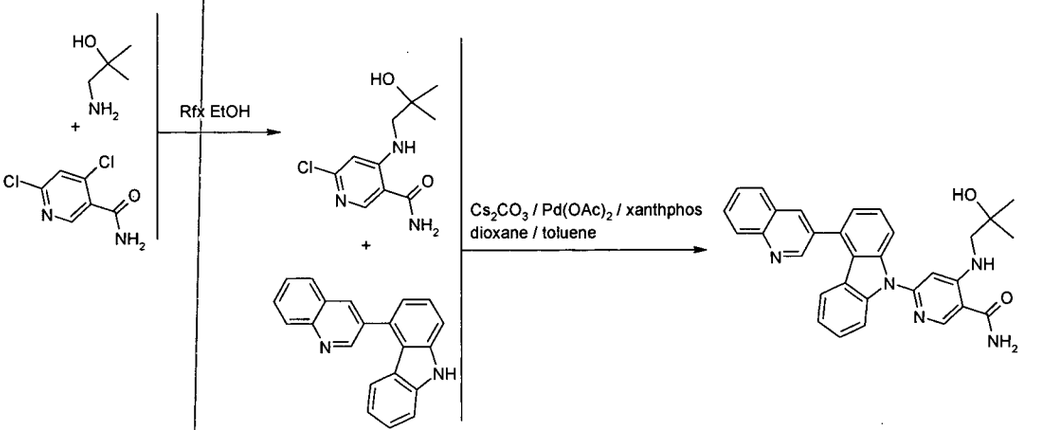


Ejemplo 147: Síntesis de la 4-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-2-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-5-carboxamida.

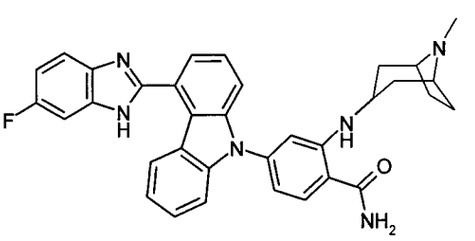


Se obtiene 4-(2-pentametil-piperidin-2-ilamino)-2-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-5-carboxamida operando como en el ejemplo 142, pero a partir de 4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol, obtenido según la etapa 1 del ejemplo

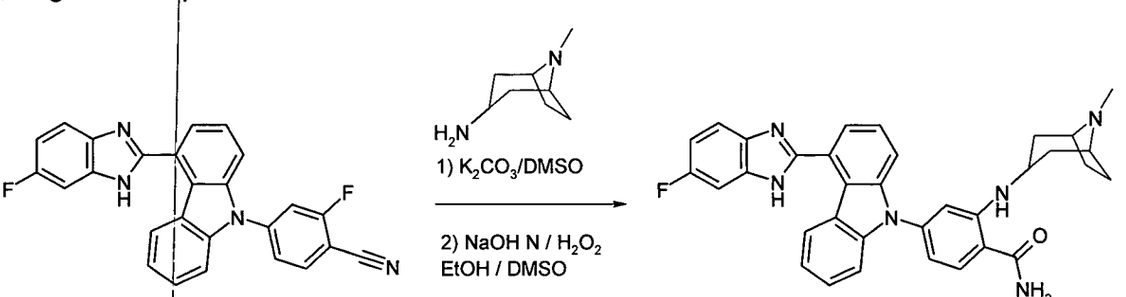
2, 1-2-pentametil-piperidin-2-amina y de dicloro4,6-nicotinamida, según el esquema a continuación :



Ejemplo 148 : Síntesis de la 2-[(8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il)amino]-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida.



Se obtiene 2-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-(8-8-pentametil-piperidin-4-ilamino)-9-piridin-carboxamida operando como en el ejemplo 3, pero a partir de éster metílico del ácido H-carbazol-44-carboxílico, obtenido según la etapa 2 del ejemplo 3 8y 2-fluoro3.2.1-3-(6-1-pentametil-piperidin-ilamino)-piridin-2-carbonitrilo, obtenido según la etapa 3 del ejemplo , según el esquema a continuación :-83.2.1-3



Ejemplo 149 : composición farmacéutica:

Se prepararon comprimidos que responden a la fórmula siguiente :

Producto del ejemplo 12,.....0,2 g

Excipiente para un comprimido terminado.... 1 g

(detalle del excipiente : lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Ejemplo 150 : composición farmacéutica

Se prepararon comprimidos que responden a la fórmula siguiente :

Producto del ejemplo 7 ....0,2 g

Excipiente para un comprimido terminado.... 1 g

(detalle del excipiente : lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

la presente invención comprende también todas las composiciones farmacéuticas preparadas con cualquier producto de fórmula (I) según la presente invención

Ensayos biológicos que permiten caracterizar biológicamente los productos de la invención :

1) Actividad bioquímica :

la actividad bioquímica de los compuestos se puede evaluar especialmente mediante el ensayo «Hsp82/ATPasa» descrito a continuación:

El fosfato inorgánico liberado a lo largo de la hidrólisis del ATP por la actividad ATPásica de Hsp82 se cuantificó por el método de verde Malaquita. En presencia de este reactivo, hay formación del complejo de fosfato inorgánico-molibdato-verde de malaquita que absorbe a una longitud de onda de 620 nm.

los productos que se tiene que evaluar se incuban en un volumen de reacción de 30 µl, en presencia de Hsp82 1 µM y sustrato (ATP) 250 µM en un tampón compuesto por Hepes-NaOH 50 mM (pH 7,5), DTT 1 mM, $MgCl_2$ 5 mM y KCl 50 mM, al 37°C, durante 60 min. Paralelamente, se prepara en el mismo tampón una gama de fosfato inorgánico comprendida entre 1 y 40 µM.

la actividad ATPásica se revela a continuación por la adición de 60 µl del reactivo verde biomol (Tebu). Después de 20 min de incubación a temperatura ambiente, se mide la absorbancia de los diferentes pozos mediante un lector de microplacas, a 620 nm. La concentración de fosfato inorgánico de cada muestra se calcula entonces a partir de la curva de calibrado. La actividad ATPásica de Hsp82 se expresa en concentración de fosfato inorgánico producido en 60 minutos. El efecto de los diferentes productos ensayados se expresó en porcentaje de inhibición de la actividad ATPásica.

La formación de ADP debida a la actividad ATPásica de Hsp82 se utilizó para poner a punto otro método de evaluación de la actividad enzimática de esta enzima por aplicación de un sistema de acoplamiento enzimático que hace intervenir a la piruvato cinasa (PK, por sus siglas en inglés) y a la lactato deshidrogenasa (LDH). En este método espectrofotométrico de tipo cinético, la PK cataliza la formación de ATP y de piruvato a partir de fosfoenol-piruvato (PEP) y del ADP producido por Hsp82. El piruvato formado, sustrato de la LDH, se transforma luego en lactato en presencia de NADH. En este caso, la disminución de la concentración de NADH, medida por la disminución de la absorbancia a la longitud de onda de 340 nm es proporcional a la concentración de ADP producido por Hsp82,

los productos ensayados se incuban en un volumen de reacción de 100 µl de tampón compuesto por Hepes-NaOH 100 mM (pH 7,5), MgCl2 5 mM, DTT 1 mM, KCl 150 mM, NADH 0,3 mM, PEP 2,5 mM y ATP 250 µM. Esta mezcla se preincuba a 37°C, durante 30 min, antes de la adición de 3,77 unidades de LDH y 3,77 unidades de PK. La reacción se inicia por la adición del producto que se tiene que evaluar, en concentraciones variables y de Hsp82, en la concentración 1 µM. La medida de la actividad enzimática de Hsp82 se realiza entonces, en continuo, en un lector de microplacas, a 37°C, a la longitud de onda de 340 nm. La velocidad inicial de la reacción se obtiene por la medida de la pendiente de la tangente en el origen de la curva registrada. La actividad enzimática se expresa en µM de ADP formado por minuto. El

efecto de los diversos productos ensayados se expresa en porcentaje de inhibición de la actividad ATPásica según la siguiente codificación:

A: CI_{50} < 1 µM

B: 1 µM < CI_{50} < 10 µM

2) Actividad celular:

La actividad celular de los compuestos se puede evaluar especialmente por el ensayo celular de fenotipo « SKBr3/HER2 » descrito a continuación :

las células de adenocarcinoma mamario SKBr3, que sobreexpresa el receptor de tirosina cinasa Her2, procede del ATCC (HTB-30) y se cultivan en medio Mc Coy 5A enriquecido con FBS al 10% y L-glutamina al 1%.

Se siembran las células en placas de 12 pozos a razón de 125.000 células por pozo, en 1 ml de medio completo. Al día siguiente, se añadieron los productos en concentraciones variables. Después de 24 h de incubación, se tripsinizaron las células, se lavaron con PBS y se incubaron con 100 ng de anticuerpos anti-Her2 acoplados con PE (Ficoeritrina) (BD 340552), durante 30 minutos, a 4°C, protegido de la luz. La fluorescencia debida a la expresión del receptor Her2 en la superficie de las células se lee a continuación mediante un citómetro de flujo FACS Calibur (Becton-Dickinson). El porcentaje de inhibición de la expresión de Her2 en función de las concentraciones de producto ensayado se estudia por regresión no lineal (Xlfit, ecuación 205) para medir una CI_{50} para cada producto.

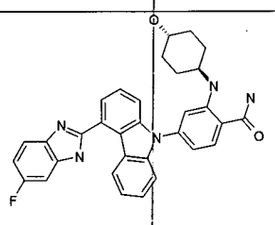
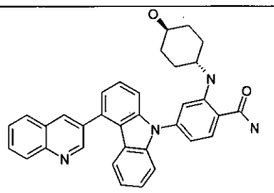
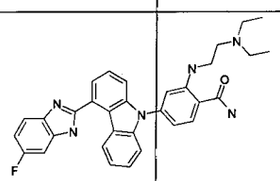
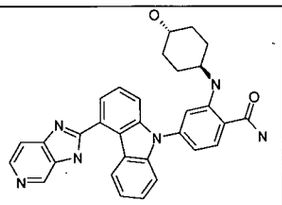
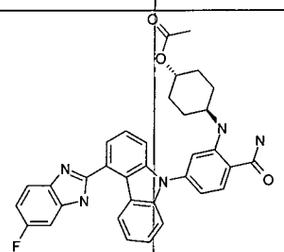
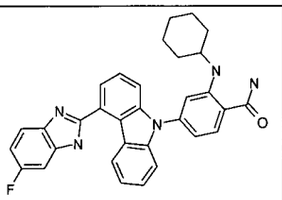
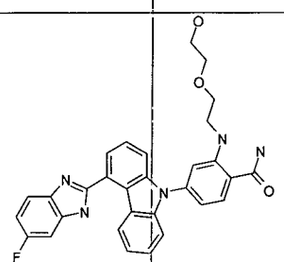
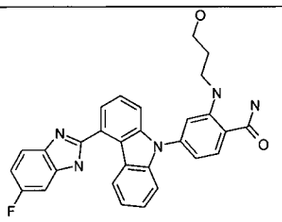
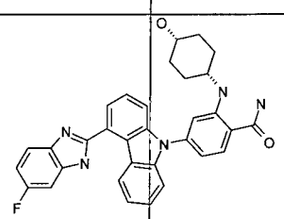
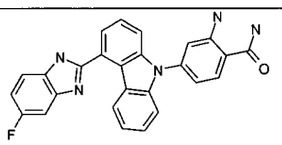
La actividad de los productos se codifica como sigue:

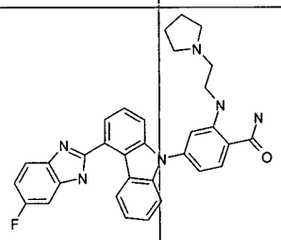
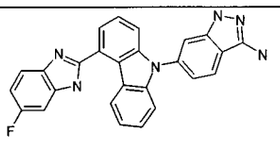
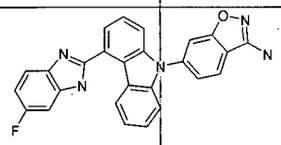
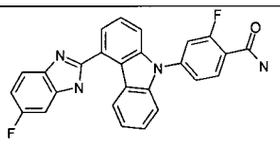
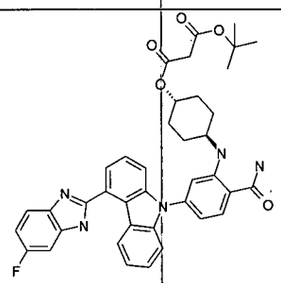
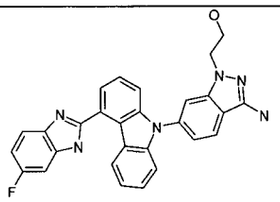
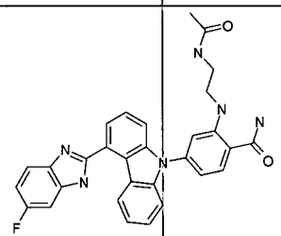
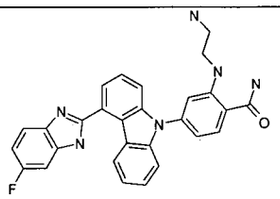
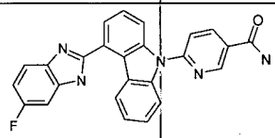
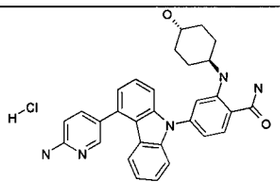
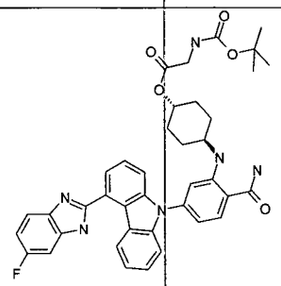
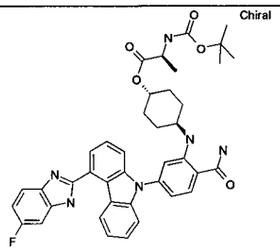
A: CI_{50} < 1 µM

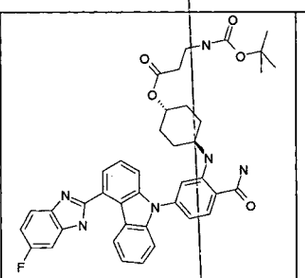
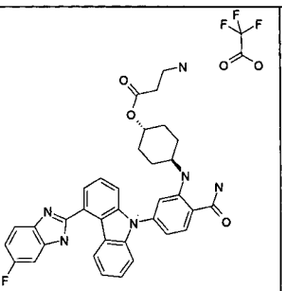
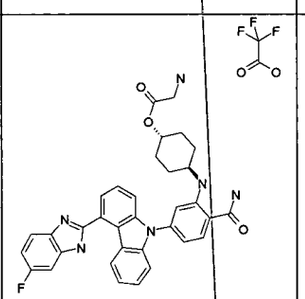
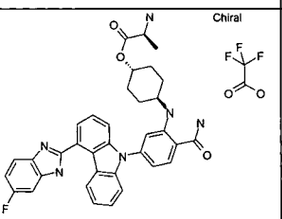
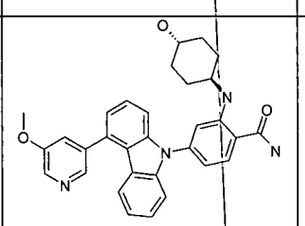
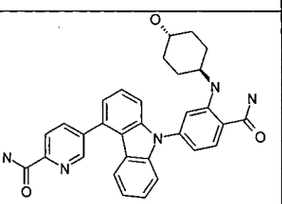
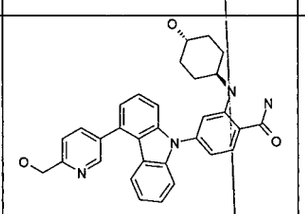
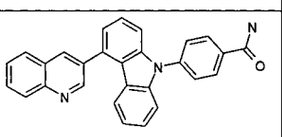
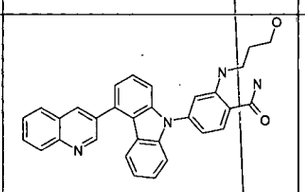
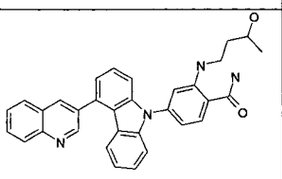
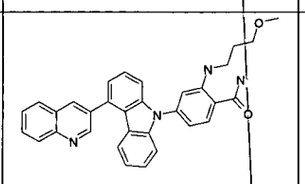
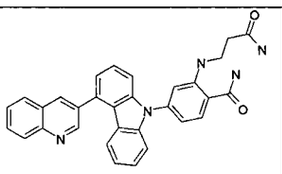
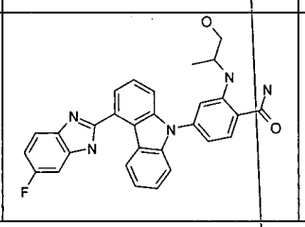
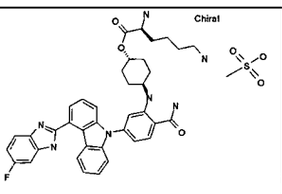
B: 1 µM < CI_{50} < 10 µM

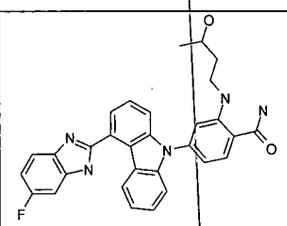
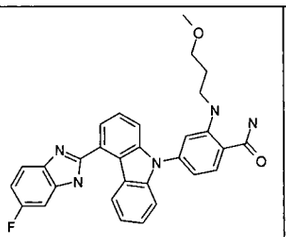
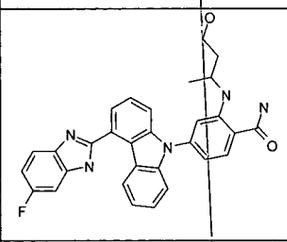
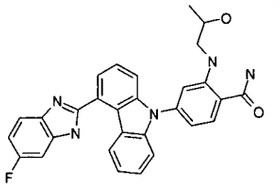
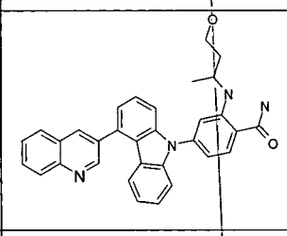
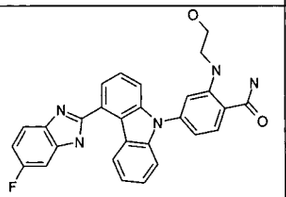
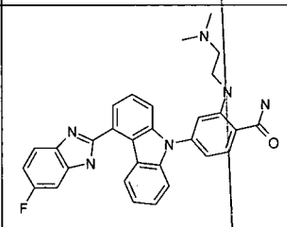
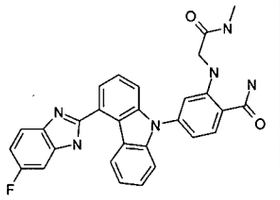
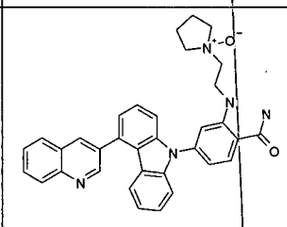
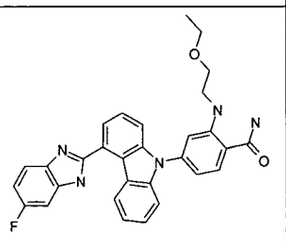
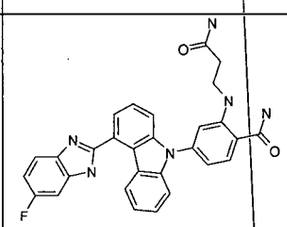
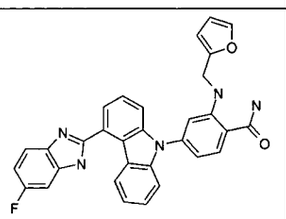
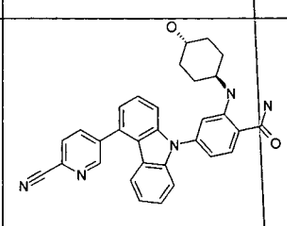
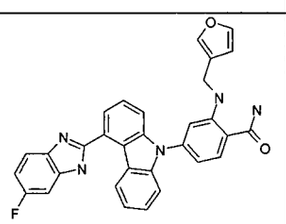
La tabla recapitulativa a continuación reagrupa las actividades bioquímicas y celulares de los compuestos representativos de la invención.

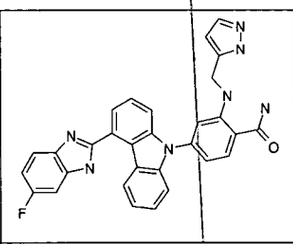
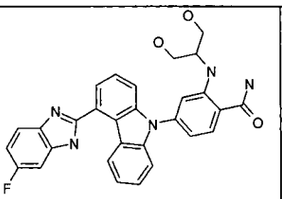
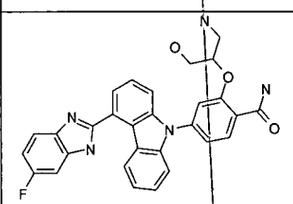
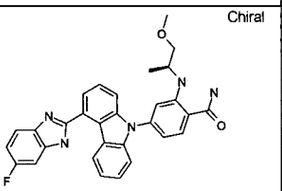
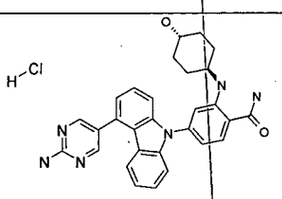
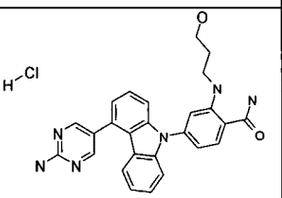
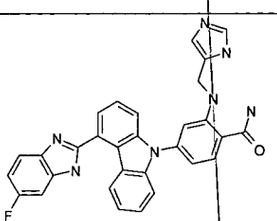
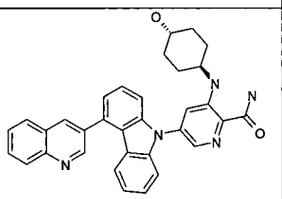
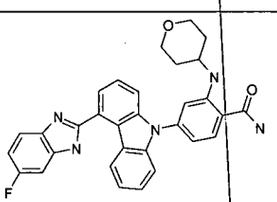
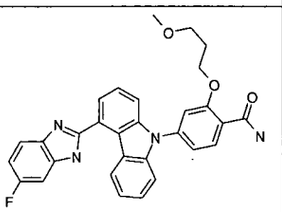
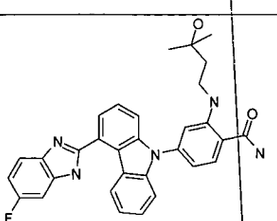
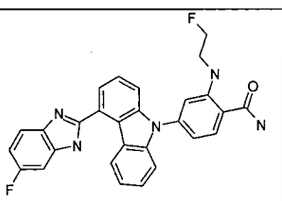
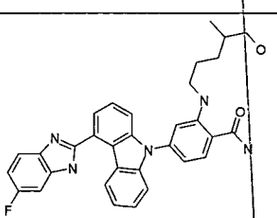
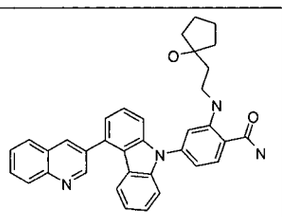
Tabla de resultados

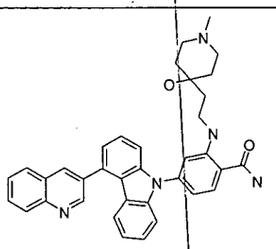
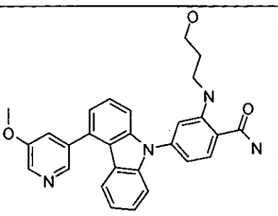
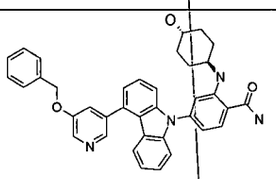
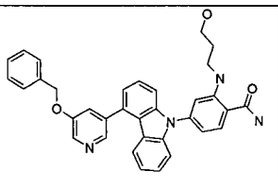
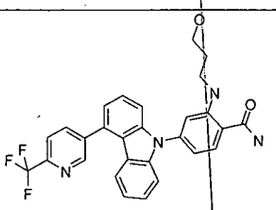
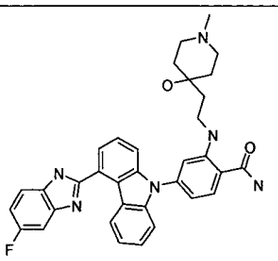
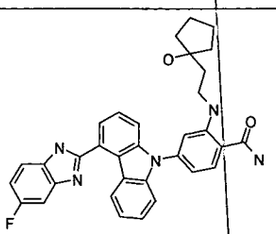
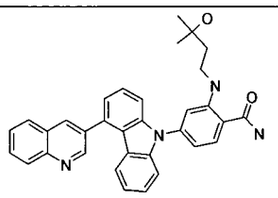
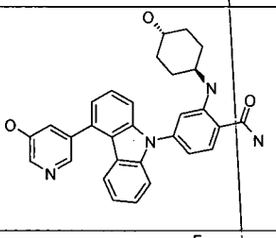
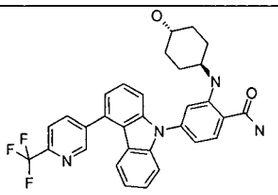
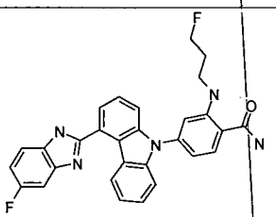
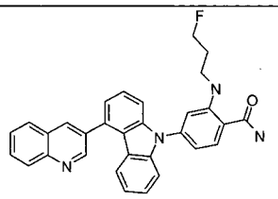
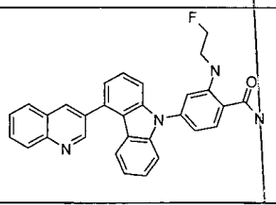
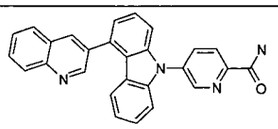
Ej.	Estructura	Hsp82 ATPasa CI_{50} µM	$SKBR_3$ HER2 CI_{50} µM	Ej.	Estructura	Hsp82 ATPasa CI_{50} µM	$SKBR_3$ HER2 CI_{50} µM
1		A	A	2		A	A
3		A	A	4		A	A
5		B	A	6		B	A
7		A	A	8		A	A
9		B	A	10		A	B

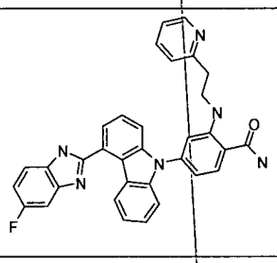
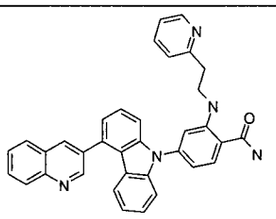
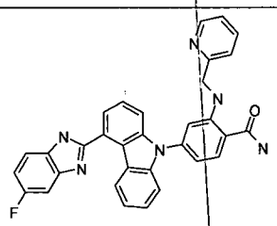
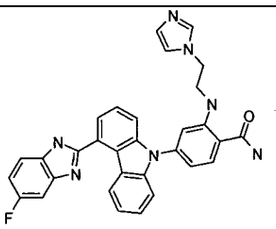
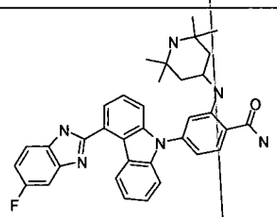
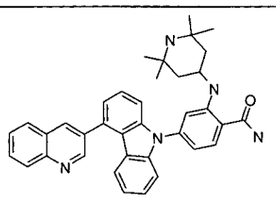
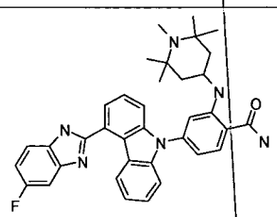
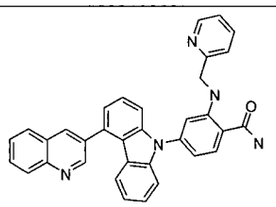
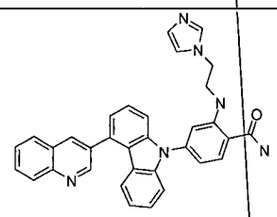
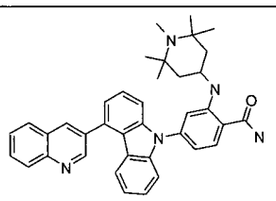
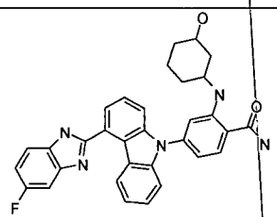
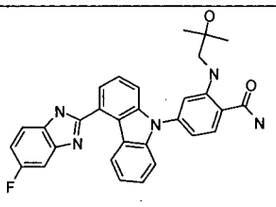
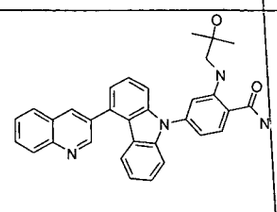
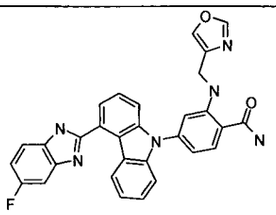
11		A	A	12		B	B
13		B	B	14		B	A
15		B	A	16		B	B
17		A	A	18		A	B
19		B	B	20		A	A
21		B	A	22		B	A

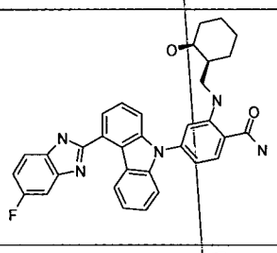
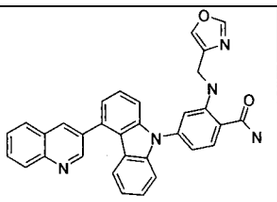
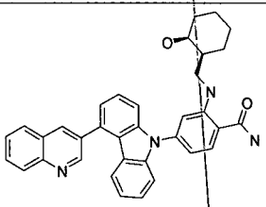
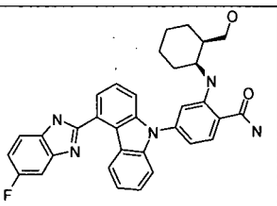
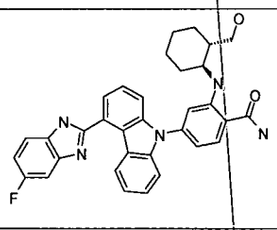
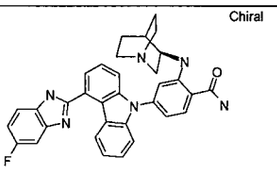
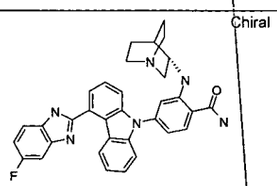
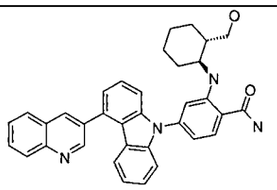
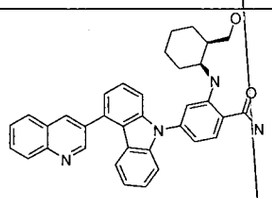
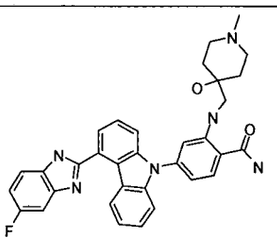
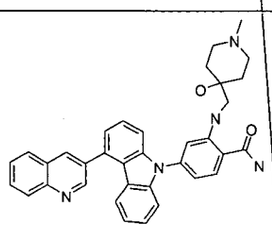
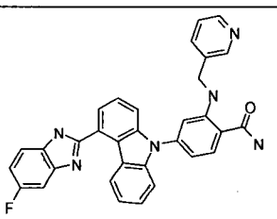
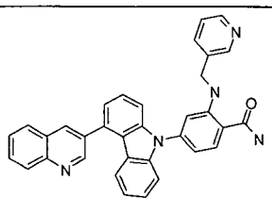
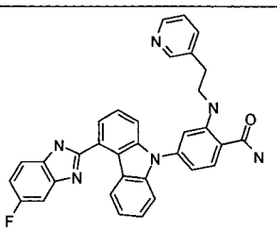
23		B	A	24		B	A
25		B	A	26		A	A
27		A	A	28		B	A
29		A	A	30		B	B
31		A	A	32		A	A
33		A	A	34		A	A
35		A	A	36		A	A

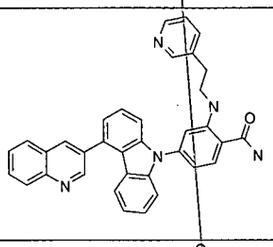
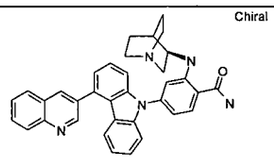
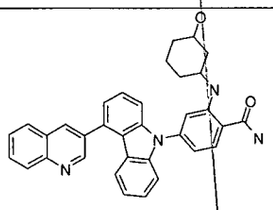
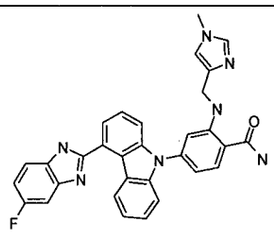
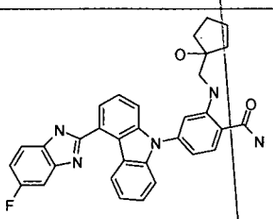
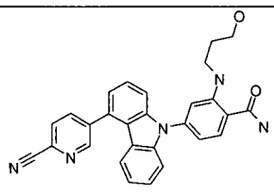
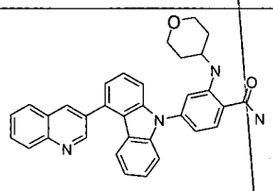
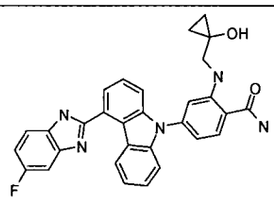
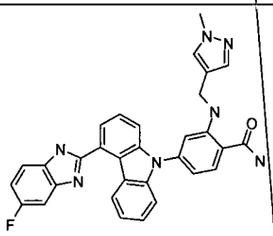
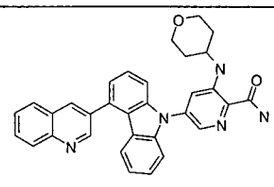
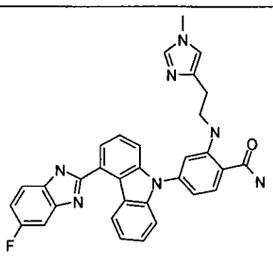
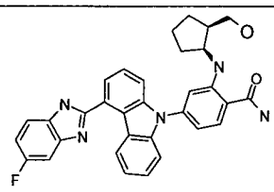
37		A	A	38		A	A
39		A	A	40		A	A
41		A	A	42		A	A
43		A	A	44		B	A
45		A	A	46		B	A
47		A	A	48		B	A
49		A	A	50		B	A

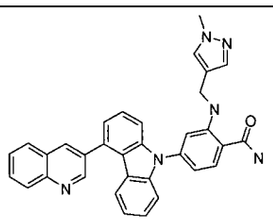
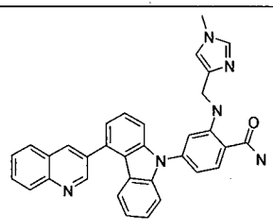
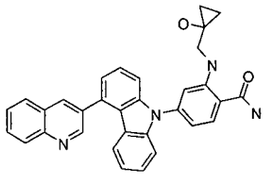
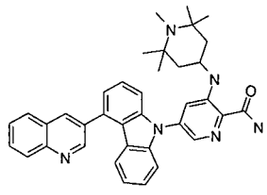
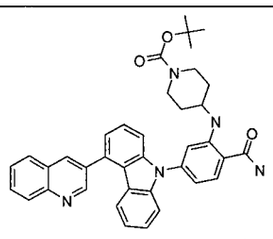
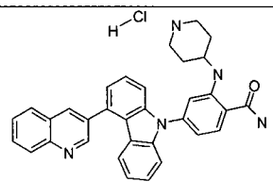
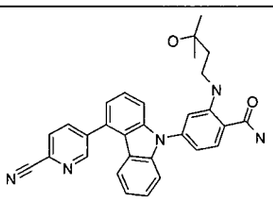
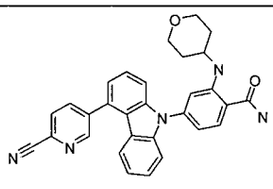
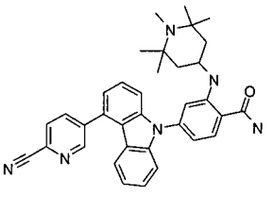
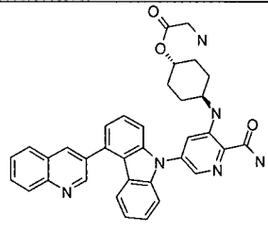
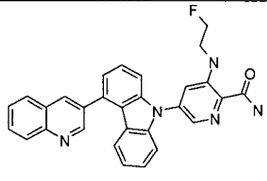
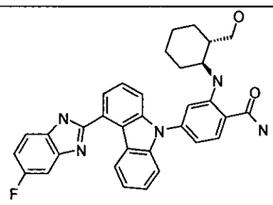
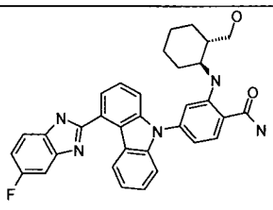
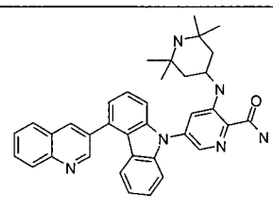
51		B	A	52		A	A
53		B	B	54	 Chiral	A	A
55		A	A	56		A	nd
57		B	B	58		A	A
59		A	A	60		nd	B
61		B	A	62		A	A
63		A	A	64		A	A

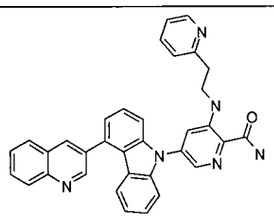
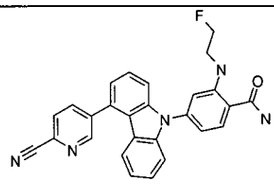
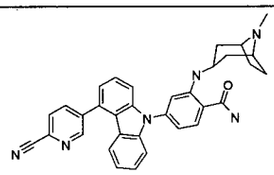
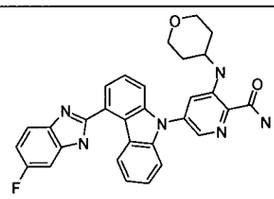
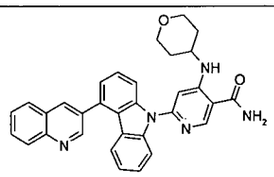
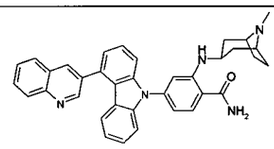
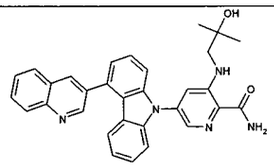
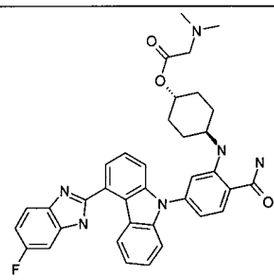
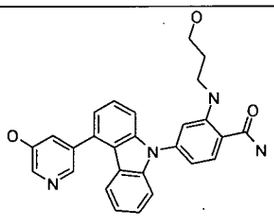
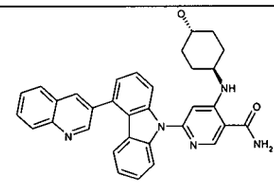
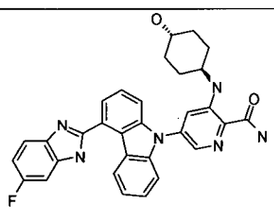
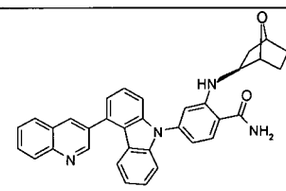
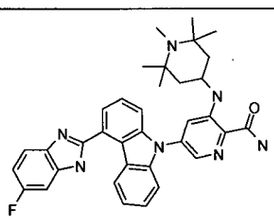
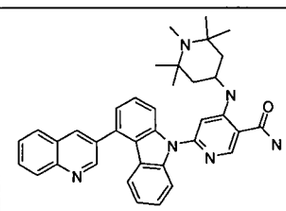
65		A	A	66		A	B
67		B	B	68		B	B
69		B	B	70		nd	A
71		nd	A	72		nd	A
73		nd	A	74		nd	B
75		nd	A	76		nd	A
77		nd	A	78		nd	B

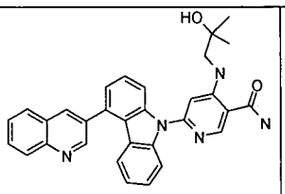
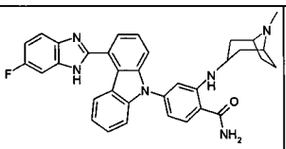
79		nd	A	80		nd	A
81		nd	A	82		nd	A
83		nd	A	84		nd	A
85		nd	A	86		nd	A
87		nd	A	88		nd	A
89		nd	A	90		nd	A
91		nd	A	92		nd	A

93		nd	A	94		nd	A
95		nd	A	96		nd	A
97		nd	A	98		nd	A
99		nd	A	100		nd	A
101		nd	A	102		nd	B
103		nd	A	104		nd	A
105		nd	A	106		nd	A

107		nd	A	108	 Chiral	nd	A
109		nd	A	110		nd	A
111		nd	A	112		nd	A
113		nd	A	114		nd	A
115		nd	A	116		nd	A
117		nd	A	118		nd	A

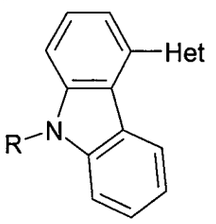
119		nd	A	120		nd	A
121		nd	A	122		nd	A
123		nd	B	124		nd	A
125		nd	A	126		nd	A
127		nd	A	128		nd	A
129		nd	A	130	 (-)	nd	A
131		nd	A	132		nd	B

133		nd	A	134		nd	A
135		nd	A	136		nd	A
137		nd	A	138		A	A
139		nd	A	140		nd	A
141		nd	A	142		ND	A
143		ong	ong	144			
145				146			

147				148			

REIVINDICACIONES

1) Productos de la fórmula (I)

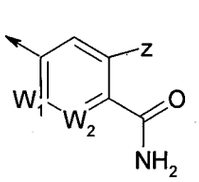


(I)

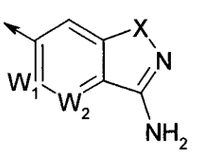
en los que :

Het representa un heterociclo aromático o parcialmente insaturado – de tipo dihidro o tetrahidro – mono o bicíclico, de 5 a 11 eslabones, que contiene de 1 a 4 heteroátomos, elegidos entre N, O o S, sustituido opcionalmente con uno o varios radicales R1 o R'1 idénticos o diferentes, tal como se describen a continuación,

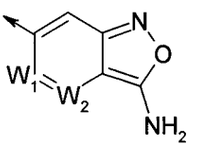
R se elige del grupo constituido por



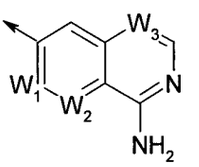
(A')



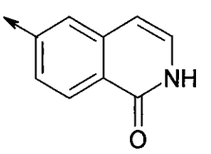
(B)



(C)



(D)



(E)

R1 y/o R'1 son del grupo constituido por H, halógeno, CF3, nitro, ciano, alquilo, hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, alquiltio, carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquilo), CON(alquilo)2, NH-CO-alquilo, sulfonamida, NH-SO2-alquilo, S(O)2-NHalquilo, S(O2)-N(alquilo)2, estando todos los radicales alquilo, alcoxi y alquiltio opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales iguales o diferentes, elegido(s) entre: halógeno, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino ;

W1, W2, W3 representan independientemente CH o N,

X representa el átomo de oxígeno o de azufre o un radical NR2, C(O), S(O) o S(O)2 ;

Z representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un radical

-O-R2 o un radical -NH-R2 en el que

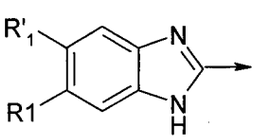
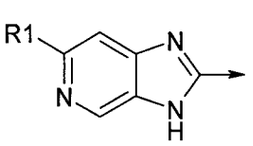
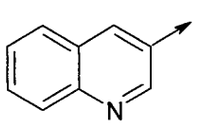
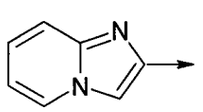
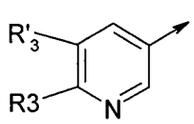
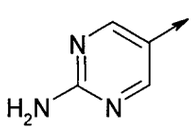
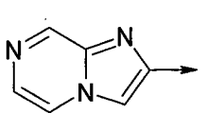
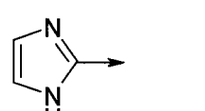
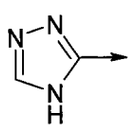
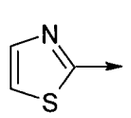
R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C8 o heterocicloalquilo C3-C10, mono o bicíclico ; estando estos radicales alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegido(s) entre los radicales

- -O-PO3H2, O-PO3Na2, -O-SO3H2, -O-SO3Na2, -O-CH2-PO3H2, -O-CH2-PO3Na2, O-CO-alanina, O-CO-serina, O-CO-lisina, O-CO-arginina, O-CO-glicina-lisina, -O-CO-alanina-lisina,
- halógeno, hidroxi ; mercapto ; amino ; carboxamida (CONH2) ; carboxi;
- heterocicloalquilo tal como: aziridino ; azetidino ; oxetano ; tetrahidrofurano ; piperidino ; tetrahidropirano ; piperazino ; alquilpiperazino ; pirrolidino ; morfolino ; homopiperidino ; homopiperazino ; quinuclidino ; cicloalquilo, heteroarilo ; carboxi esterificado por un radical alquilo ; CO-NH(alquilo) ; -O-CO-alquilo, -NH-CO-alquilo ; alquilo; alcoxi ; hidroxialcoxi; alquiltio; alquilamino ; dialquilamino; estando en todos estos radicales, los radicales alquilos, alcoxi y alquiltio opcionalmente sustituidos por un radical: hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, CO2alquilo, NHCO2alquilo; azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino, tetrahidropirano, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino o quinuclidino ; estando en todos estos radicales, todos los radicales cíclicos, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales, iguales o diferentes, elegido(s) entre los radicales hidroxi, alquilo, alcoxi, CH2OH; amino, alquilamino, dialquilamino, CO2alquilo o NHCO2alquilo ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de los productos de fórmula (I), así como los profármacos de los productos de fórmula (I).

2) Productos de fórmula (I) tal como se definió en una cualquiera de las demás reivindicaciones, en las que:

Het se elige del grupo constituido por :

en los que R'3 y R3 son tal que uno representa un átomo de hidrógeno y el otro se elige entre les valores de R1 y R'1 ;

R1 y/o R'1, iguales o diferentes, son del grupo constituido por: H, halógeno, CF3, nitro, ciano, alquilo, hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, fenilalcoxi, alquiltio, carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquil), CON(alquil)2, NH-CO-alquilo, sulfonamida, NH-SO2-alquilo, S(O)2-NHalquilo, S(O2)-N(alquil)2, estando todos los radicales alquilo, alcoxi y alquiltio opcionalmente sustituidos por uno

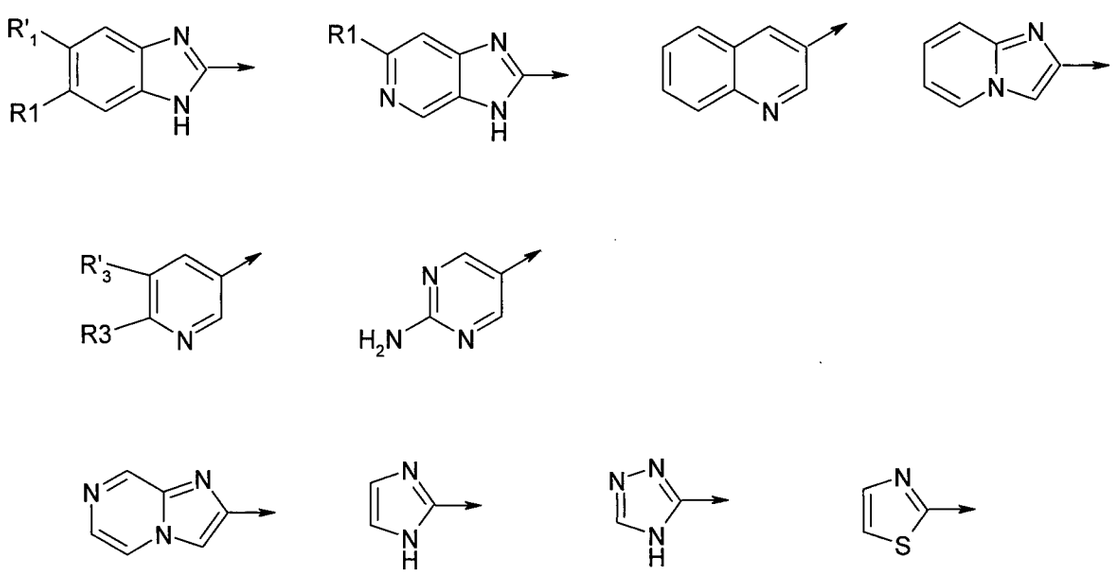
o varios radicales iguales o diferentes elegido(s) entre halógeno, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino ;

eligiéndose el sustituyente R de dichos productos de fórmula (I) entre los valores definidos anteriormente o a continuación,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de los productos de fórmula (I), así como los profármacos de los productos de fórmula (I).

3) Productos de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las demás reivindicaciones, en los que:

Het se elige del grupo constituido por :



en los que R'3 y R3 son tal que uno representa un átomo de hidrógeno y el otro se elige entre los radicales -NH2 ; -CN, -CH2-OH, -CF3, -OH, -O-CH2-fenilo, -O-CH3, -CO-NH2;

R1 y/o R'1 es del grupo constituido por: H, halógeno, CF3, nitro, ciano, alquilo, hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, alquiltio (metiltio), carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquilo) y CON(alquilo)2, NH-CO-alquilo, sulfonamida, NH-SO2-alquilo,

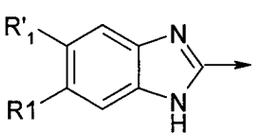
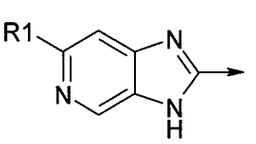
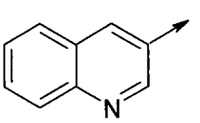
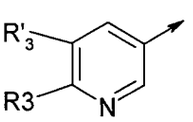
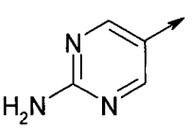
S(O)2-NH(alquilo), S(O)2-N(alquilo)2, estando todos los radicales alquilo, alcoxi y alquiltio opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales iguales o diferentes, elegido(s) entre: halógeno, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino;

eligiéndose el sustituyente R de dichos productos de fórmula (I) entre los valores definidos anteriormente o a continuación,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de los productos de fórmula (I), así como los profármacos de los productos de fórmula (I).

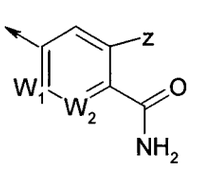
4) Productos de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las demás reivindicaciones, en los que:

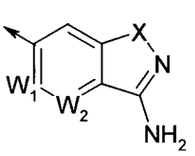
Het se elige del grupo constituido por :

en los que R'3 y R3 son tal que uno representa un átomo de hidrógeno y el otro se elige entre los radicales -NH2 ; -CN, -CH2-OH, -CF3, -OH, -O-CH2-fenilo, -O-CH3, -CO-NH2;

R se elige del grupo constituido por


(A')


(B)

con R1 y/o R'1, iguales o diferentes, son del grupo constituido por: H, halógeno, CF3, nitro, ciano, alquilo, hidroxi, mercapto, amino, alquilamino,

dialquilamino, alcoxi,-O-CH2-fenilo, alquiltio, carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquil), CON(alquil)2, NH-CO-alquilo, sulfonamida, NH-SO2-alquilo, S(O)2-NHalquilo, S(O2)-N(alquil)2, estando todos los radicales alquilo, alcoxi y alquiltio opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales iguales o diferentes elegido(s) entre halógeno, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino ;

W1, W2, W3 representan independientemente CH o N,

X representa el átomo de oxígeno o de azufre o un radical NR2, C(O), S(O) o S(O)2 ;

Z representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un radical -O-R2 o un radical -NH-R2 en el que

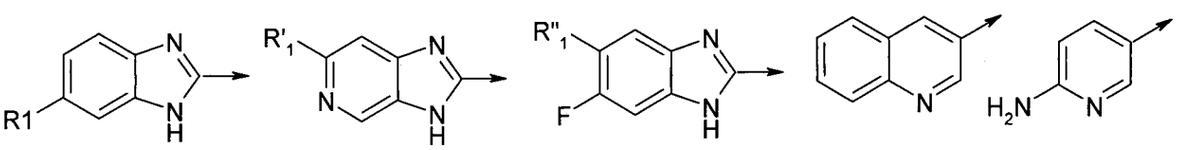
R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C8 o heterocicloalquilo C3-C10, mono o bicíclico ; estando estos radicales alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegido(s) entre los radicales

halógeno, hidroxi ; mercapto ; amino ; carboxamida (CONH2) ; carboxi; heterocicloalquilo tal como piperidinilo o pirrolidinilo; cicloalquilo; heteroarilo tal como: furanilo, piridilo, pirazolilo, oxazolilo o imidazolilo; carboxi esterificado por un radical alquilo ; CO-NH(alquilo) ; -O-CO-alquilo, -NH-CO-alquilo ; alquilo; alcoxi ; hidroxialcoxi; alquiltio; alquilamino ; dialquilamino; estando en todos estos radicales, los radicales alquilos, alcoxi y alquiltio opcionalmente sustituidos por un radical: hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, CO2alquilo, NHCO2alquilo; azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino, tetrahidropirano, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino o quinuclidino ; estando en todos estos radicales, todos los radicales cíclicos, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o varios radicales, iguales o diferentes, elegido(s) entre los radicales hidroxi, alquilo, alcoxi, CH2OH; amino, alquilamino, dialquilamino, CO2alquilo o NHCO2alquilo ;

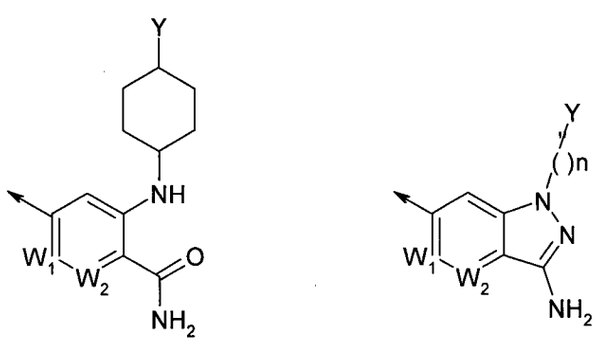
estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas de los productos de fórmula (I), así como los profármacos de los productos de fórmula (I).

5) Productos de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las demás reivindicaciones, en los que:

Het se elige del grupo constituido por :



R se elige del grupo constituido por :



R1 es del grupo constituido por: H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2,

R'1 es del grupo constituido por: H, CONH2, CONHMe y OMe,

R"1 es del grupo constituido por: F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe y O-(CH2)3-N(Me)2

W1 y W2 representan CH o bien uno representa CH y el otro N,

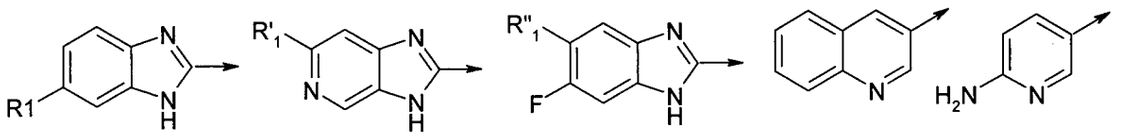
Y representa OH, O-PO3H2, O-PO3Na2, O-SO3H2, O-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NH2 u O-CO-glicina, O-CO-CH2-N(Me)2, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-alanina, O-CO-serina, O-CO-lisina, O-CO-arginina, O-CO-glicina-lisina, O-CO-alanina-lisina,

n representa 2 ó 3,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas.

6) Productos de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las demás reivindicaciones, en los que:

Het se elige del grupo constituido por :



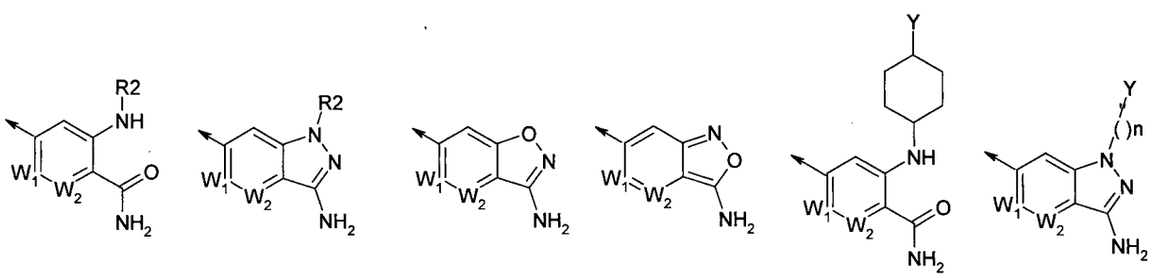
donde :

R1 representa: H, F, Cl, Br, CF3, NO2, CN, CH3, OH, OCH3, OCF3, CO2Me, CONH2, CONHMe, CONH-(CH2)3-OMe, CONH-(CH2)3-N(Me)2, NHC(O)Me, SO2NH2, SO2N(Me)2;

R'1 representa: H, CONH2, CONHMe y OMe;

R"1 representa: F, Cl, OH, OMe, CN, O-(CH2)3-OMe y O-$(CH_2)_3$-$N(Me)_2$;

y R se elige del grupo constituido por :



con :

W1 y W2 representan CH o bien uno representa CH y el otro N,

R2 representa: hidrógeno, etilo sustituido en 2, n-propilo sustituido en 3, ciclohexilo trans sustituido en 4 por: OH, SH, NH2, OMe, NHMe, N(Me)2, N(Et)2, azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino, tetrahidropirano, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino, quinuclidino, CONH2 o COOH

Y representa: OH, O-PO3H2, O-PO3Na2, O-SO3H2, O-SO3Na2, O-CH2-PO3H2, O-CH2-PO3Na2, O-CO-CH2-CO2tBu, O-CO-CH2-NH2 u O-

CO-glicina, O-CO-CH2-N(Me)2, O-CO-CH2-NHMe, O-CO-alanina, O-CO-serina, O-CO-lisina, O-CO-arginina, O-CO-glicina-lisina, O-CO-alanina-lisina, representando n 2 ó 3;

así como sus profármacos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles: tautómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

7) Productos de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, cuyos nombres son los siguientes :

- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4- *trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida

- 2-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-4-[(4-quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida

- 2-(2-dietilamino-etilamino)-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)- 9H-carbazol-9-il]-benzamida

- 2-(4-*trans*-hidroxi-ciclohexilamino)-4-[4-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-carbazol-9-il]-benzamida

- éster 4-{2-carbamoil-5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9il]-fenil-amino}-ciclohexílico del ácido acético

- 2-ciclohexilamino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida

- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilamino]-benzamida

- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(3-hidroxi-propilamino)-benzamida

- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(4-*cis*-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida

- 2-amino-4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida

- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-benzamida

- 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-1H-indazol-3-ilamina

- 6-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-1,2-benzisoxazol-3-ilamina,

- 3-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexilamino)-5-[(4-quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il)-piridin-2-carboxamida

- 4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida

- 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)amino]benzamida

- éster 4-{[2-carbamoil-5-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-3-ilamino}-ciclohexílico del ácido aminoacético

- 4-[4-(6-cianopiridin-3-il)-9H-carbazol-9-il]-2-[(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)amino]benzamida

- 5-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9H-carbazol-9-il]-3-(tetrahidropiran-4-il)-amino)-piridin-2-carboxamida

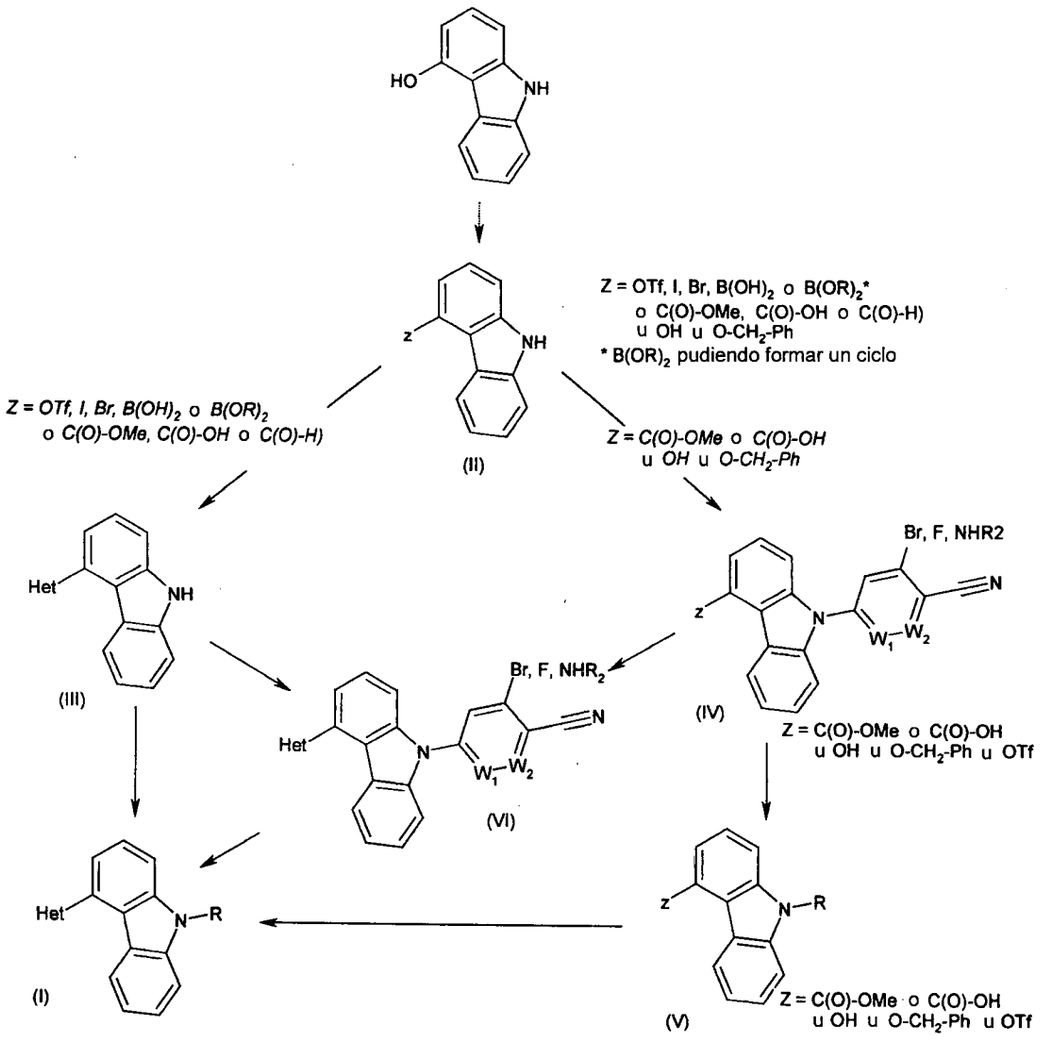
- 2-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-4-(tetrahidropiran-4-il)-amino)-piridin-5-carboxamida

- 2-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)amino-4-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-benzamida

- 3-[(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-5-[4-(quinolein-3-il)-9H-carbazol-9-il]-piridin-2-carboxamida

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

8) Procedimiento de preparación de los productos de la fórmula (I) tal como se definió en las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el esquema (I) a continuación:

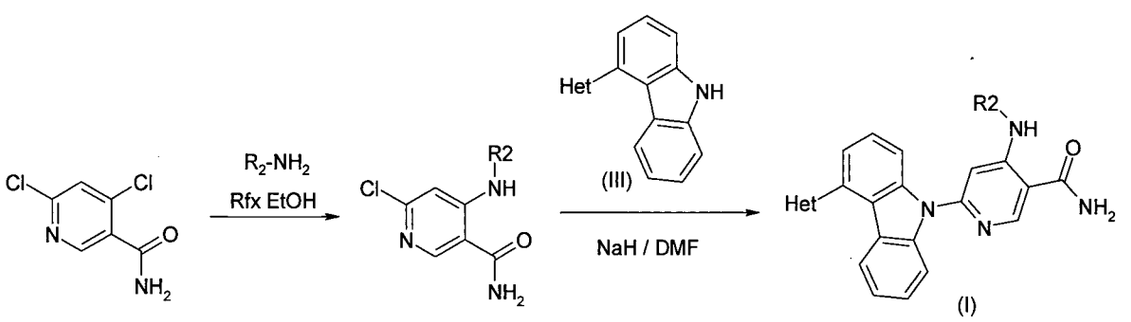


Esquema (1)

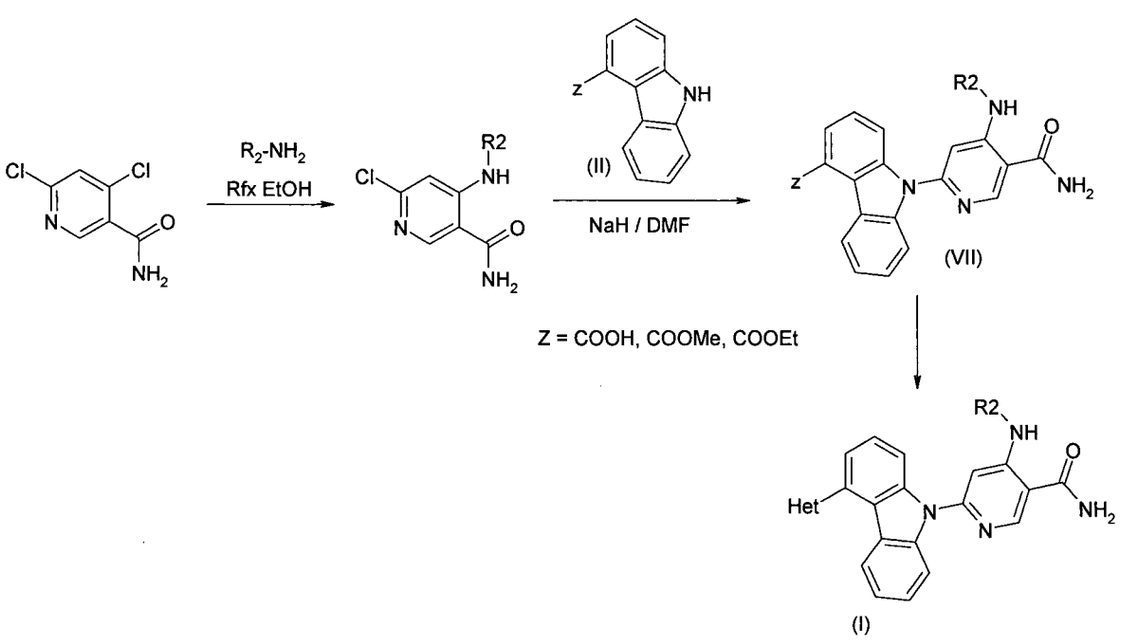
en el que los sustituyentes Het, R, R2, W1 y W2 tienen los significados indicados para los productos de la fórmula (I) tal como se definió en las reivindicaciones precedentes y z tiene el significado indicado anteriormente en el esquema (1),

9) Procedimiento para la preparación de productos de fórmula (I), en el que W1 representa N, W2 representa CH y Het y R2 son tal como se define en las reivindicaciones precedentes y compuestos de fórmula general (VII) en

los que W1 representa N, W2 representa CH, Z representa un ácido carboxílico o un éster metílico o etílico y R2 es tal como se define en las reivindicaciones precedentes, procedimiento caracterizado por los esquemas (40) y (41) a continuación:



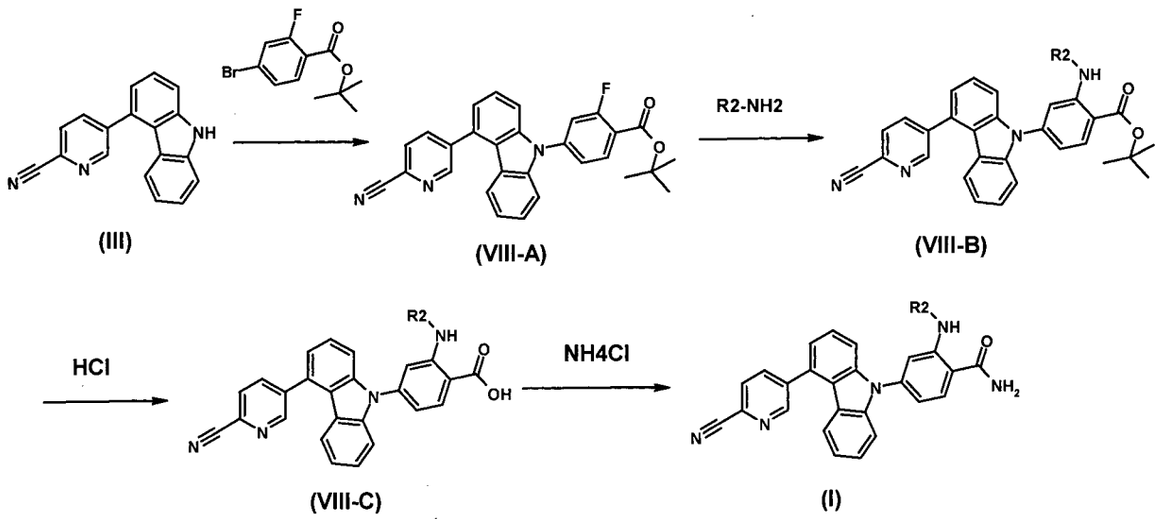
Esquema (40)



Esquema (41)

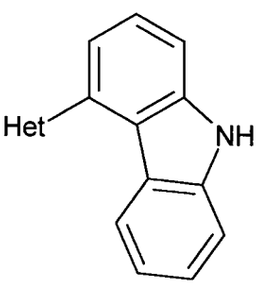
10) Procedimiento para la preparación de productos de fórmula (I), en los que Het representa un radical 2-ciano-piridin-5-ilo, W1 y W2 representan CH y R2 es tal como se define en las reivindicaciones precedentes, el compuesto

(VIII-A) y los compuestos de fórmula general (VIII-B) y (VIII-C) a continuación, en los que Het representa un radical 2-ciano-piridin-5-ilo, W1 y W2 representan CH y R2 es tal como se define en las reivindicaciones precedentes, procedimiento de síntesis caracterizado por el esquema (42) :

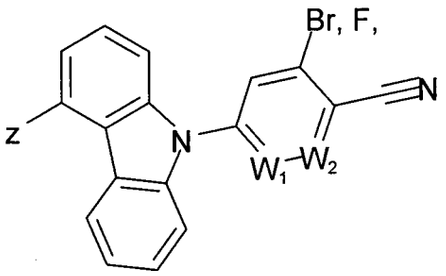


Esquema (42)

11) Como nuevos productos industriales, los compuestos intermedios de síntesis de fórmulas (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII-A), (VIII-B) y (VIII-C) :

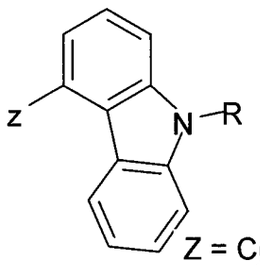


(III)



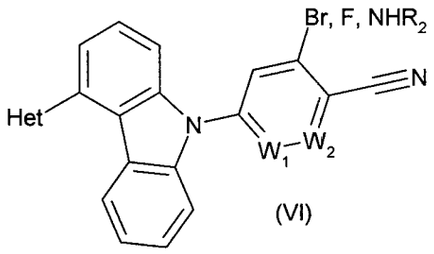
(IV

Z = C(O)-OMe o C(O)-
uOH u O-CH_2-Ph u OTf

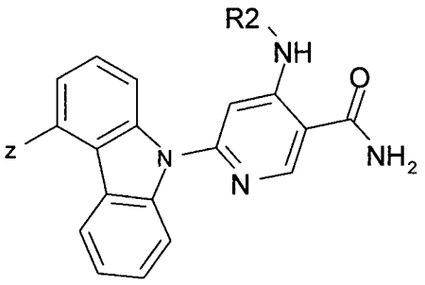


(V)

Z = C(O)-OMe o C(O)-OH
u OH u O-CH_2-Ph u OTf

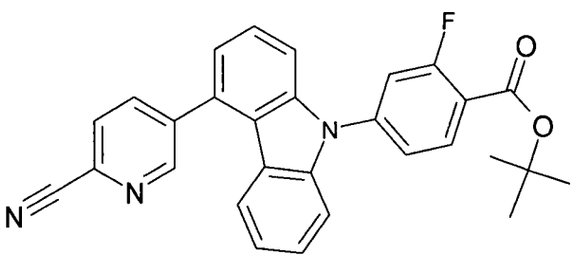


(VI)

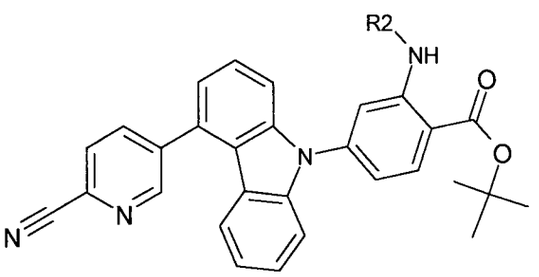


(VII)

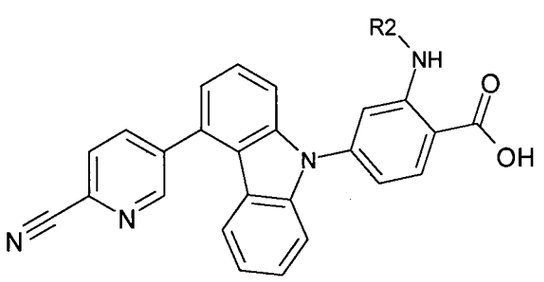
Z = C(O)-OH o C(O)-OMe o C(O)-OEt



(VIII-A)



(VIII-B)



(VIII-C)

productos de fórmulas (III), (IV), (V),) (VI), (VII), (VIII-A), (VIII-B) y (VIII-C) en los que los sustituyentes Het, R, R2, W1 y W2 tienen los significados indicados para los productos de fórmula (I) tal como se define en las reivindicaciones precedentes y z tiene el significado indicado a continuación en el esquema (1) o en el esquema (42).

12) Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se define en las reivindicaciones 1 a 7, así como sus profármacos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como sales de adición con ácidos

minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

13) Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se definió en la reivindicación 6), así como sus profármacos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

14) Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se definió en la reivindicación 7), así como sus profármacos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

15) las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los medicamentos tal como se define en las reivindicaciones 10 a 12,

16) Composiciones farmacéuticas tal como se define en las reivindicaciones precedentes, que contienen además, principios activos de otros medicamentos de quimioterapia contra el cáncer.

17) Composiciones farmacéuticas según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizadas por que se utilizan como medicamentos, en particular para la quimioterapia de tumores malignos.

18) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), para la preparación de medicamentos destinados a inhibir la actividad de las proteínas chaperonas y principalmente de Hsp90.

19) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar una enfermedad caracterizada por el mal funcionamiento de la actividad de una proteína chaperona de tipo Hsp90.

20) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar una enfermedad que pertenece al siguiente grupo: enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral focal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis en placas y esclerosis lateral amiotrófica, malaria, filariosis por Brugia y por Bancroft, toxoplasmosis, micosis resistentes a los tratamientos, hepatitis B, hepatitis C, virus del Herpes, dengue (o gripe tropical), atrofia muscular espinal y bulbar, trastornos de la proliferación de células mesangiales, trombosis, retinopatías, soriasis, degeneración muscular, enfermedades oncológicas, tumores malignos.

21) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), para la preparación de un medicamento destinado a tratar tumores malignos.

22) Utilización de productos de fórmula (I) según la reivindicación precedente, en la que la enfermedad que se va a tratar es un cáncer de tumores sólidos o líquidos.

23) Utilización de productos de fórmula (I) según la reivindicación precedente, en la que la enfermedad que se va a tratar es un cáncer resistente a los agentes citotóxicos.

24) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o de sales farmacéuticamente

aceptables de dichos productos de fórmula (I), para la preparación de un medicamento destinado a tratar tumores malignos entre los cuales están los tumores malignos de pulmón, de mama y de ovario, glioblastomas, leucemias mieloides crónicas, leucemias linfoblásticas agudas, tumores malignos de próstata, de páncreas y de colon, melanomas metastásicos, tumores de tiroides y carcinomas renales.

25) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), para la preparación de un medicamento destinado a la quimioterapia de los tumores malignos.

26) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de tumores malignos utilizados solos o asociados a otros.

27) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), para la preparación de medicamentos destinados a ser utilizados solos o asociados a otros con quimioterapia o radioterapia o alternativamente asociados a otros agentes terapéuticos.

28) Utilización de productos de fórmula (I) según la reivindicación precedente, en la que los agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales utilizados habitualmente.

29) Productos de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, como inhibidores de HSP90, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras y/o isómeras posibles, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), así como sus profármacos.

Resumen:

La invención se refiere a nuevos productos de fórmula (I): en los que Het representa un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales R1 o R'1, R se elige del grupo constituido por Fórmula (II) con R1 y/o R'1, elegidos entre: H, halógeno, CF3, nitro, ciano, alquilo, hidroxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, fenilalcoxi, alquiltio, carboxi libre o esterificado por un radical: alquilo, carboxamida, CO-NH(alquilo), CON(alquilo)2, NH-CO-alquilo, sulfonamida, NH-SO2-alquilo, S(O)2-NHalquilo, S(O2)-N(alquilo)2; todos estos radicales opcionalmente sustituidos; W1, W2, W3 representan independientemente CH o N, X representa: O, S, NR2, C(O), S(O) o S(O)2; Z representa: H, Hal, -O-R2 o -NH-R2 donde R2 representa: H, alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos; estando estos productos en todas las formas isómeras y las sales, como medicamentos.

666

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2009/000267

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/04 C07D401/14 C07D403/04 C07D413/14 C07D471/04
A61K31/4184 A61K31/4709 A61P35/00 C07D403/14 C07D405/14
C07D451/04 C07D453/00 C07D493/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/035620 A (SERENEX INC [US]; HANSON GUNNAR J [US]; BARTA THOMAS E [US]; GENG LIFE) 29 March 2007 (2007-03-29) Revendications 1-38; Formule (I); exemples 1-5,10-14,20-21,23-31,33-34,36,38-41	1-29
A	WO 02/36597 A (SIGMA TAU IND FARMACEUTI [IT]; GIANNINI GIUSEPPE [IT]; MARZI MAURO [IT]) 10 May 2002 (2002-05-10) Revendications 1-17, Formule (I); exemple 14	1-29
A	WO 2006/055760 A (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP [US]; YING WEIWEN [US]; JAMES DAVID [US]; Z) 26 May 2006 (2006-05-26) Revendications 1-59; Formule (I); composé 210	1-29

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 octobre 2009	19/10/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Kirsch, Cécile

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2009/000267

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007035620 A	29-03-2007	AU 2006292429 A1	29-03-2007
		CA 2621720 A1	29-03-2007
		CN 101268048 A	17-09-2008
		EP 1924557 A2	28-05-2008
		JP 2009508872 T	05-03-2009
WO 0236597 A	10-05-2002	AT 302780 T	15-09-2005
		AU 1518602 A	15-05-2002
		BR 0115119 A	30-09-2003
		CA 2427568 A1	10-05-2002
		CN 1471535 A	28-01-2004
		CZ 20031042 A3	15-10-2003
		DE 60112966 D1	29-09-2005
		DE 60112966 T2	24-05-2006
		DK 1343789 T3	27-12-2005
		EP 1343789 A1	17-09-2003
		ES 2247182 T3	01-03-2006
		HK 1061244 A1	29-09-2006
		HU 0400546 A2	28-06-2004
		IT RM20000570 A1	03-05-2002
		JP 2004513130 T	30-04-2004
		MX PA03003798 A	20-04-2004
		PL 364908 A1	27-12-2004
		SK 5342003 A3	07-10-2003
		US 2005124647 A1	09-06-2005
		US 2004034052 A1	19-02-2004
WO 2006055760 A	26-05-2006	AU 2005306484 A1	26-05-2006
		BR PI0518315 A2	11-11-2008
		CA 2586612 A1	26-05-2006
		EP 1817295 A1	15-08-2007
		JP 2008520702 T	19-06-2008
		KR 20070086353 A	27-08-2007

68

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2009/000267

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D401/04 C07D401/14 C07D403/04 C07D413/14 C07D471/04
A61K31/4184 A61K31/4709 A61P35/00 C07D403/14 C07D405/14
C07D451/04 C07D453/00 C07D493/08

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2007/035620 A (SERENEX INC [US]; HANSON GUNNAR J [US]; BARTA THOMAS E [US]; GENG LIFE) 29 mars 2007 (2007-03-29) Revendications 1-38; Formule (I); exemples 1-5,10-14,20-21,23-31,33-34,36,38-41	1-29
A	WO 02/36597 A (SIGMA TAU IND FARMACEUTI [IT]; GIANNINI GIUSEPPE [IT]; MARZI MAURO [IT]) 10 mai 2002 (2002-05-10) Revendications 1-17, Formule (I); exemple 14	1-29
A	WO 2006/055760 A (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP [US]; YING WEIWEN [US]; JAMES DAVID [US]; Z) 26 mai 2006 (2006-05-26) Revendications 1-59; Formule (I); composé 210	1-29

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
6 octobre 2009	19/10/2009

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Kirsch, Cécile

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2009/000267

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2007035620 A	29-03-2007	AU 2006292429 A1	29-03-2007
		CA 2621720 A1	29-03-2007
		CN 101268048 A	17-09-2008
		EP 1924557 A2	28-05-2008
		JP 2009508872 T	05-03-2009
WO 0236597 A	10-05-2002	AT 302780 T	15-09-2005
		AU 1518602 A	15-05-2002
		BR 0115119 A	30-09-2003
		CA 2427568 A1	10-05-2002
		CN 1471535 A	28-01-2004
		CZ 20031042 A3	15-10-2003
		DE 60112966 D1	29-09-2005
		DE 60112966 T2	24-05-2006
		DK 1343789 T3	27-12-2005
		EP 1343789 A1	17-09-2003
		ES 2247182 T3	01-03-2006
		HK 1061244 A1	29-09-2006
		HU 0400546 A2	28-06-2004
		IT RM20000570 A1	03-05-2002
		JP 2004513130 T	30-04-2004
		MX PA03003798 A	20-04-2004
		PL 364908 A1	27-12-2004
		SK 5342003 A3	07-10-2003
		US 2005124647 A1	09-06-2005
		US 2004034052 A1	19-02-2004
WO 2006055760 A	26-05-2006	AU 2005306484 A1	26-05-2006
		BR PI0518315 A2	11-11-2008
		CA 2586612 A1	26-05-2006
		EP 1817295 A1	15-08-2007
		JP 2008520702 T	19-06-2008
		KR 20070086353 A	27-08-2007

670

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2009/000267

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT D'UN CHANGEMENT

(règle 92*bis*.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire :

BOURGOUIN-MULLER, Alessandra
Sanofi-aventis
Département Brevets
174, avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date d'expédition *(jour/mois/année)* 08 septembre 2009 (08.09.2009)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2008/033	**NOTIFICATION IMPORTANTE**
Demande internationale n° PCT/FR2009/000267	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 13 mars 2009 (13.03.2009)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☒ le déposant ☒ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
HALLEY, Franck c/o Sanofi-aventis Département Brevets 174, avenue de France F-75013 Paris FRANCE	FR	FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne ☒ le nom ☐ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

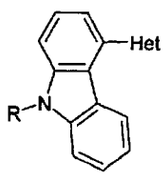
Nom et adresse	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
HALLEY, Frank c/o Sanofi-aventis Département Brevets 174, avenue de France F-75013 Paris FRANCE	FR	FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

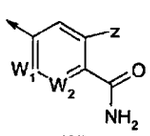
4. Une copie de cette notification a été envoyée

☒ à l'office récepteur
☒ à l'administration chargée de la recherche internationale
☐ [à l'] [aux] administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire
☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international
☐ aux offices désignés concernés
☐ aux offices élus concernés
☐ autre destinataire :

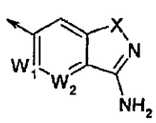
Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse n° de télécopieur +41 22 338 87 20	Fonctionnaire autorisé Craker Alexander e-mail pt03.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 03



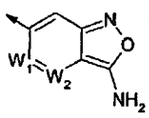
(I)



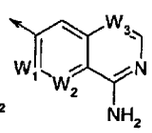
(A')



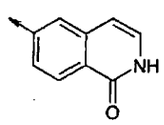
(B)



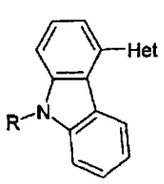
(C)



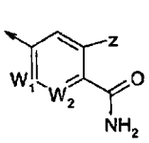
(D)



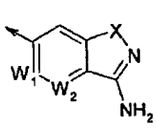
(E)



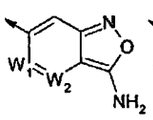
(I)



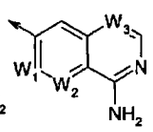
(A')



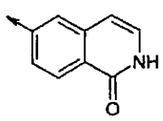
(B)



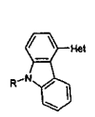
(C)



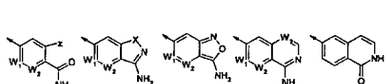
(D)



(E)



(I)



(A') (B) (C) (D) (E)

673

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 67,961
FECHA : AGOSTO 18 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-108118- -00000-0000
Fecha: 2010-09-01 16:58:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 678

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	354662860	17/08/2010	60,033,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	PENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	20,000.00
		TOTAL : $	20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 14775-841-145-7

674

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-108118- -00000-0000
Fecha: 2010-09-01 16:58:01 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 678

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 72,083
FECHA : AGOSTO 30 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325663435	30/08/2010	20,351,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL : $	26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

CODO: 14775-84-145-7.

675

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 72,135
FECHA : AGOSTO 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-108118- -00000-0000
Fecha: 2010-09-01 16:58:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 678

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325663435	30/08/2010	20,351,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	49 INSCRIPCION DE LICENCIAS Y DERECH	500,000.00
		TOTAL : $	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

CODO: 14775 - 841 - 345 - 7.

676

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 72,136
FECHA : AGOSTO 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-108118- -00000-0000
Fecha: 2010-09-01 16:58:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 678

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325663435	30/08/2010	20,351,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	49	INSCRIPCION DE LICENCIAS Y DERECH	500,000.00
			TOTAL : $	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cels: 14775 - 841 - 145 - 7.

677

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 72,158
FECHA : AGOSTO 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-108118- -00000-0000
Fecha: 2010-09-01 16:58:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 678

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325663435	30/08/2010	20,351,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL : $	1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 14775 - 841 - 145 - 7.

678

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 72,159
FECHA : AGOSTO 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-108118- -00000-0000
Fecha: 2010-09-01 16:58:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 678

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325663435	30/08/2010	20,351,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL : $	1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 14775 - 841 - 145-7.

679

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-108118- -00000-0000

Fecha: 2010-09-01 16:58:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 678

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 680

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	10 108118
	Solicitud internacional	PCT/FR2009/000267
	Fecha inicio fase nacional	14/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	11433
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 10 NOV. 2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

adpa11

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 10-108118

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCIÓN**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **625** DE

FECHA **21** DE **FEBRERO DE 2011** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **19** DE **MAYO** DEL **2011**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _ _ NO___ ___ **X** _ _ _

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Prosperidad para todos

AVISO DE NOTIFICACION

CORREO CERTIFICADO

Radicación : 10-108118- -2-0 Fecha: 2011-09-01 10:30:07
Trámite : 11 PATENTEIYII
Evento : 378 FASENACIONALI
Actuación : 432 COMUNICACTOADM
Destinatario : LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ Folios 1

Señor (a) (es)
LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ
CARRERA 4 NO. 72 - 35
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 47284
Fecha : 31/08/2011
Expediente : 10-108118
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Tercero (3), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción trámites y servicios - de carácter general transversal - consulta actos administrativos y providencias.

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretaría General

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 3, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5880070
Call Center 5920400 . Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN [illegible] 47234
Por la cual se declara abandonada una solicitud

Rad. PCT/10-108118

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38 del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 1 de septiembre de 2010 con el N° 10-108118-00000-0000, la doctora Luz Clemencia De Páez, en su calidad de apoderada de SANOFI - AVENTIS, presentó la solicitud de patente de invención titulada "NUEVOS DERIVADOS DE CARBAZOL, INHIBIDORES DE HSP90, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y UTILIZACIÓN", correspondiente a la solicitud internacional PCT/FR2009/000267 de fecha 13 de marzo de 2009, para que se iniciara la fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) y la regla 51bis del Reglamento, que facultan a la Superintendencia sobre la aplicación de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se efectuó el examen de forma a la solicitud, de acuerdo con lo previsto en el artículo 38 de la mencionada Decisión andina.

TERCERO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial Nº 625 del 21 de febrero de 2011, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

CUARTO: Que el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, establece que: *"Dentro del plazo de seis meses contados desde la publicación de la solicitud, independientemente que se hubieren presentado oposiciones, el solicitante deberá pedir que se examine si la invención es patentable. Los Países Miembros podrán cobrar una tasa para la realización de este examen. Si transcurriera dicho plazo sin que el solicitante hubiera pedido que se realice el examen, la solicitud caerá en abandono."*

QUINTO: Que contados seis meses desde la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial, NO se presentó petición de parte del interesado para efectuar el examen de fondo, por lo que este Despacho considera abandonada la solicitud en los términos del mencionado artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y, en consecuencia,

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 3, 4, 5 y 10
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 27-55, Int. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax: 5870284. Línea 0180000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. – Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 47264

Por la cual se declara abandonada una solicitud

Rad. PCT/10-108118

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar abandonada la solicitud de patente de invención titulada "NUEVOS DERIVADOS DE CARBAZOL, INHIBIDORES DE HSP90, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y UTILIZACIÓN", que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia De Páez, en su calidad de apoderada de SANOFI - AVENTIS, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los 31 [illegible]

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Carrera 4ª No. 72-35.
Bogotá D.C.

Elaboró: Juan Carlos Chaparro V.
Revisó: Doris Elena Polo C.
Revisó: Jose Luis Salazar L.
Aprobó: Jose Luis Londoño F.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 3, 4, 5 y 10
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 27-55, Int. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax: 5870284. Línea 0180000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. – Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
EL SECRETARIO GENERAL

Certifica que la Resolución 47284 de fecha 21/08/2011
fue notificado mediante listado número 146
fijado el 13/09/2011 y desfijado el 23/09/2011