PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

10-154614

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-154614- -00000-0000
Fecha: 2010-12-09 11:00:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 492

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE AZACARBOLINAS, SU PREPARACION Y SU UTILIZACION TERAPEUTICA COMO INHIBIDORES DE QUINASAS

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.,** _____

12-01-2011

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-154614- -00000-0000
Fecha: 2010-12-09 11:00:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 492

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. **Christopher ARENDT**
c/o Sanofi-Aventis,
1041 Routes 202-206,
Mail Code D-303A,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América

2. **Didier BABIN**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

3. **Olivier BEDEL**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

4. **Thierry GOUYON**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5. **Mikhail LEVIT**
c/o Sanofi-Aventis,
1041 Routes 202-206,
Mail Code D-303A,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América

6. **Serge MIGNANI**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

7. **Neil MOORCROFT**
c/o Sanofi-Aventis,
1041 Routes 202-206,
Mail Code D-303A,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América

8. **David PAPIN**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

9. Ronghua LI
c/o Sanofi-Aventis,
1041 Routes 202-206,
Mail Code D-303A,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América

(5) **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/FR2009/051100 Fecha: 11 de junio de 2009
Publicación Internacional No. WO 2009/150381 A3 Fecha: 17 de diciembre de 2009

(6) **Título (54)**
DERIVADOS DE AZACARBOLINAS, SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA COMO INHIBIDORES DE QUINASAS

(7) **Clasificación Internacional (51)** C07D 471/014

(8) **Prioridad** SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
FR	12 de junio de 2008	08/03262

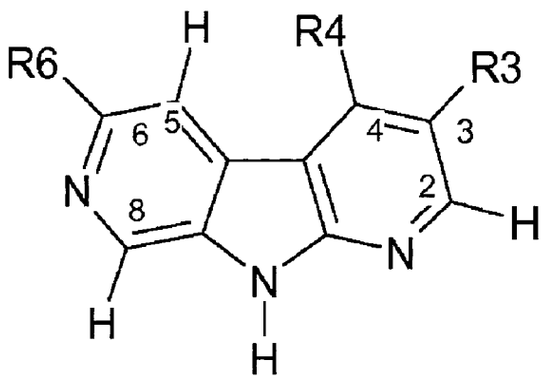
(9)
Comprobante de pago No.: 10-101,515 **Fecha:** 30 de noviembre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-101,578 **Fecha:** 30 de noviembre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-101,642 **Fecha:** 30 de noviembre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-101,716 **Fecha:** 30 de noviembre de 2010

(10) **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 7 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $182.000.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



(I)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez

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

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/150381 A3

   Descripción:

   Páginas 161 en el idioma original

   Páginas 214 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 17

   Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

Notaría Sexta 6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 18

DE LA ESCRITURA NUMERO: 3870
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**

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

IMPRESO EN MAYO 1º DE 2010 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830.028.959-5

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

947198 37

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.	4-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 .

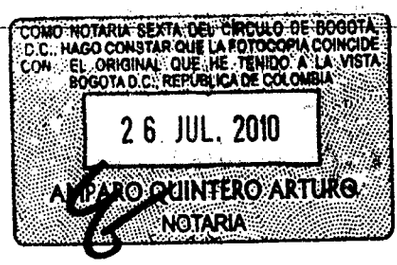
CERTIFICA:

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

947198388

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 D.C.

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.

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
ALFARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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.

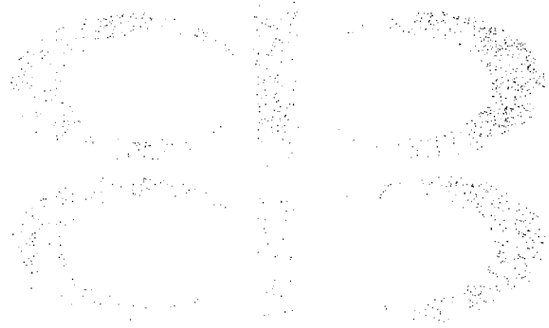
EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : $ 3,600
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS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

Joaquin Esteban

LA 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 BOGOTÁ

* * * NO ES VALIDO POR ESTA CARA * * *



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, ejerzan 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 engagés contre nous.

Le représentant pourra en notre nom désigner des fondés de pouvoirs pour agir 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




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

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 Madame 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

EDGARDO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

17

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
PARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

ESPACIO

EN

BLANCO

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

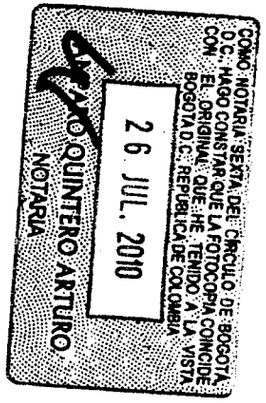
HELENA URIBE DE LEMOINE

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 BOGOTÁ



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 27 P 1:02

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

REPÚBLICA DE COLOMBIA

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

0c0 B

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 7 Junio de 2010

Firma : Hervé POMMERY
NOTAIRE

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

NOTARIA SEXTA

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 POMMERY

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

ALVARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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
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

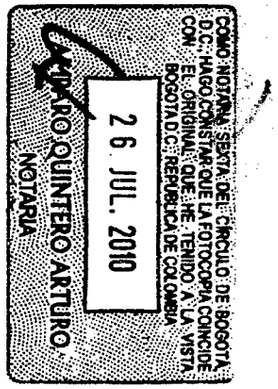
HELENA URIBE DE LEMOINE

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

4

NOTARIA SEXTA



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 2 P 1:00

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. 51660061

TEL. 2112348

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 D.C.

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

ES FIEL Y DECIMA OCTAVA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3870 DE FECHA 26 DE JULIO DE 2010. QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 12 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES CONFORME A LA LEY.

BOGOTA D.C. NOVIEMBRE 24 DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA.

FP

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.FR2008/065, and entitled

AZACARBOLINE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

FR Priority Application Filing Date:	June 12, 2008
FR Priority Application No.:	0803262

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 2 day of July, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: Chris Arendt

Inventor's Name: ARENDT Christopher
Residential Address: c/o sanofi-aventis US. Inc.
1041 Routes 202-206,
Mail Code : D-303A BRIDGEWATER,
NJ 08807 USA

Me Antoine BAILLY
Certifie le présent document
Conforme à l'original
qui lui a été présenté

Witnessed by:

SA GOT Véronique

PONCHELET Evelyne

BAILLY POMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS
D'UNE SCP
30, rue La Boétie - Paris - 8e

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 BAILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 09 SEP. 2010

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

8. sous n° 69048

9. Sceau :

10. Signature :
Jean MARTIN
Avocat général

COUR D'APPEL DE PARIS

"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"

Signed at Vitry sur Seine, France on this 17 day of July, 2009.
(City, State and Nation)

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

Witnessed by:

SAGOT Véronique _____

PONCHELET Evelyne _____

Signed at Vitry-sur-Seine, France on this 3 day of July, 2009.
(City, State and Nation)

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

Witnessed by:

SAGOT Véronique _____

PONCHELET Evelyne _____

Signed at Vitry sur Seine, France on this 30 day of July, 2009.
(City, State and Nation)

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

Witnessed by:

SAGOT Véronique _____

PONCHELET Evelyne _____

BAILLY POMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS D'UNE SCP
30, rue La Boétie - Paris - 8e

19

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

Signature: _____
Inventor's Name: LEVIT Mikhail
Residential Address: c/o sanofi-aventis US. Inc.
1041 Routes 202-206,
Mail Code : D-303A BRIDGEWATER,
NJ 08807 USA

Witnessed by:

Catherine DANIEL _____

PONCHERET Evelyne _____

Signed at Vitry sur Seine, France on this 1st day of July, 2009.
(City, State and Nation)

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

Witnessed by:

Lisette RAMDANI _____

PONCHERET Evelyne _____

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

Signature: _____
Inventor's Name: MOORCROFT Neil
Residential Address: c/o sanofi-aventis US. Inc.
1041 Routes 202-206,
Mail Code : D-303A BRIDGEWATER,
NJ 08807 USA

Witnessed by:

_____

BAILLY POMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS D'UNE SCP
30, rue La Boétie - Paris - 8e

Signed at Bridgewater, NJ USA on this 24 day of June, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: Mikhail N. Levit
Inventor's Name: LEVIT Mikhail
Residential Address: c/o sanofi-aventis US. Inc.
1041 Routes 202-206,
Mail Code : D-303A BRIDGEWATER,
NJ 08807 USA

Witnessed by:

Tina M. Wisbeski
Tina M. Wisbeski

Nancy J Ingram
NANCY J INGRAM

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

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

Witnessed by:

_____ _____

Signed at Bridgewater, NJ USA on this 24 day of June, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: Neil
Inventor's Name: MOORCROFT Neil
Residential Address: c/o sanofi-aventis US. Inc.
1041 Routes 202-206,
Mail Code : D-303A BRIDGEWATER,
NJ 08807 USA

BAILLY POMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS D'UNE SCP
30, rue La Boétie - Paris - 8e

Witnessed by:

Tina M. Wisbeski
Tina M. Wisbeski

Nancy J Ingram
NANCY J INGRAM

29

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

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

Witnessed by:

_____ _____

Signed at Bridgewater, NJ USA on this 24 day of June, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: LI Ronghua
Residential Address: c/o sanofi-aventis US. Inc.
1041 Routes 202-206,
Mail Code : D-303A BRIDGEWATER,
NJ 08807 USA

Witnessed by:

Thia M. Wisboski
Thia M. Wisboski

Nancy J Ingram
NANCY J INGRAM

BAILLY POMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS
D'UNE SCP
30, rue La Boétie - Paris - 8e

22

Signed at Vitry sur Seine, France on this 6th day of July, 2009.
(City, State and Nation)

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

Witnessed by:

PONCHERET Evelyne

Jean-Christophe Carry

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

Signature: _____
Inventor's Name: LI Ronghua
Residential Address: c/o sanofi-aventis US. Inc.
1041 Routes 202-206,
Mail Code : D-303A BRIDGEWATER,
NJ 08807 USA

Witnessed by:

DAMOUR Dominique

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Messieurs Christopher ARENDT, Didier BABIN, Olivier BEDEL, Thierry GOUYON, Serge MIGNANI et David PAPIN.
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

BAILLY POMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS D'UNE SCP
30, rue La Boétie - Paris - 8e

Me Antoine BAILLY, Notaire à Paris
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
COUR D'APPEL

TRADUCCION OFICIAL NO.927/2010

OVE L TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS S 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. FR2008/65

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. **FR2008/065** y que se titula

DERIVADOS DE AZACARBOLINA, PREPARACION Y USO TERAPEUTICO

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:	12 DE JUNIO, 2008
No. de Solicitud de Prioridad FR:	0803262

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, prestaremos 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 2 de Julio de 2009

FIRMADO: ARENDT CHRISTOPHER
NOMBRE DEL INVENTOR: ARENDT CHRISTOPHER
DIRECCIÓN RESIDENCIA: c/o SANOFI AVENTIS US. Inc.
1041Routes 202-206
Mail Code: D-303 A BRIDGEWATER,
NJ 08807 USA

TESTIGO: TESTIGO:
FIRMADO: SAGOT VERONIQUE FIRMADO: PONCHELET EVELYN

Firmado en Vitry-sur- Seine, Francia, este día 6 de Julio de 2009

FIRMADO: PAPIN DAVID
NOMBRE DEL INVENTOR: PAPIN DAVID
DIRECCIÓN RESIDENCIA: c/o SANOFI AVENTIS
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 Paris, Francia

TESTIGO: TESTIGO:
FIRMADO: PONCHELET EVELYN FIRMADO: ILEGIBLE.

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

28

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2010 DIC -7 P 12:49
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

TRADUCCION OFICIAL NO.927/2010

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 BAILLY**

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO

4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

0394 78
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

5. EN: PARÍS

6. EL: 9 DE SEPTIEMBRE DE 2010

7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS

8. BAJO EL NO: **69048**

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
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

(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
17 décembre 2009 (17.12.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/150381 A3

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/051100

(22) Date de dépôt international :
11 juin 2009 (11.06.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
08/03262 12 juin 2008 (12.06.2008) 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)* : **ARENDT, Christopher** [CA/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Routes 202-206, Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **BABIN, Didier** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **BEDEL, Olivier** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **GOUYON, Thierry** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **LEVIT, Mikhail** [US/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Routes 202-206, Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **MIGNANI, Serge** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MOORCROFT, Neil** [GB/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Routes 202-206, Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **PAPIN, David** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **LI, Ronghua** [CN/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Routes 202-206, Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).

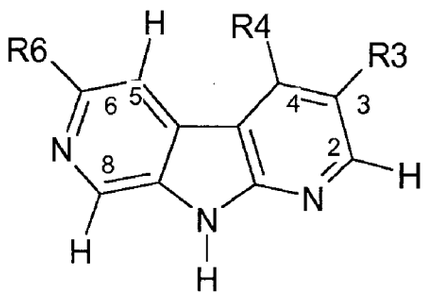
(74) Mandataire : **BOURGOUIN MULLER, Alessandra**; c/ o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(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, CL, 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, PE, 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.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : AZACARBOLINE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND THERAPEUTIC USE THEREOF AS KINASE INHIBITORS

(54) Titre : DERIVES D'AZACARBOLINES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION THERAPEUTIQUE EN TANT QU'INHIBITEURS DE KINASES



(I)

(57) Abstract : The invention relates to novel azacarbolines having formula (I), wherein R3, R4 independently represent H, hal, CF_3, substituted oxy, optionally substituted alkoxy, optionally substituted amino, substituted carbonyl, optionally substituted carboxyl, optionally substituted amide, sulphur, such as optionally substituted sulphides, sulphoxides or sulphones, linear, branched or cyclic C_1-C_{10} alkyl optionally comprising an optionally substituted heteroatom, optionally substituted linear, branched or cyclic C_2-C_7 alkenyl, optionally substituted linear or branched C_2-C_6 alkynyl, optionally substituted aryl or heteroaryl, optionally substituted heterocycloalkyl, R6 represents heteroaryl, C(O)NR1aR1b, heterocycloalkyl or -C(O)heterocycloalkyl, all of which may be optionally substituted; in the form of a base or an acid addition salt. The invention also relates to the therapeutic use of said azacarbolines for the treatment of cancer and to synthesis methods.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/150381 A3

30

WO 2009/150381 A3

(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 :

18 février 2010

Nouvelles azacarbolines de formule :(I) dans laquelle : R3, R4 représentent indépendamment l'un de l'autre H;hal; CF_3; oxy substituée; alkoxy éventuellement substitué; amino éventuellement substitué; carbonyle substitué; carboxyle éventuellement substitué; amide éventuellement substitué; soufre tels que les sulfures, sulfoxides ou sulfones éventuellement substitués;C_1-C_{10} alkyle linéaire, ramifié ou cyclique comportant éventuellement un hétéroatome éventuellement substitué;C_2-C_7 alkenyle linéaire, ramifié ou cyclique éventuellement substitué; C_2-C_6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué; aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué;hétérocycloalkyle éventuellement substitué; R6 représente hétéroaryle, C(O)NR1aR1b, hétérocycloalkyle ou -C(O)hétérocycloalkyle tous éventuellement substitués; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Utilisation en thérapeutique pour le traitement du cancer et procédés de synthèse.

(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
17 décembre 2009 (17.12.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/150381 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/14 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *C07D 213/04* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 207/32* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/051100

(22) Date de dépôt international :
11 juin 2009 (11.06.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
08/03262 12 juin 2008 (12.06.2008) 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)* : **ARENDT, Christopher** [CA/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Routes 202-206, Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **BABIN, Didier** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **BEDEL, Olivier** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **GOUYON, Thierry** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **LEVIT, Mikhail** [US/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Routes 202-206, Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **MIGNANI, Serge** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MOORCROFT, Neil** [GB/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Routes 202-206, Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **PAPIN, David** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **LI, Ronghua** [CN/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Routes 202-206, Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).

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

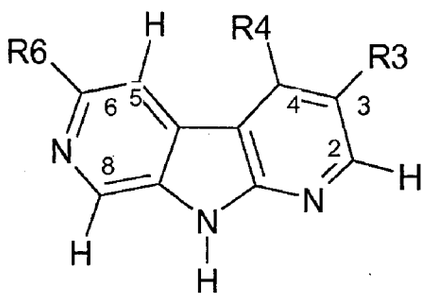
(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : AZACARBOLINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREOF AND THERAPEUTIC USE OF SAME

(54) Titre : DERIVES D'AZACARBOLINES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract : The invention relates to novel azacarbonlines having formula (I), wherein: R3, R4 represent independently H; hal; CF_3; substituted oxy, optionally substituted alkoxy; optionally substituted amino; substituted carbonyl; optionally substituted carboxyl; optionally substituted amide; sulphur, such as optionally substituted sulphones, sulphoxides or sulphides; linear, branched or cyclic C_1-C_{10} alkyl optionally comprising an optionally substituted heteroatom; optionally substituted linear, branched or cyclic C_2-C_7 alkenyl; optionally substituted linear or branched C_2-C_6 alkynyl; optionally substituted aryl or heteroaryl; optionally substituted heterocycloalkyl; R6 represents heteroaryl, C(O)NR1aR1b, heterocycloalkyl or -C(O)heterocycloalkyl, all of which may be optionally substituted; in the form of a base or an acid addition salt. The invention also relates to the use of same in therapeutics for the treatment of cancer and to synthesis methods.

(57) Abrégé : Nouvelles azacarbolines de formule

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/150381 A2

WO 2009/150381 A2

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))*

:(I) dans laquelle : R3, R4 représentent indépendamment l'un de l'autre H;hal; CF_3; oxy substituée; alkoxy éventuellement substitué; amino éventuellement substitué; carbonyle substitué; carboxyle éventuellement substitué; amide éventuellement substitué; soufre tels que les sulfures, sulfoxides ou sulfones éventuellement substitués;C_1-C_{10} alkyle linéaire, ramifié ou cyclique comportant éventuellement un hétéroatome éventuellement substitué;C_2-C_7 alkenyle linéaire, ramifié ou cyclique éventuellement substitué; C_2-C_6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué; aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué;hétérocycloalkyle éventuellement substitué; R6 représente hétéroaryle, C(O)NR1aR1b, hétérocycloalkyle ou -C(O)hétérocycloalkyle tous éventuellement substitués; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Utilisation en thérapeutique pour le traitement du cancer et procédés de synthèse.

WO 2009/150381 PCT/FR2009/051100

DERIVES D'AZACARBOLINES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION THERAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dérivés d'α-aza-β-carbolines, à leur préparation et à leur application en thérapeutique.
On définit les α-aza-β-carbolines par les dérivés du 1,7 diaza carbazole ou de la 8-aza -β-carboline ; en nomenclature officielle le nom de ce motif tricyclique est 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine.

La présente invention vise des composés agissant sur des protéines kinase comme par exemple : CHK1, CDK1, CDK2, dyrk2, Flt3, GSK3 beta, MNK2, PDGFR beta, PI3K, PIM1, PIM2, PIM3, PLK, TrkB, toutes étant impliquées dans le développement des cancers. Plus particulièrement la présente invention vise des composés agissant sur une cible dénommée Pim impliquée dans le développement des cancers.

Les kinases Pim, englobant Pim-1, Pim-2 et Pim-3, forment une famille distincte de sérine/thréonine kinases, et jouent un rôle fonctionnel dans la croissance cellulaire, la différenciation et l'apoptose. L'un des mécanismes par lesquels les kinases Pim peuvent accroître la survie des cellules cancéreuses et favoriser l'évolution du cancer passe par la modulation de l'activité de BAD, un régulateur clé de l'apoptose. Les kinases Pim sont fortement homologues les unes aux autres et affichent un comportement oncogène similaire.

Des rapports cliniques soulignent l'importance du rôle des kinases Pim dans le développement de cancers humains.

Les kinases Pim, en particulier Pim-1 et Pim-2, se sont avérées être anormalement exprimées dans un grand nombre de maladies hématologiques malignes. Amson et al. signalent la surexpression de Pim-1 dans la leucémie myéloïde aiguë et la leucémie lymphoïde aiguë, et que la surexpression de Pim-1 semble résulter d'une activation inappropriée dans diverses leucémies (*Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 86., 8857-8861 (1989)). Des études ont mis en évidence la surexpression de Pim-1 dans le lymphome primitif et métastatique du SNC, une forme agressive de lymphome non hodgkinien (Rubenstein et al., *Blood*, Vol. 107, n° 9, 3716-3723 (2006)). Hüttmann et al. ont également découvert une surexpression de Pim-2 dans la leucémie lymphocytaire chronique à cellules B et suggèrent qu'une régulation à la hausse de Pim-2 peut être associée à une évolution plus agressive de la maladie (*Leukemia*, 20, 1774-1782 (2006)). Une expression anormale de Pim-1 et de Pim-2 a été liée au myélome multiple (Claudio et al., *Blood*, v. 100, n° 6, 2175-2186 (2002)).

Des hypermutations de Pim-1 ont été identifiées dans les lymphomes diffus à grandes cellules (Pasqualucci et al., *Nature*, Vol. 412, 2001, p. 341-346 (2001)) et dans le lymphome hodgkinien

TRADUCCION OFICIAL NO.927/2010

Firmado en BRIDGEWATERM NJ, USA, este día 24 de Junio 2009

FIRMADO: LI RONGHUA
NOMBRE DEL INVENTOR: LI RONGHUA
DIRECCIÓN RESIDENCIA: c/o SANOFI AVENTIS US. Inc.
1041Routes 202-206
Mail Code: D-303 A BRIDGEWATER,
NJ 08807 USA

TESTIGO: TESTIGO:
FIRMADO:TINA M. WISBESKI FIRMADO: NANCY J. INGRAM

Firmado en BRIDGEWATERM NJ, USA, este día 24 de Junio 2009

FIRMADO: LEVIT MIKHAIL
NOMBRE DEL INVENTOR: LEVIT MIKHAIL
DIRECCIÓN RESIDENCIA: c/o SANOFI AVENTIS US. Inc.
1041Routes 202-206
Mail Code: D-303 A BRIDGEWATER,
NJ 08807 USA

TESTIGO: TESTIGO:
FIRMADO:TINA M. WISBESKI FIRMADO: NANCY J. INGRAM

Firmado en BRIDGEWATERM NJ, USA, este día 24 de Junio 2009

FIRMADO: MOORCROFT NEIL
NOMBRE DEL INVENTOR: MOORCROFT NEIL
DIRECCIÓN RESIDENCIA: c/o SANOFI AVENTIS US. Inc.
1041Routes 202-206
Mail Code: D-303 A BRIDGEWATER,
NJ 08807 USA

TESTIGO: TESTIGO:
FIRMADO:TINA M. WISBESKI FIRMADO: NANCY J. INGRAM

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

TRADUCCION OFICIAL NO.927/2010

Firmado en Vitry-sur- Seine, Francia, este día 1° de Julio de 2009

FIRMADO:	MIGNANI SERGE
NOMBRE DEL INVENTOR:	MIGNANI SERGE
DIRECCIÓN RESIDENCIA:	c/o SANOFI AVENTIS Département Brevets, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia
TESTIGO:	TESTIGO:
FIRMADO: LISETTE RAMDANI	FIRMADO: PONCHELET

Firmado en Vitry-sur- Seine, Francia, este día 17 de Julio de 2009

FIRMADO:	BABIN DIDIER
NOMBRE DEL INVENTOR:	BABIN DIDIER
DIRECCIÓN RESIDENCIA:	c/o SANOFI AVENTIS Département Brevets, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia
TESTIGO:	TESTIGO:
FIRMADO: SAGOT VERONIQUE	FIRMADO: PONCHELET EVELYN

Firmado en Vitry-sur- Seine, Francia, este día 3 de Julio de 2009

FIRMADO:	BEDEL OLIVIER
NOMBRE DEL INVENTOR:	BEDEL OLIVIER
DIRECCIÓN RESIDENCIA:	c/o SANOFI AVENTIS Département Brevets, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia
TESTIGO:	TESTIGO:
FIRMADO: SAGOT VERONIQUE	FIRMADO: PONCHELET EVELYN

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

27

TRADUCCION OFICIAL NO.927/2010

Firmado en Vitry-sur- Seine, Francia, este día 30 de Julio de 2009

FIRMADO:	GOUYON THIERRY
NOMBRE DEL INVENTOR:	GOUYON THIERRY
DIRECCIÓN RESIDENCIA:	c/o SANOFI AVENTIS Département Brevets, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia

TESTIGO:	TESTIGO:
FIRMADO: SAGOT VERONIQUE	FIRMADO: PONCHELET EVELYN

EL SUSCRITO ABOGADO **ANTOINE BAILLY**, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA MATERIALMENTE LAS FIRMAS DE LOS SEÑORES CHRISTOPHER ARENDT, DIDIER BABIN, OLIVIER BEDEL, THIERRY GOUYON, SERGE IGNANI, DAVID PAPIN, 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: **ANTOINE BAILLY**, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

EL ABOGADO **ANTOINE BAILLY**, CERTIFICA EL PRESENTE DOCUMENTO. CONFORME AL ORIGINAL QUE LE FUE PRESENTADO.

FIRMADO: ANTOINE BAILLY. NOTARIO

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

TRADUCCION OFICIAL NO.927/2010

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 BAILLY**

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO

4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARÍS

6. EL: 9 DE SEPTIEMBRE DE 2010

7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS

8. BAJO EL NO: **69048**

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2010 DIC -7 P 12:49
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

0 3 9 4 7 8

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

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

(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
17 décembre 2009 (17.12.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/150381 A3

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/051100

(22) Date de dépôt international :
11 juin 2009 (11.06.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
08/03262 12 juin 2008 (12.06.2008) 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)* : **ARENDT, Christopher** [CA/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Routes 202-206, Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **BABIN, Didier** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **BEDEL, Olivier** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **GOUYON, Thierry** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **LEVIT, Mikhail** [US/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Routes 202-206, Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **MIGNANI, Serge** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MOORCROFT, Neil** [GB/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Routes 202-206, Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **PAPIN, David** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **LI, Ronghua** [CN/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Routes 202-206, Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).

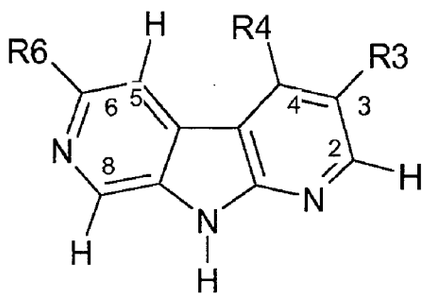
(74) Mandataire : **BOURGOUIN MULLER, Alessandra**; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(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, CL, 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, PE, 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.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : AZACARBOLINE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND THERAPEUTIC USE THEREOF AS KINASE INHIBITORS

(54) Titre : DERIVES D'AZACARBOLINES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION THERAPEUTIQUE EN TANT QU'INHIBITEURS DE KINASES



(I)

(57) Abstract : The invention relates to novel azacarbolines having formula (I), wherein R3, R4 independently represent H, hal, CF_3, substituted oxy, optionally substituted alkoxy, optionally substituted amino, substituted carbonyl, optionally substituted carboxyl, optionally substituted amide, sulphur, such as optionally substituted sulphides, sulphoxides or sulphones, linear, branched or cyclic C_1-C_{10} alkyl optionally comprising an optionally substituted heteroatom, optionally substituted linear, branched or cyclic C_2-C_7 alkenyl, optionally substituted linear or branched C_2-C_6 alkynyl, optionally substituted aryl or heteroaryl, optionally substituted heterocycloalkyl, R6 represents heteroaryl, C(O)NR1aR1b, heterocycloalkyl or -C(O)heterocycloalkyl, all of which may be optionally substituted; in the form of a base or an acid addition salt. The invention also relates to the therapeutic use of said azacarbolines for the treatment of cancer and to synthesis methods.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/150381 A3

30

WO 2009/150381 A3

(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** :

18 février 2010

Nouvelles azacarbolines de formule :(I) dans laquelle : R3, R4 représentent indépendamment l'un de l'autre H;hal; CF_3; oxy substituée; alkoxy éventuellement substitué; amino éventuellement substitué; carbonyle substitué; carboxyle éventuellement substitué; amide éventuellement substitué; soufre tels que les sulfures, sulfoxides ou sulfones éventuellement substitués;C_1-C_{10} alkyle linéaire, ramifié ou cyclique comportant éventuellement un hétéroatome éventuellement substitué;C_2-C_7 alkenyle linéaire, ramifié ou cyclique éventuellement substitué; C_2-C_6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué; aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué;hétérocycloalkyle éventuellement substitué; R6 représente hétéroaryle, C(O)NR1aR1b, hétérocycloalkyle ou -C(O)hétérocycloalkyle tous éventuellement substitués; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Utilisation en thérapeutique pour le traitement du cancer et procédés de synthèse.

31

(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
17 décembre 2009 (17.12.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/150381 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/14 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *C07D 213/04* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 207/32* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/051100

(22) Date de dépôt international :
11 juin 2009 (11.06.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
08/03262 12 juin 2008 (12.06.2008) 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)* : **ARENDT, Christopher** [CA/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Routes 202-206, Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **BABIN, Didier** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **BEDEL, Olivier** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **GOUYON, Thierry** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **LEVIT, Mikhail** [US/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Routes 202-206, Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **MIGNANI, Serge** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MOORCROFT, Neil** [GB/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Routes 202-206, Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **PAPIN, David** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **LI, Ronghua** [CN/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Routes 202-206, Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).

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

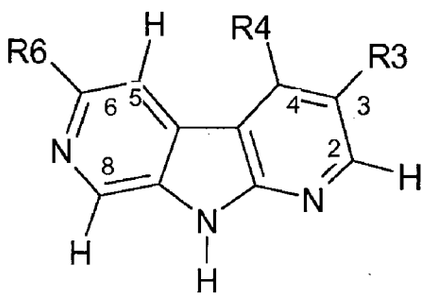
(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : AZACARBOLINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREOF AND THERAPEUTIC USE OF SAME

(54) Titre : DERIVES D'AZACARBOLINES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract : The invention relates to novel azacarbonlines having formula (I), wherein: R3, R4 represent independently H; hal; CF_3; substituted oxy, optionally substituted alkoxy; optionally substituted amino; substituted carbonyl; optionally substituted carboxyl; optionally substituted amide; sulphur, such as optionally substituted sulphones, sulphoxides or sulphides; linear, branched or cyclic C_1-C_{10} alkyl optionally comprising an optionally substituted heteroatom; optionally substituted linear, branched or cyclic C_2-C_7 alkenyl; optionally substituted linear or branched C_2-C_6 alkynyl; optionally substituted aryl or heteroaryl; optionally substituted heterocycloalkyl; R6 represents heteroaryl, C(O)NR1aR1b, heterocycloalkyl or -C(O)heterocycloalkyl, all of which may be optionally substituted; in the form of a base or an acid addition salt. The invention also relates to the use of same in therapeutics for the treatment of cancer and to synthesis methods.

(57) Abrégé : Nouvelles azacarbolines de formule

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/150381 A2

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))*

:(I) dans laquelle : R3, R4 représentent indépendamment l'un de l'autre H;hal; CF_3; oxy substituée; alkoxy éventuellement substitué; amino éventuellement substitué; carbonyle substitué; carboxyle éventuellement substitué; amide éventuellement substitué; soufre tels que les sulfures, sulfoxides ou sulfones éventuellement substitués;C_1-C_{10} alkyle linéaire, ramifié ou cyclique comportant éventuellement un hétéroatome éventuellement substitué;C_2-C_7 alkenyle linéaire, ramifié ou cyclique éventuellement substitué; C_2-C_6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué; aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué;hétérocycloalkyle éventuellement substitué; R6 représente hétéroaryle, C(O)NR1aR1b, hétérocycloalkyle ou -C(O)hétérocycloalkyle tous éventuellement substitués; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Utilisation en thérapeutique pour le traitement du cancer et procédés de synthèse.

WO 2009/150381 PCT/FR2009/051100

DERIVES D'AZACARBOLINES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION THERAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dérivés d'α-aza-β-carbolines, à leur préparation et à leur application en thérapeutique.
On définit les α-aza-β-carbolines par les dérivés du 1,7 diaza carbazole ou de la 8-aza -β-carboline ; en nomenclature officielle le nom de ce motif tricyclique est 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine.

La présente invention vise des composés agissant sur des protéines kinase comme par exemple : CHK1, CDK1, CDK2, dyrk2, Flt3, GSK3 beta, MNK2, PDGFR beta, PI3K, PIM1, PIM2, PIM3, PLK, TrkB, toutes étant impliquées dans le développement des cancers. Plus particulièrement la présente invention vise des composés agissant sur une cible dénommée Pim impliquée dans le développement des cancers.

Les kinases Pim, englobant Pim-1, Pim-2 et Pim-3, forment une famille distincte de sérine/thréonine kinases, et jouent un rôle fonctionnel dans la croissance cellulaire, la différenciation et l'apoptose. L'un des mécanismes par lesquels les kinases Pim peuvent accroître la survie des cellules cancéreuses et favoriser l'évolution du cancer passe par la modulation de l'activité de BAD, un régulateur clé de l'apoptose. Les kinases Pim sont fortement homologues les unes aux autres et affichent un comportement oncogène similaire.

Des rapports cliniques soulignent l'importance du rôle des kinases Pim dans le développement de cancers humains.

Les kinases Pim, en particulier Pim-1 et Pim-2, se sont avérées être anormalement exprimées dans un grand nombre de maladies hématologiques malignes. Amson et al. signalent la surexpression de Pim-1 dans la leucémie myéloïde aiguë et la leucémie lymphoïde aiguë, et que la surexpression de Pim-1 semble résulter d'une activation inappropriée dans diverses leucémies (*Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 86., 8857-8861 (1989)). Des études ont mis en évidence la surexpression de Pim-1 dans le lymphome primitif et métastatique du SNC, une forme agressive de lymphome non hodgkinien (Rubenstein et al., *Blood*, Vol. 107, n° 9, 3716-3723 (2006)). Hüttmann et al. ont également découvert une surexpression de Pim-2 dans la leucémie lymphocytaire chronique à cellules B et suggèrent qu'une régulation à la hausse de Pim-2 peut être associée à une évolution plus agressive de la maladie (*Leukemia*, 20, 1774-1782 (2006)). Une expression anormale de Pim-1 et de Pim-2 a été liée au myélome multiple (Claudio et al., *Blood*, v. 100, n° 6, 2175-2186 (2002)).

Des hypermutations de Pim-1 ont été identifiées dans les lymphomes diffus à grandes cellules (Pasqualucci et al., *Nature*, Vol. 412, 2001, p. 341-346 (2001)) et dans le lymphome hodgkinien

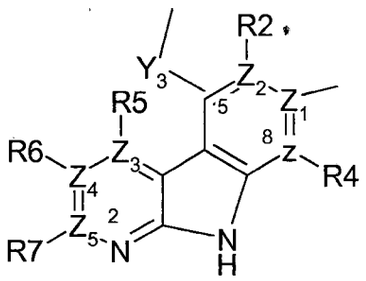
classique et nodulaire à prédominance lymphocytaire (Liso et al., *Blood*, Vol. 108, n° 3, 1013-1020 (2006)).

De nombreuses études ont également relié une expression anormale des kinases Pim à divers cancers humains non hématologiques (prostate, pancréas, tête et cou, etc.) et leur présence est souvent associée à un phénotype plus agressif. Par exemple, Pim-1 et Pim-2 ont toutes deux été impliquées dans le cancer de la prostate (Chen et al., *Mol Cancer Res*, 3(8) 443-451 (2005)). Valdman et al. ont mis en évidence une régulation à la hausse de Pim-1 chez des patients atteints d'un carcinome de la prostate et dans la néoplasie intraépithéliale prostatique de haut grade (lésions précancéreuses) (*The Prostate*, (60) 367-371 (2004)), tandis que Dai et al. suggèrent que la surexpression de Pim-2 dans le cancer de la prostate est associée à des caractéristiques cliniques plus agressives (*The Prostate*, 65:276-286 (2005)). Xie et al. ont découvert que la Pim-1 de 44kDa (Pim-1L) était significativement régulée à la hausse dans des échantillons de tumeur de la prostate humaine, et indiquent que Pim-1L a un effet anti-apoptotique sur les cellules de cancer de la prostate humain en réponse à des médicaments chimiothérapeutiques (*Oncogene*, 25, 70-78 (2006)).

Pim-2 est liée à l'invasion périneurale (PNI), au cours de laquelle les cellules cancéreuses s'enroulent autour des nerfs, que l'on retrouve souvent dans certains cancers tels que les cancers de la prostate, du pancréas, des canaux biliaires et de la tête et du cou (Ayala et al., *Cancer Research*, 64, 6082 – 6090 (2004)). D'après Li et al., Pim-3 est exprimée de façon aberrante dans les hépatocarcinomes humains et de souris et les tissus de cancer du pancréas humain (*Cancer Res.* 66 (13), 6741-6747 (2006)). Une expression aberrante de Pim-3 a également été observée dans l'adénome gastrique et les sites métastatiques du carcinome gastrique (Zheng et al., *J Cancer Res Clin Oncol*, 134:481-488 (2008)).

Ensemble, ces rapports suggèrent que les inhibiteurs des kinases Pim sont utiles pour le traitement du cancer, notamment des leucémies, des lymphomes, des myélomes et de diverses tumeurs solides, notamment les cancers de la tête et du cou, le cancer du côlon, le cancer de la prostate, le cancer du pancréas, le cancer du foie et le cancer buccal, par exemple. Dans la mesure où le cancer reste une maladie pour laquelle les traitements existants sont insuffisants, il est manifestement nécessaire d'identifier de nouveaux inhibiteurs des kinases Pim qui sont efficaces pour le traitement du cancer.

Parmi les demandes de brevet revendiquant des composés de la classe des azacarbolines, objet de notre invention, on peut citer les documents suivants :
La demande de brevet WO 2007/044779 décrit des α-aza-β-carbolines de formule générale suivante, partiellement restreinte, par rapport à la demande telle que publiée :

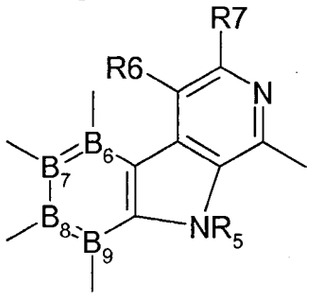


Dans laquelle - Z5, Z4 et Z3 peuvent représenter C et

- Z et Z2 peuvent aussi représenter C,
- Z1 peut enfin représenter C ou N et
- R2 peut représenter une liaison carbonée ou un radical alkylène chacun pouvant être substitué par de nombreuses possibilités parmi lesquelles les hétéroaryloxy, les hétéroaryl(C1-C5)alkyl, les hétéroaryles et les hétérobicycloaryles.

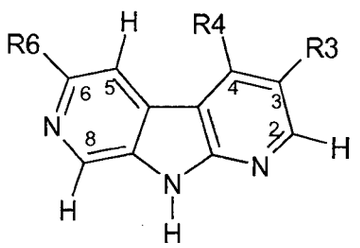
Le procédé de préparation ainsi que l'ensemble des exemples de cette demande sont limités à des dérivés substitués en position 2 et 8 et éventuellement en position 5.

Le brevet EP 1 209 158 revendique des composés de formule suivante :



Dans laquelle B6, B7, B8, B9 peuvent représenter C ou N, et R7 ne représente jamais un hétéroaryle. L'activité des composés de cette invention vise particulièrement le traitement des problèmes cardiaques.

La présente invention concerne des composés de formule générale suivante :



formule (I)

dans laquelle

- R3, R4 pouvant être indépendamment l'un de l'autre :
  1. H ;
  2. halogène ;
  3. CF_3 ;

4. oxy substituée ;
5. alkoxy éventuellement substitué ;
6. amino éventuellement substitué ;
7. carbonyle substitué;
8. carboxyle éventuellement substitué ;
9. amide éventuellement substitué ;
10. soufre à différents degrés d'oxydation (II ou IV ou VI) tels que les sulfures, sulfoxides ou sulfones éventuellement substitués ;
11. C_1-C_{10} alkyle linéaire, ramifié ou cyclique comportant éventuellement un hétéroatome éventuellement substitué ;
12. C_2-C_7 alkenyle linéaire, ramifié ou cyclique éventuellement substitué ;
13. C_2-C_6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué ;
14. aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué ;
15. hétérocycloalkyle éventuellement substitué ;

- R6 étant un hétéroaryle (5 ou 6 chaînons avec 1 à 4 hétéroatome choisi parmi N, S ou O) lié au motif azacarboline soit par un C soit par un N appartenant à R6, R6 étant éventuellement substitué ; R6 pouvant également représenter C(O)NR1aR1b ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué ou -C(O)hétérocycloalkyle éventuellement substitué, tel que R1a et R1b peuvent être indépendamment l'un de l'autre :

1. H ;
2. C1-C10 alkyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C3-C7) éventuellement mono ou di substitué;
3. C2-C6 alkenyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di substitué;
4. C2-C6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di substitué;
5. aryle éventuellement mono ou di substitué;
6. hétéroaryle éventuellement mono ou di substitué;
7. benzyle éventuellement mono ou di substitué;
8. COalkyle éventuellement mono ou di substitué;
9. COaryle éventuellement mono ou di substitué;
10. COhétéroaryle éventuellement mono ou di substitué;
11. CO2alkyle éventuellement mono ou di substitué;
12. CO2aryle éventuellement mono ou di substitué;
13. CO2hétéroaryle éventuellement mono ou di substitué;
14. CONH2,
15. CONHalkyle éventuellement mono ou di substitué;
16. CONHaryle éventuellement mono ou di substitué;
17. CONHhétéroaryle éventuellement mono ou di substitué ;
18. CON(alkyle)2 éventuellement mono ou di substitué;
19. CON(aryle)2 éventuellement mono ou di substitué;
20. CON(hétéroaryle)2 éventuellement mono ou di substitué ;

les dits produits de formule (I) étant à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

L'invention concerne plus précisément des composés pour lesquels :
- R3, R4 peuvent être indépendamment l'un de l'autre :

1. H ;
2. F ;
3. Cl ;
4. Br ;
5. I ;
6. CF_3 ;
7. OR2a ;
8. NR1aR1b ;
9. COR2a ;
10. CO_2R2a ;

11. CO(NR1aR1b) ;
12. SR2a ;
13. SOR2a ;
14. SO_2R2a ;
15. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c;
16. C_2-C_6 alkenyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c;
17. C2-C6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c;
18. aryle ou hétéroaryle éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
19. hétérocycloalkyle éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;

- R6 étant un hétéroaryle (5 ou 6 chaînons avec 1 à 4 hétéroatome (N, S ou O) lié au motif azacarboline soit par un C ou un N appartenant à R6, R6 pouvant également représenter C(O)NR1aR1b ou un hétérocycloalkyle ou -C(O)hétérocycloalkyle,R6 étant éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c où R2a, R2b et R2c sont tels que décrits ci-dessus ou ci-après et notamment dans les exemples.

On précise que dans les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-dessous, les groupes R suivis seulement d'un chiffre (R3, R4 et R6) sont des substituants directement liés au motif tricyclique alors que les groupes R suivis d'un chiffre et d'une lettre (par exemple R1a, R2b ou R3a) correspondent à des degrés de substitution supérieurs (par exemple substituant de R3, R4 ou R6) et ne peuvent pas être directement liés au motif tricyclique.

Dans les substituants ci-dessus mentionnés :

- R1a et R1b peuvent être indépendamment l'un de l'autre :
  1. H ;
  2. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di substitué;
  3. C_2-C_6 alkenyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di substitué;
  4. C_2-C_6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di substitué;
  5. aryle éventuellement mono ou di substitué;
  6. hétéroaryle éventuellement mono ou di substitué;
  7. benzyle éventuellement mono ou di substitué;
  8. COalkyle éventuellement mono ou di substitué;
  9. COaryle éventuellement mono ou di substitué;
  10. COhétéroaryle éventuellement mono ou di substitué;
  11. CO_2alkyle éventuellement mono ou di substitué;
  12. CO_2aryle éventuellement mono ou di substitué;
  13. CO_2hétéroaryle éventuellement mono ou di substitué;
  14. $CONH_2$,
  15. CONHalkyle éventuellement mono ou di substitué;
  16. CONHaryle éventuellement mono ou di substitué;
  17. CONHhétéroaryle éventuellement mono ou di substitué ;
  18. CON(alkyle)$_2$ éventuellement mono ou di substitué;
  19. CON(aryle)$_2$ éventuellement mono ou di substitué;
  20. CON(hétéroaryle)$_2$ éventuellement mono ou di substitué ;

Les éventuels substituants R2a, R2b ou R2c sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi :

1. F ;
2. Cl ;
3. Br ;
4. I ;
5. CF_3 ;
6. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou poly substitué;
7. C_3-C_7 cycloalkyle éventuellement mono ou poly substitué ;

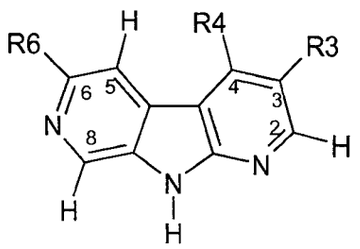
8. C_2-C_6 alkenyle éventuellement mono ou poly substitué ;
9. C_2-C_6 alkynyle éventuellement mono ou poly substitué ;
10. OH ;
11. O-alkyle(C_1-C_{10}) linéaire ou ramifié éventuellement mono ou poly substitué;
12. O-cycloalkyle (C_3-C_7) éventuellement mono ou poly substitué;
13. O-aryle éventuellement mono ou poly substitué;
14. aryle éventuellement mono ou poly substitué;
15. hétéroaryle éventuellement mono ou poly substitué ;
16. hétérocycloalkyle éventuellement mono ou poly substitué;
17. NH_2 ;
18. NH-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe éventuellement mono ou poly substitué;
19. N(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7))$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué;
20. NH-(aryle ou hétéroaryle) éventuellement mono ou poly substitué;
21. N(aryle ou hétéroaryle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué;
22. N(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7)) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué;
23. NHC(O)R3a ;
24. N(alkyle(C_1-C_{10}))C(O)R3a ;
25. N(R3a)C(O)R3b ;
26. NHS(O)$_2$R3a ;
27. N(alkyle(C_1-C_{10})S(O)$_2$R3a ;
28. N(R3a)S(O)$_2$R3b ;
29. CO_2R3a ;
30. SR3a ;
31. SOR3a ;
32. SO_2R3a ; où R3a est tel que défini dans les exemples.

Les éventuels substituants des groupes R1a, R1b et des groupes R2a, R2b et R2c encore appelés groupes R3a, R3b ou R3c sont choisis parmi :

1. halogène ;
2. CF_3 ;
3. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié
4. C_3-C_7 cycloalkyle;
5. C_2-C_6 alkenyle;
6. C_2-C_6 alkynyle ;
7. C_1-C_{10} alkylhydroxy
8. C_1-C_{10} alkoxy
9. C_1-C_{10} alkylamino
10. OH ;
11. O-alkyle(C_1-C_{10}) linéaire, ramifié ou cyclique (C_3-C_7) ;
12. O-aryle;
13. aryle;
14. hétéroaryle;
15. hétérocycloalkyle ;
16. NH_2 ;
17. NH-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7));
18. N(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7))$_2$;
19. NH-(aryle ou hétéroaryle);
20. N(aryle ou hétéroaryle)$_2$;
21. N(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7)) ;
22. NHC(O)-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) ;
23. NHC(O)-(aryle ou hétéroaryle);
24. NHS(O)$_2$-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) ;

25. $NHS(O)_2$-(aryle ou hétéroaryle) ;
26. $CO(C_1-C_{10}$ alkyle linéaire ou ramifié) ;
27. $CO(C_1-C_{10}$ alkylamino) ;
28. $CO_2(C_1-C_{10}$ alkyle linéaire ou ramifié) ;
29. $C(O)NH(C_1-C_{10}$ alkyle linéaire ou ramifié) ;
30. $C(O)N(C_1-C_{10}$ alkyle linéaire ou ramifié)$_2$;
31. $S(C_1-C_{10}$ alkyle linéaire ou ramifié) ;
32. $SO(C_1-C_{10}$ alkyle linéaire ou ramifié) ;
33. $SO_2(C_1-C_{10}$ alkyle linéaire ou ramifié)
34. C(O)(hétérocycloalkyle).

La présente invention concerne l'ensemble des composés de formule générale suivante :



formule (I)

dans laquelle
- R3, R4 pouvant être indépendamment l'un de l'autre :
1.H ;
2.F ;
3.Cl ;
4.Br ;
5.I ;
6.CF_3 ;
7.OR2a ;
8.NR1aR1b ;
9.COR2a ;
10. CO_2R2a ;
11. CO(NR1aR1b) ;
12. SR2a ;
13. SOR2a ;
14. SO_2R2a ;
15. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
16. C_2-C_6 alkenyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
17. C_2-C_6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
18. aryle ou hétéroaryle éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c
19. hétérocycloalkyle éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c
- R6 étant un hétéroaryle (5 ou 6 chaînons avec 1 à 4 hétéroatome N, S ou O) lié au motif azacarboline soit par un C ou un N appartenant à R6, R6 pouvant également représenter C(O)NR1aR1b ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué ou -C(O)hétérocycloalkyle éventuellement substitué.; R6 étant éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;

dans lesquels:
-R1a et R1b peuvent être indépendamment l'un de l'autre :
1. H ;

2. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
3. C_2-C_6 alkenyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
4. C_2-C_6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
5. aryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
6. hétéroaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
7. benzyle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
8. COalkyle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
9. COaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
10. COhétéroaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
11. CO_2alkyle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
12. CO_2aryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
13. CO_2hétéroaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
14. $CONH_2$,
15. CONHalkyle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
16. CONHaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
17. CONHhétéroaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
18. CON(alkyle)$_2$ éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
19. CON(aryle)$_2$ éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
20. CON(hétéroaryle)$_2$ éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;

dans lesquels R2a, R2b, R2c sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi :

1. F ;
2. Cl ;
3. Br ;
4. I ;
5. CF_3 ;
6. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
7. C_3-C_7 cycloalkyle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
8. C_2-C_6 alkenyle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
9. C_2-C_6 alkynyle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
10. OH ;
11. O-alkyle(C_1-C_{10}) linéaire ou ramifié éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
12. O-cycloalkyle (C_3-C_7) éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
13. O-aryle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
14. aryle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
15. hétéroaryle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
16. hétérocycloalkyle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
17. NH_2 ;
18. NH-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
19. N(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7))$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
20. NH-(aryle ou hétéroaryle) éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
21. N(aryle ou hétéroaryle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
22. N(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7)) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
23. NHC(O)R3a ;
24. N(alkyle(C_1-C_{10})C(O)R3a ;
25. N(R3a)C(O)R3b ;
26. NHS(O_2)R3a ;

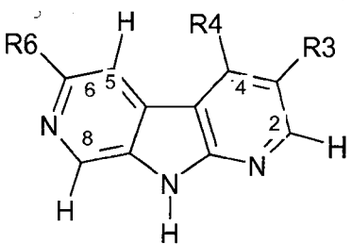
27. $N(alkyle(C_1\text{-}C_{10})S(O_2)R3a$;
28. $N(R3a)S(O)_2R3b$;
29. CO_2R3a ;
30. SR3a ;
31. SOR3a ;
32. SO_2R3a.

dans lesquels R3a et R3b sont choisis parmi :

1. halogène ;
2. CF_3 ;
3. $C_1\text{-}C_{10}$ alkyle linéaire ou ramifié
4. $C_3\text{-}C_7$ cycloalkyle;
5. $C_2\text{-}C_6$ alkenyle;
6. $C_2\text{-}C_6$ alkynyle ;
7. $C_1\text{-}C_{10}$ alkylhydroxy
8. $C_1\text{-}C_{10}$ alkoxy
9. $C_1\text{-}C_{10}$ alkylamino
10. OH ;
11. O-alkyle($C_1\text{-}C_{10}$) linéaire, ramifié ou cyclique ($C_3\text{-}C_7$) ;
12. O-aryle;
13. aryle;
14. hétéroaryle;
15. hétérocycloalkyle ;
16. NH_2 ;
17. NH-(alkyle($C_1\text{-}C_{10}$) ou cycloalkyle($C_3\text{-}C_7$));
18. N(alkyle($C_1\text{-}C_{10}$) ou cycloalkyle($C_3\text{-}C_7$))$_2$;
19. NH-(aryle ou hétéroaryle);
20. N(aryle ou hétéroaryle)$_2$;
21. N(aryle ou hétéroaryle)(alkyle($C_1\text{-}C_{10}$) ou cycloalkyle($C_3\text{-}C_7$)) ;
22. NHC(O)-(alkyle($C_1\text{-}C_{10}$) ou cycloalkyle($C_3\text{-}C_7$) ou hétérocycloalkyle) ;
23. NHC(O)-(aryle ou hétéroaryle);
24. $NHS(O)_2$-(alkyle($C_1\text{-}C_{10}$) ou cycloalkyle($C_3\text{-}C_7$) ou hétérocycloalkyle) ;
25. $NHS(O)_2$-(aryle ou hétéroaryle) ;
26. CO($C_1\text{-}C_{10}$ alkyle linéaire ou ramifié) ;
27. CO($C_1\text{-}C_{10}$ alkylamino) ;
28. CO_2($C_1\text{-}C_{10}$ alkyle linéaire ou ramifié) ;
29. C(O)NH($C_1\text{-}C_{10}$ alkyle linéaire ou ramifié) ;
30. C(O)N($C_1\text{-}C_{10}$ alkyle linéaire ou ramifié)$_2$;
31. S($C_1\text{-}C_{10}$ alkyle linéaire ou ramifié) ;
32. SO($C_1\text{-}C_{10}$ alkyle linéaire ou ramifié) ;
33. SO_2($C_1\text{-}C_{10}$ alkyle linéaire ou ramifié)
34. C(O)(hétérocycloalkyle).

les dits produits de formule (I) étant à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

La présente invention concerne ainsi des composés de formule générale suivante :



formule (I)

dans laquelle
- R3, R4 pouvant être indépendamment l'un de l'autre :
  1. H ;
  2. halogène ;
  3. CF_3 ;
  4. oxy substituée ;
  5. alkoxy éventuellement substitué ;
  6. amino éventuellement substitué ;
  7. carbonyle substitué;
  8. carboxyle éventuellement substitué ;
  9. amide éventuellement substitué ;
  10. soufre à différents degrés d'oxydation (II ou IV ou VI) tels que les sulfide, sulfoxide ou sulfone éventuellement substitué ;
  11. C_1-C_{10} alkyle linéaire, ramifié ou cyclique comportant éventuellement un hétéroatome éventuellement substitué ;
  12. C_2-C_7 alkenyle linéaire, ramifié ou cyclique éventuellement substitué ;
  13. C_2-C_6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué ;
  14. aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué ;
- R6 étant un hétéroaryle (5 ou 6 chaînons avec 1 à 4 hétéroatome choisi parmi N, S ou O) lié au motif azacarboline soit par un C soit par un N appartenant à R6, R6 étant éventuellement substitué.

L'invention concerne plus précisement des composés pour lesquels :
- R3, R4 peuvent être indépendamment l'un de l'autre :
  1. H ;
  2. F ;
  3. Cl ;
  4. Br ;
  5. I ;
  6. CF_3 ;
  7. OR2a ;
  8. NR1aR1b ;
  9. COR2a ;
  10. CO_2R2a ;
  11. CO(NR1aR1b) ;
  12. SR2a ;
  13. SOR2a ;
  14. SO_2R2a ;
  15. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a,R2b,R2c;
  16. C_2-C_6 alkenyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a,R2b,R2c;
  17. C2-C6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a,R2b,R2c;
  18. aryle ou hétéroaryle éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a,R2b,R2c ;
  19. hétérocycloalkyle éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a,R2b,R2c;
- R6 étant un hétéroaryle (5 ou 6 chaînons avec 1 à 4 hétéroatome (N, S ou O) lié au motif azacarboline soit par un C ou un N appartenant à R6, R6 étant éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a,R2b,R2c où R2a, R2bet R2c sont tels que décrits dans les exemples.

Dans les substituants ci-dessus mentionnés :
- R1a et R1b peuvent être indépendamment l'un de l'autre :
  1. H ;
  2. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di substitué;
  3. C_2-C_6 alkenyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di substitué;
  4. C_2-C_6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di substitué;

5. aryle éventuellement mono ou di substitué;
6. hétéroaryle éventuellement mono ou di substitué;
7. benzyle éventuellement mono ou di substitué;
8. COalkyle éventuellement mono ou di substitué;
9. COaryle éventuellement mono ou di substitué;
10. COhétéroaryle éventuellement mono ou di substitué;
11. CO_2alkyle éventuellement mono ou di substitué;
12. CO_2aryle éventuellement mono ou di substitué;
13. CO_2hétéroaryle éventuellement mono ou di substitué;
14. $CONH_2$,
15. CONHalkyle éventuellement mono ou di substitué;
16. CONHaryle éventuellement mono ou di substitué;
17. CONHhétéroaryle éventuellement mono ou di substitué ;
18. $CON(alkyle)_2$ éventuellement mono ou di substitué;
19. $CON(aryle)_2$ éventuellement mono ou di substitué;
20. $CON(hétéroaryle)_2$ éventuellement mono ou di substitué ;

Les éventuels substituants R2a, R2b ou R2c sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi :

1. F ;
2. Cl ;
3. Br ;
4. I ;
5. CF_3 ;
6. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou poly substitué;
7. C_3-C_7 cycloalkyle éventuellement mono ou poly substitué ;
8. C_2-C_6 alkenyle éventuellement mono ou poly substitué ;
9. C_2-C_6 alkynyle éventuellement mono ou poly substitué ;
10. OH ;
11. O-alkyle(C_1-C_{10}) linéaire ou ramifié éventuellement mono ou poly substitué;
12. O-cycloalkyle (C_3-C_7) éventuellement mono ou poly substitué;
13. O-aryle éventuellement mono ou poly substitué;
14. aryle éventuellement mono ou poly substitué;
15. hétéroaryle éventuellement mono ou poly substitué ;
16. hétérocycloalkyle éventuellement mono ou poly substitué;
17. NH_2 ;
18. NH-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe éventuellement mono ou poly substitué;
19. N(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7))$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué;
20. NH-(aryle ou hétéroaryle) éventuellement mono ou poly substitué;
21. N(aryle ou hétéroaryle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué;
22. N(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7)) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué;
23. NHC(O)R3a ;
24. N(alkyle(C_1-C_{10})C(O)R3a ;
25. NHC(O)-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué;
26. NC(O)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué;
27. NHC(O)-(aryle ou hétéroaryle) éventuellement mono ou poly substitué;
28. NC(O)(aryle ou hétéroaryle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué;
29. NC(O)(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué;
30. NHS(O_2)R3a ;
31. N(alkyle(C_1-C_{10})S(O_2)R3a ;

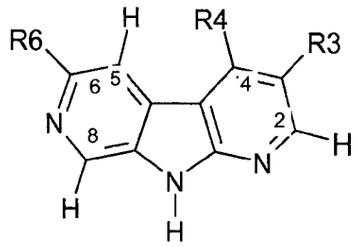
32. $NHS(O_2)$-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué;
33. $NS(O_2)$(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué;
34. $NHS(O_2)$-(aryle ou hétéroaryle) éventuellement mono ou poly substitué;
35. $NS(O_2)$(aryle ou hétéroaryle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué;
36. $NS(O_2)$(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué;
37. COR3a ;
38. CO_2R3a ;
39. SR3a ;
40. SOR3a ;
41. SO_2R3a ; où R3a est tel que défini dans les exemples.

Les éventuels substituants des groupes R1a, R1b et des groupes R2a, R2b et R2c encore appelés groupes R3a, R3b ou R3c sont choisis parmi :

1. halogen ;
2. CF_3 ;
3. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié
4. C_3-C_7 cycloalkyle;
5. C_2-C_6 alkenyle;
6. C_2-C_6 alkynyle ;
7. OH ;
8. O-alkyle(C_1-C_{10}) linéaire, ramifié ou cyclique (C_3-C_7) ;
9. O-aryle;
10. aryle;
11. hétéroaryle;
12. hétérocycloalkyle ;
13. NH_2 ;
14. NH-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7));
15. N(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7))$_2$;
16. NH-(aryle ou hétéroaryle);
17. N(aryle ou hétéroaryle)$_2$;
18. N(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7)) ;
19. NHC(O)-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) ;
20. NC(O)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle)$_2$;
21. NHC(O)-(aryle ou hétéroaryle);
22. NC(O)(aryle ou hétéroaryle)$_2$;
23. NC(O)(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) ;
24. $NHS(O_2)$-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) ;
25. $NS(O_2)$(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle)$_2$;
26. $NHS(O_2)$-(aryle ou hétéroaryle) ;
27. $NS(O_2)$(aryle ou hétéroaryle)$_2$;
28. $NS(O_2)$(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) ;
29. CO(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
30. CO_2(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
31. C(O)NH(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
32. C(O)N(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié)$_2$;
33. S(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
34. SO(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
35. SO_2(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié).

Le groupe R6 est un hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons choisi de préférence parmi les groupes pyridine, pyrazole, imidazole ou triazole éventuellement substitué par R2a.

La présente invention concerne l'ensemble des composés de formule générale suivante :



formule (I)

dans laquelle
- R3, R4 pouvant être indépendamment l'un de l'autre :
  1. H ;
  2. F ;
  3. Cl ;
  4. Br ;
  5. I ;
  6. CF_3 ;
  7. OR2a ;
  8. NR1aR1b ;
  9. COR2a ;
  10. CO_2R2a ;
  11. CO(NR1aR1b) ;
  12. SR2a ;
  13. SOR2a ;
  14. SO_2R2a ;
  15. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
  16. C_2-C_6 alkenyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
  17. C_2-C_6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
  18. aryle ou hétéroaryle éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
  19. hétérocycloalkyle éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
- R6 étant un hétéroaryle (5 ou 6 chaînons avec 1 à 4 hétéroatome N, S ou O) lié au motif azacarboline soit par un C ou un N appartenant à R6, R6 étant éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;

dans lesquels R1a et R1b peuvent être indépendamment l'un de l'autre :
1. H ;
2. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
3. C_2-C_6 alkenyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
4. C_2-C_6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
5. aryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
6. hétéroaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
7. benzyle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
8. COalkyle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
9. COaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
10. COhétéroaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
11. CO_2alkyle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
12. CO_2aryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;

13. CO_2hétéroaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
14. $CONH_2$,
15. CONHalkyle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
16. CONHaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
17. CONHhétéroaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
18. CON(alkyle)$_2$ éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
19. CON(aryle)$_2$ éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
20. CON(hétéroaryle)$_2$ éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b

dans lesquels R2a, R2b, R2c sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi :

1. F ;
2. Cl ;
3. Br ;
4. I ;
5. CF_3 ;
6. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
7. C_3-C_7 cycloalkyle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
8. C_2-C_6 alkenyle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
9. C_2-C_6 alkynyle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
10. OH ;
11. O-alkyle(C_1-C_{10}) linéaire ou ramifié éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
12. O-cycloalkyle (C_3-C_7) éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
13. O-aryle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
14. aryle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
15. hétéroaryle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
16. hétérocycloalkyle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
17. NH_2 ;
18. NH-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
19. N(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7))$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
20. NH-(aryle ou hétéroaryle) éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
21. N(aryle ou hétéroaryle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
22. N(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7)) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
23. NHC(O)R3a ;
24. N(alkyle(C_1-C_{10})C(O)R3a ;
25. NHC(O)-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
26. NC(O)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
27. NHC(O)-(aryle ou hétéroaryle) éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
28. NC(O)(aryle ou hétéroaryle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
29. NC(O)(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
30. NHS(O_2)R3a ;
31. N(alkyle(C_1-C_{10})S(O_2)R3a ;
32. NHS(O_2)-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
33. NS(O_2)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
34. NHS(O_2)-(aryle ou hétéroaryle) éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;

35. $NS(O_2)$(aryle ou hétéroaryle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
36. $NS(O_2)$(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ; COR3a ;
37. CO_2R3a ;
38. SR3a ;
39. SOR3a ;
40. SO_2R3a.

dans lesquels R3a est choisi parmi :

1. halogen ;
2. CF_3 ;
3. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié
4. C_3-C_7 cycloalkyle;
5. C_2-C_6 alkenyle;
6. C_2-C_6 alkynyle ;
7. OH ;
8. O-alkyle(C_1-C_{10}) linéaire, ramifié ou cyclique (C_3-C_7) ;
9. O-aryle;
10. aryle;
11. hétéroaryle;
12. hétérocycloalkyle ;
13. NH_2 ;
14. NH-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7));
15. N(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7))$_2$;
16. NH-(aryle ou hétéroaryle);
17. N(aryle ou hétéroaryle)$_2$;
18. N(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7)) ;
19. NHC(O)-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) ;
20. NC(O)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle)$_2$;
21. NHC(O)-(aryle ou hétéroaryle);
22. NC(O)(aryle ou hétéroaryle)$_2$;
23. NC(O)(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) ;
24. $NHS(O_2)$-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) ;
25. $NS(O_2)$(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle)$_2$;
26. $NHS(O_2)$-(aryle ou hétéroaryle) ;
27. $NS(O_2)$(aryle ou hétéroaryle)$_2$;
28. $NS(O_2)$(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) ;
29. CO(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
30. CO_2(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
31. C(O)NH(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
32. C(O)N(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié)$_2$;
33. S(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
34. SO(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
35. SO_2(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié).

Dans le cadre de la présente invention les positions 2 et 8 ne doivent pas être substituées contrairement aux documents de l'art antérieur.

Alkyle(C_1-C_{10}) ou C_1-C_{10} alkyle signifie toutes les chaînes carbonées de 1 à 10 carbones, saturées, linéaires ou ramifiées.

Aryle signifie phényle ou naphtyle.

Cycloalkyle(C_3-C_7) signifie tout les cycles non-aromatiques constitués uniquement d'atome de carbone, notamment cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane ; mais pouvant aussi porter une insaturation par exemple cyclopentène, cyclohexène, cycloheptène...
C_1-C_{10} alkylhydroxy signifie toutes les chaînes carbonées de 1 à 10 carbones, saturées, linéaires ou ramifiées portant au moins un groupe hydroxy (OH).
C_1-C_{10} alkoxy signifie toutes les chaînes carbonées de 1 à 10 carbones, saturées, linéaires ou ramifiées dans lesquelles se trouve au moins une fonction éther (C-O-C).
C_1-C_{10} alkylamino signifie toutes les chaînes carbonées de 1 à 10 carbones, saturées, linéaires ou ramifiées dans lesquelles se trouve au moins une fonction amine (primaire, secondaire ou tertiaire).
Hétéroaryle signifie tous les mono cycle aromatiques à 5 ou 6 ou 7 chaînons possédant au moins un hétéroatome (N, O, S) notamment : pyridine, pyrimidine, imidazole, pyrazole, triazole, thiophène, furane, thiazole, oxazole..., ainsi que les systèmes bicycliques aromatiques possédant au moins un hétéroatome (N, O, S) notamment indole, benzimidazole, azaindole, benzofurane, benzothiophène, quinoléine...
Hétérocycloalkyle signifie tous les monocycles et bicycles (spiro ou non) non-aromatiques possédant au moins un hétéroatome (N, O, S) avec ou sans insaturation notamment : morpholine, pipérazine, 4-methyl pipérazine, 4 methylesulfonyle pipérazine, pipéridine, pyrolidine, oxétane, époxyde, dioxane, imidazolone, imidazolinedione....

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbones asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères , ainsi que leur mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels peuvent être préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Dans les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après, le groupe R6 est un hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons choisi de préférence parmi les groupes pyridine, pyrazole, imidazole, thiophène, quinoléine, thiazole ou triazole éventuellement substitué par R2a. R6 peut également représenter C(O)NR1aR1b ou encore un hétérocycloalkyle éventuellement substitué ou C(O)hétérocycloalkyle éventuellement substitué comme indiqué ci-dessus ou ci-après.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un premier groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

R3 représente

1. hydrogène ;
2. F ;
3. Cl ;
4. Br ;
5. (C1-C10) alkyle ;
6. OR2a ;
7. NR1aR1b ;
8. CO2R1a ;
9. CONR1aR1b ;
10. Aryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
11. Hétéroaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;

et/ou R6 représente un groupe hétéroaryle, notamment un groupe pyridine, pyrazole, imidazole thiophène, quinoléine, thiazole ou triazole.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un deuxième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels

- R4 représente

1. hydrogène
2. Cl
3. OR1a
4. (C1-C10)alkyle
5. (C2-C6) alkenyl
6. (C2-C6) alkynyl
7. (C3-C7)cycloalkyle
8. COR1a;
9. CO_2R1a
10. NR1aR1b
11. CO(NR1aR1b)
12. hétérocycloalkyle
13. aryle
14. hétéroaryle

chacun étant éventuellement substitué par R2a, R2b et R2c

et/ou R6 représente un groupe hétéroaryle, notamment un groupe pyridine, pyrazole, imidazole ou triazole.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un troisième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels

R2a, R2b et R2c sont choisis parmi

1. F ;
2. Cl :
3. (C1-C10) alkyle ;
4. OH ;
5. O-alkyle ;
6. NH2 ;
7. NHSO2alkyle ;
8. NHSO2cycloalkyle ;
9. NHSO2aryle ;
10. NHC(O)alkyle ;
11. NHC(O)cycloalkyle ;
12. CF3 ;
13. CO2alkyle ;

14. C(O)NHalkyle
15. hétérocycloalkyle

chacun étant éventuellement substitué par R3a, R3b et R3c, choisis parmi

1. F ;
2. Cl ;
3. (C1-C10) alkyle ;
4. OH ;
5. O-alkyle ;
6. NH2 ;
7. NH-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7)) ;
8. N(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7))$_2$;
9. hétérocycloalkyle.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un premier groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

R3 représente

1. hydrogene
2. F ;
3. Cl ;
4. Br ;
5. (C1-C10) alkyle ;
6. OR2a
7. NR1aR1b
8. CO2R1a
9. CONR1aR1b...

et/ou R6 représente un groupe hétéroaryle, notamment un groupe pyridine, pyrazole imidazole ou triazole.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un deuxième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels

- R4 représente

1. hydrogene
2. Cl
3. OR1a
4. (C1-C10)alkyle
5. (C2-C6) alkenyl
6. (C2-C6) alkynyl
7. (C3-C7)cycloalkyle
8. COR1a;
9. CO_2R1a
10. NR1aR1b
11. CO(NR1aR1b)
12. hétérocycloalkyle
13. aryle
14. hétéroaryle

chacun étant éventuellement substitué par R2a, R2b et R2c

et/ou R6 représente un groupe hétéroaryle, notamment un groupe pyridine, pyrazole imidazole ou triazole.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un troisième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels

R2a, R2b et R2c sont choisis parmi

1. F ;

2. Cl :
3. (C1-C10) alkyle ;
4. OH ;
5. O-alkyle
6. NH2 ;
7. NHSO2alkyle ;
8. NHSO2cycloalkyle ;
9. NHSO2aryle ;
10. NHC(O)alkyle ;
11. NHC(O)cycloalkyle ;
12. CF3 ;
13. CO2alkyle ;
14. C(O)Nhalkyle
15. hétérocycloalkyle

Parmi les composés de formule (I) on peut citer indépendamment l'un de l'autre les composés suivants :

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;
- N-{4-[3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;
- 4-(3,5-diméthoxyphényl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-cyclopropyl-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- N-cyclopropyl-4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzènesulfonamide ;
- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate de 3-hydroxy-2,2-diméthylpropyle ;
- 4-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénol ;
- 4-[(E)-2-cyclopropyléthènyl]-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(3,5-difluorophényl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle ;
- 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]butane-1,2-diol ;
- [3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl](phényl)méthanone ;
- 3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzènesulfonamide ;
- 3-(morpholin-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-(morpholin-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate de 2-méthylpropyle ;
- N-méthyl-N-propyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine ;
- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate d'éthyle ;

- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-méthyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-chloro-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-[(E)-2-phényléthènyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-chloro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- (2E)-3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]prop-2-énoate d'éthyle ;
- 3-fluoro-4-[3-(morpholin-4-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- acide 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylique ;
- [6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]méthanol ;
- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate de méthyle ;
- N-méthyl-N-propyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxamide ;
- 3-fluoro-N-méthyl-N-phényl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-4-carboxamide ;
- 4-{méthyl[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]amino}-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one ;
- 6-(furan-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- [3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl](morpholin-4-yl)méthanone ;
- 6-(5-fluoropyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 2-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]propan-2-ol;
- 6-(6-fluoropyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;
- N,N-diéthyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;
- 3-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-b']dipyridine;
- 3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-c:5,4-c']dipyridine;
- 1-chloro-N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;
- 3-(4-méthylpipérazin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}cyclopropanesulfonamide ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthoxyphényl}méthanesulfonamide ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;
- 3-fluoro-6-(5-méthoxypyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-6-(4-méthoxypyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 6-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-6-[1-(2-méthylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-6-[5-(méthylsulfanyl)pyridin-3-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-ol ;
- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-amine ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-yl}méthanesulfonamide ;
- 3-fluoro-4-[3-méthyl-3-(pipérazin-1-yl)but-1-yn-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-[3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-ol ;
- 4-[3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-amine ;
- N-{4-[3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-yl}méthanesulfonamide ;
- 3-méthoxy-4-[3-méthyl-3-(pipérazin-1-yl)but-1-yn-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 2-(4-{1-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipéridin-4-yl}pipérazin-1-yl)éthanol ;
- 3-fluoro-4-[4-(morpholin-4-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-[4-(propan-2-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(4-éthylpipérazin-1-yl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-[4-(1-méthylpipéridin-4-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-méthoxy-4-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 2-(4-{1-[3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipéridin-4-yl}pipérazin-1-yl)éthanol ;
- 3-méthoxy-4-[4-(morpholin-4-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-méthoxy-4-[4-(1-méthylpipéridin-4-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-méthoxy-4-[4-(propan-2-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(4-éthylpipérazin-1-yl)-3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-méthoxy-4-[4-(méthylsulfonyl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-[4-(méthylsulfonyl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- acide 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}propanoïque ;

- 3-fluoro-4-(6-méthoxypyridin-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- N-{3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;
- 3-fluoro-4-(4-méthylthiophén-2-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-(1H-indol-6-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- {2-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanol ;
- 3-fluoro-4-(4-méthylthiophén-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-N,N-diméthylaniline ;
- 3-fluoro-4-(5-méthylfuran-2-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-indol-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}acétamide ;
- N-{3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}méthanesulfonamide ;
- 3-fluoro-4-(2-méthoxyphényl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(2-éthoxypyridin-3-yl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- acide 4-({3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}amino)-4-oxobutanoïque ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}méthanesulfonamide ;
- {4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}(morpholin-4-yl)méthanone ;
- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 1-{2-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-N,N-diméthylméthanamine ;
- 2-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzonitrile.

- 1-chloro-N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;

- 3-(4-méthylpipérazin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}cyclopropanesulfonamide ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthoxyphényl}méthanesulfonamide ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;

- 3-fluoro-6-(5-méthoxypyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-6-(4-méthoxypyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 6-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-6-[1-(2-méthylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-6-[5-(méthylsulfanyl)pyridin-3-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-6-{1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-4-[4-(propan-2-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-4-(pipéridin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-amine ;

- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-ol ;

- 4-[3-(4-éthylpipérazin-1-yl)-3-méthylbut-1-yn-1-yl]-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- acide 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}propanoïque ;

- 3-fluoro-4-(6-méthoxypyridin-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;

- 3-fluoro-4-(4-méthylthiophén-2-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-4-(1H-indol-6-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- {2-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanol ;

- 3-fluoro-4-(4-méthylthiophén-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-N,N-diméthylaniline ;

- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-indol-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}acétamide ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}méthanesulfonamide ;

- 3-fluoro-4-(2-méthoxyphényl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 4-(2-éthoxypyridin-3-yl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- acide 4-({3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}amino)-4-oxobutanoïque ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}méthanesulfonamide ;

- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-2-méthylpropanamide ;

- 3-fluoro-4,6-di(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N-{2-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide;

- 3-fluoro-4-(1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-4-[3-(méthylsulfonyl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-4-(2-méthoxypyrimidin-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 5-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pyridin-2-amine;

- 3-fluoro-4-[4-(1-méthylpipéridin-4-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-4-[4-(morpholin-4-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipérazin-1-yl}éthanamine;

- 3-fluoro-4-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipérazin-1-yl}éthanol;

- 3-fluoro-4-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-N-méthylméthanesulfonamide;

- 3-(pipérazin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 4-(1,4'-bipipéridin-1'-yl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 1-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-N,N-diméthylpipéridin-4-amine;

- 3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-4-[4-(pyrrolidin-1-yl)pipéridin-1-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-4-{4-[3-(pipéridin-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-4-{4-[3-(morpholin-4-yl)propyl]pipérazin-1-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipérazin-1-yl}-N,N-dipropylpropan-1-amine;

- 3-éthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-(1-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipérazin-1-yl}propan-1-amine;

- N,N-diéthyl-2-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]-1H-pyrazol-1-yl}éthanamine;

- 3-fluoro-4-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-[1-(2-méthylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-[4-(morpholin-4-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N-propyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 3-{4-[4-(propan-2-yl)pipérazin-1-yl]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 6-(pyridin-3-yl)-3-(2,2,2-trifluoroéthoxy)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-6-carbonitrile;

- 3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{1-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- {3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phényl}méthanol;

- N,N-diéthyl-3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]benzamide;

- 3-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 2-{3,5-diméthyl-4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]-1H-pyrazol-1-yl}-N,N-diéthyléthanamine;

- 3-méthoxy-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 4-{6-[1-(prop-2-èn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}benzoate de méthyle;

- N,N-diéthyl-2-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl]éthanamine;

- N-[2-(diméthylamino)éthyl]-2-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acétamide;

- 3-(1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-3-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]-1H-pyrazol-1-yl}propan-1-amine;

- N,N-diéthyl-3-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-amine;

- acide 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-6-carboxylique;

- N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide;

- (4-méthylpipérazin-1-yl)(9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)méthanone;

- 5-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-1-amine;

- {5-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentyl}carbamate de 2-méthylpropan-2-yle;

- 3-méthoxy-6-{1-[2-(1-méthylpipéridin-2-yl)éthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N-diméthylpropan-1-amine;

- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénol;

- 2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N-diméthyléthanamine;

- 3-{1-[(1-éthylpyrrolidin-2-yl)méthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-4-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthoxy]phényl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-6-(thiophén-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 4-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phényl}pipérazine-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N,2-triméthylpropan-1-amine;

- 3-fluoro-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}éthanamine;

- N-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pyridine-2-carboxamide;

- 1-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-3-(morpholin-4-yl)propan-2-ol;

- N-éthyl-3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}propan-1-amine;

- 4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénol;

- 3-[4-(pipérazin-1-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-6-(isoquinoléin-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diméthyl-3-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}propan-1-amine;

- 3-{4-[3-(pipéridin-1-yl)propoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-(4-{3-[4-(méthylsulfonyl)pipérazin-1-yl]propoxy}phényl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-2-{3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}éthanamine;

- 4-{3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phényl}pipérazine-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle;

- N,N,4-triéthyl-5-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]pyridin-2-amine;

- 3-[3-(pipérazin-1-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine chlorhydrate;

- N,N-diéthyl-2-({4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-yl}oxy)éthanamine;

- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-N-(prop-2-èn-1-yl)aniline;

- N-(2-méthylpropan-2-yl)-5-(9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)pyridine-3-carboxamide;

- 5-(3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-N-(2-méthylpropan-2-yl)pyridine-3-carboxamide;

- 3-fluoro-6-(1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- (2E)-N-[4-(diméthylamino)butyl]-3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]prop-2-énamide;

- 6-chloro-3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}propan-1-amine;

Parmi les composés de formule (I) on peut également citer indépendamment l'un de l'autre les composés suivants :

- 3-{1-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-2-{4-[6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]-1H-pyrazol-1-yl}éthanamine;

- 6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-{4-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phényl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-2-{3-[6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}éthanamine;

- 3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-{4-[3-(pipéridin-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 4-[3-(4-éthylpipérazin-1-yl)-3-méthylbut-1-yn-1-yl]-3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide;

- N-éthyl-3-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}propan-1-amine;

- N,N-diéthyl-2-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}éthanamine;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N,2-triméthylpropan-1-amine;

- 1-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-3-(pipéridin-1-yl)propan-2-ol;

- 1-{4-[3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-3-(pipéridin-1-yl)propan-2-ol;

- 3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-{4-[3-(pipéridin-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 4-[3-(4-éthylpipérazin-1-yl)-3-méthylbut-1-yn-1-yl]-3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-{4-[3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide;

- N-éthyl-3-{4-[3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}propan-1-amine;

- 3-{4-[3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N,2-triméthylpropan-1-amine;

- N,N-diéthyl-2-{4-[3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}éthanamine;

- 1-{4-[3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-3-(pipéridin-1-yl)propan-2-ol;

- 3-amino-1-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}pyrrolidine-2,5-dione;

- 4-({[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]oxy}méthyl)-N,N-diméthylaniline;

- [4-(diméthylamino)phényl]carbamate de 3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yle;

- [3-(diméthylamino)propyl]carbamate de 3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yle;

- 3-[(3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)carbonyl]-1,5,5-triméthylimidazolidine-2,4-dione;

- 3-[(3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)carbonyl]-1-méthylimidazolidine-2,4-dione;

- 3-[(3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)carbonyl]-5,5-diméthyl-1-(propan-2-yl)imidazolidine-2,4-dione;

- 1-[(3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)carbonyl]-4,4-diméthyl-3-(propan-2-yl)imidazolidin-2-one;

- 1-[(3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)carbonyl]-3,4,4-triméthylimidazolidin-2-one;

- 1-[(3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)carbonyl]-3-méthylimidazolidin-2-one;

- 3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-6-{1-méthyl-5-[3-méthyl-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)but-1-yn-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 6-(5-chloro-1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 6-(5-bromo-1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N-{4-[3-(diméthylamino)propoxy]benzyl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- N-{4-[2-(diméthylamino)éthoxy]benzyl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 6-(pyridin-3-yl)-N-{[2-(pyridin-4-yl)cyclopropyl]méthyl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- N-[3-fluoro-4-(pipérazin-1-yl)benzyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 6-(pyridin-3-yl)-N-{[1-(pyridin-3-ylméthyl)-1H-pyrrol-2-yl]méthyl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- N-{4-[(diméthylamino)méthyl]benzyl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 4-méthyl-N1-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]pentane-1,4-diamine;

- N-(4-méthyl-4-nitropentyl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- N,N-diméthyl-N'-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]butane-1,4-diamine;

- pipérazin-1-yl[4-({[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]amino}méthyl)phényl]méthanone;

- N-[4-(aminométhyl)benzyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- [4-({[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]amino}méthyl)benzyl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle;

- 4-{[4-({[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]amino}méthyl)phényl]carbonyl}pipérazine-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle;

- N-[4-(diméthylamino)benzyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- N-{4-[(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)méthyl]benzyl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 4-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)-N-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]benzamide;

- N-[4-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)benzyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 3-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)-N-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]propanamide;

- 3-[(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)méthyl]-N-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]benzamide;

- N-{3-[(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)méthyl]benzyl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- N-[2-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)éthyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carbonitrile;

- 6-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(pyridin-3-yl)-9H-bêta-carboline;

- 2-{3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}éthanamine;

- 3-(4-{[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]oxy}phényl)propan-1-ol;

- N,N-diméthyl-2-(4-{[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]oxy}phényl)éthanamine;

- 2-(4-{[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]oxy}phényl)acétamide;

- N-méthyl-2-(4-{[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]oxy}phényl)acétamide;

- N-cyclopropyl-2-(4-{[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]oxy}phényl)acétamide;

- N-(propan-2-yl)-1-(4-{[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]oxy}phényl)propan-2-amine;

- 6-(pyridin-3-yl)-3-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)propyl]phénoxy}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-3-(4-{[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]oxy}phényl)propan-1-amine;

- N,N-diéthyl-2-{[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]oxy}éthanamine;

La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus et décrit notamment dans les schémas 1 à 11 ci-dessous.
La présente invention a notamment pour objet le procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus et décrit dans le schéma 1 ci-dessous dans lequel les substituants R3, R4 ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après, et R représente soit les valeurs de R6 tel que définies ci-dessus soit les valeurs suivantes : OH, OCH_3, $OS(O)_2CF_3$, Cl, SCH_3, CN.

La stratégie de synthèse du noyau tricyclique est basée sur deux réactions de couplage ; une liaison carbone-carbone est tout d'abord créée entre deux pyridines convenablement choisies, puis la formation d'une liaison carbone-azote intramoléculaire conduit au motif 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine (voir schéma 1 ci-dessous).

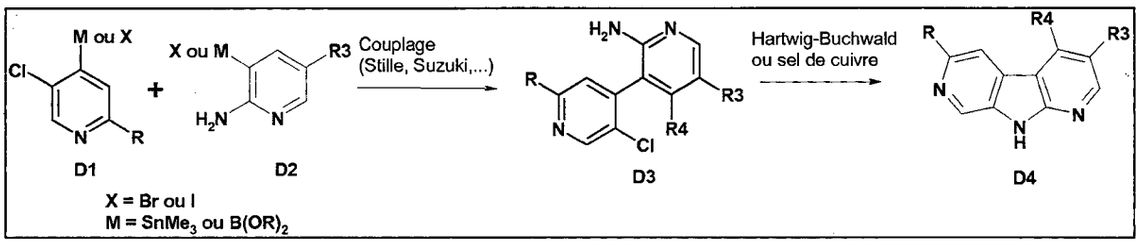


Schéma 1

Les produits de départ D1 et D2 du schéma 1 peuvent être commerciaux ou peuvent être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
La présente invention a également pour objet les procédés de préparation de D1 et/ou D2 tels que définis notamment dans les schémas 2 et 7 ci-dessous.

La présente invention a ainsi également pour objet à titre de produits industriels nouveaux certains composés D1 et/ou D2 tels que définis ci-dessus ou ci-après.

La présente invention a également pour objet à titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de synthèse D3 dans lesquels les substituants R3, R4 et R ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après. La présente invention a également pour objet à titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de synthèse D3 dans lesquels le substituant R3 représente un atome de fluor ou un radical méthoxy, et le substituant R4 représente un atome d'hydrogène, R étant choisi parmi les valeurs définies ci-dessus.

Les composés D4 représentent des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus lorsque R représente les valeurs de R6 telles que définies ci-dessus, R3 et R4 ayant l'une quelconque des significations indiquées ci-dessus.

La présente invention a également pour objet à titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de synthèse D4 dans lesquels R représente les valeurs suivantes : OH, OCH_3, $OS(O)_2CF_3$, Cl, SCH_3, CN, R3 et R4 ayant l'une quelconque des significations indiquées ci-dessus.

Le procédé de préparation des composés selon l'invention consiste dans une première étape à faire réagir les produits suivants :

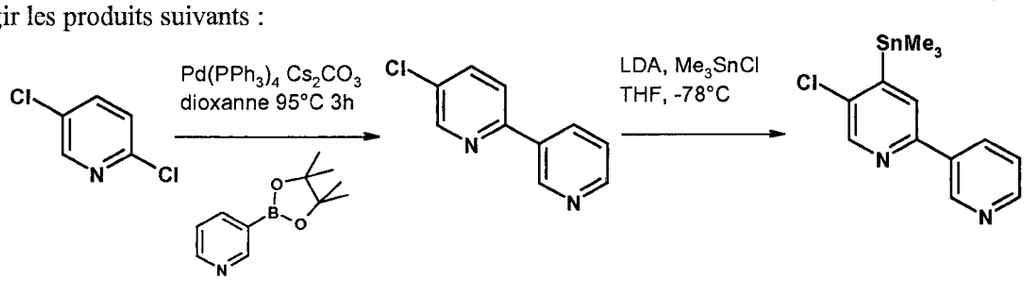


Schéma 2

Dans une deuxième étape à réaliser l'étape suivante

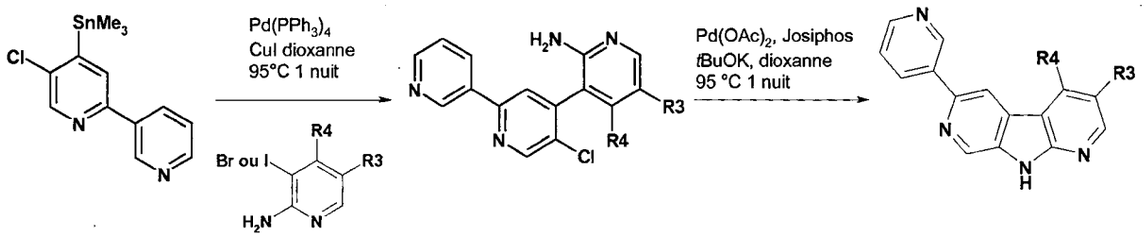


Schéma 3

où le Josiphos est un composé de formule suivante :

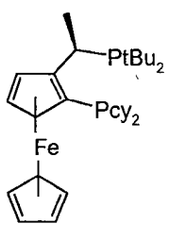


Schéma 4

Lorsque les groupements R3 et R4 ne sont pas présents avant la séquence couplage-cyclisation les stratégies suivantes ont été mises au point. Dans le cas de la position 4, après protection de la position 9, une métalation est effectuée par action d'une base forte en présence d'un groupe R3 ortho-directeur approprié. Lorsque l'anion est piégé, par exemple, par action du diiode, un intermédiaire iodé en position 4 est alors obtenu, ce composé permet la préparation de nombreux composés fonctionnalisés en 4 via des réactions de couplage catalysées par des complexes organométalliques (réaction de Suzuki, introduction d'amine par réaction de type Hartwig-Buchwald, introduction d'alcyne par réaction de Sonogashira).

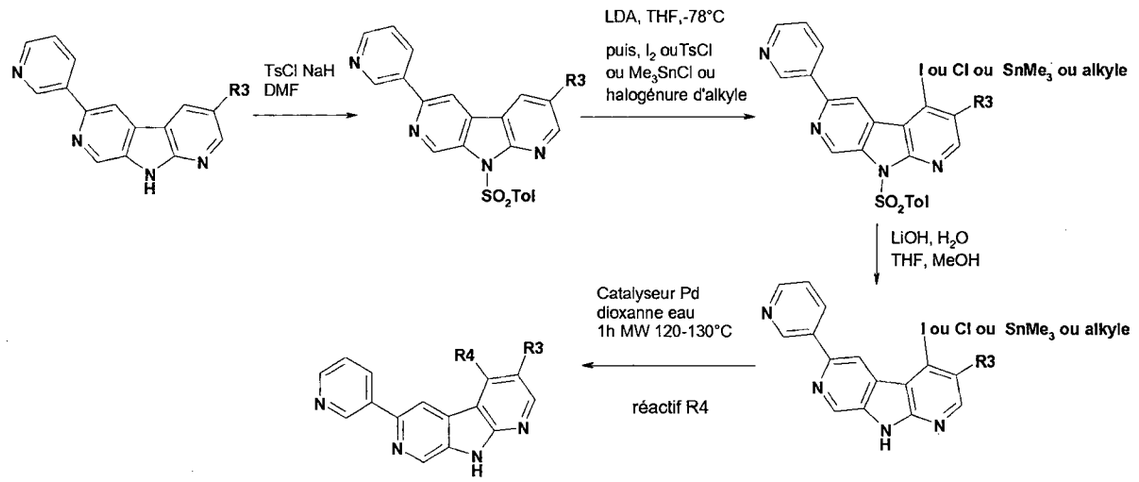


Schéma 5

Les variations de structure en position 3 sont effectuées à partir du dérivé 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine obtenu par action du dibrome dans l'acide acétique sur le 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine. A nouveau, des réactions de couplages catalysées par des complexes de palladium (introduction d'aryle ou hétéroaryle par réaction de Suzuki, introduction d'amine par réaction de type Hartwig-Buchwald) ou de cuivre (introduction de groupement alkoxy) permettent l'obtention des différents composés fonctionnalisés en position 3.

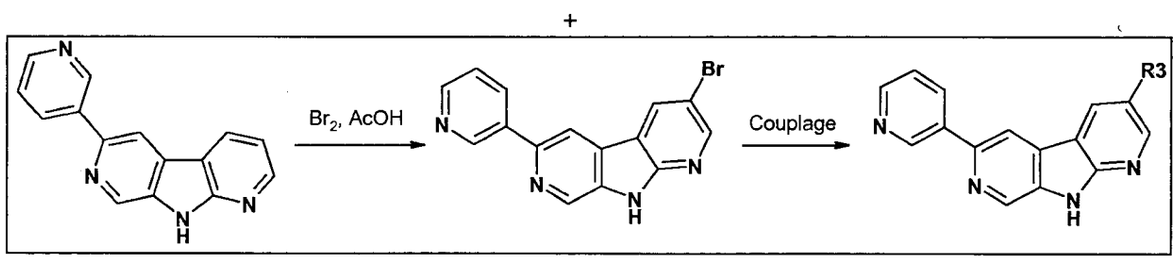


Schéma 6

La première étape du procédé de préparation des composés possédant un motif différent du groupe (3-pyridinyle) en position 6 selon l'invention consiste dans l'une des deux réactions suivantes :

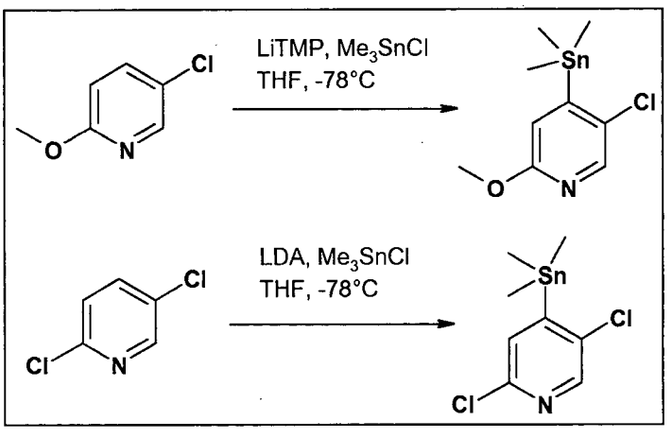


Schéma 7

Dans une deuxième étape à réaliser un couplage de Stille avec un dérivé 2-amino-3-(bromo ou iodo)-pyridine éventuellement substitué en position 4 ou 5, suivi par une réaction d'amination d'aryle intramoléculaire, catalysée soit par un complexe de palladium, soit par de l'iodure de cuivre (I) :

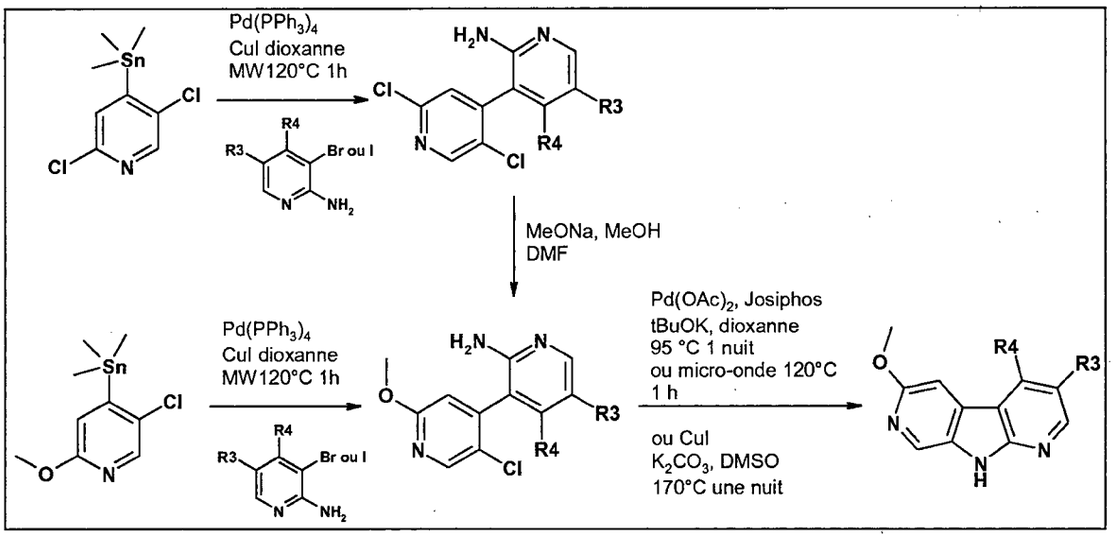


Schéma 8

L'installation du motif 1'-méthyl-1'H-pyrazol-4'-yle (ou tout autre aryle ou hétérorayle pouvant être introduit par une réaction de couplage catalysée par un complexe de palladium) se fait par une séquence de trois étapes comprenant : une réaction de déméthylation, la formation d'un dérivé triflate et une réaction de couplage de type Suzuki. La synthèse de groupe carboxamide en position 6 est également possible à partir du triflate : une fonction nitrile est tout d'abord introduite en faisant réagir du cyanure de zinc en présence d'un complexe de palladium, dans l'étape suivante le nitrile est hydrolysé en milieu acide pour donner l'acide carboxylique correspondant. La dernière étape est une formation d'amide *via* le chlorure d'acyle obtenu par action du chlorure de thionyle.

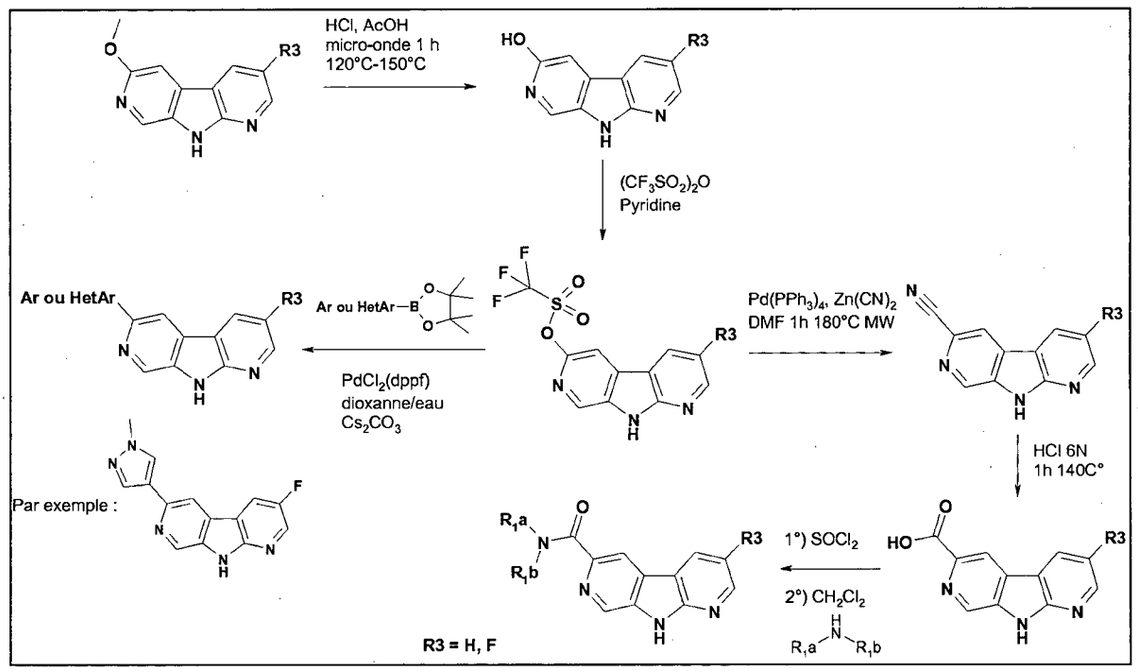


Schéma 9

Le dérivé 3-fluoro-6-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine peut également être engagé dans une réaction de métalation-iodation déjà décrite plus haut. Après une réaction de Suzuki, le composé obtenu peut subir la même séquence que précédement (déméthylation, formation du triflate puis introduction de l'hétéroaryle par couplage de Suzuki).

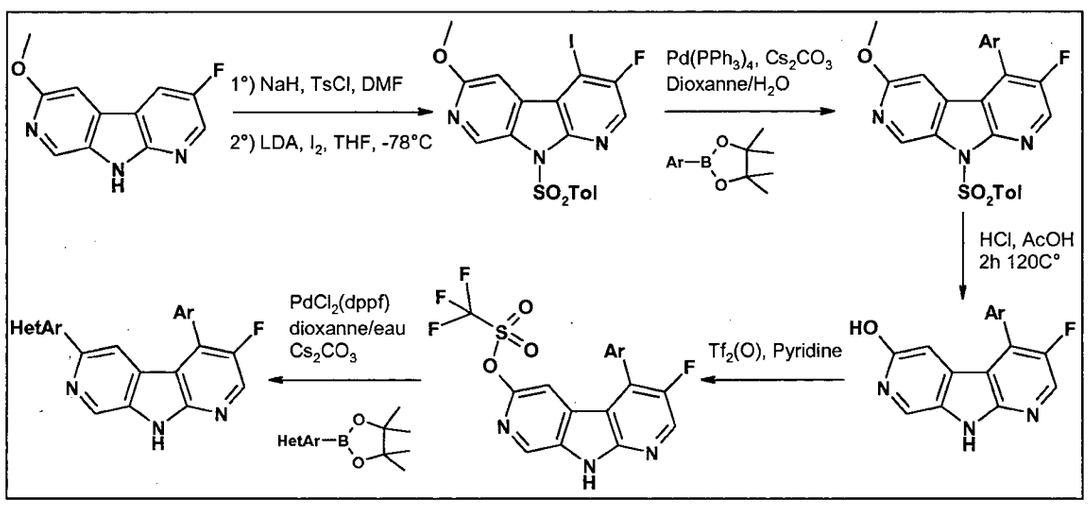


Schéma 10

Dans certains cas, les variations en positions 4 peuvent s'effectuer via un groupement triflate obtenu à partir du méthoxy correspondant. Dans ce cas, la séquence couplage-cyclisation est effectué avec le dérivé stannylé décrit plus haut et la 2-amino-3-iodo-4-méthoxypyridine. Le composé tricyclique diméthoxy est ensuite transformé en ditriflate correspondant en deux étapes. Ce ditriflate réagit

préférentiellement en position 4 lors d'un couplage de Suzuki, ce qui permet d'introduire sélectivement et séquentiellement un groupe aryle en position 4 et un groupe hétéroaryle en position 6.

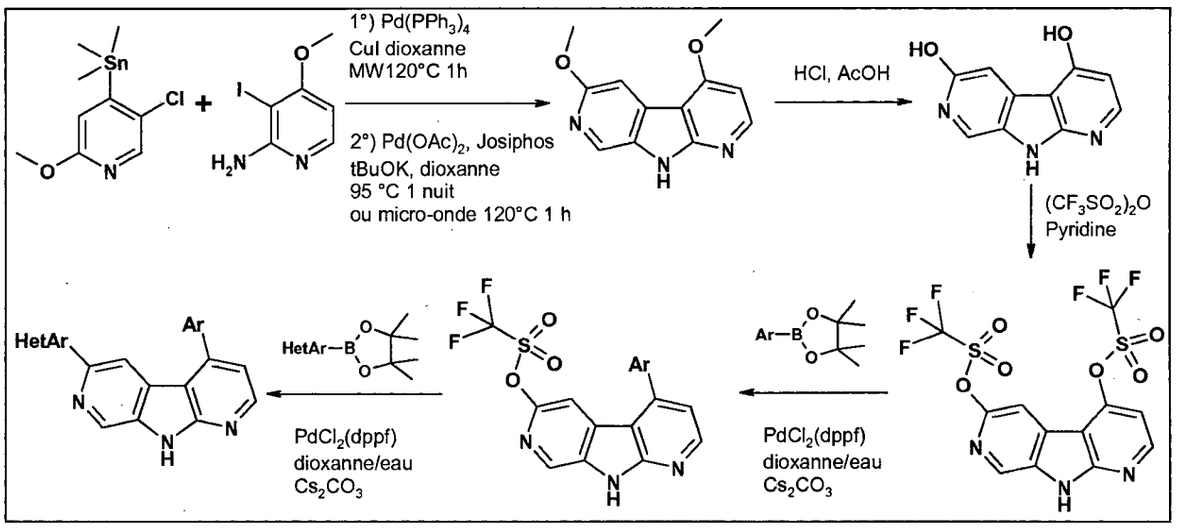


Schéma 11

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, du dit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Les dits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.
Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement des cancers sensibles à la dérégulation des kinases PIM.

Les inhibiteurs des kinases Pim objets de la présente invention sont utiles pour le traitement du cancer, notamment des leucémies, des lymphomes, des myélomes. Ils sont aussi utilisables pour le traitement de diverses tumeurs solides, notamment les cancers de la tête et du cou, le cancer du côlon, le cancer de la prostate, le cancer du pancréas, le cancer du foie et le cancer buccal, par exemple. Dans la mesure où le cancer reste une maladie pour laquelle les traitements existants sont insuffisants, il est manifestement nécessaire d'identifier de nouveaux inhibiteurs des kinases Pim qui sont efficaces pour le traitement du cancer.

La présente invention a donc pour objet un médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention a donc pour objet des compositions pharmaceutiques contenant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement compatible.

La présente invention a donc pour objet ces compositions pharmaceutiques utilisées pour le traitement du cancer.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies sensibles à la dérégulation des kinases PIM.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement du cancer

La présente invention a donc pour objet l'utilisation des produits de formule (I) tel que défini ci-dessus, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.

La présente invention a donc pour objet les composés de formule (I) tel que défini ci-dessus comme inhibiteurs de kinases.

La présente invention a donc pour objet les composés de formule (I) tel que défini ci-dessus comme inhibiteurs des kinases PIM.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES :

► Toutes les réactions sont effectuées avec des solvants anhydres de la gamme Acros Organics AcroSeal. Les solvants utilisés pour les extractions et les chromatographies proviennent de chez SDS. Les purifications sur gel de silice sont effectuées en utilisant des cartouches de silice (silica gel 60 15-40µm). Les purifications HPLC préparatives sont effectuées sur des colonnes Macherey-Nagel (phase NUCLEODUR C18) ou d'autres phases (Chiralcel OD-I ou OJ-H ou AS-H, Chiralpak, Kromasil C_{18}) avec des éluants appropriés.

► Analyse **LC-MS-DAD-ELSD** : 2 conditions expérimentales possibles :

❶ Analyse **LC-MS-DAD-ELSD** (ou **LC-MS (7 min)**) : MS=Waters ZQ ;electrospray mode +/- ;domaine de masse m/z=100-1200 ; LC= Agilent HP 1100 ;colonne LC= X Bridge 18 C Waters; 3.0 x 50 mm -2,5 µm ;four LC=60 °C ; débit =1,1 ml/minute .
Eluants : A=Eau + 0,1 % Ac Formique B=Acetonitrile avec le gradient suivant :

Time	A%	B%
0.0	95	5.0
5.0	5.0	100
5.5	5.0	100
6.5	95.0	5.0
7.0	95.0	5.0

❷ Analyse **LC-MS-DAD-ELSD** (ou **LC-MS (7 min)**) : MS=Platform II Waters Micromass ;electrospray +/- ;domaine de masse m/z=100-1100 ; LC Alliance 2695 Waters ; colonne X Terra 18C Waters ; 4,6 mm . 75 mm 2,5 µm ; four LC=60°C ; débit=1,0 ml/minute .
Eluants : A=Eau + 0,1 % Ac Formique B= Acetonitrile avec le gradient suivant :

Time	A%	B%
0	95	5
6.0	5	95
8.0	5	95
9.0	95	5
13.0	95	5

► Analyse **UPLC-MS-DAD-ELSD** : 2 conditions expérimentales possibles :

❶ Analyse **UPLC-MS-DAD-ELSD** :MS=Quattro Premier XE Waters ;electrospray +/- ;domaine de masse m/z=100-1100 ; UPLC Waters ;colonne Acquity UPLC BeH C18 1,7 µm 3mm.50mm;four UPLC=70°C ,débit=0,7 ml/minute.
Eluants: A= Eau +0,1% Ac Formique B=Acetonitrile+0 ,1 % Ac Formique avec le gradient :

Time	A%	B%
0	95	5
5	0	100
5.5	95	5
6.0	95	5

❷ Analyse **UPLC-MS-DAD-ELSD** :MS=SQD Waters ;electrospray+/- ;domaine de masse m /z=100-1100 ; UPLC-Waters ;colonne Acquity UPLC Beh C18 1,7 µm 3 mm.50 mm ;four UPLC=70°C ,débit =1 ml/minute .

Eluants: A= Eau +0,1% Ac Formique B=Acetonitrile+0 ,1 % Ac Formique avec le gradient :

Time	A%	B%
0	95	5
0.8	50	50
1.2	0	100

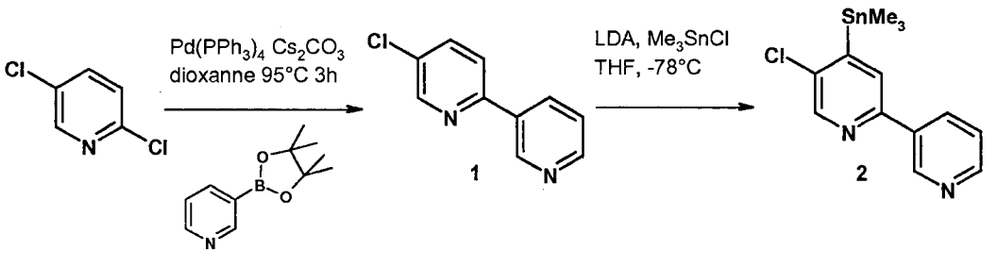
1.85	0	100
1.95	95	5
2.00	95	5

Pour la détection :
DAD longueur d'onde considérée λ=210-400 nm
ELSD : Sedere SEDEX 85 ; nebulisation temperature=35°C ; nebulisation pressure=3,7 bars

N.B : En fonction des structures analysées les solvants de dilution sont : diméthylsulfoxyde ; méthanol ; acétonitrile ; dichlorométhane.

PROCEDES DE SYNTHESE :

Synthèse du 5-chloro-4-triméthylstannyl-2-(3'-pyridinyl)-pyridine **2** :



Etape 1 :

Dans un tube micro-ondes de 20 mL on introduit sous argon, 1,4 g de 2,5-dichloropyridine, 2,04 g de 3-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine, 0,76 g tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0) et 7,7 g de carbonate de césium puis 15,5 mL de 1,4-dioxanne et 0,7 mL d'eau. On chauffe aux micro-ondes pendant 1 heure à 125°C. La réaction peut également être réalisé par chauffage classique (durée 6 heures à reflux du solvant). Après refroidissement, le mélange réactionnel est coulé dans 75 mL d'une solution de bicarbonate de sodium à 10% et 25 mL d'eau, extrait par deux fois avec 100 mL d'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de sodium, filtré et concentré à sec sous pression réduite. On obtient 2,8 g d'un produit brut que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes), on obtient ainsi 1,2 g (67%) de 5-chloro-2-(3'-pyridinyl)-pyridine **1.**

LC-MS-DAD-ELSD : 191(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 2,28

Etape 2 :

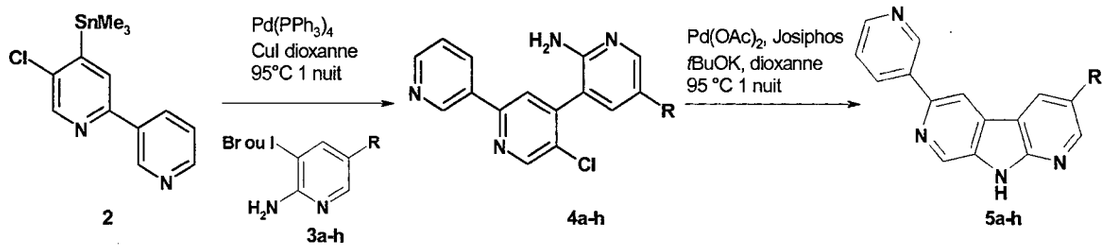
Dans un ballon sec et sous atmosphère d'argon, muni d'une agitation magnétique, on introduit, 1,4 mL de diisopropylamine et 5 mL de tétrahydrofuranne. On refroidit la solution à -78°C puis on ajoute 3,95 mL de n-butyllithium (2,5 M dans hexane). Après 15 minutes d'agitation on ajoute 1,45 g de **1** préalablement dissous dans 20 mL de tétrahydrofuranne. Après 2 heures d'agitation, on ajoute 10 mL d'une solution de chlorure de triméthylétain à 1 M dans l'hexane. On agite ainsi 1 heure à -78°C. Le milieu réactionnel est hydrolysé par 120 mL d'une solution de chlorure d'ammonium à 10% et 30 mL d'eau. On extrait par deux fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle, puis on sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 3,2 g d'un produit brut que l'on purifie par

chromatographie sur gel de silice par un gradient d'éluant d'heptane et d'acétate d'éthyle (de 100/0 à 70/30 en volumes), on obtient ainsi 1,7 (63%) g de 5-chloro-4-triméthylstannyl-2-(3'-pyridinyl)-pyridine **2.**

LC-MS-DAD-ELSD : 354(+)=(M+H)(+) (profil isotopique correspondant à un dérivé d'étain). Tr (min) = 4,36

Exemple 1 à 8 (**5a – 5h**):

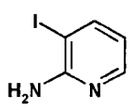
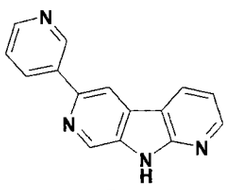
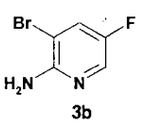
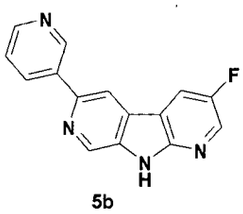
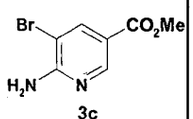
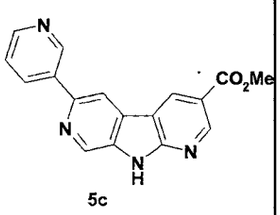
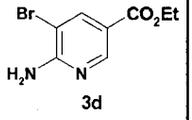
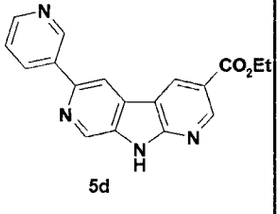
PROCEDURE GENERALE POUR LA SEQUENCE - COUPLAGE DE STILLE / CYCLISATION PAR AMINATION DANS LES CONDITIONS DE HARTWIG-BUCHWALD



Dans un ballon de 100 mL, on introduit 10 mmol de 2-amino-3-halo (bromo ou iodo)-pyridine **3a-h** (voir tableau 1), 10,5 mmol de 5-chloro-4-triméthylstannyl-2-(3'-pyridinyl)-pyridine **2**, 1 mmol de tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0) et 2 à 3 mmol de iodure de cuivre dans 30 mL de 1,4-dioxanne. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 1 nuit. Après refroidissement, le mélange réactionnel est coulé dans 200 mL d'une solution de bicarbonate de sodium à 10% et 25 mL d'eau, extrait par deux fois avec 200 mL d'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de sodium, filtré et concentré à sec sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice par un gradient d'éluant d'acétate d'éthyle et de méthanol ou de dichlorométhane et de méthanol (de 100/0 à 90/10 en volumes). Les produits couplés **4a-h** sont obtenus avec de rendements compris entre 40 et 75%. Dans un ballon sec de 150 mL, 5 mmol du produit couplé **4** sont dissoutes dans 30 mL de 1,4-dioxanne, sous atmosphère d'argon. Dans un tube sec, on introduit sous argon 0,35 mmol d'acétate de palladium (II) et 0,75 mmol de (R)-(-)-1-[(S)-2-(dicyclohexylphosphino)ferrocenyl]éthyl-di-*tert*-butylphosphine, on ajoute 6 mL de 1,4- dioxanne et on agite 10 minutes sous argon. Cette solution de catalyseur est ajoutée à la solution de **3** ainsi que 7 à 12 mmol de *tert*-butoxyde de potassium. On chauffe 1 nuit à 100 °C. Après refroidissement, on ajoute 10 mL de méthanol et 150 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, séchée et évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice par un gradient d'éluants d'acétate d'éthyle et de méthanol ou de dichlorométhane et de méthanol (de 100/0 à 90/10 en volumes). Les produits cyclisés **5a-h** sont détaillés dans le tableau 1 (rendement entre 35 et 80% selon les substrats).

La cyclisation peut également être réalisée en utilisant un autre système catalytique, dans ce cas le produit **4** (1 mmol) est chargé dans un tube micro-ondes de 5 mL avec 0,05 mmol de

tris(dibenzylideneacétone)dipalladium(0), 0,11 mmol de 2-dicyclohexylphosphino-2-(N,N-diméthylamino)biphényle et 1,5 mmol de *tert*-butoxyde de potassium. Le tube est scellé puis mis sous atmosphère d'argon, puis on ajoute 4 mL de 1,4-dioxanne. On chauffe aux micro-ondes pendant 1 heure à 150°C. Le traitement et la purification du composé **5** sont effectués de la manière décrite plus haut. Les rendements sont en général inférieurs à ceux obtenus avec le système $Pd(OAc)_2$/Josiphos. Toutes les étapes de cette séquence peuvent être réalisées soit par un chauffage au micro-onde (entre 110 et 150°C) ou soit chauffage classique (reflux).

Réactif **3**	Structure obtenue **5**	Nom	Analyse
 **3a**	 **5a**	**6-pyridin-3-yl-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine**	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm :** 7.35 (dd, *J*=8.0, 4.5 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J*=8.5, 4.5 Hz, 1 H) 8.51 (dt, *J*=8.5, 1.5 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=4.5, 1.5 Hz, 1 H) 8.62 (dd, *J*=4.5, 1.5 Hz, 1 H) 8.72 (dd, *J*=8.0, 1.5 Hz, 1 H) 8.91 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.03 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.37 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 12.3 (m étalé, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD :** 247(+)=(M+H)(+)
 **3b**	 **5b**	**3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine**	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d* 6) δ ppm :** 7.54 (dd, *J*=8.1, 4.5 Hz, 1 H) 8.48 (dt, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 8.60 (dd, *J*=4.5, 2.0 Hz, 1 H) 8.62 - 8.69 (m, 2 H) 8.91 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.05 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.34 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.35 (m étalé, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD :** 263(-)=(M-H)(-) ; 265(+)=(M+H)(+)
 **3c**	 **5c**	**6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate de méthyle**	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d* 6) δ ppm :** 3.95 (s, 3 H) 7.54 (dd, *J*=8.0, 5.0 Hz, 1 H) 8.53 (dt, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=5.0, 2.0 Hz, 1 H) 9.07 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.10 (s large, 1 H) 9.15 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.32 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.38 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.5 (m très étalé, 1H) **LC-MS-DAD-ELSD :** 303(-)=(M-H)(-) ; 305(+)=(M+H)(+)
 **3d**	 **5d**	**6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate d'éthyle**	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d* 6) δ ppm :** 1.41 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H) 4.42 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H) 7.55 (dd, *J*=8.0, 4.9 Hz, 1 H) 8.53 (dt, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1 H) 8.60 (dd, *J*=4.9, 2.0 Hz, 1 H) 9.08 (s large, 1 H) 9.13 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.17 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.33 (d, *J*=2.0

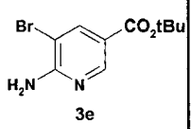
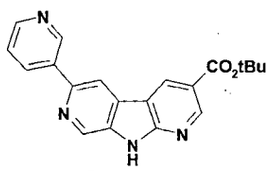
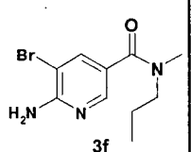
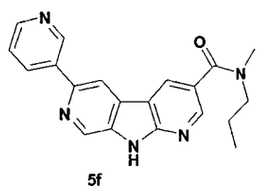
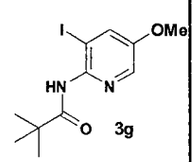
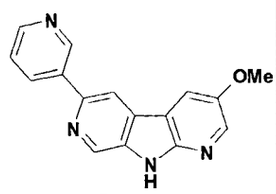
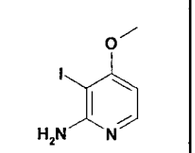
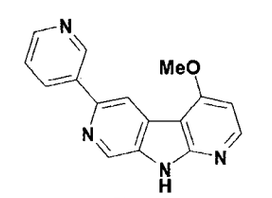
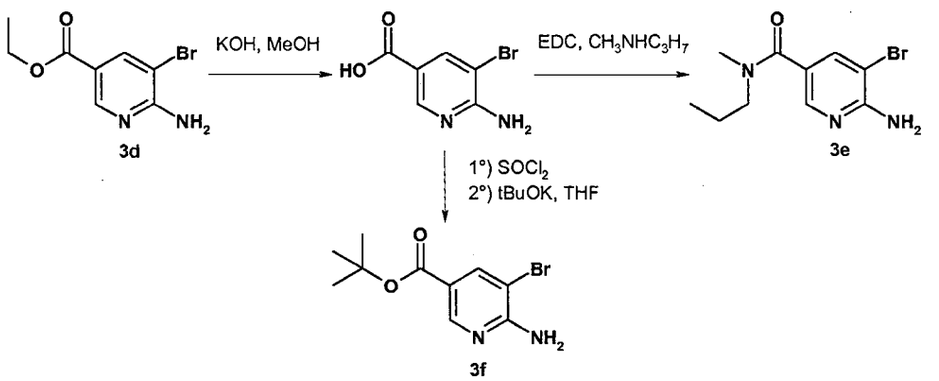
			Hz, 1 H) 9.39 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.7 (m étalé, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD :** 317(-)=(M-H)(-) ; 319(+)=(M+H)(+)
 3e	 5e	**6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle**	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d* 6) δ ppm :** 1.63 (s, 9 H) 7.55 (dd, *J*=8.0, 4.5 Hz, 1 H) 8.53 (dt, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1 H) 8.60 (dd, *J*=4.5, 2.0 Hz, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 9.11 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 9.24 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 9.39 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.66 (m étalé, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD :** 345(-)=(M-H)(-) ; 347(+)=(M+H)(+)
 3f	 5f	**N-méthyl-N-propyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxamide**	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 0.59 - 1.09 (m étalé, 3 H) 1.51 - 1.73 (m large, 2 H) 3.05 (s, 3H) 3.25 - 3.55 (m partiellement masqué, 2 H) 7.54 (dd, *J*=8.0, 4.9 Hz, 1 H) 8.50 (dt, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=4.9, 2.0 Hz, 1 H) 8.66 (s large, 1 H) 8.83 (s large, 1 H) 8.99 (s large, 1 H) 9.05 (d, *J*=1.0 Hz, 1H) 9.36 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.5 (m étalé, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD :** 344(-)=(M-H)(-) ; 346(+)=(M+H)(+)
 3g	 5g	**3-methoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine**	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :**3.94 (s, 3 H) 7.53 (dd, *J*=7.9, 4.8 Hz, 1 H) 8.39 (s, 2 H) 8.49 (dt, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1 H) 8.58 (dd, *J*=4.8, 2.0 Hz, 1 H) 8.90 (s large, 1 H) 8.99 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.35 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.08 (s, 1 H) **UPLC - SQD :** Tr (min) = 0,41 ; MH+ = 277 + ; Pureté : 98 %
 3h	 5h	**4-methoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine**	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** 4.16 (s, 3 H) 6.97 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H) 7.52 (ddd, *J*=8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1 H) 8.47 (ddd, *J*=8.0, 2.2, 1.7 Hz, 1 H) 8.50 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H) 8.53 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1 H) 8.98 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 9.31 (dd, *J*=2.2, 0.8 Hz, 1 H) 12.22 (m étalé, 1 H) **UPLC - SQD :** Tr (min) = 0,35 ; MH+ = 277 + ; Pureté : 98 %

Tableau 1

Synthèse de **3e** et **3f :**



Dans un ballon, on introduit 2,41 g d'éthyle 2-amino-3-bromo-5-pyridine carboxylate **3d** dans 120 mL de méthanol et 2,8 g d'hydroxyde de potassium dans 40 mL d'eau. On agite en chauffant à 60 °C pendant 3 heures. On évapore le méthanol. Après refoidissement, on ajout 10 mL d'acide chlorhydrique 5N. On filtre le précipité et on obtient 2,07 g de acide 6-amino-5-bromo-nicotinique.

LC-MS-DAD-ELSD : 217(+) et 219(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 1,71

Pour **3e** :

Dans un ballon on charge 543 mg d'acide 6-amino-5-bromo-nicotinique, 385 mL de méthylpropylamine dans 20 mL de dichlorométhane. Après agitation on ajoute 1,05 g du chlorhydrate de 1-(3-Diméthylamino-propyl)-3-éthyl-carbodiimide. Après une nuit d'agitation, le mélange réactionnel est coulé dans 50 mL d'une solution de bicarbonate de sodium à 10% et 10 mL d'eau, extrait par deux fois avec 25 mL de dichlorométhane, séché sur sulfate de sodium, filtré et concentré à sec sous pression réduite. On obtient 859 mg d'un produit brut que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice par un gradient d'éluant d'heptane et d'acétate d'éthyle (de 95/5 à 50/50 en volumes), on obtient ainsi 485 mg de 6-Amino-5-bromo-N-methyl-N-propyl-nicotinamide **3e**.

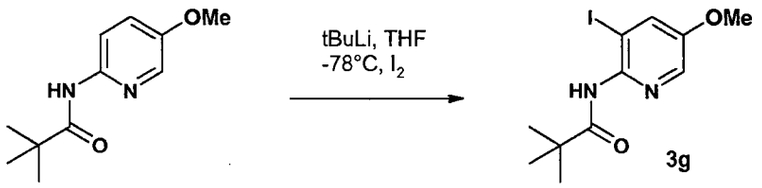
LC-MS-DAD-ELSD : 272(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 2,59

Pour **3f** :

Dans un ballon on charge 1,5 g d'acide 6-amino-5-bromo-nicotinique et 10 mL de chlorure thionyle. Le mélange est chauffé au reflux pendant 3 heures. On évapore l'excès de chlorure de thionyle puis on reprend dans 25 mL de tétrahydrofuranne et on ajoute 3,103 g de *tert*-butoxyde de potassium préalablement dissous dans 25 mL de tétrahydrofuranne. Après une heure d'agitation, on concentre à sec sous pression réduite et on purifie par chromatographie sur gel de silice par un gradient d'éluants d'heptane et d'acétate d'éthyle (de 100/0 à 80/20 en volumes), on obtient ainsi 230 mg d'ester *tert*-butylique de l'acide 6-amino-5-bromo-nicotinique.

LC-MS-DAD-ELSD : 217(+) et 219(+)=(M+H-C_4H_9)(+) 273 et 275= (M+H)(+) Tr (min) = 1,71

Synthèse de **3g** :

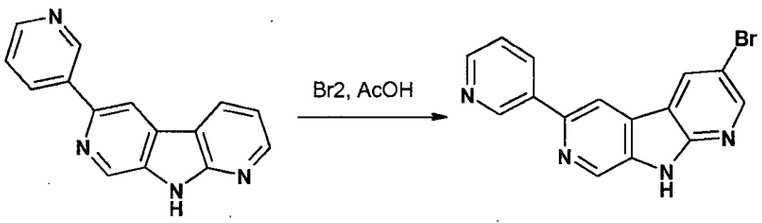


3g

Dans un monocol sec et sous argon on introduit à la seringue une solution de 15 mmol de N-(5-méthoxy-pyridin-2-yl)-2,2-diméthyl-propionamide dans du tétrahydrofuranne anhydre (70 mL). On refroidit à -78°C puis on ajoute en 15 minutes 37,5 mmol de *tert*-butyllithium (1,5 M dans le pentane). On laisse remonter la température jusqu'à 0°C et on laisse 2 heures sous agitation. Le mélange réactionnel est à nouveau refroidit à -78°C puis on ajoute une solution de 37,5 mmol de diiode dans 5 mL de tétrahydrofuranne anhydre. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse de chlorure d'ammonium qui est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution aqueuse de thiosulfate de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient : dichlorométhane à dichlorométhane/méthanol 95/5). On obtient 1,7 g (34%) de composé **3g**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 334(+)=(M+H)(+) Tr (min)=0,88

Exemple 9 : Synthèse du 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6**



5a 6

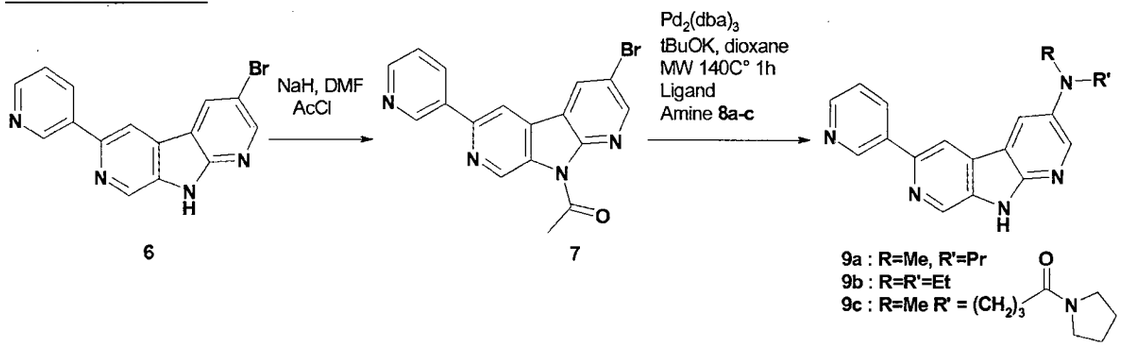
Dans un ballon, on introduit 360 mg de **5a**, 15 mL d'acide acétique et 10 mL de diméthylformamide. Après agitation, on ajoute aux gouttes à gouttes 0,3 mL de brome. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le précipité est filtré puis essoré par une solution aqueuse de thiosulfate de sodium et par de l'eau. Après séchage on obtient 463 mg (97%) de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6**.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 7.54 (dd, *J*=8.0, 4.9 Hz, 1 H) 8.47 (dt, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1 H) 8.60 (dd, *J*=4.9, 2.0 Hz, 1 H) 8.69 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.93 (s, 1 H) 9.00 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 9.34 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.55 (m étalé, 1 H)

LC-MS-DAD-ELSD : 323(-)/...=(M-H)(-)/... ; 325(+)/...=(M+H)(+)/... (1 Br présent)

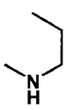
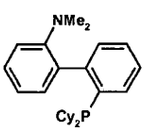
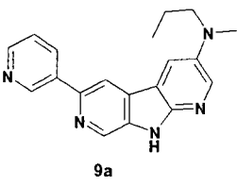
Exemple 10 à 12 (**9a – 9c**)

PROCEDURE GENERALE POUR LA REACTION D'AMINATION DANS LES CONDITIOND DE BUCHWALD



Dans un ballon de 50 mL, on introduit 325 mg de **6** dans 30 mL de diméthylformamide. On ajoute sous argon, 80 mg d'hydrure de sodium. Après deux heures d'agitation, on ajoute 0,194 mL de chlorure d'acétyle dans 2 mL de diméthylformamide. Après deux heures d'agitation, le mélange réactionnel est coulé dans 50 mL d'une solution de bicarbonate de sodium à 10% et 20 mL d'eau, extrait par deux fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite. On obtient 355 mg de 1-(3-bromo-6-pyridin-3-yl-dipyrido[2,3-b:4',3'-d]pyrrol-9-yl)-éthanone **7** utilisé à l'étape suivante sans purification.

Dans un tube micro-ondes de 5 mL on introduit, 0,25 mmol de **7**, 17,5 µmol de tris(dibenzylidene acétone)dipalladium(0), 37,5 µmol de ligand (voir tableau 2) et 0.625 mmol de *tert*-butoxyde de potassium dans 2 mL de 1,4-dioxanne. Puis on ajoute entre 0,8 et 2,5 mmol d'amine **8a-c** (voir tableau 2). On chauffe aux micro-ondes pendant 1 heure à 140°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est coulé dans 50 mL d'une solution de bicarbonate de sodium à 10% et 20 mL d'eau, extrait par deux fois avec 60 mL d'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de sodium, filtré et concentré à sec sous pression réduite. Les produits **9a-c** sont purifiés par HPLC préparative et obtenus avec des rendements entre 7% et 30%.

Amine **8**	Ligand	Structure **9**	Nom	Analyse
		 9a	**N-méthyl-N-propyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine**	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 0.94 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.60 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.37 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 7.51 (dd, *J*=8.5, 4.5 Hz, 1 H) 8.08 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H) 8.29 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H) 8.49 (dt, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 8.56 (dd, *J*=4.5, 2.0 Hz, 1 H) 8.88 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 8.92 (d, *J*=1.0 Hz,

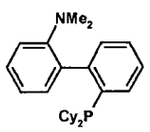
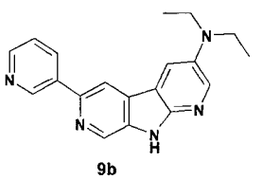
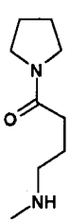
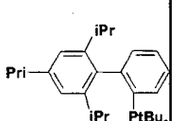
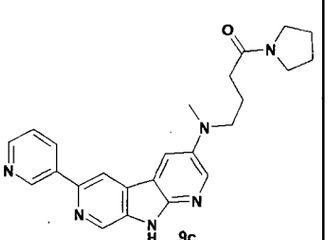
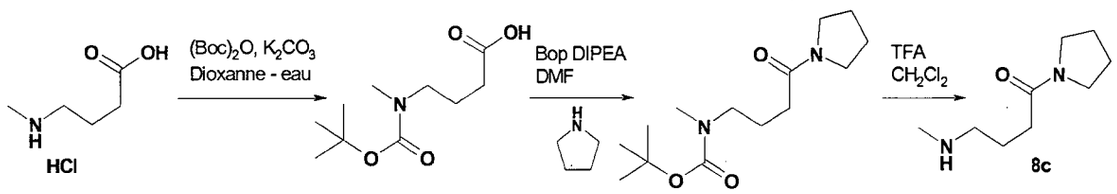
				1 H) 9.36 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 11.80 (s large, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD** 317(+)=M(+) 288(+)=317(+) – Et
		 9b	**N,N-diéthyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine**	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm :** 1.14 (t, *J*=7.2 Hz, 6 H) 3.42 (q, *J*=7.2 Hz, 4 H) 7.51 (dd, *J*=8.0, 4.6 Hz, 1 H) 8.10 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H) 8.27 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.49 (dt, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1 H) 8.56 (dd, *J*=4.6, 2.0 Hz, 1 H) 8.89 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 8.92 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.36 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 11.8 (m très étalé, 1 H) **UPLC-MS-DAD-ELSD :** 318(+)=(M+H)(+)
		 9c	**4-{méthyl[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]amino}-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one**	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm :** 1.72 (m, 2 H) 1.81 (m, 4 H) 2.31 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.20 - 3.38 (m partiellement masqué, 4 H) 3.45 (m, 2 H) 7.51 (dd, *J*=7.8, 4.9 Hz, 1 H) 8.10 (d, *J*=2.9 Hz, 1H) 8.34 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H) 8.49 (dt, *J*=7.8, 2.0 Hz, 1 H) 8.56 (dd, *J*=4.9, 2.0 Hz, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 8.92 (s, 1 H) 9.35 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 11.8 (s, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD** 415(+)=(M+H)(+)

Tableau 2

Synthèse l'amine **8c** :



Etape 1 :

Dans un ballon on introduit 3g d'acide 4-(méthylamino)-butyrique hydrochloride, 7 g de carbonate de potassium dans 40 mL de 1,4-dioxanne et 20 mL d'eau. Puis on ajoute 4,86 g de di-tert-butyl dicarbonate. Après 6 heure d'agitation, on évapore le dioxanne puis on ajoute 30 mL d'eau. On ajoute une solution aqueuse 1 M de bisulfate de potassium jusqu'à l'obtention de pH =2. On extrait par deux fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de sodium, filtré et concentré à sec sous pression réduite. On obtient 4,37 g d'acide 4-(tert-butoxycarbonyl-methyl-amino)-butyrique.

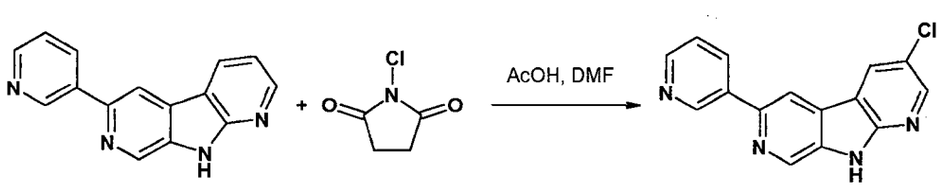
Etape 2 :

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 1 g de d'acide 4-(tert-butoxycarbonyl-methyl-amino)-butyrique dans 10 mL de diméthylformamide, 1,925 g de [Diméthylamino-(1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)-methylene]-dimethyl-ammonium, hexafluorophosphate, 713 mg de N,N-diisopropyléthylamine et 360 mg de pyrrolidine. On agite la solution 1 nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est coulé dans 50 mL d'eau, extrait par trois fois avec 200 mL d'acétate d'éthyle. On reprend par du dichlorométhane et filtre sur 2 cm de silice. On évapore à sec sous vide. On obtient ainsi 806 mg de Methyl-(4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-carbamic acid tert-butyl ester

Etape 3 :

Dans un ballon, on introduit 400 mg de Methyl-(4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-carbamic acid tert-butyl ester, 5 mL d'acide trifluoroacétique dans 25 mL de dichlorométhane. On agite 3 heures 30 minutes à température ambiante. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. On purifie par chromatographie (SCX) en éluant par un mélange de méthanol et d'ammoniaque 2N. On obtient 125 mg de 4-méthylamino-1-pyrrolidin-1-yl-butan-1-one **8c**.

Exemple 13 : Synthèse du 3-chloro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **10** :

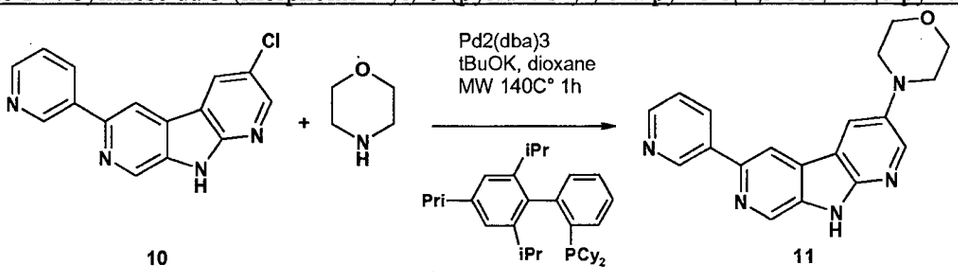


A une solution de 493 mg de **5a** dans 20 ml d'acide acétique et 5 ml de diméthylformamide sont ajoutés goutte à goutte 802 mg de N-chlorosuccinimide en solution dans 5 ml de diméthylformamide. Le mélange réactionnel est ensuite agité à 25 °C pendant 1 nuit. La suspension obtenue est concentrée sous pression réduite, l'extrait sec est repris dans un mélange méthanol/dichlorométhane avec 1g de silice puis concentré sous pression réduite afin de réaliser un dépôt solide sur colonne. Le produit brut

est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient acétate d'éthyle 100% à acétate d'éthyle – méthanol 90/10). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 380 mg de 3-chloro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine à 80 % de pureté RMN. Le produit obtenu est repris dans 10 ml de DMSO, l'insoluble est séparé par filtration, le filtrat est purifié par HPLC préparative pour donner 60 mg de 3-Chloro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **10** dont les caractéristiques sont les suivantes :

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 7.55 (dd, *J*=8.1, 4.8 Hz, 1 H) 8.48 (dt, *J*=8., 2.0 Hz, 1 H) 8.60(dd, *J*=4.8, 2.0 Hz, 1 H) 8.65 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.89 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.94 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.06 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.34 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.09 (m étalé, 1 H)
UPLC-MS-DAD-ELSD : 279(-)/...=(M-H)(-)/... ; 281(+)/...=(M+H)(+)/... (1 Cl présent) (Tr=0,52 min)

Exemple 14 : Synthèse du 3-(morpholin-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **11** :

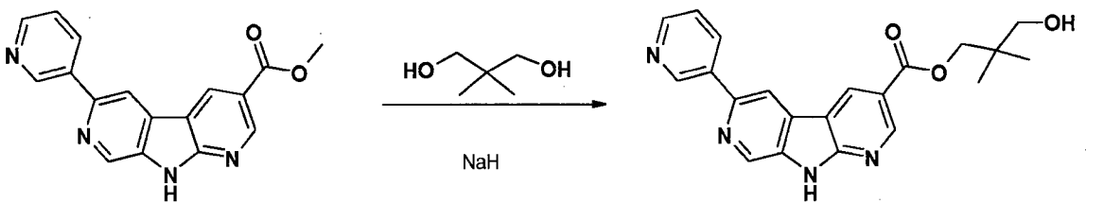


10 11

Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 50 mg de **10**, 11,4 mg de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0), 11,3 mg de 2-di-t-butylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphényl, 49,9 mg de tert-butoxide de potassium, 77,5 mg de morpholine et 2,5 ml de dioxanne. Le mélange est chauffé pendant 1 heure à 140 °C. Après ajout de 2 ml de méthanol, le milieu réactionnel est versé sur 10 ml d'acétate d'éthyle. 500 mg de silice sont alors ajoutés, le mélange obtenu est concentré sous pression réduite afin de réaliser un dépôt solide sur colonne. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 g de silice) en utilisant un gradient de 3 à 10 % de méthanol dans le dichlorométhane pour donner 52 mg de produit brut qui sont ensuite purifié par HPLC préparative, pour donner 14,6 mg (23%) de 3-(morpholin-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **11**.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3.20 (m, 4 H) 3.84 (m, 4 H) 7.53 (dd, *J*=8.3, 4.9 Hz, 1 H) 8.34(d, *J*=2.9 Hz, 1 H) 8.47 (m partiellement masqué, 1 H) 8.49 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H) 8.57 (dd, *J*=4.9, 2.0 Hz, 1H) 8.88 (d, *J*=1.1 Hz, 1 H) 8.96 (d, *J*=1.1 Hz, 1 H) 9.34 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 11.99 (m étalé, 1 H)
UPLC-MS-DAD-ELSD : 330(-)=(M-H)(-) ; 332(+)=(M+H)(+) (Tr=0,41 min)

Exemple 15 : Synthèse du 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipyridine-3-carboxylate de 3-hydroxy-2,2-diméthylpropyle **12**:



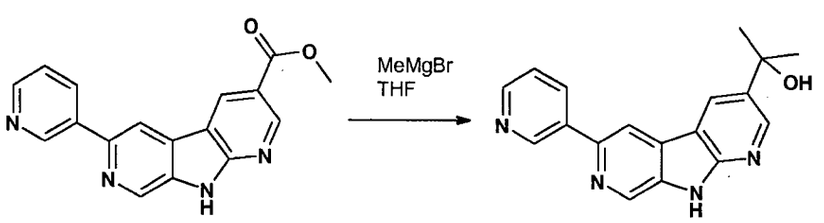
5c 12

Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 100 mg de **5c**, 2,5 g de 2,2-diméthyl-1-3-propanediol, et 13 mg d'hydrure de sodium. Le mélange est chauffé sous micro-onde pendant 30 minutes à 160 °C. Le solide est ensuite solubilisé dans 80 ml d'un mélange eau/AcOEt : 1/1. La phase organique est extraite, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Le résidu brut est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (15 g de silice) en utilisant un gradient de 2 à 5 % de méthanol dans le dichlorométhane. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 31 mg (25%) de 6-(pyridin-3-yl)-9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipyridine-3-carboxylate de 3-hydroxy-2,2-diméthylpropyle **12.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.00 (s, 6 H) 3.36 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H) 4.15 (s, 2 H) 4.71 (t, *J*=5.4Hz, 1 H) 7.55 (dd, *J*=8.1, 4.7 Hz, 1 H) 8.54 (dt, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 8.60 (dd, *J*=4.7, 2.0 Hz, 1 H) 9.08 (s,1 H) 9.13 (s, 1 H) 9.18 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 9.30 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 9.40 (d large, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.78 (slarge, 1 H)

UPLC-MS-DAD-ELSD : 375(-)=(M-)(-) ; 377(+)=(M+H)(+) (Tr=0,54 min)

Exemple 16 : Synthèse du 2-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]propan-2-ol **13** :

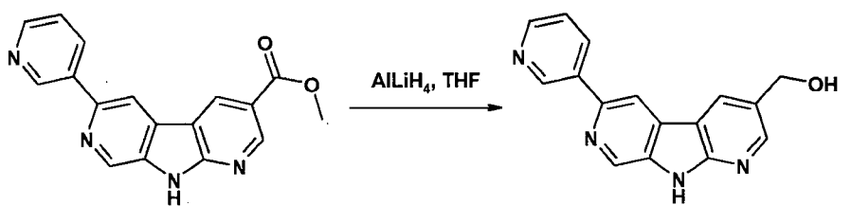


5c 13

Dans un monocol sec et sous argon sont introduits 130 mg de **5c** et 7 ml de THF. Le mélange est refroidi à -20 °C, puis 0,710 ml d'une solution de bromure de méthylmagnésium 3M dans l'éther éthylique est ajoutée en 10 minutes. Après 3 heures d'agitation, 0,5 ml de méthanol sont ajoutés, puis le milieu réactionnel est hydrolysé avec 25 ml de solution aqueuse à 10 % de chlorure d'ammonium et 25 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite 2 fois par 40 ml d'acétate d'éthyle, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu sec est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (25 g de silice) en utilisant un gradient de 3 à 10 % de méthanol dans le dichlorométhane. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 94 mg (72%) de 2-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]propan-2-ol **13** dont les caractéristiques sont les suivantes :

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :1.59 (s, 6 H) 5.29 (s, 1 H) 7.52 (dd, *J*=7.8, 4.9 Hz, 1 H) 8.52(dt, *J*=7.8, 2.0 Hz, 1 H) 8.58 (dd, *J*=4.9, 2.0 Hz, 1 H) 8.76 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.82 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.96(d, *J*=0.8 Hz, 1 H) 8.99 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H) 9.38 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.15 (s large, 1 H)
LC-MS-DAD-ELSD : 303(-)=(M-H) ; 305(+)=(M+H)(+) (Tr= 2,15 min)

Exemple 17 : Synthèse du [6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]méthanol **14** :

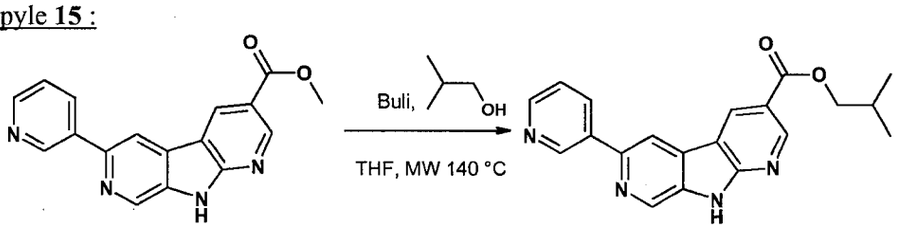


5c 14

A un mélange de 120 mg d'ester méthylique de l'acide 6-Pyridin-3-yl-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylique (produit décrit dans l'étape 2 de l'exemple 30) dans 3,5 ml de THF sous argon, est ajouté en 5 minutes 0,6 ml d'hydrure de lithium aluminium 1M dans le THF. Après 2 heures d'agitation, 0,2 ml de méthanol sont ajoutés au milieu réactionnel, puis celui-ci est versé sur un mélange de 100 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml de solution aqueuse 1M de tartrate sodique-potassique, et agité énergiquement pendant 1 heure. La phase organique est extraite, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (15g de silice) en utilisant un gradient de 0 à 10 % de méthanol dans l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est ensuite purifié par HPLC ~~semi~~ préparative pour donner 31,9 mg (30%) de [6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]méthanol **14**.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 4.71 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H) 5.36 (t, *J*=5.6 Hz, 1 H) 7.53 (dd large,*J*=8.0, 4.8 Hz, 1 H) 8.52 (dt, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1 H) 8.56 - 8.60 (m, 2 H) 8.68 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.93 (d,*J*=1.0 Hz, 1 H) 9.01 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.37 (d large, =2.0 Hz, 1 H) 12.20 (s large, 1 H)
UPLC-MS-DAD-ELSD : 275(-)=(M-H)(-) ; 277(+)=(M+H)(+) (Tr=0,30 min)

Exemple 18 : Synthèse du 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate de 2-méthylpropyle **15** :

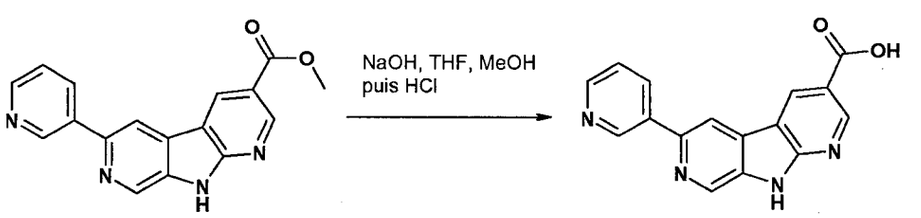


5c 15

Dans un tube micro-onde on charge 2,5 mmol de 2-méthylpropan-1-ol avec 1 ml de THF, on refroidit à l'aide d'un bain de glace, puis on ajoute 2,5 mmol de n-butyllithium. On ajoute 0,5 mmol d'ester méthylique **5c** et on scelle le tube. Le milieu réactionnel est irradié au four micro-ondes pendant 30 minutes à 140 °C, puis on ajoute 2 ml d'acétate d'éthyle. Après 5 minutes d'agitation à 25 °C, 2 ml d'une solution aqueuse saturée de dihydrogénophosphate de potassium sont ajoutés, le précipité obtenu est essorée, lavé avec du tétrahydrofuranne et séché pour donner 124 mg (72%) de 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate de 2-méthylpropyle **15**.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.05 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H) 2.11 (m, 1 H) 4.17 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H) 7.54 (dd, *J*=7.8, 4.8 Hz, 1 H) 8.54 (dt, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1 H) 8.60 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H) 9.17 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H) 9.31 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H) 9.40 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 12.75 (s, 1 H)

Exemple 19 : Synthèse de l'acide 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylique **16** :

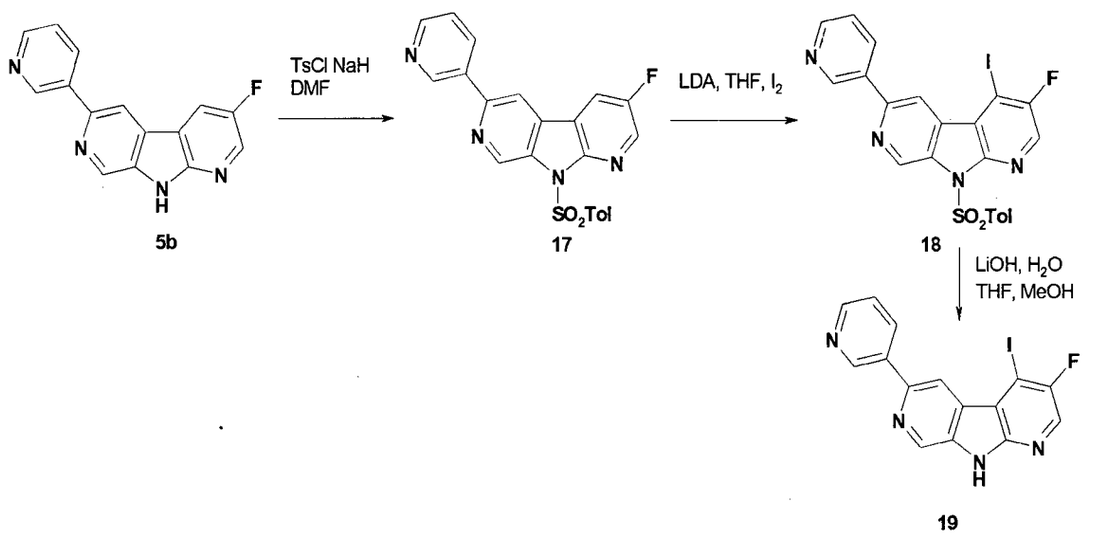


5c 16

Dans un tube micro-onde on charge 0,66 mmol d'ester méthylique **5c** avec 1 mL de méthanol et 1 mLde tétrahydrofuranne, on ajoute 2 mL d'une solution aqueuse 1N de soude et on scelle le tube. Le milieu réactionnel est irradié au four micro-ondes pendant 30 minutes à 140 °C, puis on ajoute 2 ml d'une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner quantitativement l'acide 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylique **16.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 7.53 (dd, *J*=7.9, 4.9 Hz, 1 H) 8.53 (dt, *J*=7.9, 2.0 Hz, 1 H) 8.60(dd, *J*=4.9, 2.0 Hz, 1 H) 9.05 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.08 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.14 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.27 (d,*J*=2.0 Hz, 1 H) 9.39 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 11.5 (m très étalé, 1 H)
LC-MS-DAD-ELSD : 289(-)=(M-H)(-) ; 291(+)=(M+H)(+) (Tr=1,91 min)

Exemple 20 : Synthèse du 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19** :



5b 17 18 19

Etape 1 :

Dans un tricol de 250 mL on introduit, 3,2 g de **5b** et 90 mL de diméthylformamide. On agite puis on ajoute sous argon 847 mg d'hydrure de sodium. Après deux heures, on ajoute 4,61 g de chlorure de tosyle dans 10 mL de diméthylformamide. Après deux heure d'agitation à température ambiante, on coule dans 250 mL d'une solution de bicarbonate de sodium à 10% et 250 mL d'eau, extrait par deux fois avec 300 mL d'acétate d'éthyle, on séche sur sulfate de magnésium et filtre. On purifie par chromatographie sur gel de silice (gradient dichlorométhane/méthanol 100/0 à 95/5). On obtient 4,75 g (94%) de l'intermédiaire 3-fluoro-6-pyridin-3-yl-9-(toluene-4-sulfonyl)-9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipyridine **17**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 419(+)=(M+H)(+) (Tr=1,19 min)

Etape 2 :

Dans un ballon sec et sous atmoshère d'argon, on introduit 0,73 mL de diisopropylamine dans 20 mL de THF. On refroidit la solution à -78 °C puis on ajoute 1,94 mL de n-butyllithium (2.5 M dans l'hexane). On agite 15 minutes puis on introduit goutte à goutte 1,35 g de **17** préalablement dissous dans 80 mL de tétrahydrofuranne. Après 2 heures d'agitation à -78°C, on introduit goutte à goutte 1,31 g de diiode préalablement dissous dans 5 mL de tétrahydrofuranne. On agite pendant 10 minutes. On coule le milieu réactionnel dans 250 mL d'une solution de chlorure d'ammonium et on extrait avec 500 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 200 mL d'une solution aqueuse de thiosulfate de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. 1,65 g (91%) du composé attendu 3-fluoro-4-iodo-6-pyridin-3-yl-9-(toluene-4-sulfonyl)-9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipyridine **18** sont ainsi obtenu et le produit est engagé dans les étapes ultérieures sans purification supplémentaire.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 545(+)=(M+H)(+) (Tr=1,32 min)

Etape 3 :

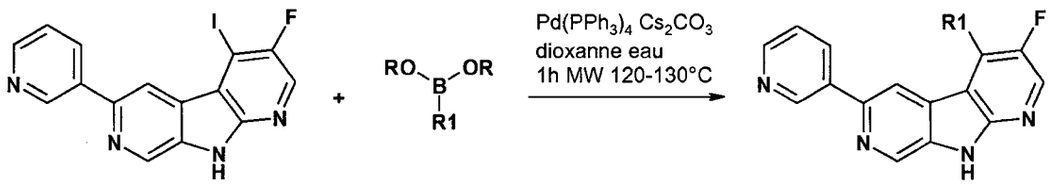
Dans un ballon, on introduit 700 mg de **18** avec 15 mL de méthanol et 35 mL de tétrahydrofuranne. On ajoute une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium (420 mg de $LiOH.H_2O$ dissous dans 25 mL d'eau). On agite pendant 2 heures. On ajoute 50 mL d'eau puis le milieu réactionnel est neutralisé par 5 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2M. On filtre le précipité puis on le sèche. On obtient ainsi 380 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7.56 (dd, *J*=8.0, 4.5 Hz, 1 H) 8.43 (dt, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.62 (dd, *J*=4.5, 2.0 Hz, 1 H) 9.10 (d, *J*=8.0 Hz, 2 H) 9.27 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.6 (métalé, 1 H)

LC-MS-DAD-ELSD: 391(+)=(M+H)(+)

Exemple 21 à 31 (**21a – 21k**) :

PROCEDURE GENERALE POUR LE COUPLAGE DE SUZUKI EN POSITION 4

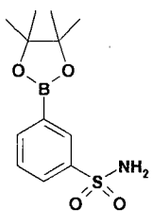
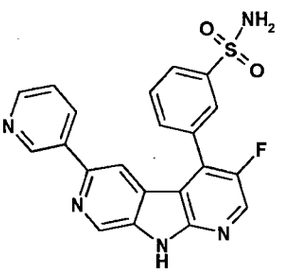
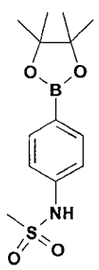
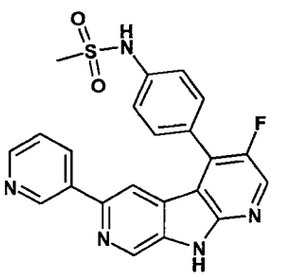
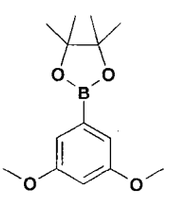
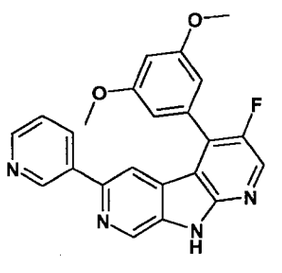


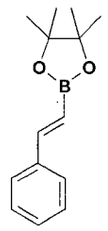
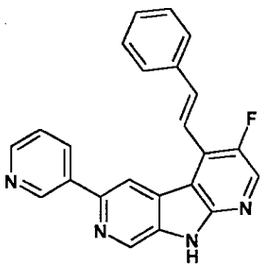
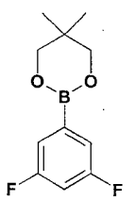
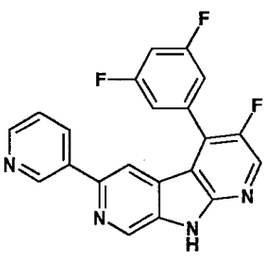
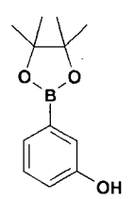
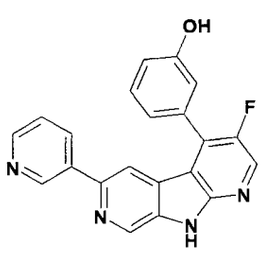
19 **20a-k** **21a-k**

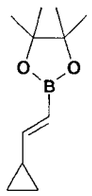
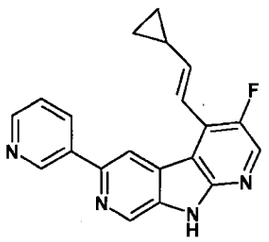
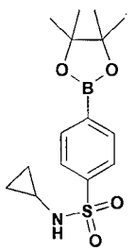
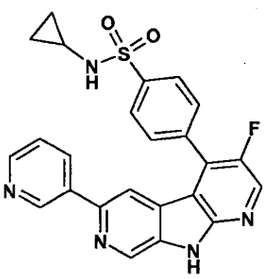
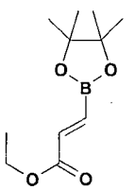
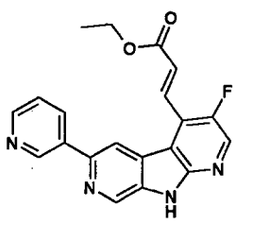
Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 100 mg (0,25 mmol) de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19**, 0,75 mmol d'un boronate **20a-k**, 26,6 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0), 125 mg de carbonate de césium, 2 ml de dioxanne et 0,5 ml d'eau. Le mélange est irradié 1 heure entre 120 et 130°C. La suspension obtenue est reprise avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle, le solide est essoré sur verre fritté (0.45 µm), lavé avec de l'acétate d'éthyle et séché pour obtenir le composé attendu **21a-k**.

Lorsque la pureté du solide est inférieur à 90%, ou dans les cas où la cristallisation n'a pas lieu, le brut réactionnel est purifié par HPLC préparative (colonne VP240/50mm NUCLEODUR 100-10 C18ec) en utilisant un gradient d'acétonitrile dans l'eau (Milli-Q +0,07% TFA). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner le composé attendu **21a-k**. Les résultats de ces expériences sont compilés dans le tableau 3.

Réactif **20**	Structure **21**	Nom	Rdt	Analyses

	 21a	**3-(3-Fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-benzenesulfonamide**	99 %	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** 7.44 (dd, *J*=8.1, 4.9 Hz, 1 H) 7.56 (m étalé, 2 H) 7.68 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 7.95 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.03 (dd, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1 H) 8.14 (dt, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1 H) 8.19 (dt, *J*=8.1, 1.8 Hz, 1 H) 8.24 (t, *J*=1.5 Hz, 1 H) 8.53 (dd, *J*=4.9, 1.8 Hz, 1 H) 8.80 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 9.02 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H) 9.10 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 12.67 (m étalé, 1 H)
	 21b	**N-[4-(3-Fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-méthanesulfonamide**	50 %	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 3.11 (s, 3 H) 7.46 (dd, *J*=8.0, 4.8 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=8.6 Hz, 2H) 7.71 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 8.16 (dt, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1 H) 8.55 (dd, *J*=4.8, 2.0 Hz, 1 H) 8.72 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 8.99 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 10.24 (m très étalé, 1 H) 12.55 (m étalé, 1 H)
	 21c	**4-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine**	82 %	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 3.83 (s, 6 H) 6.83 (t, *J*=2.0 Hz, 1 H) 6.89 (d, *J*=2.0 Hz, 2 H) 7.48 (dd, *J*=8.1, 4.8 Hz, 1 H) 7.83 (d, *J*=0.9 Hz, 1 H) 8.15 (dt, *J*=8.1, 1.9 Hz, 1 H) 8.54 (dd, *J*=4.8, 1.9 Hz, 1 H) 8.72 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.94 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 9.06 (d, *J*=0.9 Hz, 1 H) 12.53 (m étalé, 1 H)

	 21d	**3-fluoro-4-[(E)-2-phényléthènyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine**	75 %	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 7.42 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.51 (m, 3 H) 7.68 (d, *J*=16.6 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=7.5 Hz, 2 H) 7.97 (d, *J*=16.6 Hz, 1 H) 8.45 (dt, *J*=7.9, 2.0 Hz, 1 H) 8.58 (dd, *J*=4.7, 2.0 Hz, 1H) 8.64 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 8.67 (d, *J*=3.6 Hz, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 9.29 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.50 (m étalé, 1 H)
	 21e	**4-(3,5-Difluoro-phenyl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine**	80 %	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 7.49 (dd, *J*=8.1, 4.9 Hz, 1 H) 7.56 – 7.66 (m, 3 H) 7.74 (s, 1 H) 8.18 (dt, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1 H) 8.55 (dd, *J*=4.9, 2.0 Hz, 1 H) 8.78 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.98 (d large, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.09 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 12.67 (m étalé, 1 H)
	 21f	**3-(3-Fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-phénol**	82 %	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 7.00 – 7.19 (m, 3 H) 7.48 (dd, *J*=7.9, 4.9 Hz, 1 H) 7.52 (t, *J*=7.9Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.17 (dt, *J*=7.9, 2.0 Hz, 1 H) 8.54 (dd, *J*=4.9, 2.0 Hz, 1 H) 8.72 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H)8.96 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 9.92 (m étalé, 1 H) 12.56 (m étalé, 1 H)

	 21g	**4-[(E)-2-cyclopropyléthènyl]-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine**	60 %	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 0.73 (m, 2 H) 1.01 (m, 2 H) 2.15 (m, 1 H) 6.38 (dd, *J*=15.8, 9.5Hz, 1 H) 7.39 (d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J*=8.1, 4.7 Hz, 1 H) 8.52 - 8.56 (m, 2 H) 8.60 (dd, *J*=4.7, 2.0Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 9.39 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.39 (m étalé, 1 H)
	 21h	**N-Cyclopropyl-4-(3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-benzènesulfonamide**	47 %	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 0.47 (m, 2 H) 0.57 (m, 2 H) 2.24 (m, 1 H) 7.53 (dd, *J*=8.1, 4.9Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 8.03 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H) 8.13 (m masqué, 1 H) 8.14 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H) 8.22 (d large,*J*=8.1 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=4.9, 2.0 Hz, 1 H) 8.81 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.97 (d large, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.11(d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 12.71 (s, 1 H)
	 21i	**(2E)-3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]prop-2-énoate d'éthyle**	48 %	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 1.37 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 4.33 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H) 6.95 (d, *J*=16.2 Hz, 1 H) 7.63 (dd, *J*=7.7, 5.1 Hz, 1 H) 8.36 (d, *J*=16.2 Hz, 1 H) 8.53 (d large, *J*=7.7 Hz, 1 H) 8.55 (slarge, 1 H) 8.66 (d large, *J*=5.1 Hz, 1 H) 8.77 (d, *J*=3.3 Hz, 1 H) 9.13 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 9.32 (s large, 1H) 12.72 (s, 1 H)

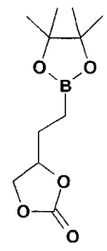
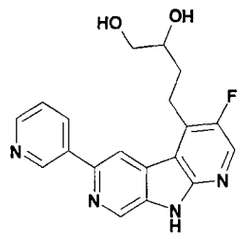
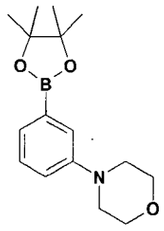
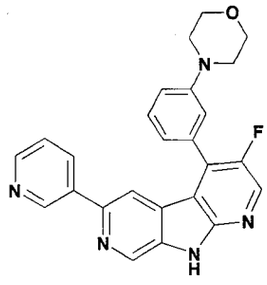
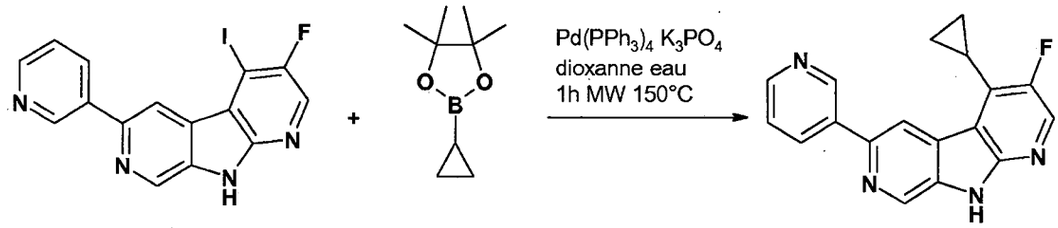
	 21j	**4-(3-Fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-butane-1,2-diol**	54 %	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 1.74 (m, 1 H) 1.99 (m, 1 H) 3.23 - 3.39 (m masqué, 2 H) 3.45 (m, 2H) 3.67 (m, 1 H) 4.63 (s large, 1 H) 5.11 (s large, 1 H) 7.51 (dd, *J*=8.1, 4.8 Hz, 1 H) 8.50 - 8.60 (m, 3 H) 8.88 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 9.39 (d large, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.42 (m étalé, 1 H)
	 21k	**3-fluoro-4-[3-(morpholin-4-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine**	55 %	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** pour ce lot, tous les signaux sont larges avec : 3.21 (m, 4 H) 3.73 (m, 4 H) 7.15 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.49 (dd, *J*=7.8, 4.8 Hz, 1 H) 7.57 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.17 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.56 (d, *J*=4.8 Hz, 1H) 8.74 (s, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 12.59 (m étalé, 1 H)

Tableau 3

Exemple 32 : Synthèse du 4-cyclopropyl-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **22** :



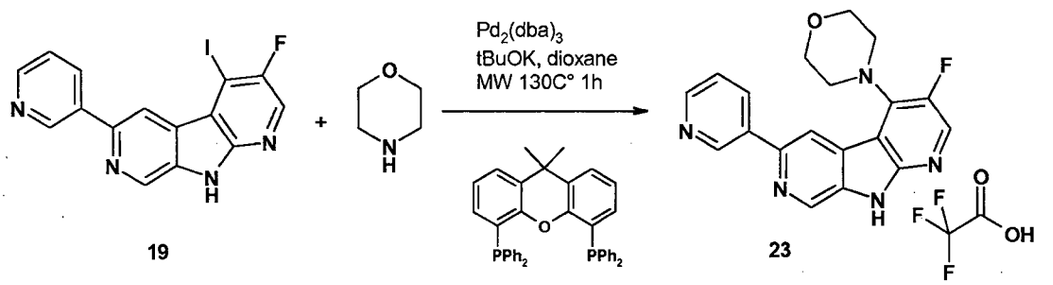
19 **22**

Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 100 mg de **19**, 129,2 mg de (4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan)cyclopropane, 26,6 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0), 81,6 mg de phosphate de potassium, 2 ml de dioxanne et 0,500 ml d'eau. Le mélange

est irradié 1 heure à 150 °C. La suspension obtenue est reprise avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle, le solide est essoré sur fritté (0.45 µm), lavé avec de l'acétate d'éthyle et séché. 68 mg (87%) de solide jaune pâle 4-cyclopropyl-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **22** sont obtenus.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1.13 (m, 2 H) 1.40 (m, 2 H) 2.70 (m, 1 H) 7.73 (dd, *J*=7.8, 5.2 Hz, 1 H) 8.51 (d, *J*=4.0 Hz, 1 H) 8.70 (d large, *J*=5.2 Hz, 1 H) 8.78 (d large, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 9.08 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.46 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 12.46 (s large, 1 H)

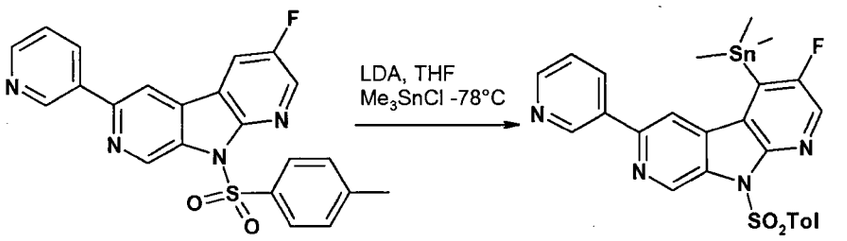
Exemple 33 : Synthèse du 3-Fluoro-4-(morpholin-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine; sel d'acide trifluoroacétique **23** :



A un mélange de 100 mg de **19** et 28 mg de *tert*-butoxide de potassium dans 1 ml de dioxanne, on ajoute une solution préalablement agitée sous argon pendant 15 minutes de 37 mg de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthène, 23,4 mg de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium et 1ml de dioxanne anhydre. 1 ml de dioxanne est ajouté pour rincer la verrerie contenant le Xantphos/$Pd(OAc)_2$. On ajoute ensuite 120 µL de morpholine. Le mélange obtenu est irradié au four micro-ondes pendant une heure à 130 °C. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite puis purifié par HPLC préparative (colonne VP240/50mm NUCLEODUR 100-10 C18ec) en utilisant un gradient d'acétonitrile dans l'eau (eau Milli-Q additionnée de 0,07 % d'acide trifluoroacétique). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 36 mg (30%) de solide jaune 3-fluoro-4-(morpholin-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine sous forme de sel d'acide trifluoroacétique.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3.56 (m, 4 H) 3.96 (m, 4 H) 7.76 (m large, 1 H) 8.37 (s, 1 H)8.50 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H) 8.66 - 8.74 (m, 2 H) 9.03 (s, 1 H) 9.38 (s, 1 H) 12.42 (s large, 1 H)

Synthèse du 3-fluoro-6-pyridin-3-yl-9-(toluene-4-sulfonyl)-4-triméthylstannyl-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **24**



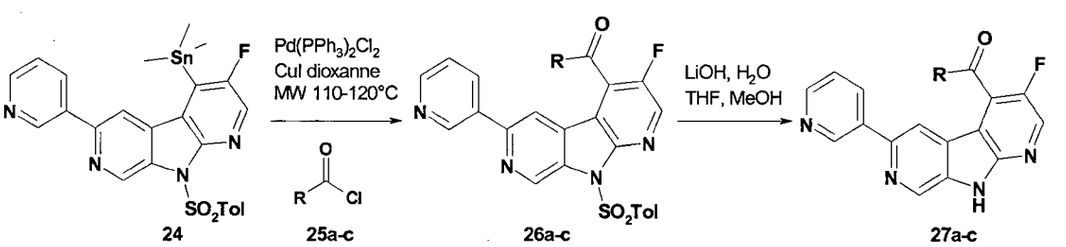
17 24

Dans un monocol sec et sous argon sont introduits 2,14 ml de diisopropylamine dans 60 ml de THF. Le mélange est agité et refroidi à -78 °C avant ajout de 5,73 ml de n-butyllithium. Après 15 minutes d'agitation, 4 g du composé **17** préalablement dissous dans 240 ml de THF sont ajoutés. La réaction est agitée pendant 2h puis on ajoute 3,04 g de chloro(triméthyl)stannane dans 20 ml de THF. Après retour à 25 °C, le milieu réactionnel est hydrolysé par 250 ml d'une solution aqueuse à 10 % de chlorure d'ammonium et 250 ml d'eau, la phase aqueuse est ensuite extraite 2 fois par 300 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée de KF, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (600g de silice) en utilisant un gradient de 1 % à 6 % de méthanol dans le dichlorométhane. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite. 2,79 g de produit sont obtenus, qui sont de nouveau purifiés par chromatographie sur gel de silice (200g de silice) en utilisant un gradient de 0 % à 6 % de méthanol dans le dichlorométhane, pour donner 1,3 g (22%) de 3-fluoro-6-pyridin-3-yl-9-(toluene-4-sulfonyl)-4-triméthylstannyl-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **24**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 583(+)=(M+H)(+) (profil isotopique correspondant à un dérivé d'étain) Tr (min) = 1,43

Exemple 34 à 36 (**27a – 27c**) :

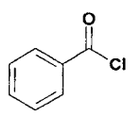
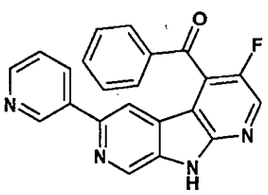
PROCEDURE GENERALE POUR LA SYNTHESE DE CETONE ET D'AMINE *VIA* LE DERIVE TRIMETHYLSTANNYLE EN 4 **24**



24 25a-c 26a-c 27a-c

Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée, sont introduits 0,2 mmol de 3-Fluoro-6-pyridin-3-yl-9-(toluene-4-sulfonyl)-4-triméthylstannyl-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **24**, 0,03 mmol de dichlorobis((triphénylphosphine)palladium(II), 3 ml de toluène, 0,2 mmol d'iodure de cuivre, et 0,5 mmol de chlorure **25a-c**. Le mélange est irradié 1 heure entre 110 et 120°C. Le milieu réactionnel est

hydrolysé par 25 ml d'eau, puis la phase aqueuse est extraite 2 fois par 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (25g de silice) en utilisant un gradient de 0 % à 6 % de méthanol dans le dichlorométhane. On obtient ainsi les intermédiaires tosylés **26a-c**. Le produit **26a-c** est repris dans 4 mL d'un mélange méthanol-tétrahydrofuranne (1 pour 1 en volume), puis on ajoute une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium. Après deux heures sous agitation, le milieu réactionnel est neutralisé par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium et extraite avec deux fois 40 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Les résidus sont purifiés par chromatographie sur gel de silice (25 g de silice, gradient d'élution : dichlorométhane-méthanol 98/2 à 95/5). Les produits **27a-c** obtenus sont décrits dans le tableau 4.

Réactif **25**	Structure **21**	Nom	Rdt	Analyses
	 27a	**[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl](phényl)méthanone**	18 %	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 7.46 (ddd, *J*=8.1, 4.8, 0.7 Hz,1 H) 7.63 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H) 7.67(d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 7.81 (tt, *J*=7.7, 1.2 Hz, 1 H) 8.03 (dd, *J*=7.7, 1.2 Hz, 2 H) 8.12 (dt, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1H)8.54 (dd, *J*=4.8, 2.0 Hz, 1 H) 8.87 (d, *J*=2.2 Hz, 1H) 8.92 (dd, *J*=2.0, 0.7 Hz, 1H) 9.11 (d, *J*=1.2 Hz, 1H) 12.77 (m étalé, 1 H) **UPLC-MS-DAD-ELSD :** 367(-)=(M-H)(-) ; 369(+)=(M+H)(+) (Tr=0,67 min)

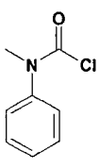
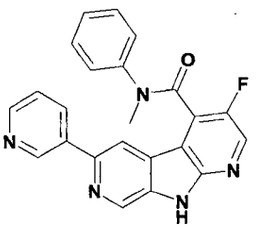
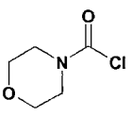
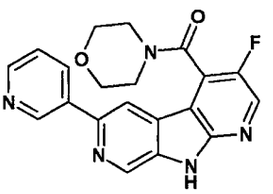
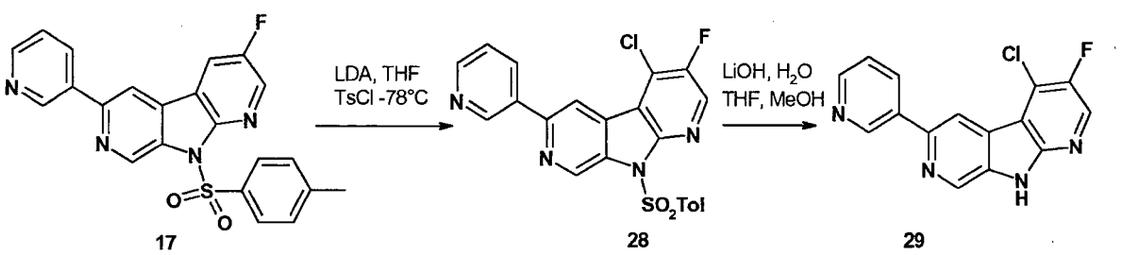
	 27b	**3-fluoro-*N*-methyl-*N*-phenyl-6-(pyridin-3-yl)-9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-c']dipyridine-4-carboxamide**	12 %	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 3.64 (s, 3 H) 7.07 - 7.22 (m, 5 H) 7.57 (dd, *J*=7.8, 4.8 Hz, 1 H)8.37 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 8.42 - 8.49 (m, 2 H) 8.63 (dd, *J*=4.8, 2.0 Hz, 1 H) 9.09 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 9.31 (d,*J*=2.0 Hz, 1 H) 12.56 (m, 1 H) **UPLC-MS-DAD-ELSD :** 396(-)=(M-H)(-) ; 398(+)=(M+H)(+) (Tr=0,60 min)
	 27c	**[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl](morpholin-4-yl)méthanone**	13 %	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 3.22 - 3.47 (m partiellement masqué, 4 H) 3.77 - 4.07 (m, 4 H)7.55 (dd, *J*=8.0, 4.6 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H) 8.38 (dt, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1 H) 8.62 (dd, *J*=4.6, 2.0Hz, 1 H) 8.77 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 9.12 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H) 9.23 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.70 (s large, 1 H) **UPLC-MS-DAD-ELSD :** 376(-)=(M+H)(-) ; 378(+)=(M+H) (+) (Tr=0,4 min)

Tableau 4

Exemple 37 : Synthèse du 4-Chloro-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H- pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **29** :



17 28 29

Etape 1

Dans un monocol sec et sous argon sont introduits 105 µl de diisopropylamine dans 3 ml de THF. Le mélange est agité et refroidi à -78 °C avant ajout de 280 µl de N-butyllitium. Après 15 minutes d'agitation, 210 mg de 3-Fluoro-6-pyridin-3-yl-9-(toluene-4-sulfonyl)-9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipyridine **17** dans 4 ml de THF sont ajoutés. La réaction est agitée pendant 2h puis on ajoute 191 mg de chlorure de toluènesulfonyle dans 1 ml de THF. Après 1 heure d'agitation, le milieu

réactionnel est hydrolysé par 50 ml de solution aqueuse à 10 % de chlorure d'ammonium et 50 ml d'eau, puis la phase aqueuse est extraite 2 fois par 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (25g de silice, en utilisant un gradient de 10 % à 66 % d'acétate d'éthyle dans le dichlorométhane. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 81 mg (35%) de 3-Fluoro-4-chloro-6-pyridin-3-yl-9-(toluène-4-sulfonyl)- 9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipyridine **28**.

LC-MS-DAD-ELSD : 453(+)=(M+H)(+) (profil isotopique correspondant à un dérivé chloré) Tr (min) = 4,53

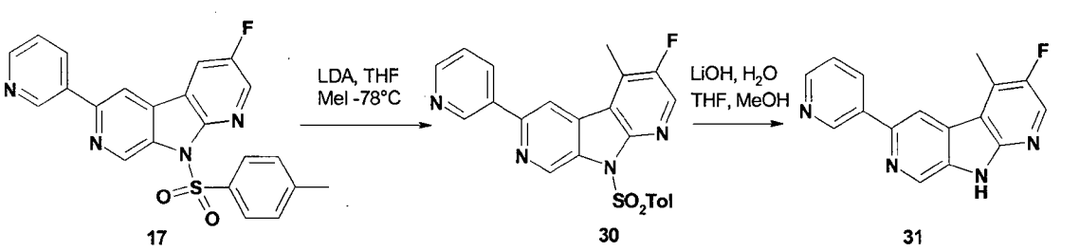
Etape 2

Dans un monocol sont introduits 80 mg 3-fluoro-4-chloro-6-pyridin-3-yl-9-(toluène-4-sulfonyl)- 9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipyridine, 2 ml de méthanol, 2 ml THF et 41 mg d'hydroxyde de lithium en solution dans 0,500 ml d'eau Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à 25 °C, puis le méthanol et le THF sont évaporés sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est repris dans 5 ml d'eau et 2 ml d'une solution aqueuse à 10 % en chlorure d'ammonium, trituré, filtré puis purifié par HPLC préparative (colonne Macherey-Nagel 250x40 mm phase inverse C18 Nucléodur 10µ). Elution selon le gradient (acétonitrile à 0,07 % TFA et H_2O à 0,07 % TFA). Les fractions contenant le composé attendu sont réunies, l'acétonitrile est évaporé sous pression réduite, l'eau est éliminée au lyophilisateur, pour donner 6 mg de 4-chloro-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H- pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **29**.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 7.54 (dd, *J*=8.1, 4.8 Hz, 1 H) 8.52 (dt, *J*=8.1, 1.8 Hz, 1 H) 8.60(dd, *J*=4.8, 1.8 Hz, 1 H) 8.79 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.80 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.13 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.36 (d,*J*=1.8 Hz, 1 H) 12.23 (m étalé, 1 H)

UPLC-MS-DAD-ELSD : 297/...(-)=(M-H)/...(-) ; 299(+)/...=(M+H)/...(+)(1 Cl présent) (Tr=2,74 min)

Exemple 38 : Synthèse du 4-méthyl-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **31** :



Etape 1

Dans un monocol sec et sous argon sont introduits 106 µl de diisopropylamine dans 3 ml de THF. Le mélange est agité et refroidi à -78 °C avant ajout de 280 µl de N-butyllitium. Après 15 minutes d'agitation, 210 mg de 3-Fluoro-6-pyridin-3-yl-9-(toluene-4-sulfonyl)-9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c'*]dipyridine **17** dans 4 ml de THF sont ajoutés. La réaction est agitée pendant 2h puis on ajoute 142,5 mg d'iodométhane dans 1 ml de THF. Après 1 heure d'agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé par 50 ml de solution aqueuse à 10 % de chlorure d'ammonium et 50 ml d'eau, puis la phase aqueuse est extraite 2 fois par 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (25g de silice, en utilisant un gradient de 10 % à 66 % d'acétate d'éthyle dans le dichlorométhane. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite. Les 60 mg obtenus sont purifiés par HPLC semi-préparative (colonne Kromasil C18 5µm, 2 x25cm,) en éluant à 18 ml/min avec un mélange composé de 70% d'acétonitrile et 30 % d'eau. 20 mg (28%) de 3-Fluoro-4-méthyl-6-pyridin-3-yl-9-(toluène-4-sulfonyl)- 9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c'*]dipyridine **30** sont obtenus.

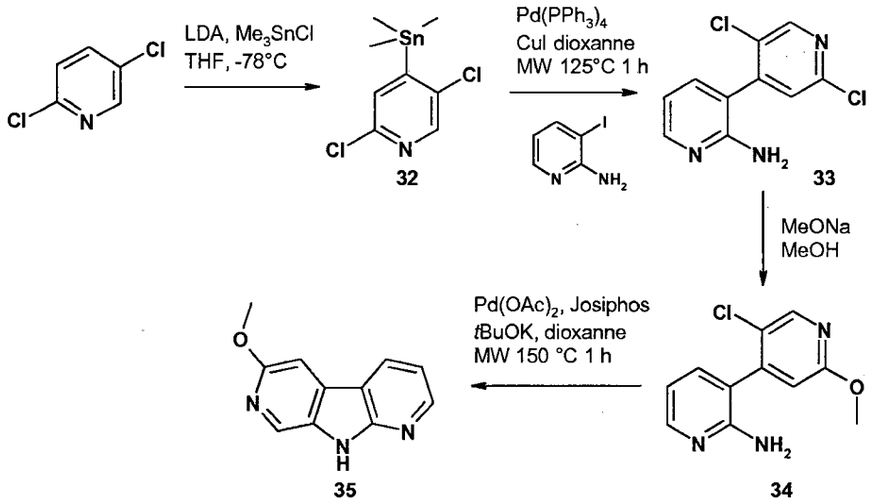
LC-MS-DAD-ELSD : 433(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 4,78

Etape 2

Dans un monocol sont introduits 16 mg de 3-Fluoro-4-méthyl-6-pyridin-3-yl-9-(toluène-4-sulfonyl)-9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c'*]dipyridine, 1 ml de Méthanol, 0,500 ml THF et 16 mg d'hydroxyde de lithium en solution dans 0,500 ml d'eau. Le mélange réactionnel est chauffé pendant une heure à 45 °C, puis on ajoute goutte à goutte une solution aqueuse à 10 % en chlorure d'ammonium jusqu'à formation d'un précipité. Après essorage du précipité et trois lavages avec 5 ml d'eau distillée, on obtient 5 mg de 4-méthyl-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine dont les caractéristiques sont les suivantes :

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.91 (d, *J*=1.5 Hz, 3 H) 7.52 (dd, *J*=8.1, 4.6 Hz, 1 H) 8.53 - 8.61 (m, 3 H) 8.71 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 9.41 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 12.23 (m étalé, 1 H)

Synthèse du 6-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **35** :



Etape 1

Dans un monocol sec et sous argon sont introduits 10,5 ml de diisopropylamine dans 40 ml de THF. Le mélange est agité et refroidi à -78 °C, puis sont ajoutés 29,73 ml de N-butyllitium coulés goutte à goutte en 45 minutes, puis 10 g de 2,5-dichloropyridine solubilisé dans 170 ml de THF en 20 minutes. Le milieu jaunit puis brunit. Après 2h d'agitation, 17,5 g de chloro(triméthyl)stannane sont ajoutés en solution dans du THF en 20 minutes à -78 °C puis on laisse revenir à -10 °C pendant la nuit. Le milieu réactionnel est hydrolysé par 1 litre de solution de chlorure d'ammonium et 300 ml d'eau, puis la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 % à 25 % d'acétate d'éthyle dans l'heptane. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 18 g de 2,5-dichloro-4-triméthylstanannanyl-pyridine **32** sous forme de solide blanc.

LC-MS-DAD-ELSD : 309(+)=(M+H)(+) (profil isotopique correspondant à un dérivé d'étain) Tr (min) = 5,09

Etape 2

Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 220 mg de 2-amino-3-iodopyridine, 311 mg de 2,5-dichloro-4-triméthylstanannanyl-pyridine **32**, 80,89 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0), 40 mg de iodure de cuivre et 3 ml de dioxanne. Le milieu réactionnel est irradié pendant 1 heure à 125 °C, puis hydrolysé par 75 ml d'une solution aqueuse à 10 % en bicarbonate de sodium et 5 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite 2 fois par 50 ml d'acétate d'éthyle, les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (70 g de silice) en utilisant un gradient de 0 % à 5 % de méthanol dans l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 133 mg de 2',5'-Dichloro-[3,4']bipyridinyl-2-ylamine **33**.

LC-MS-DAD-ELSD : 239,9(+)=(M+H)(+) (profil isotopique correspondant à un dérivé dichloré) Tr (min) = 1,94

Etape 3

Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 1 g de 2',5'-Dichloro-[3,4']bipyridinyl-2-ylamine, 10 ml de méthanol et 202,5 mg de méthoxide de sodium. Le mélange est irradié 3 fois 1 heure à 100 °C, puis la suspension obtenue est filtrée, et lavée au dichlorométhane. Ce produit est purifié par HPLC préparative (éluant acide). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 2,3 g de 5'-Chloro-2'-methoxy-[3,4']bipyridinyl-2-ylamine **34** sous forme de solide blanc.

Etape 4

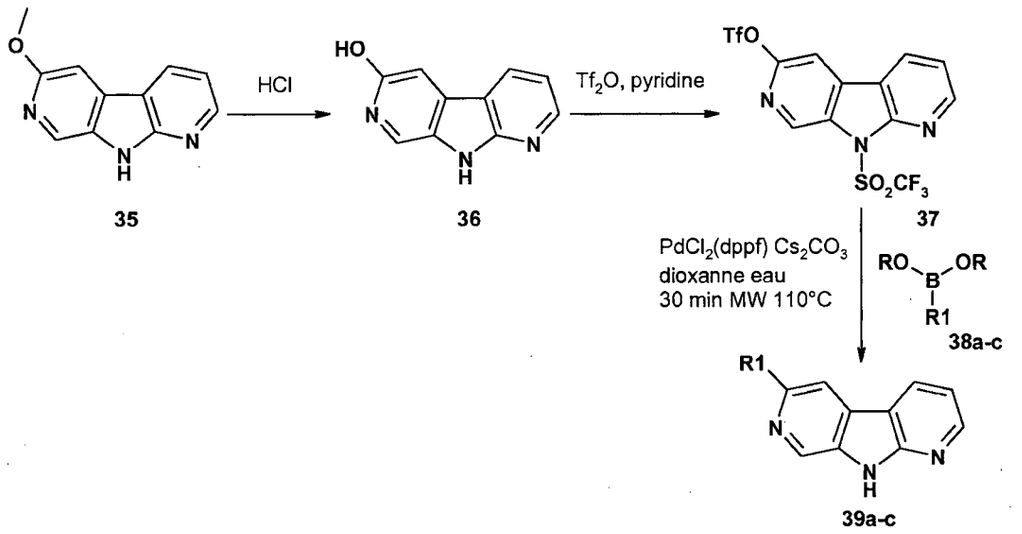
A une suspension jaune de 100 mg d'ester éthylique de 5'-Chloro-2'-méthoxy-[3,4']bipyridinyl-2-ylamine, 66,61 mg de terbutoxide de potassium et 5 ml de dioxanne sous argon, on ajoute une solution brune orangé préalablement agitée sous argon pendant 10 minutes de 25,86 mg de (R)-(-)-1-[(S)-2-(dicyclohexylphosphino)ferrocenyl]éthyl-di-*tert*-butylphosphine, 9,52 mg de palladium(II) acétate et 1 ml de dioxanne anhydre. 1 ml de dioxanne est ajouté pour rincer la verrerie contenant la préparation Josiphos/$Pd(OAc)_2$. Le milieu réactionnel est ensuite irradié pendant 1 heure à 150 °C. L'insoluble de la suspension obtenue est séparé par filtration, lavé au dichlorométhane, puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu brut est purifié par HPLC préparative acide (colonne VP 240/50 mm NUCLEODUR 100-10 C18ec) en utilisant un gradient d'acétonitrile dans l'eau Milli-Q à 0,07 % d'acide trifluoroacétique. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 70 mg de solide beige 6-Methoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **35** sous forme de sel d'acide trifluoroacétique

LC-MS-DAD-ELSD : 200(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 2,45

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3.93 (s, 3 H) 7.24 (dd, *J*=7.8, 4.9 Hz, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 8.48 (s,1 H) 8.56 (dd, *J*=4.9, 1.7 Hz, 1 H) 8.63 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1 H) 11.84 (s large, 1 H)

Exemple 39 à 41 (**39a – 39c**) :

Préparation du triflate et couplage de Suzuki :



Etape 1

A une solution de 305 mg de 6-Méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **35** dans 7,5 ml d'acide acétique, on ajoute 1,5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 37 %. Le mélange est chauffé au four micro-ondes pendant 3 heures à 150 °C, l'insoluble formé est essoré et lavé à l'éther diéthylique pour donner 312 mg de 9H-dipyrido[2,3-b:4',3'-d]pyrrol-6-ol **36**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 186(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 0,32

Etape 2

A une suspension de 280 mg de 9H-Dipyrido[2,3-b:4',3'-d]pyrrol-6-ol **36** dans 8 ml de pyridine, on ajoute 1 ml d'anhydride trifluorométhanesulfonique, puis 0,5 ml après 1 heure d'agitation à 25 °C. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 nuit, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane, la phase organique obtenue est lavée par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis concentrée sous pression réduite. Le solide brun obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (30g de silice) en utilisant un gradient de 0 % à 100 % d'acétate d'éthyle dans l'heptane. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 305 mg de trifluorométhanesulfonate de 9-[(trifluorométhyl)sulfonyl]-9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c'*]dipyridin-6-yle, sous forme de solide beige **37**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 450(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 1,39

Etape 3

Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 0,1 mmol de trifluorométhanesulfonate de 9-[(trifluorométhyl)sulfonyl]-9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c'*]dipyridin-6-yle **37**, 5 µmol de 1,1'-bis(diphénylphosphino)férrocènedichloro palladium(II), 0,3 mmol de carbonate de césium, 2 ml de dioxanne et 0,500 ml d'eau et 0,15 mmol du dérivé boronique **38a-c**. Le mélange obtenu est irradié 30 minutes à 120 °C, puis repris à l'acétate d'éthyle et à l'eau. Après décantation,

séparation et lavage des deux phases, les phases organiques sont réunies, et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut est trituré dans l'acétonitrile, et le solide en suspension ainsi obtenu est essoré sous vide et lavé à l'éther éthylique pour donner les composés **39a-c** attendu (voir tableau 5).

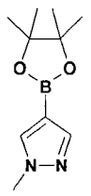
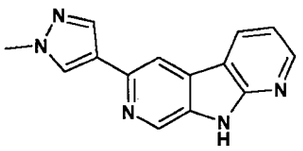
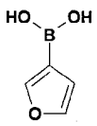
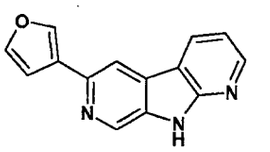
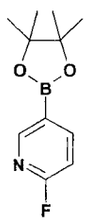
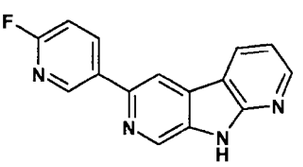
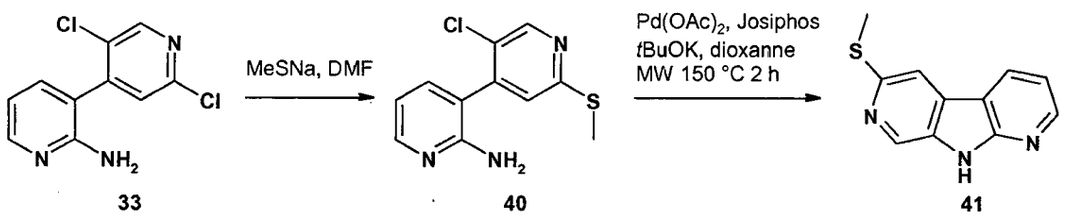
Précurseur boronique **38**	Structure **39**	Nom	Rdt	Analyses
	 39a	**6-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine**	76 %	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** **δ ppm :** 3.91 (s, 3 H) 7.30 (dd, *J*=7.8, 4.9 Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.22 (s,1 H) 8.42 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 8.57 (dd, *J*=4.9, 2.0 Hz, 1 H) 8.61 (dd, *J*=7.8, 2.0 Hz, 1 H) 8.84 (d, *J*=1.0Hz, 1 H) 12.04 (s large, 1 H) **UPLC-MS-DAD-ELSD :** 250(+)=(M+H)(+) (Tr=2,01 min)
	 39b	**6-Furan-3-yl-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine**	80 %	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** **δ ppm :** 7.12 (dd, *J*=1.8, 0.8 Hz, 1 H) 7.32 (dd, *J*=7.7, 4.9 Hz, 1 H) 7.77(t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 8.26 (dd, *J*=1.8, 0.8 Hz, 1 H) 8.49 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=4.9, 1.7 Hz, 1 H) 8.63(dd, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1 H) 8.88 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 12.12 (s large, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD :** 236(+)=(M+H)(+) (Tr=2,30 min)
	 39c	**6-(6-Fluoro-pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine**	88 %	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** **δ ppm :** 7.28 - 7.38 (m, 2 H) 8.62 (dd, *J*=4.8, 1.8 Hz, 1 H) 8.70 (m, 2 H)8.90 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H) 9.00 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.01 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H) 12.29 (s large, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD :** 263(-)=(M-H)(-) ; 265(+)=(M+H)(+) (Tr= 2,75 min)

Tableau 5

Synthèse du 6-Méthylsulfanyl-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **41** :



33 **40** **41**

Etape 1

Un mélange de 740 mg de 2',5'-Dichloro-[3,4']bipyridinyl-2-ylamine (produit décrit dans l'étape 2 de l'exemple 43) et 216 mg de méthanethiolate de sodium dans 12 ml de DMF est irradié au four micro-ondes cinq fois 1 heure à 100 °C. La suspension marron obtenue est filtrée, lavée à l'acétate d'éthyle, et le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu brut est repris dans du diméthylsulfoxyde, puis purifié par HPLC préparative basique (colonne VP 240/50 mm NUCLEODUR 100-10 C18ec) en utilisant un gradient d'acétonitrile dans l'eau (eau Milli-Q – additionnée de 0,07 % d'acide trifluoroacétique). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 495 mg de 5'-Chloro-2'-méthylsulfanyl-[3,4']bipyridinyl-2-ylamine **40** sous forme de solide brun.

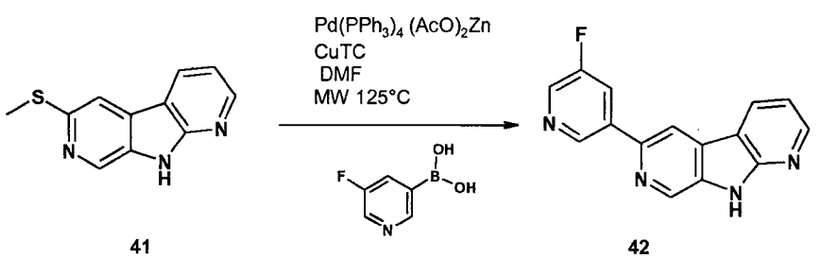
LC-MS-DAD-ELSD : 251(+)=(M+H)(+) (profil isotopique correspondant à un dérivé chloré) Tr (min) = 2,44

Etape 2

A une suspension de 450 mg de 5'-Chloro-2'-méthylsulfanyl-[3,4']bipyridinyl-2-ylamine **40**, 177,9 mg de terbutoxide de potassium et 10 ml de dioxanne sous argon, on ajoute une solution brune orangé préalablement agitée sous argon pendant 10 minutes de 69 mg de (R)-(-)-1-[(S)-2-(dicyclohexylphosphino)ferrocenyl]éthyl-di-*tert*-butylphosphine, 25,4 mg de palladium(II) acétate et 2 ml de dioxanne anhydre. 2 ml de dioxanne sont ajoutés pour rincer la verrerie contenant la préparation Josiphos/$Pd(OAc)_2$. Le milieu réactionnel est ensuite irradié pendant 2 heures à 150 °C. L'insoluble de la suspension obtenue est séparé par filtration, le filtrat est repris avec du dichlorométhane, puis lavé avec de l'eau. La phase organique est concentrée sous pression réduite, le résidu brut ainsi obtenu est solubilisé dans du diméthylsulfoxyde et purifié par HPLC préparative basique (colonne VP 240/50 mm NUCLEODUR 100-10 C18ec) en utilisant un gradient d'acétonitrile dans l'eau (eau Milli-Q – additionnée de 0,07 % d'acide trifluoroacétique). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 287 mg de solide beige 6-Méthylsulfanyl-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **41** dont les caractéristiques sont les suivantes :

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 2.60 (s, 3 H) 7.28 (dd, *J*=7.8, 4.9 Hz, 1 H) 8.11 (d, *J*=1.5 Hz, 1H) 8.57 (dd, *J*=4.9, 1.5 Hz, 1 H) 8.65 (dd, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1 H) 8.78 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 11.96 (m étalé, 1H)

Exemple 42 : Synthèse du 6-(5-Fluoro-pyridin-3-yl)- 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **42 :**



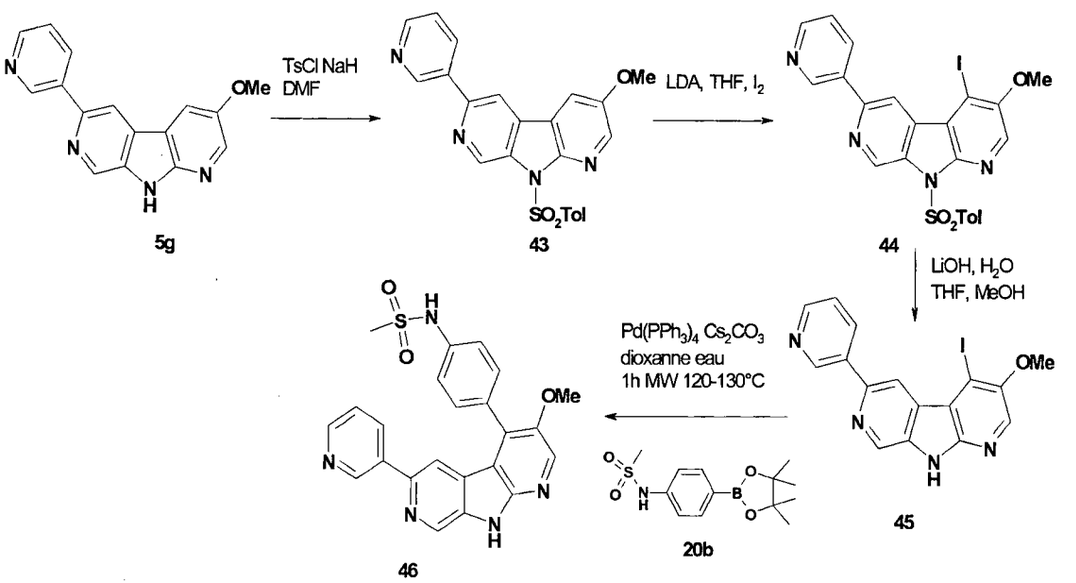
41 42

Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 60 mg de 6-Méthylsulfanyl-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **41**, 78,5 mg d'acide 5-fluoropyridine-3-boronique, 150 mg de thiophène-2-carboxylate de cuivre, 32,2 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) et 76,7 mg d'acétate de zinc. Avant ajout de 3 ml de DMF sous argon, l'air présent dans le réacteur est éliminé sous vide et remplacé par de l'argon. Le mélange ainsi obtenu est irradié 3 fois 1 heure à 150 °C, puis repris avec de l'acétate d'éthyle et une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, et filtré sur membrane 0,42 µm et 0,22 µm. La phase organique est concentrée sous vide, l'huile jaune obtenue est purifiée par HPLC préparative acide (colonne VP 240/50 mm NUCLEODUR 100-10 C18ec) en utilisant un gradient d'acétonitrile additionné de 0,07 % d'acide trifluoroacétique dans l'eau Milli-Q additionnée de 0,07 % d'acide trifluoroacétique. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite. Le résidu est repurifié pour donner 3,5 mg (5%) de 6-(5-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine, sous forme de solide beige **42**.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 7.38 (dd, *J*=7.8, 4.9 Hz, 1 H) 8.41 (ddd, *J*=10.3, 2.4, 1.5 Hz,1H) 8.60 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.64 (dd, *J*=4.9, 1.7 Hz, 1 H) 8.71 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 9.04(s, 1 H) 9.28 (s large, 1 H) 12.36 (s large, 1 H)

Exemple 43 (**45**) et exemple 44 (**46**) :

Synthèse du N-[4-(3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-méthanesulfonamide **46** :



Etape 1 :

Dans un tricol de 150 mL on introduit, 0,5 g de **5g** et 12 mL de diméthylformamide. On agite puis on ajoute sous argon 126 mg d'hydrure de sodium. Après deux heures, on ajoute 690 mg de chlorure de tosyle dans 2 mL de diméthylformamide. Après deux heures d'agitation à température ambiante, on

coule dans 100 mL d'une solution de bicarbonate de sodium à 10% et 100 mL d'eau, extrait avec 150 mL d'acétate d'éthyle, on sèche sur sulfate de magnésium et filtre. On purifie par chromatographie sur gel de silice (70 g de silice gradient dichlorométhane/méthanol 100/0 à 95/5). On obtient 721 mg (93%) de l'intermédiaire 3-méthoxy-6-pyridin-3-yl-9-(toluene-4-sulfonyl)-9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipyridine **43**.

Etape 2 :

Dans un ballon sec et sous atmosphère d'argon, on introduit 0,31 mL de diisopropylamine dans 10 mL de THF. On refroidit la solution à -78 °C puis on ajoute 1,06 mL de n-butyllithium (2.5 M dans l'hexane). On agite 15 minutes puis on introduit goutte à goutte 600 mg de **43** préalablement dissous dans 40 mL de tétrahydrofuranne. Après 2 heures d'agitation à -78°C, on introduit goutte à goutte 566 mg de diiode préalablement dissous dans 5 mL de tétrahydrofuranne. On agite pendant 10 minutes. On coule le milieu réactionnel dans 250 mL d'une solution de chlorure d'ammonium et on extrait avec 500 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 200 mL d'une solution aqueuse de thiosulfate de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (90 g de silice gradient dichlorométhane/méthanol 100/0 à 95/5), on obtient 270 mg (35%) du composé attendu 3-méthoxy-4-iodo-6-pyridin-3-yl-9-(toluene-4-sulfonyl)-9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipyridine **44**.

Etape 3 :

Dans un ballon, on introduit 250 mg de **44** avec 6 mL de méthanol et 10 mL de tétrahydrofuranne. On ajoute une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium (194 mg de $LiOH.H_2O$ dissous dans 5 mL d'eau). On agite pendant 2 heures. On ajoute 10 mL d'eau puis le milieu réactionnel est neutralisé par 4 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2M. On filtre le précipité puis on le sèche. On obtient ainsi 107 mg de 3-méthoxy-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **45.**

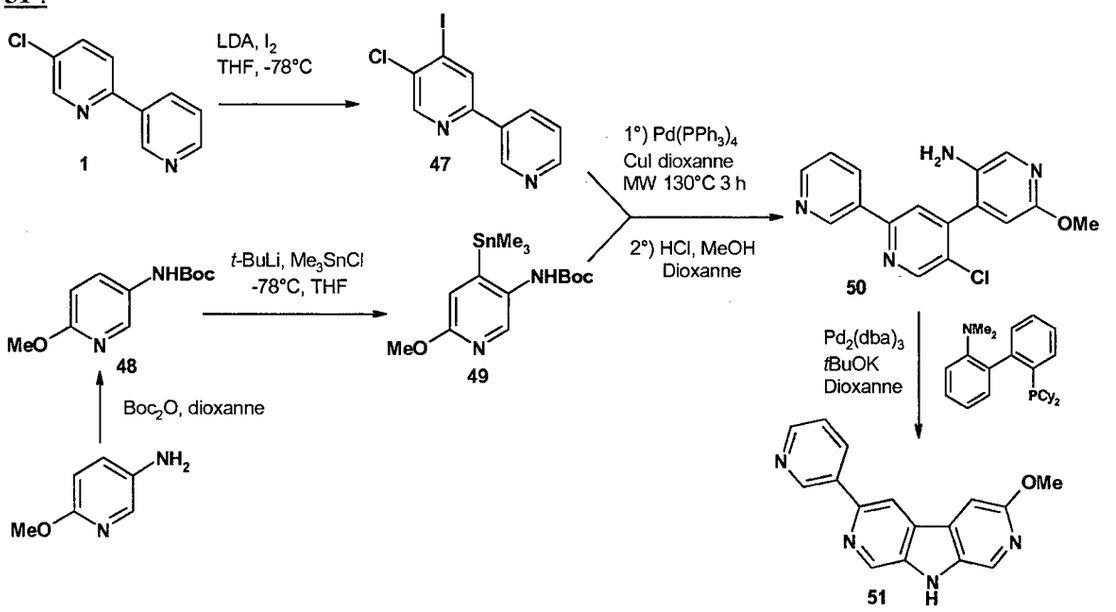
Etape 4 :

Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 100 mg (0,25 mmol) de 3-méthoxy-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **46**, 0,75 mmol du boronate **20b**, 28 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0), 121 mg de carbonate de césium, 2 ml de dioxanne et 0,7 ml d'eau. Le mélange est irradié 1 heure à 120. On ajoute 1 mL de méthanol puis le mélange est versé dans l'eau (25 mL) et de l'acétate d'éthyle (50 mL), les phases sont séparées et la phase aqueuse est à nouveau extraite avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées et séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (30 g de silice gradient dichlorométhane/méthanol 100/0 à 90/10), on obtient 68 mg (61%) du composé attendu N-[4-(3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-méthanesulfonamide **46**.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3.10 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 7.42 (dd partiellement masqué, *J*=8.0,4.9 Hz, 1 H) 7.45 (d, *J*= 8.0 Hz, 2 H)7.57 (m, 3 H) 8.09 (dt, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1 H) 8.52 (dd, *J*=4.9, 2.0 Hz, 1H) 8.57 (s, 1 H) 8.93 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 10.14 (m étalé, 1 H) 12.20 (s large, 1 H)
UPLC - SQD : Temps de rétention Tr (min) = 0,53 ; MH+ = 446 + ; MH- = 444 - ; Pureté : 98 %

Procédé de synthèse des comparatifs (non-revendiqués):

Synthèse de la molécule comparative 3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-c:5,4-c']dipyridine **51** :



Etape 1 synthèse de **47** :

Dans un ballon sec et sous atmosphère d'argon, muni d'une agitation magnétique, on introduit, 1,2 mL de diisopropylamine et 5 mL de tétrahydrofuranne. On refroidit la solution à -78°C puis on ajoute 3,24 mL de n-butyllithium (2,5 M dans hexane). Après 15 minutes d'agitation on ajoute 1,47 g de **1** préalablement dissous dans 20 mL de tétrahydrofuranne. Après 2 heures d'agitation, on ajoute 2,15 g de diiode dissous dans 2,5 mL de THF. On agite ainsi 1 heure à -78°C. Le milieu réactionnel est hydrolysé par 120 mL d'une solution de chlorure d'ammonium à 10% et 30 mL d'eau. On extrait par deux fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées sont lavées par une solution aqueuse de thiosulfate de sodium, puis séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 2,25 g d'un produit brut que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice par un gradient d'éluant d'heptane et d'acétate d'éthyle (de 100/0 à 60/40 en volumes), on obtient ainsi 1,58 (66%) g de 5-chloro-4-iodo-2-(3'-pyridinyl)-pyridine **47.**

LC-MS-DAD-ELSD : 316,89(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 3,44

Etape 2 synthèse de **49** :

Dans un monocol on charge 1,0 g de 5-amino-2-méthoxypyridine que l'on dissout dans 40 mL de dioxanne. On ajoute 1,79 g de di-tert-butyldicarbonate et on chauffe le mélange à reflux durant une nuit. Après refroidissement le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice par un gradient d'éluant d'heptane et d'acétate d'éthyle (de 90/10 à 70/30 en volumes). On obtient 1,58 g du composé **48** (97%)

Dans un monocol sec et sous argon on introduit à la seringue une solution de 4 mmol de **48** dans du tétrahydrofuranne anhydre (20 mL). On refroidit à -78°C puis on ajoute en 15 minutes 10 mmol de *tert*-butyllithium (1,5 M dans le pentane). On laisse remonter la température jusqu'à -10°C et on laisse 3 heures sous agitation. Le mélange réactionnel est à nouveau refroidi à -78°C puis on ajoute une solution de 6 mmol de chlorure de triméthylétain dans 4 mL de tétrahydrofuranne anhydre. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse de chlorure d'ammonium qui est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice par un gradient d'éluant d'heptane et d'acétate d'éthyle (de 95/50 à 70/30 en volumes). On obtient 1,01 g (65%) du composé **49**.

LC-MS-DAD-ELSD : 389(+)=(M+H)(+) (profil isotopique correspondant à un dérivé d'étain) Tr (min) = 4,69

Etape 3 synthèse de **50** :

Dans un réacteur pour micro-ondes de 5 mL sont introduits 453 mg (1,43 mmol) de **47**, 554 mg (1,43 mmol) du dérivé d'étain **49**, 165 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0), 81 mg d'iodure de cuivre et 3,5 ml de dioxanne. Le mélange est irradié 1 heure à 150 °C. Après refroidissement le mélange est versé dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (55 mL) et de l'acétate d'éthyle (50 mL), les phases sont séparées et la phase aqueuse est à nouveau extraite avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées et séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (30 g de silice gradient heptane/acétate d'éthyle 1/1 à acétate d'éthyle pur), on obtient 367 mg (62%) du composé attendu.

LC-MS-DAD-ELSD : 413(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 3,59

Le produit est redissous dans 10 mL de méthanol, puis on ajoute 50 mL d'acide chlorhydrique 4M dans du dioxanne. Après deux heures les solvants sont évaporés, le résidu est dissous dans 100 mL d'acétate d'éthyle et cette phase est lavée avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (100

mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient quantitativement le composé **50** qui peut être utilisé sans purification supplémentaire.

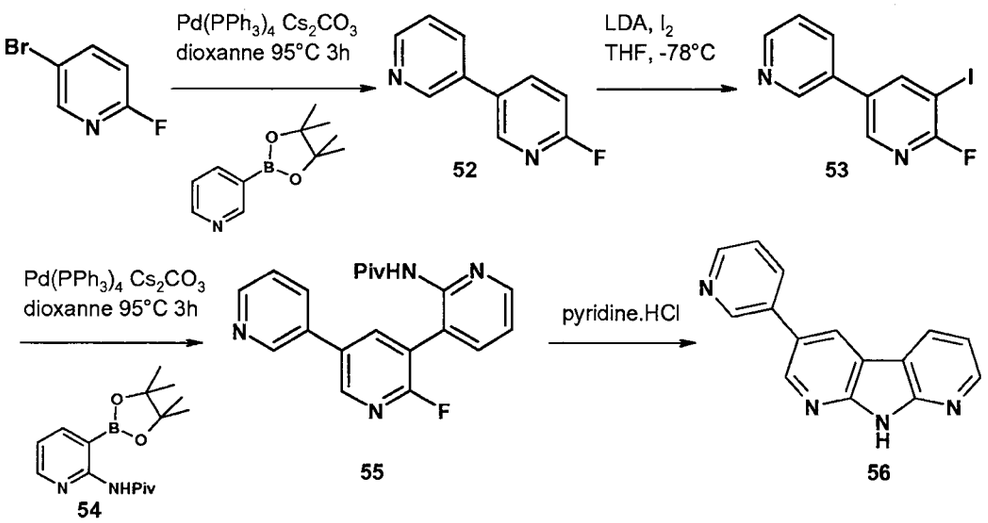
LC-MS-DAD-ELSD : 313(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 2,60

Etape 4 synthèse de **51** :

Le produit **50** (400 mg, 1,28 mmol) est chargé dans un tube micro-ondes de 20 mL avec 58 mg (0,064 mmol) de tris(dibenzylideneacétone)dipalladium, 55 mg (0,14 mmol) de 2-dicyclohexylphosphino-2-(N,N-diméthylamino)biphényle et 1,8 mmol de *tert*-butoxyde de potassium. Le tube est scellé puis mis sous atmosphère d'argon, puis on ajoute 7 mL de 1,4-dioxanne. On chauffe aux micro-ondes pendant 1 heure à 130°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est coulé dans 50 mL d'une solution de bicarbonate de sodium, extrait par deux fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de sodium, filtré et concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (30 g de silice gradient acétate d'éthyle/méthanol 100/0 à 90/10), on obtient 261 mg (74%) du composé 3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-c:5,4-c']dipyridine attendu **51**.

LC-MS-DAD-ELSD : 275(-)=(M-H)(-) Tr (min) = 2,11

Synthèse de la molécule comparative 3-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-b']dipyridine **56** :



Etape 1 :

Dans un tube micro-ondes de 5 mL on introduit sous argon, 0,52 g de 5-bromo-2-fluoropyridine, 646 mg de 3-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine, 173 mg tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0) et 1,46 g de carbonate de césium puis 3,8 mL de 1,4-dioxanne et 0,2 mL d'eau. On

chauffe aux micro-ondes pendant 1 heure à 125 °C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est coulé dans 50 mL d'une solution de bicarbonate de sodium à 10% et 25 mL d'eau, extrait par deux fois avec 60 mL d'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de sodium, filtré et concentré à sec sous pression réduite. On obtient 552 mg d'un produit brut que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle (gradient 100/0 à 60/40 en volumes), on obtient ainsi 220 mg (42%) de 2-fluoro-5-(3'-pyridinyl)-pyridine **52.**

LC-MS-DAD-ELSD : 175(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 1,84

Etape 2 :

Dans un ballon sec et sous atmosphère d'argon, muni d'une agitation magnétique, on introduit, 0,23 mL de diisopropylamine et 1 mL de tétrahydrofuranne. On refroidit la solution à -78°C puis on ajoute 0,63 mL de n-butyllithium (2,5 M dans hexane). Après 15 minutes d'agitation on ajoute 220 mg de **52** préalablement dissous dans 3 mL de tétrahydrofuranne. Après 1 heure d'agitation, on ajoute 417 mg de diiode dissous dans 1 mL de THF. On agite ainsi 1 heure à -78°C. Le milieu réactionnel est hydrolysé par 50 mL d'une solution de chlorure d'ammonium à 10% et 10 mL d'eau. On extrait par deux fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées sont lavées par une solution aqueuse de thiosulfate de sodium, puis séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le residu est purifié par chromatographie sur gel de silice par un gradient d'éluant d'heptane et d'acétate d'éthyle (de 95/5 à 75/25 en volumes), on obtient ainsi 258 mg (68%) de 2-fluoro-3-iodo-5-(3'-pyridinyl)-pyridine **53.**

LC-MS-DAD-ELSD : 301(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 3,13

Etape 3 :

Dans un réacteur pour micro-ondes 5 mL sont introduits 250 mg (0,83 mmol) de 2-fluoro-3-iodo-5-(3'-pyridinyl)-pyridine **53**, 278 mg (0,91 mmol) du boronate **54**, 96 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0), 543 mg de carbonate de césium, 2,5 ml de dioxanne et 0,3 ml d'eau. Le mélange est irradié 1 heure à 120 C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est coulé dans 40 mL d'une solution de bicarbonate de sodium à 10% et 5 mL d'eau, extrait par deux fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de sodium, filtré et concentré à sec sous pression réduite. On obtient 289 mg d'un produit brut que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice (30 g de silice gradient acétate d'éthyle/méthanol 100/0 à 90/10), on obtient ainsi 202 mg (59%) de **55.**

LC-MS-DAD-ELSD : 351(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 2,68

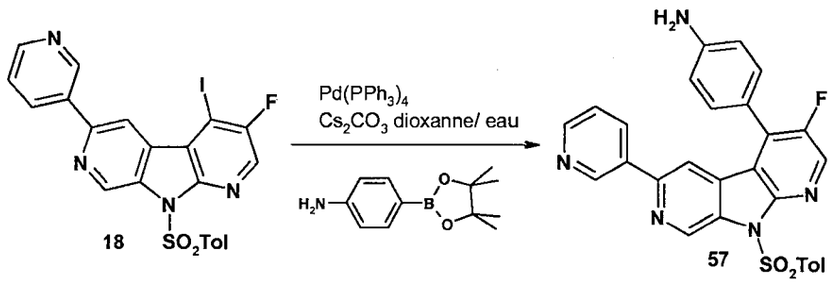
Etape 4 :

Dans un réacteur pour micro-ondes 5 mL sont introduits 175 mg de **55** préalablement broyé avec 2,5 g de chlorhydrate de pyridinium. Le tube est scellé et les poudres sont chauffés sous micro-ondes durant 30 minutes à 220°C. Après refroidissement, le solide est dissous dans de l'acétate d'éthyle puis cette phase est lavée par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. Après séchage et évaporation du solvant le résidu est purifié par HPLC préparative (phase Chiralcel OD-I 20µm) pour donner 8 mg (6,5%) du composé 3-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-b']dipyridine attendu **56**.

LC-MS-DAD-ELSD : 247(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 2,14

Exemple 45 : 1-chloro-N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide **59**

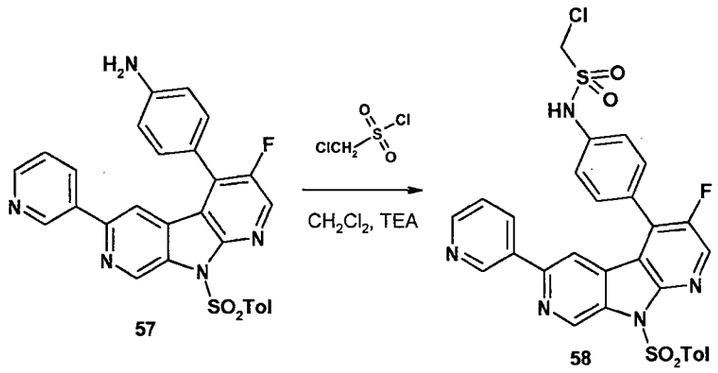
Etape 1 : 4-{3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}aniline



Dans un réacteur, on place 330 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-pyridin-3-yl-9-(toluene-4-sulfonyl)-9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipyridine **18**, 398 mg de 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline, 70 mg de tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), 296 mg de carbonate de césium dans 8,5 ml de 1,4-dioxanne et 1,5 ml d'eau, scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde à 125 °C pendant 1 h. Au milieu réactionnel sont ajoutés 200 ml d'eau puis celui–ci est extrait par 2 fois 250 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol 100 : 0 à 97 : 3 pour donner 793 mg de 4-{3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}aniline **57**.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 1,25; (M+H)(+) : 510(+)

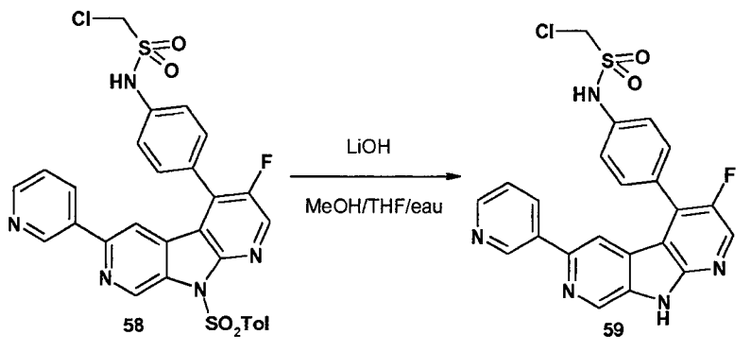
Etape 2 : 1-chloro-N-(4-{3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}phényl)méthanesulfonamide **58**



Dans un réacteur, on place 60 mg de 4-{3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}aniline **57** dans 6 ml de tétrahydrofuranne et 3 ml de dichlorométhane, 83 µl de triethylamine puis 35 mg de chlorure de chlorométhanesulfonyle, scelle le tube, soumet à irradiation micro-onde 20 min à 100 °C. 35 mg de chlorure de chlorométhanesulfonyle et 83 µl de triethylamine sont de nouveau ajoutés et le mélange réactionnel est soumit de nouveau à irradiation micro-onde 30 min à 110 °C. Au milieu réactionnel, sont ajoutés 300 ml d'eau puis celui–ci est extrait par 2 fois 300 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont concentrées à sec sous pression réduite.
Le milieu réactionnel est dilué par 5 ml de DMSO et purifié par HPLC préparative, phase inverse en milieu acide en éluant par un gradient du mélange eau à 0,07 % d'acide trifluoroacétique : acétonitrile à 0,07 % d'acide trifluoroacétique pour donner 34 mg de 1-chloro-N-(4-{3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}phényl)méthanesulfonamide **58** sous forme de sel d'acide trifluoroacétique et de lyophilisat blanc.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 1,29; (M+H)(+) : 622(+)/...(présence d'un atome de chlore).

Etape 3 : 1-chloro-N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide **59**



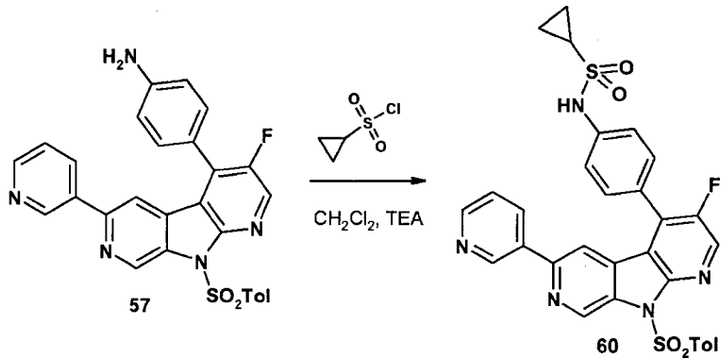
Dans un ballon, on place 34 mg de 1-chloro-N-(4-{3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}phényl)méthanesulfonamide **58** dans 1 ml de tétrahydrofuranne puis 6,88 mg d'hydroxyde de lithium monohydrate dissous dans 0,11 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité 18 h à température ambiante puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est dilué par 5 ml de DMSO et purifié par HPLC préparative, phase inverse en milieu acide en éluant par un gradient eau à 0,07 % d'acide trifluoroacétique : acétonitrile à 0,07 % d'acide trifluoroacétique pour donner 13 mg de 1-chloro-N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide **59** sous forme de sel d'acide trifluoroacétique et de lyophilisat blanc.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 0,66; [M+H]+ : m/z 468.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 5.20 (s, 2 H) 7.52 (dd, J=7.8, 4.9 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.8 Hz, 2 H)7.76 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 8.23 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.59 (d, J=4.4 Hz, 1 H) 8.74 (d, J=2.4 Hz, 1H) 9.04 - 9.09 (m, 2 H) 10.76 (s, 1 H) 12.60 (s, 1 H).

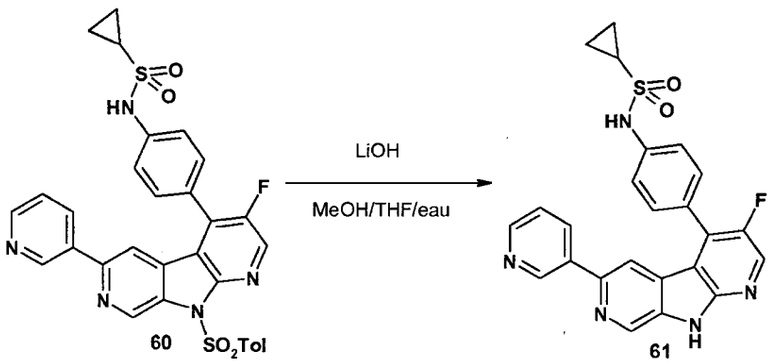
Exemple 46 : N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}cyclopropanesulfonamide **61**

Etape 1 : N-(4-{3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}phényl)cyclopropanesulfonamide **60**



Dans un réacteur, on place 196 mg de 4-{3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}aniline **57** dans 10 ml de tétrahydrofuranne et 5 ml de dichlorométhane, 0,138 ml de triéthylamine puis 55 mg de chlorure de cyclopropanesulfonyle, scelle le tube, soumet à irradiation micro-onde 20 min à 100 °C. Le milieu réactionnel est traité par 300 ml d'eau puis extrait par 3 fois 300 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont concentrées à sec sous pression réduite pour donner 148 mg de N-(4-{3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}phényl)cyclopropanesulfonamide **60** utilisé brut dans l'étape suivante.

Etape 2 : N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}cyclopropanesulfonamide **61**



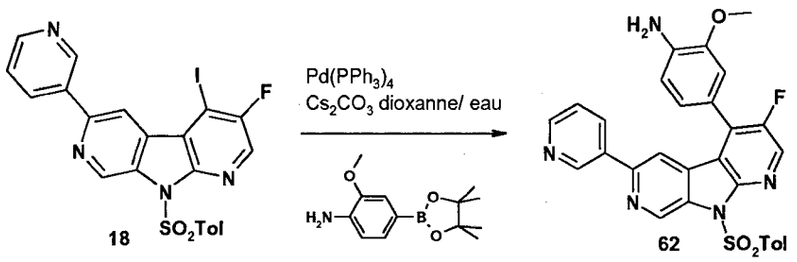
Dans un ballon, on place 148 mg de N-(4-{3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}phényl)cyclopropanesulfonamide **60** dans 4,7 ml de tétrahydrofuranne puis 30 mg d'hydroxyde de lithium monohydrate dissous dans 0,47 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité 4 h à température ambiante puis sont ajoutés de nouveau 30 mg d'hydroxyde de lithium monohydrate. Le mélange réactionnel est agité 42 h à température ambiante

puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est dilué par 5 ml de DMSO et purifié par HPLC préparative, phase inverse en milieu basique en éluant par un gradient eau + formiate d'ammonium 10 mM + ammoniaque (pH compris entre 9 et10) : acétonitrile pour donner 37 mg de N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}cyclopropanesulfonamide **61** sous forme de poudre beige.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 0,64; $[M+H]^+$: m/z 460 ; $[M-H]^-$: m/z 458.
1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1.01 - 1.07 (m, 4 H) 2.74 - 2.82 (m, 1 H) 7.44 (dd, *J*=7.8, 4.6 Hz,1 H) 7.57 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H) 7.73 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.78 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 8.18 (dt, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 8.54 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1 H) 8.73 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.94 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 9.06 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 10.14 (br. s., 1 H) 12.55 (br. s., 1 H).

Exemple 47 : N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthoxyphényl}méthanesulfonamide **64**

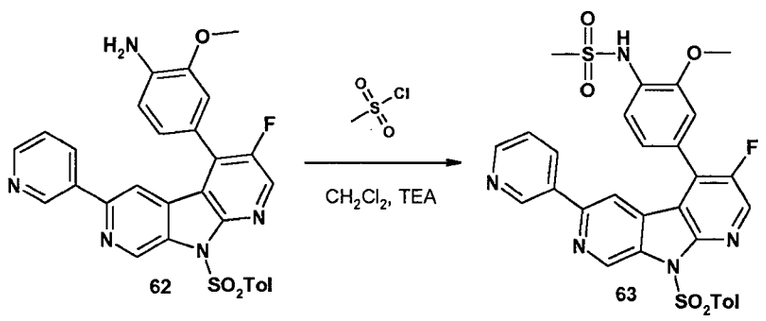
Etape 1 : 4-{3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}-2-méthoxyaniline **62**



Dans un réacteur, on place 250 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-pyridin-3-yl-9-(toluene-4-sulfonyl)-9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipyridine **18**, 343 mg de 4-amino-3-methoxyphenylboronic acid pinacol ester, 53 mg de tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), 224 mg de carbonate de césium dans 4 ml de 1,4-dioxanne et 1 ml d'eau, scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde à 125 °C pendant 1 h.
Après 18h à température ambiante, sont ajoutés au milieu réactionnel 300ml d'eau puis celui–ci est extrait par 2 fois 300 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol 100 : 0 à 98 : 2 pour donner 113 mg de 4-{3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}-2-méthoxyaniline **62**.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 1,28; (M+H)(+) : 540(+).

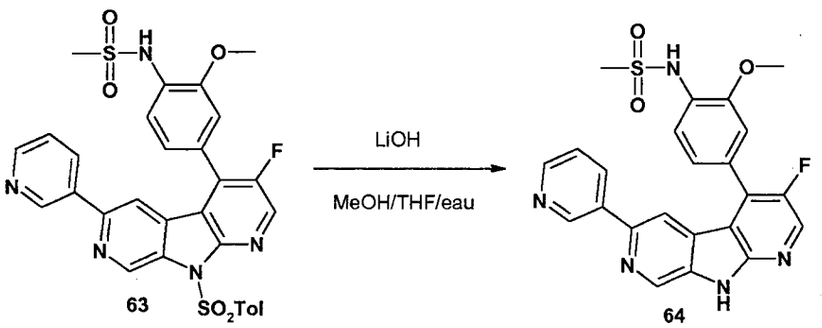
Etape 2 : N-(4-{3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}-2-méthoxyphényl)méthanesulfonamide **63**



Dans un réacteur, on place 113 mg de 4-{3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}-2-méthoxyaniline **62** dans 10 ml de tétrahydrofuranne et 5 ml de dichlorométhane, 0,456 ml de triéthylamine puis 55 mg de chlorure de méthanesulfonyle, scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde 20 min à 100 °C. Au milieu réactionnel sont ajoutés 300ml d'eau puis celui–ci est extrait par 2 fois 300 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont concentrées à sec sous pression réduite pour donner 210 mg de N-(4-{3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}-2-méthoxyphényl)méthanesulfonamide **63**.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 1,27; (M+H)(+) : 618(+); (M-H)(-) : 616(-).

Etape 3 : N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthoxyphényl}méthanesulfonamide **64**

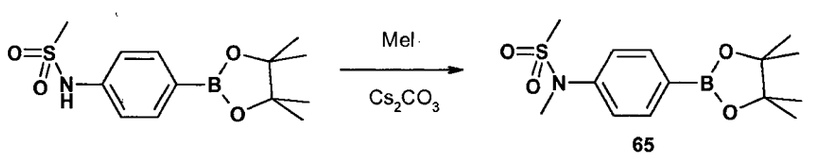


Dans un ballon, on place 129 mg de N-(4-{3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}-2-méthoxyphényl)méthanesulfonamide **63** dans 4 ml de tétrahydrofuranne puis 26 mg d' hydroxyde de lithium monohydrate dissous dans 0,67 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité 16 h à température ambiante puis sont ajoutés 300 ml d'eau puis celui–ci est extrait par 2 fois 300 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont concentrées à sec sous pression réduite puis le résidu est dilué par 5 ml de DMSO et purifié par HPLC préparative, phase inverse en milieu basique en éluant par un gradient eau + formiate d'ammonium 10 mM + ammoniaque (pH compris entre 9 et10) : acétonitrile pour donner 61 mg de N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthoxyphényl}méthanesulfonamide **64** sous forme de lyophilisat jaune.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 0,59; $[M+H]^+$: m/z 464 ; $[M-H]^-$: m/z 462.
1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3.11 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 7.32 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.42 - 7.47 (m, 2 H) 7.62 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.76 (d, *J*=0.7 Hz, 1 H) 8.12 (dt, *J*=8.1, 1.7 Hz, 1 H) 8.54 (dd, *J*=4.6, 1.5 Hz, 1 H) 8.74 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 9.00 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 9.07 (d, *J*=0.7 Hz, 1 H) 9.36 (br. s., 1 H) 12.58 (br.s., 1 H).

Exemple 48 : N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-N-méthylméthanesulfonamide **66**

Etape 1 : N-méthyl-N-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl]méthanesulfonamide

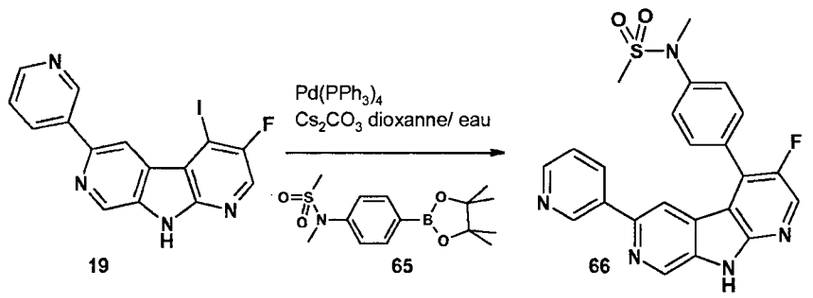


Dans un réacteur, on place 600 mg de 4-methanesulfonylaminophenylboronic acid, pinacol ester, 1,32 g de carbonate de césium dans 40 ml de diméthylformamide puis 0,25 ml d'iodométhane, scelle le

tube et soumet à irradiation micro-onde 20 min à 90 °C. Le mélange réactionnel est versé sur 2 l d'eau et 500 ml d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est concentrée sous vide pour donner 513 mg de N-méthyl-N-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl]méthanesulfonamide **65** sous forme d'une huile beige.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 1,24; (M+H)(+) : 312(+).

Etape 2 : N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-N-méthylméthanesulfonamide **66**

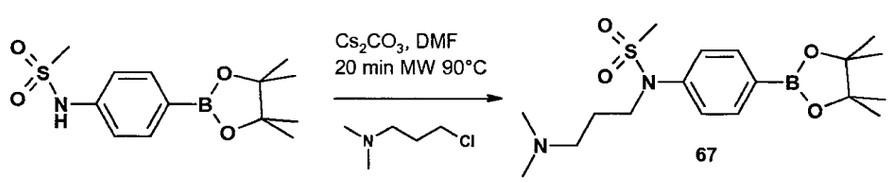


Dans un réacteur, on place 500 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19**, 518 mg de N-methyl-N-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-methanesulfonamide dissous dans 10 ml de 1,4-dioxanne, 407 mg de carbonate de césium,101 mg de tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) dans 7 ml de 1,4-dioxanne et 2 ml d'eau, scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde 1 h à 125 °C. Après 18 h à température ambiante, sont ajoutés, au mélange réactionnel, 1 l d'eau et 1 l d'acétate d'éthyle puis le tout est agité 30 min à température ambiante. Le précipité formé est essoré sous vide puis lavé par 50 ml d'eau et 50 ml d'acétate d'éthyle et séché de nouveau sous vide pour donner 334 mg de N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-N-méthylméthanesulfonamide **66.**

UPLC-MS-DAD-ELSD: Tr (min) = 0,64; $[M+H]^+$: m/z 448 ; $[M-H]^-$: m/z 446.
1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δppm : 3.10 (s, 3 H) 3.41 (s, 3 H) 7.44 (dd, *J*=7.1, 4.9 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1H) 7.74 - 7.83 (m, 4 H) 8.10 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.54 (d, *J*=3.4 Hz, 1 H) 8.76 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 9.07 (s,1 H) 12.57 (br. s., 1 H).

Exemple 49 : N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide **68**

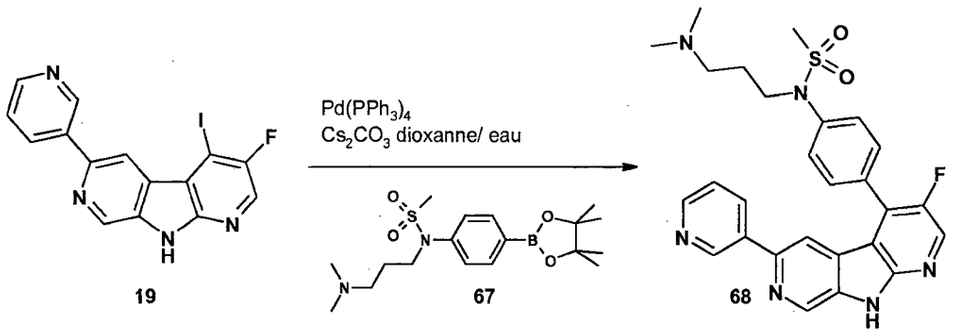
Etape 1 : N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl]méthanesulfonamide **67**



Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 300 mg de 4-methanesulfonylaminophenylboronic acid, pinacol ester, 1,15 g de carbonate de césium dans 18 ml de diméthylformamide puis 160 mg de chlorhydrate de chlorure de 3-diméthylaminopropyle. On scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde 20 min à 90 °C puis 1 h à 60 °C. Le mélange réactionnel est versé sur 500 ml d'eau et extrait par 300 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est concentrée sous vide pour donner 481 mg de N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl]méthanesulfonamide **67** sous forme d'une huile incolore.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,69; (M+H)(+) : 383(+).

Etape 2 :

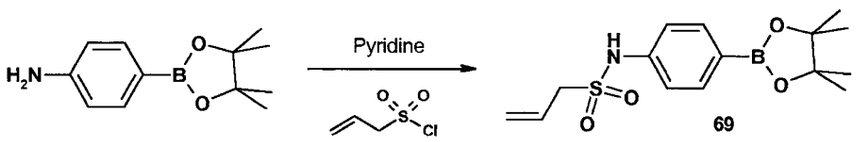


Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 100 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19**, 294 mg de N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl]méthanesulfonamide **67** préparé à l'étape 1, 125 mg de carbonate de césium, 30 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0), 3,6 ml de 1,4-dioxanne et 0,6 ml d'eau. On scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde 1 h à 125 °C. Le mélange réactionnel est versé sur 200 ml d'eau et extrait par 3 fois 200 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont concentrées sous vide pour donner un solide brun. Ce produit est purifié par chromatographie sur colonne de silce en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol : ammoniaque concentée, 100 : 0 : 0 à 95 :4,5 : 0,5 pour donner 16 mg de N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide **68** sous forme d'un solide jaune.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,55 à 1,67 (m, 2 H) ; 2,04 (s, 6 H) ; 2,27 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H) ; 3,12 (s, 3 H) ; 3,82 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H) ; 7,42 (ddd, *J*=0,8 et 4,9 et 8,1 Hz, 1 H) ; 7,62 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 7,76 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H) ; 7,82 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H) ; 8,07 (ddd, *J*=1,7 et 2,2 et 8,1 Hz, 1 H) ; 8,54 (dd, *J*=1,7 et 4,9 Hz, 1 H) ; 8,77 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) ; 9,01 (dd, *J*=0,8 et 2,2 Hz, 1 H) ; 9,07 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 12,36 à 12,83 (m étalé, 1 H).
LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,27 ; $[M+H]^+$: m/z 519 ; $[M+2H]^{2+}$: m/z 260 (pic de base) ; $[M-H]^-$: m/z 517.

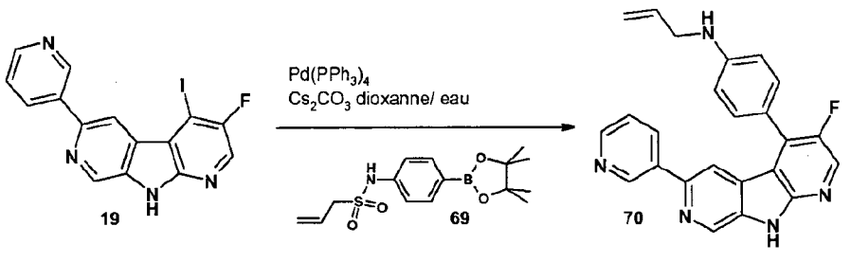
Exemple 50 : 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-N-(prop-2-èn-1-yl)aniline **70**

Etape 1 : N-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl]prop-2-ène-1-sulfonamide **69**



A 438 mg de 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline dans 10 ml de pyridine à 25 °C sont ajoutés 309 mg de chlorure de prop-2-ène-1-sulfonyle. Le milieu réactionnel est agité 1 h à 25 °C puis concentré. Le résidu est repris à l'acétate d'éthyle, la phase organique lavée 2 fois à d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite pour donner 625 mg de N-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl]prop-2-ène-1-sulfonamide **69** sous forme d'un solide beige.

Etape 2 :

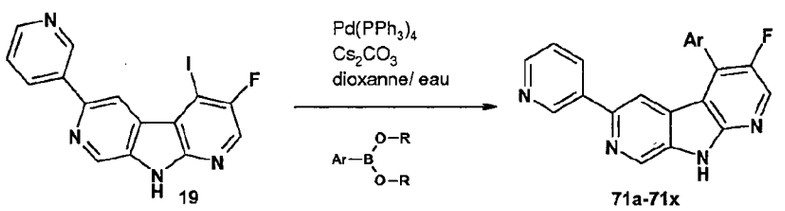


Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée, on place 100 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19** et 207 mg de N-methyl-N-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-methanesulfonamide **69** dans 1,0 ml de 1,4-dioxanne puis ajoute 0,34 ml de solution aqueuse 1,5 M de carbonate de césium et 30 mg de tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) et soumet à irradiation micro-onde 1 h à 150 °C. La suspension est filtrée et le filtrat concentré. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silce en éluant par un gradient dichlorométhane : isopropanol 0 à 10 % pour donner 15 mg de 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-N-(prop-2-èn-1-yl)aniline **70** sous forme d'un solide jaune.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 3,81 à 3,87 (m, 2 H) ; 5,22 (qd, *J*=1,7 et 10,3 Hz, 1 H) ; 5,33 (qd, *J*=1,7 et 17,5 Hz, 1 H) ; 5,90 à 6,07 (m, 1 H) ; 6,48 (t, *J*=6,1 Hz, 1 H) ; 6,87 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H) ; 7,44 à 7,55 (m, 3 H) ; 8,02 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 8,20 (dt, *J*=2,2 et 8,1 Hz, 1 H) ; 8,56 (dd, *J*=1,7 et 4,8 Hz, 1 H) ; 8,63 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) ; 9,00 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) ; 9,03 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 12,23 à 12,58 (m étalé, 1 H).
LC-MS (7 min) : Tr (min) = 3,44 ; $[M+H]^+$: m/z 396 ; m/z 356 (pic de base) ; $[M-H]^-$: m/z 394.

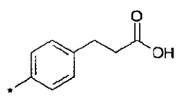
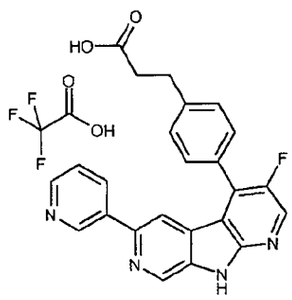
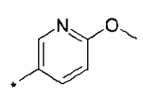
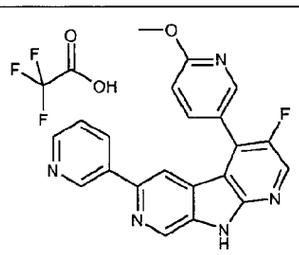
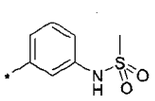
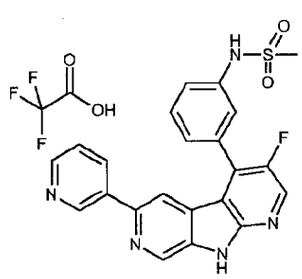
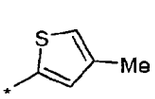
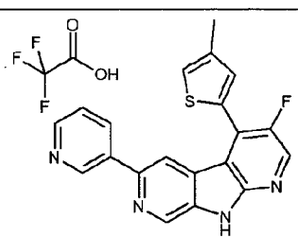
Exemples 51 à 74 **(71a - 71x) :**

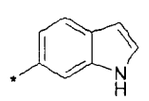
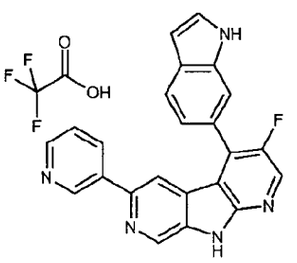
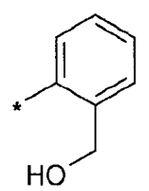
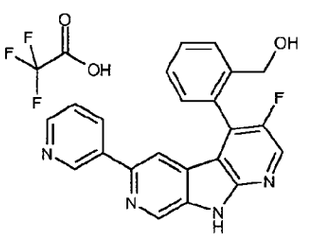
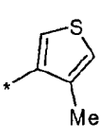
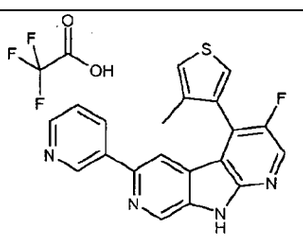
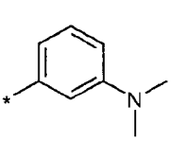
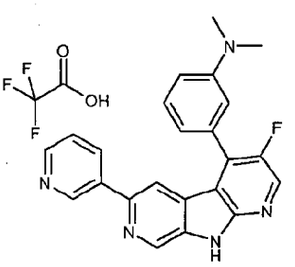
PROCEDURE GENERALE

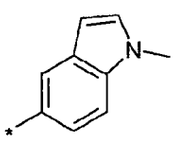
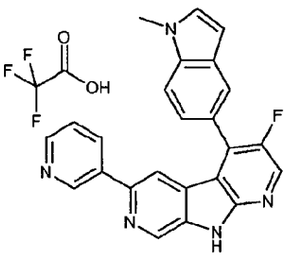
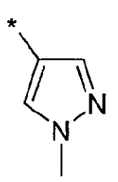
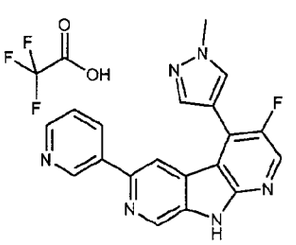
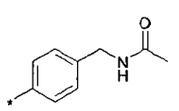
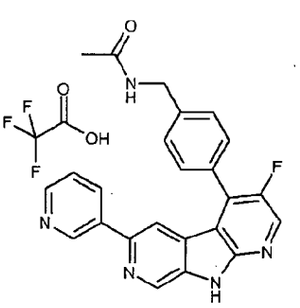
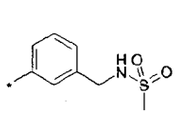
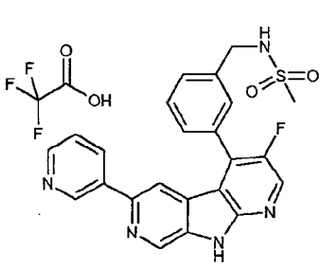


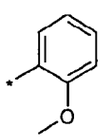
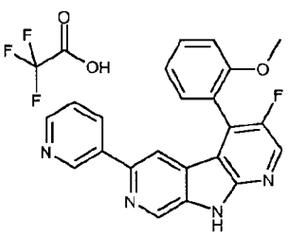
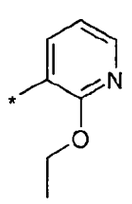
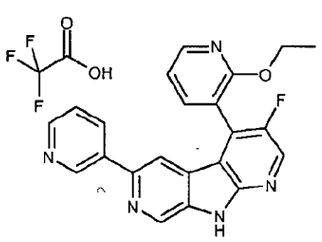
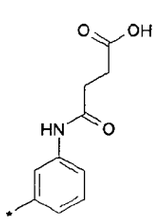
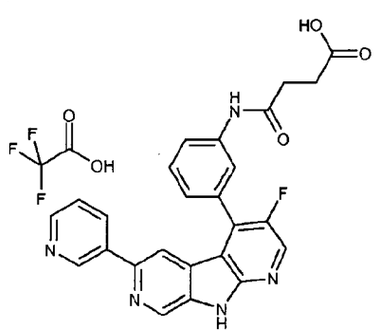
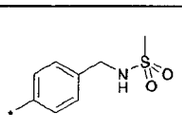
Dans un réacteur, on place 0,2 mmol de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19**, 0,4 mmol de dérivé boronique (acide ou ester) dans 2 ml de 1,4-dioxanne, 0,4 mmol de carbonate de césium dans 0,5 ml d'eau, puis sous argon 0,02 mmol de tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) dans 0,5 ml de diméthylformamide, scelle le tube et agite à 110 °C pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué par 6 ml de 1,4-dioxanne, 2 ml de méthanol et 0,1 ml d'acide trifluoroacétique puis traité pendant 4 h à température ambiante par 150 mg de résine de type propanethiol greffée sur silice. Le mélange réactionnel est filtré puis lavé 2 fois par un mélange 1,4-dioxanne : méthanol 4:1. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est dissous dans 2 ml de diméthylformamide et 0,1 ml d'acide trifluoroacétique, filtré puis purifié par HPLC préparative en éluant par un gradient eau + 0,1 % d'acide trifluoroacétique / acétonitrile + 0,1 % d'acide trifluoroacétique, 90 / 10 à 5 / 95.
Les produits **71a** à **71x** sont détaillés dans le tableau 6.

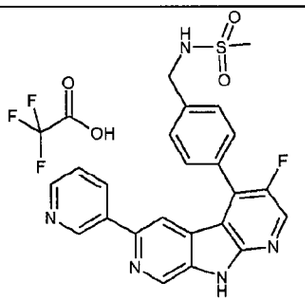
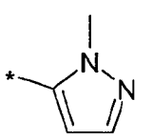
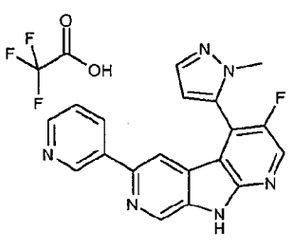
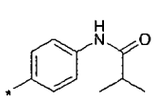
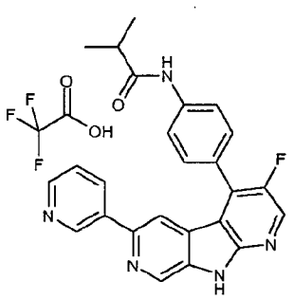
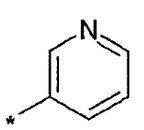
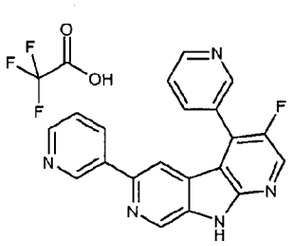
Réactif Acide ou ester	Structure obtenue	Nom du composé neutre	Analyse

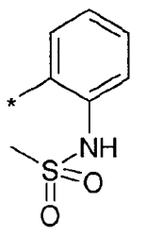
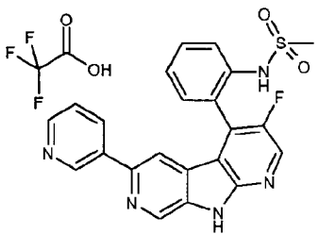
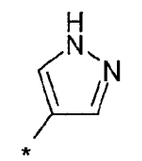
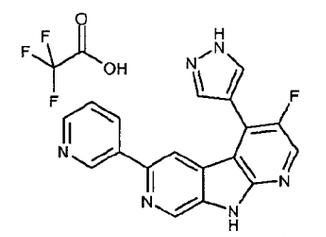
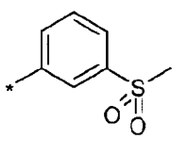
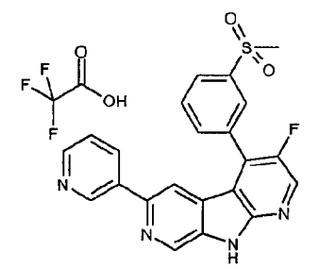
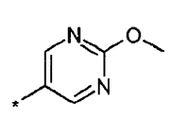
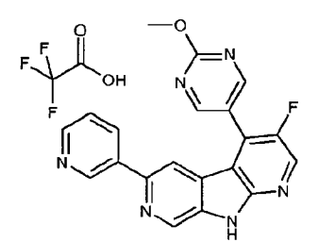
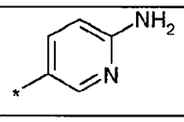
boronique			
	 **71a**	acide 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}propanoïque	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** : 2,71 (t, *J*=7,3 Hz, 2 H); 2,97 à 3,13 (m, 2 H); 7,59 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H); 7,63 à 7,71 (m, 3 H); 7,74 (s, 1 H); 8,28 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,59 à 8,68 (m, *J*=5,9 Hz, 1 H); 8,75 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,07 (s large, 1 H); 9,08 (s, 1 H); 12,63 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,50 ; $[M+H]^+$: m/z = 413
	 **71b**	3-fluoro-4-(6-méthoxypyridin-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** : 4,02 (s, 3 H); 7,20 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 7,65 (dd, *J*=5,4 et 8,3 Hz, 1 H); 7,89 (s, 1 H); 8,17 (dd, *J*=2,7 et 8,6 Hz, 1 H); 8,38 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,60 (s, 1 H); 8,64 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H); 8,77 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,07 à 9,10 (m, 1 H); 9,11 (s, 1 H); 12,67 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,43 ; $[M+H]^+$: m/z = 372
	 **71c**	N-{3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** : 3,08 (s, 3 H); 7,47 à 7,57 (m, 3 H); 7,63 à 7,72 (m, 2 H); 7,86 (s, 1 H); 8,39 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,65 (dd, *J*=0,7 et 5,1 Hz, 1 H); 8,77 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,08 (s, 1 H); 9,10 (s, 1 H); 10,09 (s, 1 H); 12,69 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,43 ; $[M+H]^+$: m/z = 434 (ES+)
	 **71d**	3-fluoro-4-(4-méthylthiophén-2-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** : 2,43 (s, 3 H); 7,61 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H); 7,64 (s, 1 H); 7,68 (dd, *J*=5,0 et 8,2 Hz, 1 H); 8,23 (s, 1 H); 8,42 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,66 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H); 8,75 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H); 9,10 (s, 1 H); 9,13 (s large, 1 H); 12,69 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,67 ; $[M+H]^+$: m/z = 361 (ES+)

	 **71e**	3-fluoro-4-(1H-indol-6-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** : 6,62 à 6,66 (m, 1 H); 7,40 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,58 (t, *J*=2,8 Hz, 1 H); 7,64 (dd, *J*=5,0 et 8,2 Hz, 1 H); 7,82 (s, 1 H); 7,88 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,94 (s, 1 H); 8,31 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,61 (dd, *J*=1,7 et 4,9 Hz, 1 H); 8,75 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H); 8,96 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 9,09 (s, 1 H); 11,44 (s large, 1 H); 12,63 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,60 ; m/z = 380 (ES+)
	 **71f**	{2-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanol	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** : 4,21 à 4,29 (m, 1 H); 4,31 à 4,39 (m, 1 H); 7,23 (s, 1 H); 7,48 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H); 7,57 (td, *J*=1,2 et 7,5 Hz, 1 H); 7,65 (dd, *J*=5,0 et 8,2 Hz, 1 H); 7,71 (td, *J*=1,5 et 7,6 Hz, 1 H); 7,82 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H); 8,22 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H); 8,77 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 8,90 (s, 1 H); 9,08 (s, 1 H); 12,64 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,30 ; $[M+H]^+$: m/z = 371 (ES+)
	 **71g**	3-fluoro-4-(4-méthylthiophén-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 2,06 (s, 3 H); 7,60 (s, 1 H); 7,62 (dd, *J*=1,1 et 3,3 Hz, 1 H); 7,69 (dd, *J*=4,8 et 8,2 Hz, 1 H); 7,96 (d, *J*=3,2 Hz, 1 H); 8,36 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,66 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H); 8,77 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,05 (s, 1 H); 9,10 (s, 1 H); 12,65 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,57 ; $[M+H]^+$: m/z = 361 (ES+)
	 **71h**	3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-N,N-diméthylaniline	**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 2,97 (s, 6 H); 6,96 à 7,10 (m, 3 H); 7,53 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,70 (dd, *J*=5,3 et 8,2 Hz, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 8,34 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,66 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H); 8,74 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,02 (s large, 1 H); 9,09 (s, 1 H); 12,63 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,32 ; $[M+H]^+$: m/z = 384 (ES+)

	 **71i**	3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-indol-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 3,94 (s, 3 H); 6,65 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H); 7,45 à 7,61 (m, 3 H); 7,77 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,89 (s, 1 H); 8,01 (s, 1 H); 8,22 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,56 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H); 8,73 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H); 8,91 (s, 1 H); 9,07 (s, 1 H); 12,57 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,67 ; m/z = 394 (ES+)
	 **71j**	3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 4,07 (s, 3 H); 7,69 à 7,81 (m, *J*=6,2 et 7,0 Hz, 1 H); 8,12 (s, 1 H); 8,46 (s, 1 H); 8,48 (s, 1 H); 8,60 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,69 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H); 8,71 (s large, 1 H); 9,09 (s, 1 H); 9,27 (s large, 1 H); 12,60 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,30 ; $[M+H]^+$: m/z = 345 (ES+)
	 **71k**	N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}acétamide	**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 1,95 (s, 3 H); 4,44 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H); 7,60 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H); 7,67 à 7,70 (m, 1 H); 7,72 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H); 7,76 (s, 1 H); 8,32 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H); 8,52 (t, *J*=5,9 Hz, 1 H); 8,66 (s large, 1 H); 8,76 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,03 à 9,13 (m, 2 H); 12,66 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,32 ; $[M+H]^+$: m/z = 412 (ES+)
	 **71l**	N-{3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}méthanesulfonamide	**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 2,90 (s, 3 H); 4,34 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H); 7,50 à 7,80 (m, 7 H); 8,28 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H); 8,59 à 8,65 (m, *J*=5,6 Hz, 1 H); 8,77 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 9,02 (s large, 1 H); 9,09 (s, 1 H); 12,66 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,40 ; $[M+H]^+$: m/z = 448 (ES+)

	 **71m**	3-fluoro-4-(2-méthoxyphényl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 3,72 (s, 3 H); 7,27 (t, *J*=7,3 Hz, 1 H); 7,39 (d, *J*=8,1Hz, 1 H); 7,49 (s, 1 H); 7,56 (dd, *J*=1,3 et 7,9 Hz, 1 H); 7,58 à 7,64 (m, 1 H); 7,70 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,24 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H); 8,61 (d, *J*=4,9 Hz, 1H); 8,72 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 8,95 (s, 1 H); 9,07 (s, 1 H); 12,57 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,50 ; $[M+H]^+$: m/z = 371 (ES+)
	 **71n**	4-(2-éthoxypyridin-3-yl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 1,03 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H); 4,23 à 4,42 (m, 2 H); 7,32 (dd, *J*=4,9 et 7,3 Hz, 1 H); 7,59 (s, 1 H); 7,65 (t, *J*=7,3 Hz, 1 H); 8,09 (dd, *J*=2,1 et 7,2 Hz, 1 H); 8,32 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,51 (dd, *J*=2,0 et 4,9 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H); 8,77 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 8,99 à 9,05 (m, 1 H); 9,10 (s, 1 H); 12,64 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,48 ; $[M+H]^+$: m/z = 386 (ES+)
	 **71o**	acide 4-({3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}amino)-4-oxobutanoïque	**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 2,53 à 2,57 (m, 2 H); 2,59 à 2,65 (m, *J*=6,6 Hz, 2 H); 7,42 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,61 à 7,68 (m, 2 H); 7,77 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 8,12 (s, 1 H); 8,34 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,62 (s large, 1 H); 8,77 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H); 9,04 (s large, 1 H); 9,10 (s, 1 H); 10,30 (s, 1 H); 12,67 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,37 ; $[M+H]^+$: m/z = 456 (ES+)
		N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}méthanesul	**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 2,97 (s, 3 H); 4,37 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H); 7,63 à 7,72 (m, 3 H); 7,76 (d, *J*=8,1 Hz, 4 H); 8,30 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H);

	 71p	fonamide	8,66 (s large, 1 H); 8,76 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,09 (s, 2 H); 12,67 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,39 ; $[M+H]^+$: m/z = 448 (ES+)
	 71q	3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 3,74 (s, 3 H); 6,86 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,61 (s large, 1 H); 7,68 (s, 1 H); 7,84 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 8,31 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,59 à 8,66 (m, 1 H); 8,85 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 9,07 (s large, 1 H); 9,13 (s, 1 H); 12,76 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,25 ; $[M+H]^+$: m/z = 345 (ES+)
	 71r	N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-2-méthylpropanamide	**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 1,17 (d, *J*=6,8 Hz, 6 H); 2,69 (quin, *J*=6,9 Hz, 1 H); 7,63 (dd, *J*=5,0 et 8,2 Hz, 1 H); 7,73 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H); 7,91 (s, 1 H); 7,94 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H); 8,36 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,63 (dd, *J*=1,6 et 5,0 Hz, 1 H); 8,73 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H); 9,04 (s, 1 H); 9,09 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H); 10,17 (s, 1 H); 12,63 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,54 ; $[M+H]^+$: m/z = 426 (ES+)
	 71s	3-fluoro-4,6-di(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 7,58 à 7,67 (m, 1 H); 7,71 (s, 1 H); 7,74 à 7,84 (m, 1H);8,20 à 8,38 (m, 2 H); 8,55 à 8,74 (m, 2 H); 8,82 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H); 8,99 (d, *J*=7,6 Hz, 1H); 9,02 à 9,06(m, 1 H); 9,12 (s, 1 H); 12,73 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,04 ; $[M+H]^+$: m/z = 342 (ES+)

	 **71t**	N-{2-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide	**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 2,93 (s, 2 H); 6,72 à 6,81 (m, 1 H); 6,85 à 6,91 (m, 1 H); 6,98 à 7,07 (m, 1 H); 7,18 (dd, *J*=1,7 et 7,8 Hz, 1 H); 7,42 (s, 1 H); 7,57 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,26 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,56 à 8,66 (m, 2 H); 8,73 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 8,93 à 9,01 (m, 1 H); 9,06 (s, 1 H); 12,53 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,30 ; $[M+H]^+$: m/z = 434 (ES+)
	 **71u**	3-fluoro-4-(1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,12 ; $[M+H]^+$: m/z = 331 (ES+)
	 **71v**	3-fluoro-4-[3-(méthylsulfonyl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 3,25 à 3,39 (m, 3 H); 7,62 (dd, *J*=5,4 et 8,3 Hz, 1 H); 7,78 (s, 1 H); 8,01 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,17 (dd, *J*=1,3 et 7,9 Hz, 1 H); 8,25 (dt, *J*=1,6 et 7,9 Hz, 1 H); 8,40 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,43 (s, 1 H); 8,63 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H); 8,83 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,10 (s, 1 H); 9,13 (s, 1H); 12,75 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,34 ; $[M+H]^+$: m/z = 419 (ES+)
	 **71w**	3-fluoro-4-(2-méthoxypyrimidin-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 4,10 (s, 3 H); 7,65 à 7,73 (m, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 8,51(d,*J*=8,3 Hz, 1 H); 8,64 à 8,68 (m, 1 H); 8,81 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 9,08 (d, *J*=1,2 Hz, 2 H); 9,12 (s, 1 H); 9,19 (s large, 1 H); 12,74 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,25 ; $[M+H]^+$: m/z = 373 (ES+)
		5-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-	**1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 7,18 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H); 7,49 à 7,64 (m, 1 H); 8,13

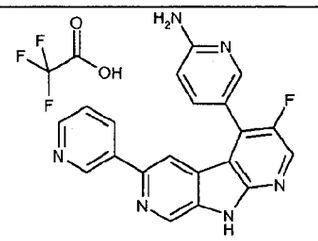
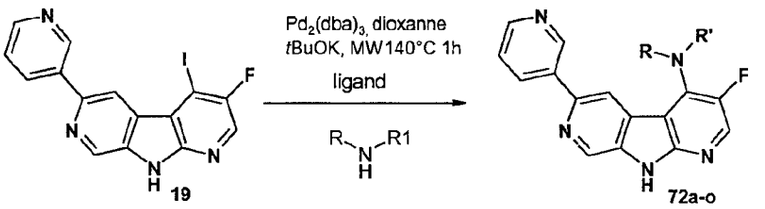
	 71x	c']dipyridin-4-yl]pyridin-2-amine	(s, 1 H); 8,21 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H); 8,40 à 8,52 (m, 2 H); 8,56 à 8,69 (m, *J*=4,6 Hz, 1 H); 8,78 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H); 9,11 (s, 1 H); 9,20 (s large, 1 H); 12,69 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,23 ; $[M+H]^+$: m/z = 357 (ES+)

Tableau 6

Exemples 75 à 89 **(72a – 72o) :**

PROCEDURE GENERALE POUR LA REACTION D'AMINATION D'ARYLE (HARTWIG-BUCHWALD)

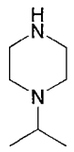
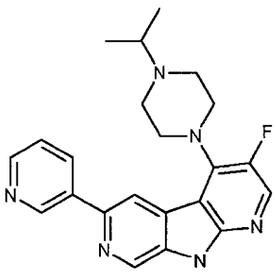
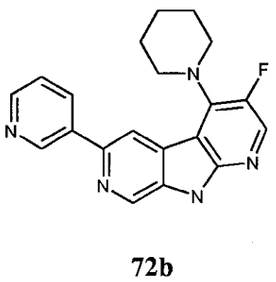
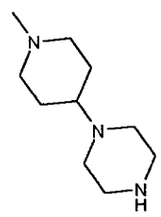
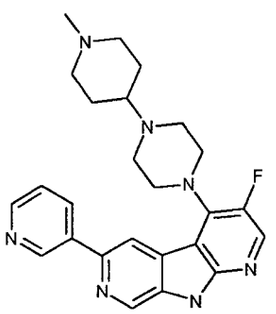
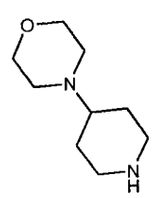
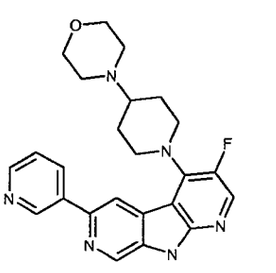


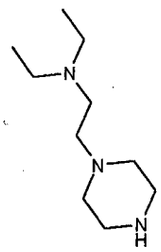
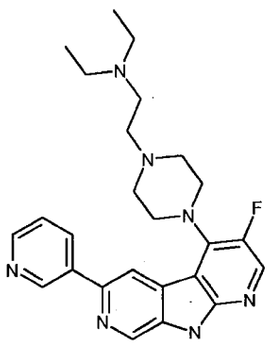
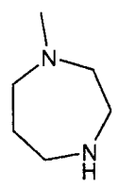
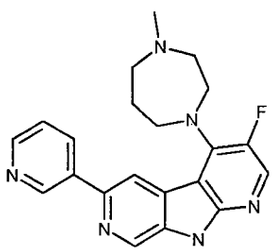
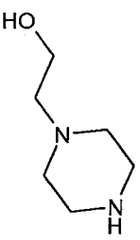
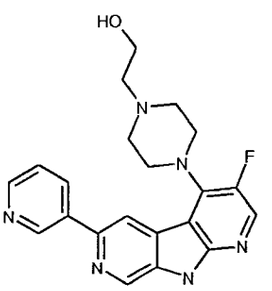
Dans un tube, on place 19 mg de R-(+)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl et 6,0 mg de tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) dans 1,25 ml de 1,4-dioxanne anhydre, sous atmosphère d'argon.
Dans un réacteur pour micro-ondes, on place, sous argon, 100 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19**, 65 mg de terbutylate de potassium, 5 équivalents d'amine le tout dans 1,25 ml de 1,4-dioxanne anhydre puis ajoute la solution préparée précédemment, scelle le réacteur et soumet à irradiation micro-onde pendant 1 h à 140 °C.

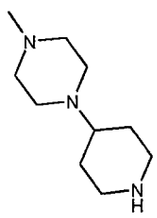
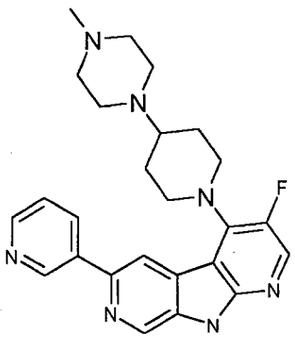
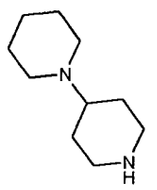
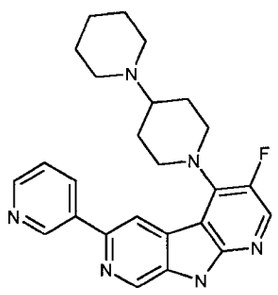
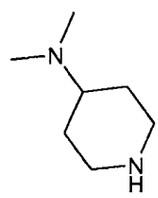
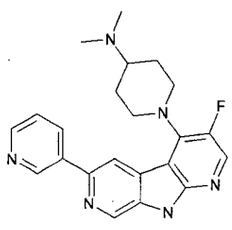
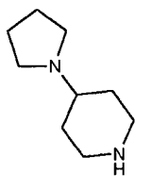
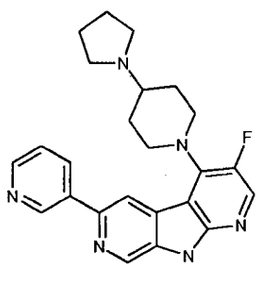
Le mélange réactionnel est versé sur un mélange de 150 ml d'acétate d'éthyle, 75 ml d'eau et 75 ml de solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol, 100 : 0 à 80 : 20 selon les substrats.

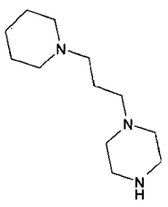
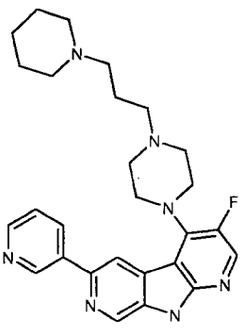
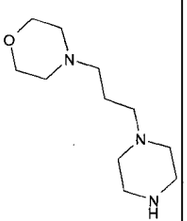
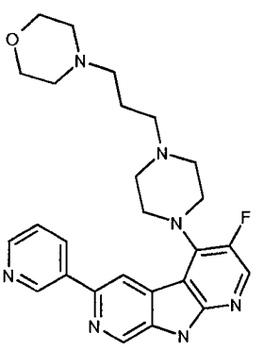
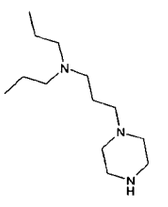
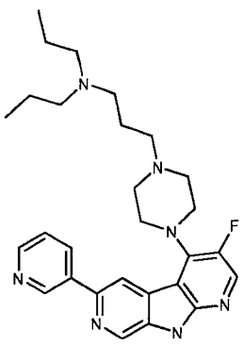
Les produits sont détaillés dans le tableau 7 (rendement entre 31 et 75 % selon les réactifs).

Amine	Structure obtenue	Nom	Analyse

	 **72a**	3-fluoro-4-[4-(propan-2-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**UPLC-MS-DAD-ELSD:** Tr (min) = 0,31; $[M+H]^+$: m/z 391 ; $[M-H]^-$: m/z 389 **1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*)** δ **ppm :** 1.08 (d, *J*=6.5 Hz, 6 H) 2.74 - 2.86 (m, 5 H) 3.53 (br. s., 4 H) 7.55 (dd, *J*=8.1, 4.8 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.41 - 8.48 (m, 2 H) 8.60 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1 H) 8.99 (s, 1 H) 9.27 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 12.36 (br. s., 1 H)
	 **72b**	3-fluoro-4-(pipéridin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**UPLC-MS-DAD-ELSD:** Tr (min) = 0,31; $[M+H]^+$: m/z 391 ; $[M-H]^-$: m/z 389 **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** δ **ppm :** 1.75 (br. s., 2 H) 1.85 (br. s., 4 H) 3.50 (br. s., 4 H) 7.55 (dd, *J*=7.9, 4.6 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.41 - 8.47 (m, 2 H) 8.60 (dd, *J*=4.8, 1.5 Hz, 1 H) 8.99 (s, 1 H) 9.28 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H) 12.21 (br. s., 1 H)
	 **72c**	3-fluoro-4-[4-(1-méthylpipéridin-4-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,26; $[M+H]^+$: m/z 446 ; $[M-H]^-$: m/z 444 **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** δ **ppm :** 1.47 - 1.58 (m, 2 H) 1.80 (d, *J*=10.1 Hz, 2 H) 1.89 (t, *J*=11.5 Hz, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.25 - 2.32 (m, 1 H) 2.52 - 2.56 (m, 2 H) 2.82 (br. s., 4 H) 3.53 (br. s., 4 H) 7.54 (dd, *J*=7.6, 4.7 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.41 - 8.47 (m, 2 H) 8.59 (dd, *J*=4.8, 1.3 Hz, 1 H) 8.99 (s, 1 H) 9.27 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H)
	 **72d**	3-fluoro-4-[4-(morpholin-4-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,47; $[M+H]^+$: m/z 433 ; $[M-H]^-$: m/z 431 **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** δ **ppm :** 1.68 - 1.83 (m, 1 H) 2.05 (d, *J*=12.1 Hz, 2 H) 2.57 (t, *J*=3.9 Hz, 4 H) 3.34 - 3.46 (m, 4 H) 3.63 (t, *J*=4.4 Hz, 4 H) 3.75 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H) 7.54 (dd, *J*=7.9, 4.8 Hz, 1 H) 8.33 (d, *J*=0.4 Hz, 1 H) 8.40 -

			8.47 (m, 2 H) 8.60 (dd, *J*=4.8, 1.5 Hz, 1 H) 8.99 (d, *J*=0.7 Hz, 1 H) 9.27 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.28 (br. s., 1 H)
	 **72e**	N,N-diéthyl-2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipérazin-1-yl}éthanamine	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,56; $[M+H]^+$: m/z 448 ; $[M-H]^-$: m/z 446 **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** δ **ppm :** 0.98 (t, *J*=7.1 Hz, 6 H) 2.51 - 2.62 (m, 8 H) 2.76 (br. s., 4 H) 3.53 (br. s., 4 H) 7.54 (dd, *J*=7.9, 4.8 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.41 - 8.47 (m, 2 H) 8.60 (dd, *J*=4.8, 1.5 Hz, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 9.28 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 12.36 (br. s., 1 H)
	 **72f**	3-fluoro-4-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**UPLC-MS-DAD-ELSD:** Tr (min) = 0,41; $[M+H]^+$: m/z 377; $[M-H]^-$: m/z 375 **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** δ **ppm :**1.99 (quin, *J*=5.4 Hz, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 2.72 - 2.80 (m, 4 H) 3.69 (t, *J*=4.8 Hz, 4 H) 7.54 (dd, *J*=8.0, 4.7 Hz, 1 H) 8.44 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H) 8.49 (dt, *J*=8.0, 1.9 Hz, 1 H) 8.58(s, 1 H) 8.59 (dd, *J*=4.8, 1.5 Hz, 1 H) 8.98 (d, *J*=0.7 Hz, 1 H) 9.34 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.26 (br. s.,1 H)
	 **72g**	2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipérazin-1-yl}éthanol	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,33; $[M+H]^+$: m/z 393 ; $[M-H]^-$: m/z 391 **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** δ **ppm :** 2.56 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H) 2.77 (br. s., 4 H) 3.54 (br. s., 4 H) 3.60 (q, *J*=5.9 Hz, 2 H) 4.48 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H) 7.55 (dd, *J*=8.0, 4.7 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.42 - 8.47 (m, 2 H) 8.60 (dd, *J*=4.8, 1.5 Hz, 1 H) 9.00 (d, *J*=0.7 Hz, 1 H) 9.28 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.30 (br. s., 1 H)

	 **72h**	3-fluoro-4-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,31; $[M+H]^+$: m/z 446 **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)** δ **ppm :** 1.69 - 1.85 (m, 2 H) 2.01 (d, *J*=11.8 Hz, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.36 (br. s., 4 H) 2.50 (s, 2 H) 2.59 (br. s., 4 H) 3.35 - 3.48 (m, 1 H) 3.74 (d, *J*=11.8 Hz, 2 H) 7.54 (dd, *J*=8.1, 4.6 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.40 - 8.48 (m, 2 H) 8.60 (dd, *J*=4.8, 1.5 Hz, 1 H) 8.99 (s, 1 H) 9.27 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.24 (br. s., 1 H)
	 **72i**	4-(1,4'-bipipéridin-1'-yl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,61; $[M+H]^+$: m/z 431 **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6 + CD3COOD)** δ **ppm :** 1.61 (br. s., 2 H) 1.83 (br. s., 4 H) 1.93 - 2.08 (m, 2 H) 2.29 (d, *J*=11.8 Hz, 2 H) 3.28 (br. s., 4 H) 3.40 - 3.56 (m, 3 H) 3.85 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H) 7.55 (dd, *J*=8.1, 4.8 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.44 (d, *J*=5.9 Hz, 1 H) 8.50 (dt, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1 H) 8.60 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 9.30 (s, 1 H)
	 **72j**	1-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-N,N-diméthylpipéridin-4-amine	**UPLC-MS-DAD-ELSD:** Tr (min) = 0,46; $[M+H]^+$: m/z 391 **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)** δ **ppm** : 1.66 - 1.81 (m, 2 H) 2.01 (d, *J*=11.2 Hz, 2 H) 2.28 (s, 6 H) 2.37 - 2.47 (m, 1 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.73 (d, *J*=12.3 Hz, 2 H) 7.54 (dd, *J*=8.0, 4.7 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.41 - 8.47 (m, 2 H) 8.60 (dd, *J*=4.7, 1.4 Hz, 1 H) 8.99 (s, 1 H) 9.27 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 12.27 (br. s., 1 H)
	 **72k**	3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-4-[4-(pyrrolidin-1-yl)pipéridin-1-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,53; $[M+H]^+$: m/z 417 ; $[M-H]^-$: m/z 415 **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)** δ **ppm :** 1.72 - 1.87 (m, 6 H) 2.15 (d, *J*=12.1 Hz, 2 H) 2.72 (br. s., 4 H) 3.42 (br. s., 3 H) 3.73 (d, *J*=12.1 Hz, 2 H) 7.56 (dd, *J*=8.0, 4.7 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.42 - 8.49 (m, 2 H) 8.61 (d, *J*=4.2 Hz, 1

			H) 9.00 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H) 12.30 (s, 1 H)
	 **72l**	3-fluoro-4-{4-[3-(pipéridin-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,25; $[M+H]^+$: m/z 474 ; $[M-H]^-$: m/z 472 **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)** δ **ppm :** 1.33 - 1.42 (m, 2 H) 1.49 (quin, *J*=5.5 Hz, 4 H) 1.65 (quin, *J*=7.3 Hz, 2 H) 2.25 - 2.37 (m, 6 H) 2.44 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H) 2.70 (br. s., 4 H) 3.54 (br. s., 4 H) 7.55 (dd, *J*=7.8, 4.5 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.41 - 8.48 (m, 2 H) 8.60 (dd, *J*=4.6, 1.5 Hz, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 9.27 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H) 12.33 (br. s., 1 H)
	 **72m**	3-fluoro-4-{4-[3-(morpholin-4-yl)propyl]pipérazin-1-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 1,43; $[M+H]^+$: m/z 490 ; $[M-H]^-$: m/z 488 **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)** δ **ppm :** 1.67 (quin, *J*=7.1 Hz, 2 H) 2.30 - 2.40 (m, 6 H) 2.43 - 2.49 (m, 2 H) 2.71 (br. s., 4 H) 3.54 (br. s., 4 H) 3.58 (t, *J*=4.6 Hz, 4 H) 7.55 (dd, *J*=7.9, 4.6 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.41 - 8.48 (m, 2 H) 8.60 (dd, *J*=4.7, 1.4 Hz, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 9.27 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 12.30 (br. s., 1 H)
	 **72n**	3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipérazin-1-yl}-N,N-dipropylpropan-1-amine	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,31; $[M+H]^+$: m/z 391 ; $[M-H]^-$: m/z 389 **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)** δ **ppm :** 0.85 (t, *J*=7.3 Hz, 6 H) 1.40 (sxt, *J*=7.3 Hz, 4 H) 1.61 (quin, *J*=7.1 Hz, 2 H) 2.32 (t, *J*=7.1 Hz, 4 H) 2.40 - 2.48 (m, 4 H) 2.69 (br. s., 4 H) 3.54 (br. s., 4 H) 7.54 (dd, *J*=7.8, 4.7 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.40 - 8.47 (m, 2 H) 8.60 (dd, *J*=4.7, 1.4 Hz, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 9.27 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.31 (br. s., 1 H)

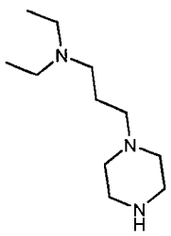
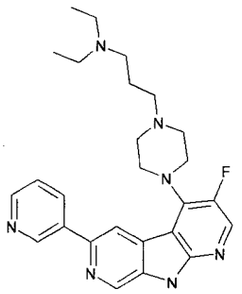
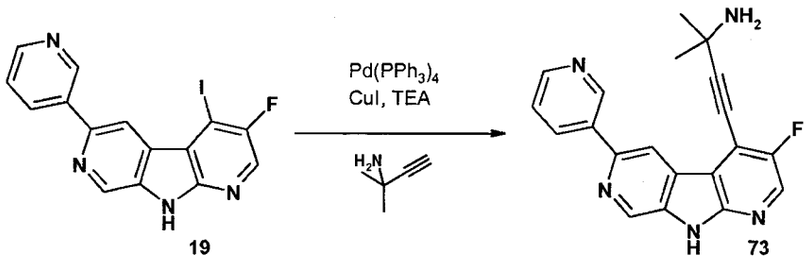
	 72o	N,N-diéthyl-3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipérazin-1-yl}propan-1-amine	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,31; $[M+H]^+$: m/z 391 ; $[M-H]^-$: m/z 389 **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** δ **ppm :** 0.98 (t, *J*=6.9 Hz, 6 H) 1.58 - 1.68 (m, 2 H) 2.42 - 2.49 (m, 8 H) 2.70 (br. s., 4 H) 3.54 (br. s., 4 H) 7.55 (dd, *J*=7.8, 4.7 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.42 - 8.48 (m, 2 H) 8.60 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H) 12.31 (br. s., 1 H)

Tableau 7

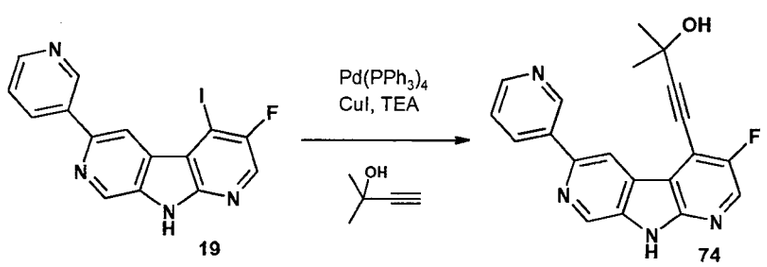
Exemple 90 : 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-amine **73**



Dans un réacteur, on place 158 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19**, 50 mg de 1,1-diméthyl-prop-2-ynylamine, 23 mg de tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), 3,86 mg d'iodure de cuivre (I) dans 10 ml de triéthylamine, scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde pendant 1 h à 120 °C. Après 18 h à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis dissous dans un mélange dichlorométhane : méthanol 50 : 50 et additionné de 5 g de silice. Après concentration sous pression réduite, le dépôt solide est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol 100 : 0 à 90 : 10 pour donner 28 mg de 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-amine **73** sous forme d'une poudre beige.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 2,10; $[M+H]^+$: m/z 346 ; $[M-H]^-$: m/z 344.
1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ **ppm :** 1.59 (s, 6 H) 7.53 (dd, *J*=7.9, 4.8 Hz, 1 H) 8.48 (dt, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 8.60 (dd, *J*=4.6, 1.5 Hz, 1 H) 8.70 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.83 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.10 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H)9.31 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 12.56 (br. s., 1 H).

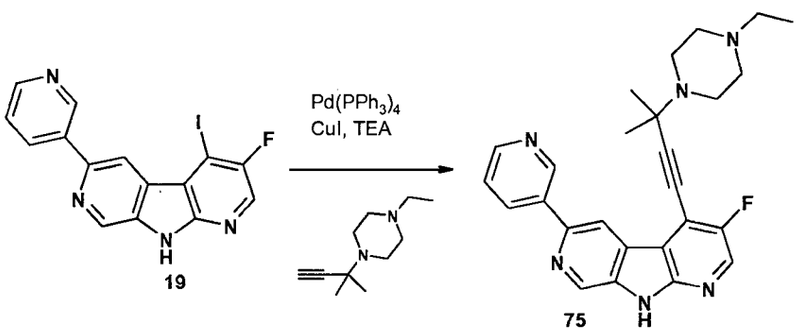
Exemple 91 : 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-ol **74**



De façon analogue au composé **73**, 38 mg de 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-ol **74** sont obtenus à partir de 158 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19** et 51 mg de 2-méthyl-3-butyn-2-ol.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 2,80; $[M+H]^+$: m/z 347 ; $[M-H]^-$: m/z 345.
1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1.68 (s, 6 H) 6.05 (s, 1 H) 7.54 (dd, *J*=8.0, 4.6 Hz, 1 H) 8.48 (d,*J*=8.0 Hz, 1 H) 8.62 (br. s., 1 H) 8.72 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.87 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.11 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 9.34 (br. s., 1 H) 12.59 (s, 1 H).

Exemple 92 : 4-[3-(4-éthylpipérazin-1-yl)-3-méthylbut-1-yn-1-yl]-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **75**

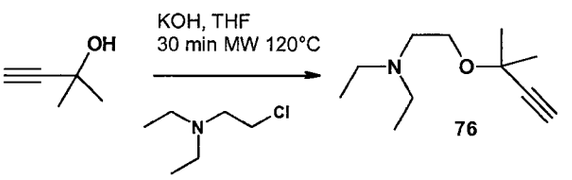


De façon analogue au composé **73**, 29 mg de 4-[3-(4-éthylpipérazin-1-yl)-3-méthylbut-1-yn-1-yl]-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **75** sont obtenus à partir de 158 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19** et 109 mg de 1-(1,1-diméthyl-2-propynyl)-4-éthylpipérazine.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 2,42; $[M+H]^+$: m/z 443 ; $[M-H]^-$: m/z 441.
1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 0.90 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H) 1.62 (s, 6 H) 2.25 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H) 2.41 (br. s., 4 H) 2.77 (br. s., 4 H) 7.55 (dd, *J*=7.8, 4.9 Hz, 1 H) 8.39 (dt, *J*=8.1, 1.8 Hz, 1 H) 8.61 (dd, *J*=4.8,1.1 Hz, 1 H) 8.71 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 8.73 (d, *J*=0.7 Hz, 1 H) 9.12 (d, *J*=0.7 Hz, 1 H) 9.23 (d, *J*=1.5 Hz, 1H) 12.60 (br. s., 1 H).

Exemple 93 : N,N-diéthyl-2-({4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-yl}oxy)éthanamine **77**

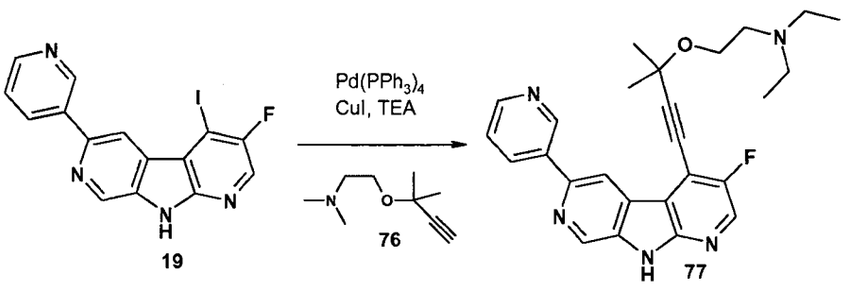
Etape 1 : N,N-diéthyl-2-[(2-méthylbut-3-yn-2-yl)oxy]éthanamine **76**



Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 1,42 g de 2-methyl-3-butyl-2-ol, 2,91 g de chlorhydrate de 2-chlorotriéthylamine, 4,75 g de potasse et 17 ml de tétrahydrofuranne. Le mélange est agité 5 min à 25 °C puis irradié 30 min à 120 °C. Le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis traité par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N. La phase aqueuse est alcalinisée par addition de soude aqueuse puis extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées ; le produit est repris dans l'éther éthylique, la suspension filtrée et le filtrat concentré pour donner 525 mg de N,N-diéthyl-2-[(2-méthylbut-3-yn-2-yl)oxy]éthanamine **76** sous forme d'un liquide jaune.

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,30 ; $[M+H]^+$: m/z 184.

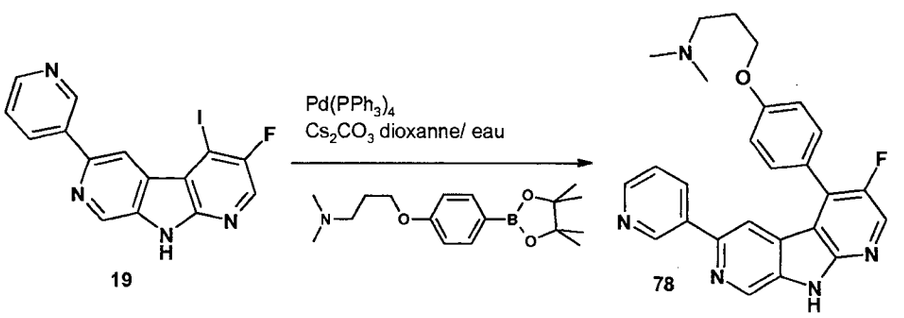
Etape 2 :



Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 103 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19**, 35 mg de N,N-diéthyl-2-[(2-méthylbut-3-yn-2-yl)oxy]éthanamine **76** préparé à l'étape 1, 16 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0), 3 mg d'iodure de cuivre, 1,5 ml de triéthylamine et 0,5 ml de DMF. Le mélange est irradié pendant 1 h à 120 °C. On rajoute 3 mg d'iodure de cuivre, 10 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0), 35 mg du même alcyne que précédemment et 0,5 ml de DMF et irradie de nouveau pendant 1 h à 120 °C. La suspension obtenue est diluée à l'acétate d'éthyle et à l'eau puis filtrée. La phase organique est lavée deux fois à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol, 90 : 10 à 80 : 20 pour donner 44 mg de N,N-diéthyl-2-({4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-yl}oxy)éthanamine **77** sous forme d'un solide jaune.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,63 à 1,33 (m étalé, 6 H) ; 1,75 (s, 6 H) ; 2,18 à 3,44 (m étalé partiellement masqué, 6 H) ; 3,71 à 3,99 (m étalé, 2 H) ; 7,55 (dd, *J*=4,9 et 8,0 Hz, 1 H) ; 8,41 (dt, *J*=1,8 et 8,0 Hz, 1 H) ; 8,59 à 8,65 (m large, 1 H) ; 8,68 (s large, 1 H) ; 8,76 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) ; 9,13 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 9,20 à 9,28 (m large, 1 H); 12,67 (s large, 1 H).
LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,67 ; $[M+H]^+$: m/z 446 ; $[M+2H]^{2+}$: m/z 223,5 (pic de base) ; $[M-H]^-$: m/z 444.

Exemple 94 : 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N-diméthylpropan-1-amine **78**

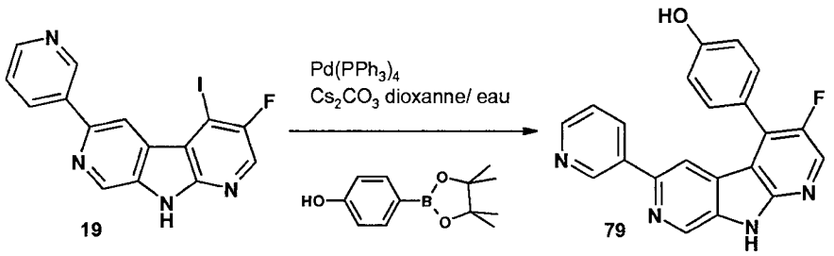


Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 75 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19**, 176 mg de boronate, 22 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0), 125 mg, 1,25 ml de dioxanne et 02,5 ml de solution aqueuse 1,5 M de carbonate de césium. Le mélange est irradié 45 min à 150 °C. La suspension obtenue est diluée à l'acétate d'éthyle et lavée trois fois à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par

chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol, 90 : 10 à 80 : 20 pour donner 39 mg de 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N-diméthylpropan-1-amine **78** sous forme d'un solide jaune.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,90 à 1,98 (m, 2 H) ; 2,18 (s, 6 H) ; 2,42 (t, *J*=6,6 Hz, 2 H) ; 4,17 (t, *J*=6,6 Hz, 2 H) ; 7,27 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H) ; 7,48 (ddd, *J*=0,8 et 4,8 et 8,1 Hz, 1 H) ; 7,70 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H) ; 7,84 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 8,17 (ddd, *J*=1,7 et 2,2 et 8,1 Hz, 1 H) ; 8,55 (dd, *J*=1,7 et 4,8Hz, 1 H) ; 8,70 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) ; 8,97 (dd, *J*=0,8 et 2,2 Hz, 1 H) ; 9,06 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 12,21 à 12,69 (m étalé, 1 H).
LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,41 ; $[M+H]^+$: m/z 442 ; $[M+2H]^{2+}$: m/z 221,5 (pic de base) ; $[M-H]^-$: m/z 440.

Exemple 95 : 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénol **79**

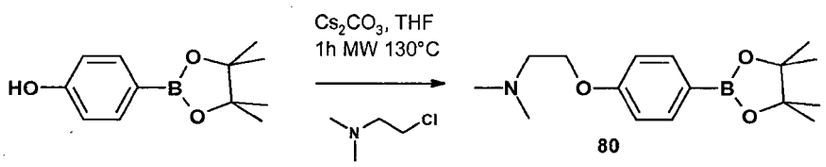


De façon analogue au composé **78**, à partir de 200 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19** et 339 mg de 4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénol, on obtient 32 mg de 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénol **79** sous forme d'un solide jaune.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,10 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H) ; 7,49 (ddd, *J*=0,8 et 4,8 et 8,1 Hz, 1 H) ; 7,60 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H) ; 7,89 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 8,19 (ddd, *J*=1,7 et 2,2 et 8,1 Hz, 1 H) ; 8,55 (dd, *J*=1,7 et 4,8 Hz, 1 H) ; 8,68 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) ; 8,97 (dd, *J*=0,8 et 2,2 Hz, 1 H) ; 9,06 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 9,91 à 10,10 (m étalé, 1 H) ; 12,03 à 12,72 (m étalé, 1 H).
LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,74 ; $[M+H]^+$: m/z 357 ; $[M-H]^-$: m/z 355.

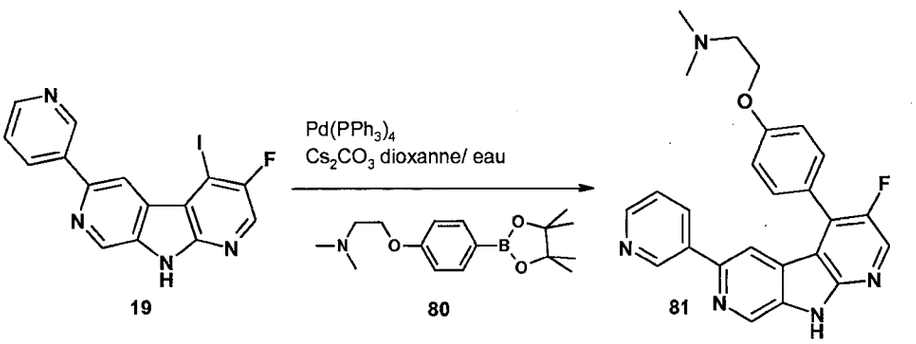
Exemple 96 : 2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N-diméthyléthanamine **81**

Etape 1 : N,N-diméthyl-2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]éthanamine **80**



Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 220 mg de 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol, 164 mg de chlorhydrate de chlorure de 2-diméthylaminoéthyle, 1,3 g de carbonate de césium et 4 ml de tétrahydrofuranne. Le mélange est irradié 1 h à 130 °C. Le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle et lavé 3 fois à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, traitée au noir de carbone, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner 244 mg de N,N-diméthyl-2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]éthanamine **80** sous forme d'une huile brune et utilisée brute dans l'étape suivante.

Etape 2 :



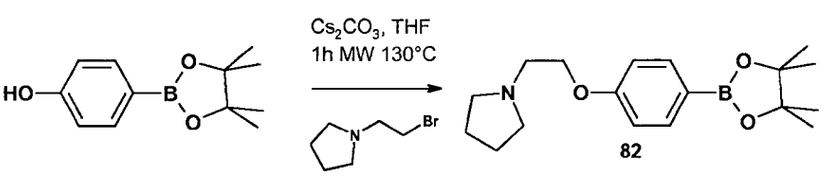
19 80 81

De façon analogue au composé **78**, à partir de 75 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19** et 176 mg de N,N-diméthyl-2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]éthanamine préparé à l'étape 1, on obtient 43 mg de 2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N-diméthyléthanamine **81** sous forme d'un solide brun.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2,42 (s, 6 H) ; 2,84 à 2,98 (m, 2 H) ; 4,29 (t, *J*=5,6 Hz, 2 H) ; 7,31 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H) ; 7,48 (dd, *J*=4,8 et 8,1 Hz, 1 H) ; 7,72 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H) ; 7,84 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 8,18 (dt, *J*=2,0 et 8,1 Hz, 1 H) ; 8,55 (dd, *J*=2,0 et 4,8 Hz, 1 H) ; 8,71 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) ; 8,96 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) ; 9,07 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 12,54 (s, 1 H).
UPLC-SQD : Tr (min) = 0,42 ; $[M+H]^+$: m/z 428 ; $[M+2H]^{2+}$: m/z 214,5 (pic de base) ; $[M-H]^-$: m/z 426.

Exemple 97 : 3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-4-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthoxy]phényl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **83**

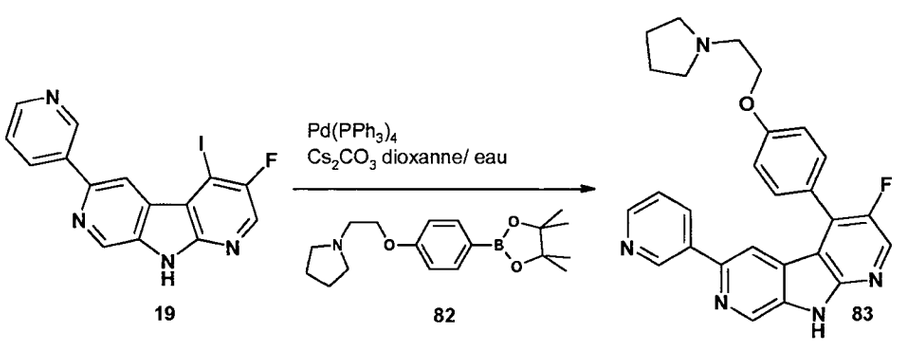
Etape 1 : 1-{2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]éthyl}pyrrolidine **82**



82

De façon analogue au composé **80**, à partir de 220 mg de 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol et 244 mg de chlorhydrate de bromure de 2-pyrrolidinoéthyle, on obtient 239 mg de 1-{2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]éthyl}pyrrolidine **82** sous forme d'une huile ocre et utilisée brute dans l'étape suivante.

Etape 2 :



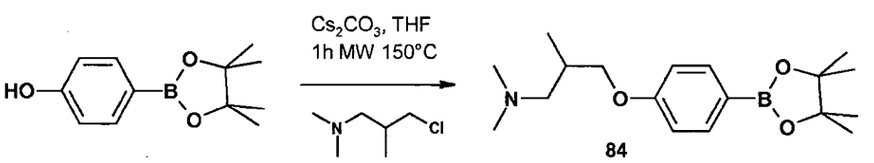
19 82 83

De façon analogue au composé **78**, à partir de 75 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19** et 183 mg de 1-{2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]éthyl}pyrrolidine préparé à l'étape 1, on obtient 32 mg de 3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-4-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthoxy]phényl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **83** sous forme d'un solide jaune.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,83 à 1,88 (m large, 4 H) ; 2,76 à 3,59 (m étalé partiellement masqué, 6 H) ; 4,33 à 4,39 (m large, 2 H) ; 7,33 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) ; 7,48 (dd, *J*=4,7 et 8,1 Hz, 1 H) ; 7,74 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) ; 7,84 (s, 1 H) ; 8,20 (dt, *J*=1,7 et 8,1 Hz, 1 H) ; 8,55 (dd, *J*=1,7 et 4,7 Hz, 1 H) ; 8,72 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H) ; 8,95 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) ; 9,07 (s, 1 H) ; 12,56 (s large, 1 H).
UPLC-SQD : Tr (min) = 0,47 ; $[M+H]^+$: m/z 454 ; $[M-H]^-$: m/z 452.

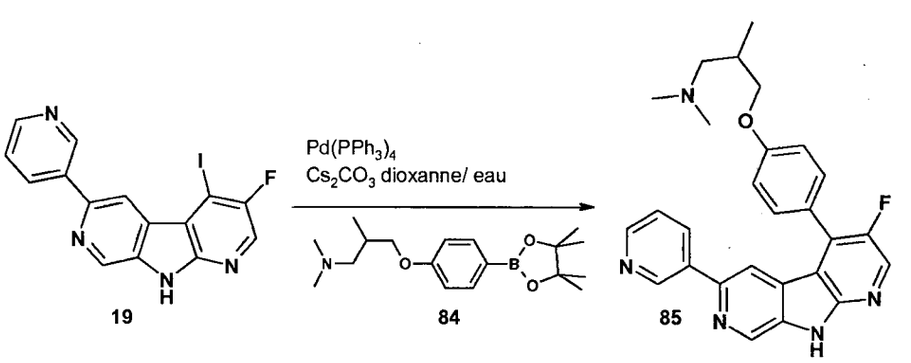
Exemple 98 : 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N,2-triméthylpropan-1-amine **85**

Etape 1 : N,N,2-triméthyl-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]propan-1-amine **84**



De façon analogue au composé **80**, à partir de 440 mg de 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol et 344 mg de chlorhydrate de chlorure de 3- diméthylamino-2-méthylpropyle (irradiation micro-onde pendant 1 h à 150 °C), on obtient 594 mg de N,N,2-triméthyl-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]propan-1-amine **84** sous forme d'une huile incolore et utilisée brute dans l'étape suivante.

Etape 2 :



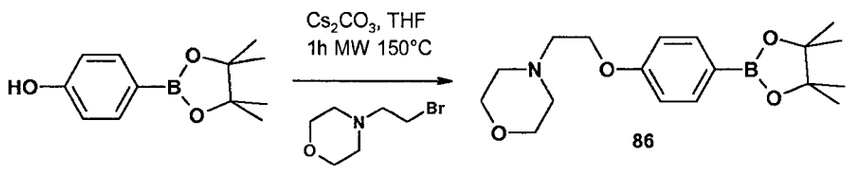
De façon analogue au composé **78**, à partir de 75 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19** et 184 mg de N,N,2-triméthyl-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]propan-1-amine préparé à l'étape 1, on obtient 26 mg de 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N,2-triméthylpropan-1-amine **85** sous forme d'un solide jaune.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,09 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H) ; 1,99 à 2,92 (m étalé partiellement masqué, 9 H) ; 3,96 à 4,06 (m, 1 H) ; 4,11 (dd, *J*=5,6 et 9,5 Hz, 1 H) ; 7,29 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) ; 7,48 (dd, *J*=4,7 et 8,1 Hz, 1 H) ; 7,72 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) ; 7,84 (s large, 1 H) ; 8,19 (dt, *J*=1,7 et 8,1 Hz, 1 H) ; 8,55 (dd, *J*=1,7 et 4,7 Hz, 1 H) ; 8,71 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H) ; 8,95 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) ; 9,07 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 12,54 (s large, 1 H).

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,50 ; $[M+H]^+$: m/z 456 ; $[M+2H]^{2+}$: m/z 228,5 (pic de base) ; $[M-H]^-$: m/z 454.

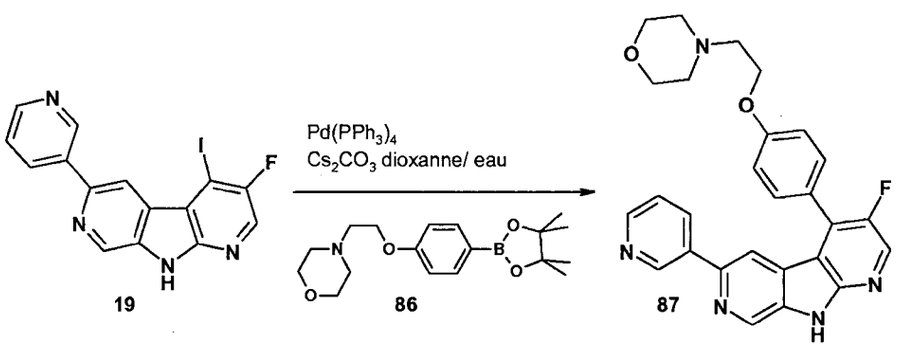
Exemple 99 : 3-fluoro-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **87**

Etape 1 : 4-{2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]éthyl}morpholine **86**



De façon analogue au composé **84**, à partir de 220 mg de 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol et 372 mg de chlorhydrate de 4-(2-chloroethyl)morpholine (irradiation micro-onde pendant 1 h à 150 °C), on obtient 356 mg de 4-{2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]éthyl}morpholine **86** sous forme d'un solide blanc et utilisée brute dans l'étape suivante.

Etape 2 :

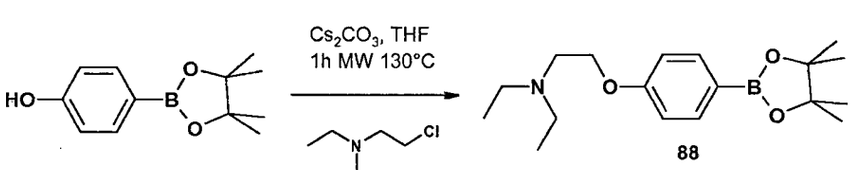


De façon analogue au composé **78**, à partir de 75 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19** et 160 mg de 4-{2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]éthyl}morpholine préparé à l'étape 1, on obtient 40 mg de 3-fluoro-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **87** sous forme d'un solide jaune.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2,51 à 2,56 (m, 4 H) ; 2,79 (t, *J*=5,6 Hz, 2 H) ; 3,58 à 3,64 (m, 4 H) ; 4,27 (t, *J*=5,6 Hz, 2 H) ; 7,30 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) ; 7,48 (dd, *J*=4,7 et 8,1 Hz, 1 H) ; 7,70 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) ; 7,83 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) ; 8,18 (dt, *J*=2,0 et 8,1 Hz, 1 H) ; 8,55 (dd, *J*=1,7 et 4,7 Hz, 1 H) ; 8,71 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) ; 8,96 (d large, *J*=2,0 Hz, 1 H) ; 9,06 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) ; 12,19 à 12,72 (m étalé, 1 H).

Exemple 100 : N,N-diéthyl-2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}éthanamine **89**

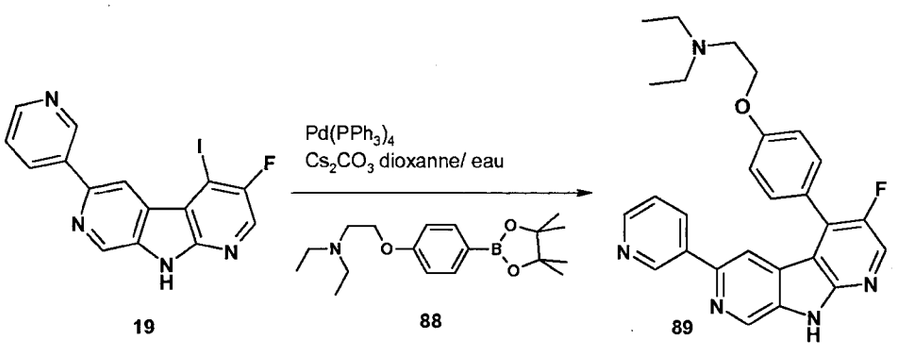
Etape 1 : N,N-diéthyl-2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]éthanamine **88**



Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 440 mg de 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol, 688 mg de chlorhydrate de 2-chlorotriéthylamine, 2,6 g de carbonate de césium et 8 ml de tétrahydrofuranne. Le mélange est irradié 1 h à 150 °C. Le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle et lavé 3 fois à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner 640 mg de N,N-diéthyl-2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]éthanamine **88** sous forme d'une huile incolore et utilisée brute dans l'étape suivante.

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,95 ; $[M+H]^+$: m/z 320.

Etape 2 :

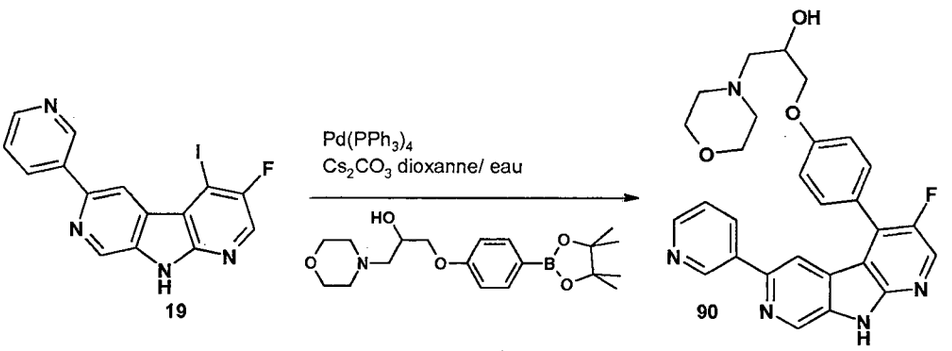


19 88 89

De façon analogue au composé **78**, à partir de 75 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19** et 184 mg de N,N-diéthyl-2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]éthanamine préparé à l'étape 1, on obtient 20 mg de N,N-diéthyl-2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}éthanamine **89** sous forme d'un solide beige.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ **ppm** 0,80 à 1,53 (m étalé, 6 H) ; 2,19 à 3,71 (m étalé partiellement masqué, 6 H) ; 4,05 à 4,46 (m étalé, 2 H) ; 7,31 (d large, *J*=8,5 Hz, 2 H) ; 7,47 (dd, *J*=4,8 et 8,1 Hz, 1 H) ; 7,73 (d large, *J*=8,5 Hz, 2 H) ; 7,84 (s, 1 H) ; 8,19 (d large, *J*=8,1 Hz, 1 H) ; 8,55 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H) ; 8,71 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H) ; 8,93 à 8,98 (m large, 1 H) ; 9,07 (s, 1 H) ; 12,52 (s large, 1 H).
LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,43 ; $[M+H]^+$: m/z 456 ; $[M+2H]^{2+}$: m/z 228,5 (pic de base) ; $[M-H]^-$: m/z 454.

Exemple 101 : 1-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-3-(morpholin-4-yl)propan-2-ol **90**



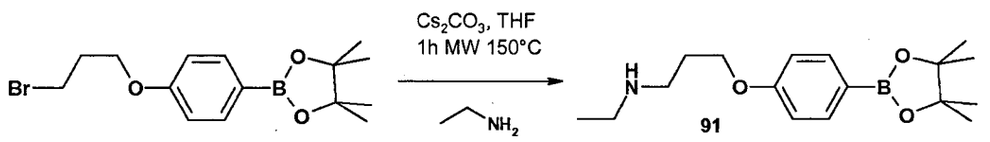
19 90

De façon analogue au composé **78**, à partir de 75 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19** et 210 mg de boronate, on obtient 48 mg de 1-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-3-(morpholin-4-yl)propan-2-ol **90**.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2,42 à 2,52 (m particllement masqué, 6 H) ; 3,55 à 3,60 (m, 4 H) ; 4,02 à 4,11 (m, 2 H) ; 4,13 à 4,20 (m, 1 H) ; 4,94 à 5,00 (m large, 1 H) ; 7,30 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H) ; 7,48 (ddd, *J*=0,8 et 4,9 et 8,1 Hz, 1 H) ; 7,71 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H) ; 7,85 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 8,18 (dt, *J*=1,7 et 8,1 Hz, 1 H) ; 8,55 (dd, *J*=1,7 et 4,9 Hz, 1 H) ; 8,71 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) ; 8,97 (d large, *J*=2,0 Hz, 1 H) ; 9,06 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 12,43 (s, 1 H).
UPLC-SQD : Tr (min) = 0,44 ; $[M+H]^+$: m/z 500 ; $[M-H]^-$: m/z 498.

Exemple 102 : N-éthyl-3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}propan-1-amine **92**

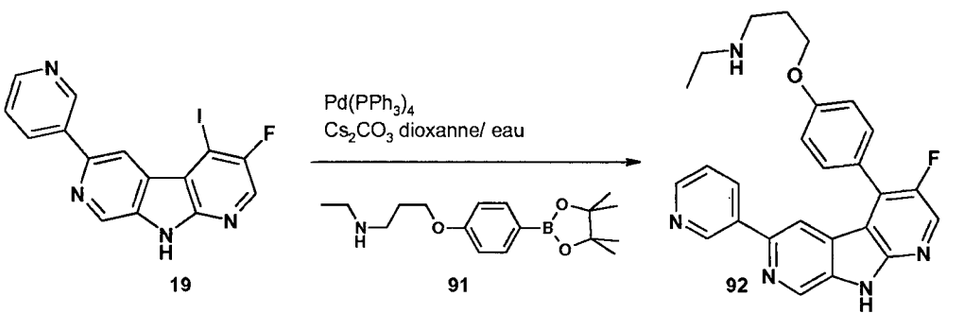
Etape 1 : N-éthyl-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]propan-1-amine **91**



Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 682 mg de pinacolate d'acide 4-(3-bromopropoxy)benzeneboronique, 2,0 ml de solution d'éthylamine 2 M dans le tétrahydrofuranne, 2,6 g de carbonate de césium et 6 ml de tétrahydrofuranne. Le mélange est irradié 1 h à 150 °C. Le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle et lavé 3 fois à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner 525 mg de N-éthyl-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]propan-1-amine **91** sous forme d'une huile brune et utilisée brute dans l'étape suivante.

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,68 ; $[M+H]^+$: m/z 306.

Etape 2 : N-éthyl-3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}propan-1-amine **92**

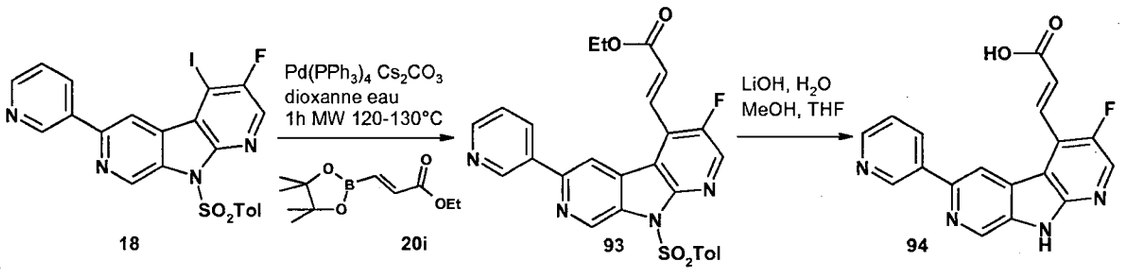


De façon analogue au composé **78**, à partir de 125 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19** et 293 mg de boronate préparé à l'étape 1, on obtient 107 mg de N-éthyl-3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}propan-1-amine **92** sous forme d'un solide jaune.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,16 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H) ; 2,03 à 2,14 (m, 2 H) ; 2,82 à 2,93 (m, 3 H) ; 3,02 (t, *J*=7,2 Hz, 2 H) ; 4,24 (t, *J*=6,1 Hz, 2 H) ; 7,30 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H) ; 7,49 (dd, *J*=4,8 et 8,0 Hz, 1 H) ; 7,73 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H) ; 7,85 (d, *J*=0,5 Hz, 1 H) ; 8,22 (dt, *J*=2,0 et 8,0 Hz, 1 H) ; 8,56 (dd, *J*=2,0 et 4,8 Hz, 1 H) ; 8,72 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 8,95 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) ; 9,07 (d, *J*=0,5 Hz, 1 H).
UPLC-SQD : Tr (min) = 0,50 ; $[M+H]^+$: m/z 442 ; $[M+2H]^{2+}$: m/z 221,5 ; $[M-H]^-$: m/z 440.

Exemple 103 (**94**) et exemple 104 : (2E)-N-[4-(diméthylamino)butyl]-3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]prop-2-énamide **95**

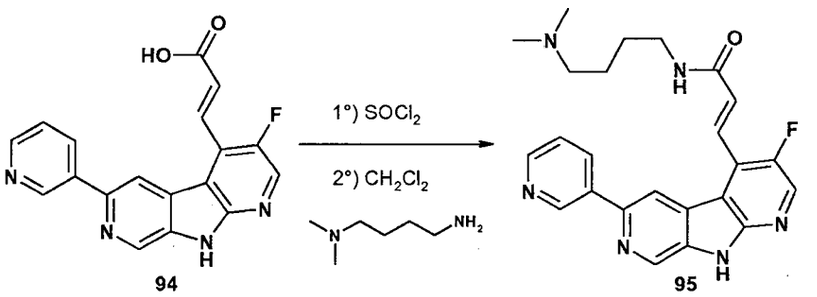
Etape 1



Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 1 g de 3-fluoro-4-iodo-6-pyridin-3-yl-9-(toluene-4-sulfonyl)-9*H*-pyrrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipyridine **18**, 1,24 g du boronate **20i** , 212 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0), 898 mg de carbonate de césium, 20 ml de dioxanne et 5 ml d'eau. Le mélange est irradié 1 heure à 120. Le milieu réactionnel est versé sur un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau sous forte agitation. Après séparation des phases, la phase organique est séchée sur MgSO4, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 10 mL de THF et 10 mL de méthanol, puis 1,065 g de lithine monohydraté dissous dans 5 mL d'eau sont ajoutés. Après une nuit sosu agitation, 100 mL d'eau sont ajoutés et le pH est ramené à 5 par ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Le composé attendu est récupéré par filtration. On obtient 552 mg (80%) d'acide (2E)-3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]prop-2-énoïque **94**.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,56; (M+H)(+) : 335(+); (M-H)(-) : 333(-).

Etape 2

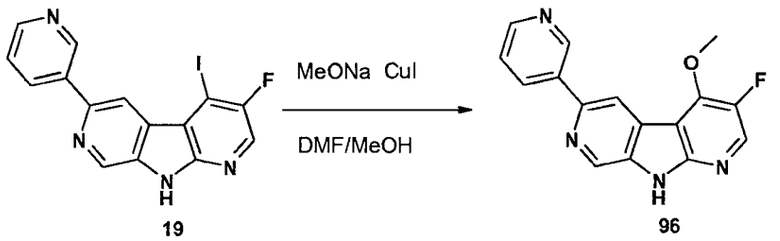


Dans un monocol, 110 mg d'acide d'acide (2E)-3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]prop-2-énoïque **94** sont chargé ainsi que 10 mL de chlorure de thionyle. Le mélange est chauffé une nuit à reflux sous agitation, puis concentré sous pression réduite. Le brut est repris dans 10 mL de dichlorométhane, puis 456 µL de 4-diméthylaminobutylamine sont ajouté. Après 1 heure, le milieu réactionnel est concentré sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 g de silice gradient dichlorométhane/méthanol ammoniacal 2N 100/0 à 90/10), on obtient 82 mg (58%) du composé attendu (2E)-N-[4-(diméthylamino)butyl]-3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]prop-2-énamide **95**.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1,45 à 1,58 (m, 4 H) ; 2,21 (m, 6 H) ; 2,30 à 2,38 (m, 2 H) ; 3,25 à 3,33 (m masqué, 2 H) ; 7,15 (d, J=15,9 Hz, 1 H) ; 7,56 (ddd, J=1,0 et 4,7 et 8,1 Hz, 1 H) ; 8,14 (d, J=15,9 Hz, 1 H) ; 8,41 (dt, J=2,2 et 8,1 Hz, 1 H); 8,50 (d, J=1,0 Hz, 1 H) ; 8,59 (t, J=6,1 Hz, 1 H) ; 8,62 (dd, J=1,5 et 4,7 Hz, 1 H) ; 8,71 (d, J=2,9 Hz, 1 H) ; 9,10 (d, J=1,0 Hz, 1 H) ; 9,26 (d large, J=2,2 Hz, 1 H) ; 12,08 à 13,05 (m étalé, 1 H)

UPLC - SQD : Tr (min) = 0,36 ; $[M+H]^+$: m/z 433 ; $[M-H]^-$: m/z 431

Exemple 105 : 3-fluoro-4-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **96**

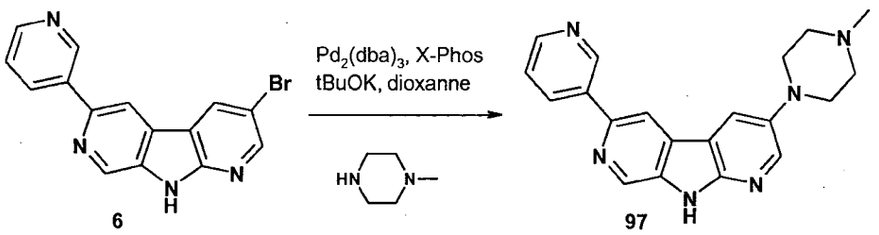


19 96

Dans un réacteur, on place 30 mg de 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **19,** 166 mg de méthylate de sodium et 37 mg d'iodure de cuivre (I) dans 0,75 ml de diméthylformamide et 0,45 ml de méthanol, scelle le tube et soumet à irradiation 1 h à 60 °C. Le mélange réactionnel est versé sur 50ml d'acétate d'éthyle et un mélange de 15 ml d'eau et 15 ml de solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 30 ml d'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées avec 40 ml d'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol 100 : 0 à 95 : 5 pour donner 12 mg de 3-fluoro-4-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **96.**

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 2,48; $[M+H]^+$: m/z 295 ; $[M-H]^-$: m/z 293.
1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 4.43 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H) 7.52 (dd, *J*=8.0, 4.7 Hz, 1 H) 8.49 (d,*J*=7.9 Hz, 1 H) 8.55 - 8.61 (m, 3 H) 9.00 (s, 1 H) 9.33 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 12.31 (br. s., 1 H).

Exemple 106 : 3-(4-méthylpipérazin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **97**



6 97

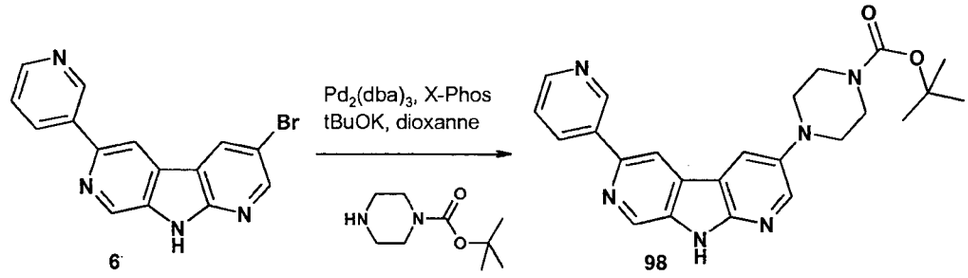
Dans un réacteur, on place 28,2 mg de tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0), 36,7 mg de 2-dicyclohexylphosphino2',4',6'-triisopropylbiphenyl et 86,3g de de terbutylate de potassium dans 6 ml de 1,4-dioxanne. Après 5 min d'agitation sous argon, on ajoute 100 mg de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** et 1 ml de 1-methylpiperazine. Le mélange réactionnel est agité 5 min à température ambiante puis irradié au micro-onde 1 h à 140 °C. 28,2 mg de tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0), 36,7 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl et 86,3g de de terbutylate de potassium sont de nouveau ajoutés puis le mélange est irradié au micro-onde 1h à 140 °C.
Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis versé sur 10 ml d'eau et 5 ml d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 4 fois 5 ml d'acétate d'éthyle puis les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite.
Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : isopropanol 100 : 0 à 50 : 50 pour donner 50 mg de 3-(4-méthylpipérazin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **97** sous forme de solide jaune.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 0,82; $[M+H]^+$: m/z 345 ; $[M-H]^-$: m/z 343.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 2.27 (s, 3 H) 2.56 (t, *J*=5.1 Hz, 4 H) 3.22 (t, *J*=4.6 Hz, 4 H) 7.52(dd, *J*=7.9, 4.5 Hz, 1 H) 8.33 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H) 8.46 - 8.50 (m, 2 H) 8.57 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1 H) 8.88 (s,1 H) 8.95 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.34 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 11.94 (s, 1 H).

Exemple 107 (**98**) et exemple 108 : 3-(pipérazin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **99**

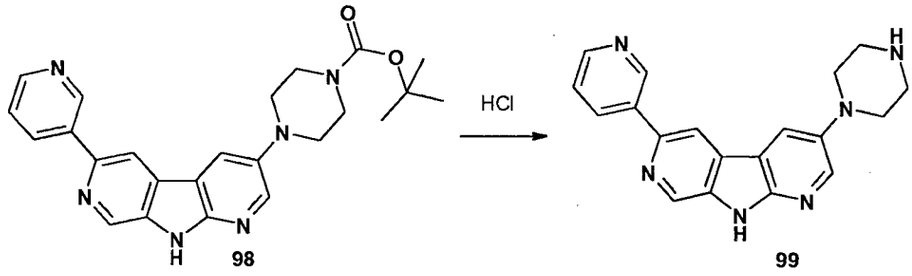
Etape 1: 4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle **98**



De façon analogue à **97**, 40 mg de 4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle **98** sont obtenus à partir de 200 mg de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** et 0,468 g de 1-Boc-pipérazine. Le ligand utilisé pour cette expérience est le 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 3,08; $[M+H]^+$: m/z 431 ; $[M-H]^-$: m/z 429.
1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1.45 (s, 9 H) 3.17 (t, *J*=4.9 Hz, 4 H) 3.56 (t, *J*=4.6 Hz, 4 H) 7.53 (ddd, *J*=8.0, 4.7, 0.7 Hz, 1 H) 8.37 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 8.46 - 8.51 (m, 2 H) 8.58 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 8.97 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.34 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 12.00 (s, 1 H).

Etape 2 : 3-(pipérazin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **99**

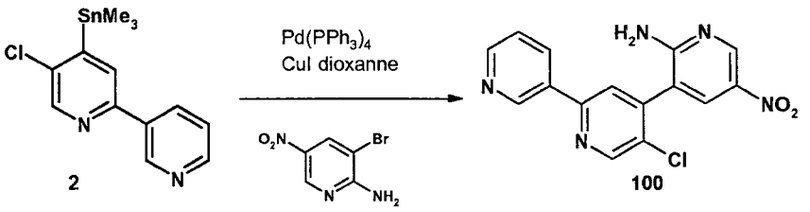


Un mélange de 40 mg de **98** et de 4 ml de solution d'acide chlorhydrique 4 N dans le 1,4-dioxanne est agité 1 h à température ambiante. Après concentration, le mélange réactionnel est dilué par 100 µl d'acide acétique et 350 µl d'eau puis purifié par LCMS préparative pour donner 8,8 mg de 3-(pipérazin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine sous forme de sel d'acide trifluoroacétique **99**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 0,28; $[M+H]^+$: m/z 331.
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3.40 (m masqué., 8 H) 7.63 (dd, *J*=7.8, 4.9 Hz, 1 H) 8.41 (d,*J*=2.6 Hz, 1 H) 8.55 (d, *J*=2.8 Hz, 1 H) 8.58 (dt, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 8.64 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1 H) 8.79(br. s., 2 H) 8.91 (s, 1 H) 9.00 (d, *J*=1.1 Hz, 1 H) 9.36 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 12.13 (s, 1 H).

Exemple 109 : 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine **102**

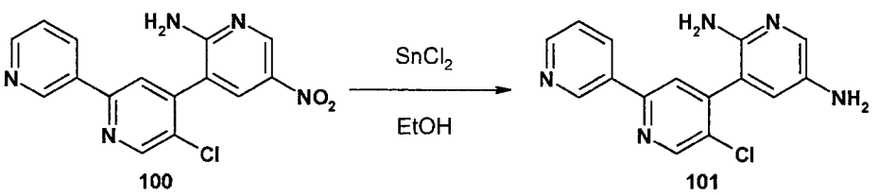
Etape 1 : 5'-chloro-5"-nitro-3,2':4',3"-terpyridin-2"-amine **100**



Dans un réacteur, on place, sous argon, 4 g de 2-amino-3-bromo-5-nitropyridine, de 6 ,8 g de 5-chloro-4-triméthylstannyl-2-(3'-pyridinyl)-pyridine **2**, de 1,49 g de tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) et de 734 mg de iodure de cuivre (I) dans 80 ml de 1,4-dioxanne, scelle le tube. Après 5 min d'agitation sous argon, le réacteur est soumis à irradiation micro-onde 2 h à 120 °C. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris dans un mélange 50 : 50 de dichlorométhane : méthanol et filtré sur clarcel. Après concentration sous pression réduite, on obtient 7,11 g de 5'-chloro-5"-nitro-3,2':4',3"-terpyridin-2"-amine **100** sous forme d'une poudre jaune-marron.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,88; (M+H)(+) : 328(+)/...; (M-H)(-) : 326(-)/... (présence d'un atome de chlore).

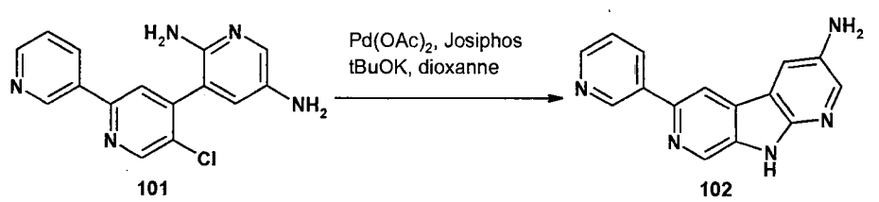
Etape 2: 5'-chloro-3,2':4',3"-terpyridine-2",5"-diamine **101**



Un mélange de 7,11 g de 5'-chloro-5"-nitro-3,2':4',3"-terpyridin-2"-amine **100** et de 24,48 g de chlorure d'étain (II) dihydrate dans 300 ml d'éthanol est porté au reflux pendant 2,5 h. Après concentration sous pression réduite, le mélange réactionnel est dilué par 1 l d'acétate d'éthyle et 1 l d'eau puis est agité 18 h à température ambiante. Après filtration sur Clarcel, le mélange est décanté puis la phase aqueuse est amenée à pH 8 par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium et extraite par 5 fois 1 l d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies puis évaporées sous pression réduite pour donner 3,67 g de 5'-chloro-3,2':4',3"-terpyridine-2",5"-diamine **101** sous la forme d'une poudre noire.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,32; (M+H)(+) : 298(+)/...(présence d'un atome de chlore).

Etape 3 : 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine **102**

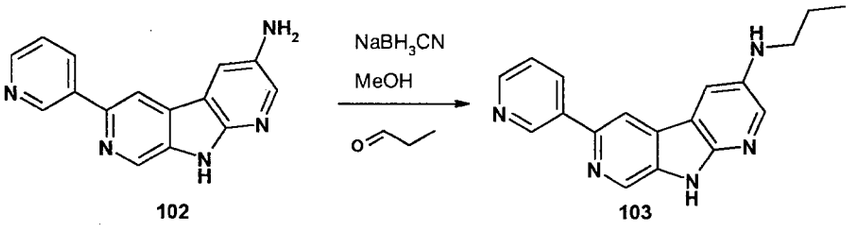


Dans un tube, on place 752 mg de (R)-(-)-1-[(S)-2-(dicyclohexylphosphino)ferrocenyl]ethylditerbutylphosphine et 277 mg d'acétate de palladium (II) dans 3 ml de 1,4-dioxanne anhydre, sous atmosphère d'argon et agitate pendant 10 min à 40 °C.

Dans un réacteur, on place sous argon 3,97 g de 5'-chloro-3,2':4',3"-terpyridine-2",5"-diamine **101** et 2,1 g de terbutylate de potassium dans 35 ml de 1,4-dioxanne anhydre puis ajoute la solution préparée précédemment, scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde pendant 2 h à 125 °C. Après 18 h de repos à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 500 ml d'eau et 500 ml d'acétate d'éthyle, un précipité verdâtre apparaît. Celui-ci est essoré sous vide et est repris par 50 ml d'eau acidifiée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N puis neutralisé par de l'hydrogénocarbonate de sodium en poudre. Après filtration et séchage sous vide, le solide obtenu est repris dans un mélange dichlorométhane : méthanol 50 : 50, additionné de 15 g de silice, concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol 100 : 0 à 90 : 10 pour donner 911 mg de 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine **102** sous forme d'une poudre jaune.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 5.10 (s, 2 H) 7.50 (dd, *J*=7.9, 4.8 Hz, 1 H) 7.81 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.12 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.50 (dt, *J*=8.0, 1.9 Hz, 1 H) 8.56 (dd, *J*=4.8, 1.3 Hz, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 8.90 (s, 1H) 9.36 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 11.68 (s, 1 H).
UPLC-SQD : Tr (min) = 0,24 ; $[M+H]^+$: m/z 262.

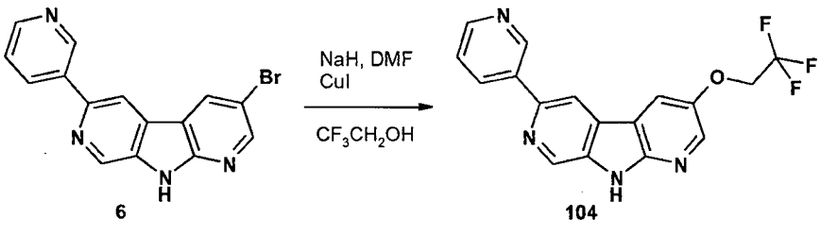
Exemple 110 : N-propyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine **103**



Un mélange de 100 mg de 100 mg de 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine **102,** 55,8 µl de propionaldéhyde et de 29 mg de cyanoborohydrure de sodium dans
5 ml de méthanol est agité à température ambiante pendant 18 h. On ajoute 55,8 µl de propionaldéhyde et 29 mg de cyanoborohydrure de sodium et on agite pendant 4 h à température ambiante. Au mélange réactionnel, sont ajoutés de nouveau 55,8 µl de propionaldéhyde et 29 mg de cyanoborohydrure de sodium puis celui-ci est agité pendant 18 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué par 10ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis concentré sous pression réduite. Celui-ci est repris par 200 ml d'acétate d'éthyle et 200 ml d'eau. Après décantation, la phase organique est concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans un mélange dichlorométhane : méthanol 50 : 50, additionné de 2 g de silice, concentré sous pression réduite pour donner un dépôt solide qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol 100 : 0 à 95 : 5 pour donner 65 mg de N-propyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine **103** sous forme d'une poudre beige.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1.02 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H) 1.67 (sxt, *J*=7.2 Hz, 2 H) 3.10 (q, *J*=6.8 Hz, 2 H) 5.66 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H) 7.50 (ddd, *J*=8.0, 4.7, 0.7 Hz, 1 H) 7.80 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 8.17 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 8.50 (dt, *J*=8.1, 1.7 Hz, 1 H) 8.56 (dd, *J*=4.6, 1.7 Hz, 1 H) 8.81 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 8.90 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 9.35 (dd, *J*=2.2, 0.7 Hz, 1 H) 11.70 (br. s., 1 H).
LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,28 ; $[M+H]^+$: m/z 304.

Exemple 111 : 6-(pyridin-3-yl)-3-(2,2,2-trifluoroéthoxy)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **104**

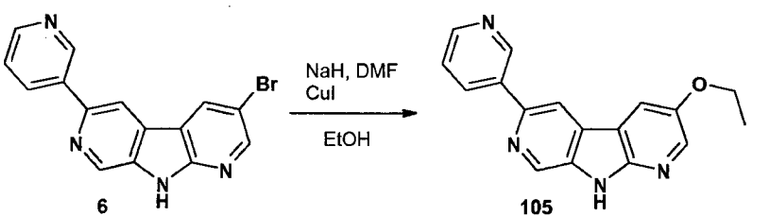


6 104

Dans un tube, on place 5 ml de trifluoroéthanol dans 0,5 ml de diméthylformamide et ajoute à 0 °C 115 mg d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile. Après 1h d'agitation à température ambiante, cette solution est versé dans un réacteur contenant un mélange de 160 mg de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** et 290 mg d'iodure de cuivre (I), scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde 30 min à 140 °C. Le mélange réactionnel est dilué par 5 ml de diméthylformamide, filtré sur célite puis lavé par 20 ml de diméthylformamide. Après concentration sous pression réduite, le résidu est purifié par HPLC préparative pour donner, après lyophilisation, 17,5 mg de 6-(pyridin-3-yl)-3-(2,2,2-trifluoroéthoxy)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **104** sous forme de sel d'acide trifluoroacétique et d'un lyophilisat jaune clair.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 4.94 (q, *J*=8.8 Hz, 2 H) 7.74 - 7.80 (m, 1 H) 8.54 (s, 2 H) 8.68 - 8.77 (m, 2 H) 8.94 (s, 1 H) 9.05 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.42 (br. s., 1 H) 12.34 (s, 1 H).
UPLC-SQD : Tr (min) = 0,59 ; $[M+H]^+$: m/z 345 ; $[M-H]^-$: m/z 343.

Exemple 112 : 3-éthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **105**

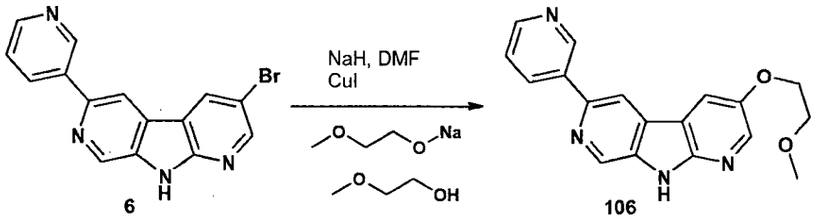


6 105

Dans un ballon, on place 492 mg d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile lavés au préalable par 3 fois 2 ml de pentane, 1,3 ml d'éthanol. Après 1 h d'agitation à température ambiante, cette solution est versée dans un réacteur contenant 100 mg de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6,** 146 mg d'iodure de cuivre(I) et 0,65 ml de diméthylformamide. Le mélange réactionnel est soumis à irradiation micro-onde pendant 1h à 120 °C puis versé sur un mélange de 50 ml d'acétate d'éthyle et d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium sous forte agitation. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol 100 : 0 à 95 : 5 pour donner 21 mg de 3-éthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **105.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.43 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H) 4.21 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H) 7.53 (dd, *J*=7.9, 4.8 Hz, 1 H) 8.38 (s, 2 H) 8.48 (dt, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 8.58 (dd, *J*=4.6, 1.5 Hz, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 8.98 (d, *J*=0.7 Hz, 1 H) 9.34 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.07 (br. s., 1 H).
LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,53 ; $[M+H]^+$: m/z 291 ; $[M-H]^-$: m/z 289.

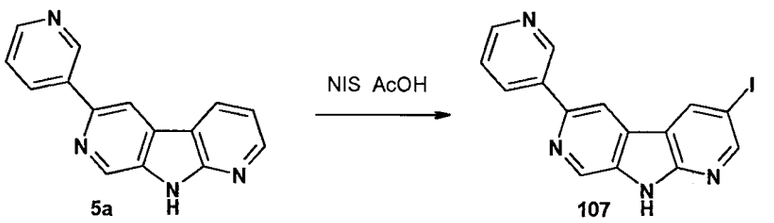
Exemple 113 : 3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **106**



Dans un réacteur, on place 180 mg de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6,** 169 mg d'iodure de cuivre(I), 4,1 ml de méthoxyethanoate de sodium à 21 % en solution dans le méthoxyéthanol et 0,4 ml de diméthylformamide, scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde pendant 45 min à 120 °C.
La suite du protocole est le même que pour le composé **105.** On obtient après purification 17 mg de 3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **106.**

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 3.36 (s, 3 H) 3.76 (t, *J*=4.9 Hz, 2 H) 4.27 (t, *J*=4.4 Hz, 2 H) 7.53 (dd, *J*=7.9, 4.8 Hz, 1 H) 8.39 - 8.41 (m, 2 H) 8.48 (dt, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1 H) 8.58 (dd, *J*=4.6, 1.7 Hz, 1 H) 8.87 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 8.99 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.34 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 12.11 (br. s., 1 H).
LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,31 ; $[M+H]^+$: m/z 321 ; $[M-H]^-$: m/z 319.

Exemple 114 : 3-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **107**

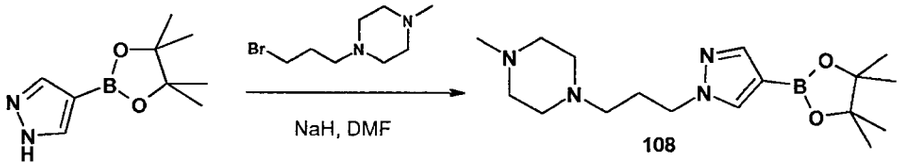


Un mélange de 500 mg de 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **5a** dans 5 ml d'acide acétique et de 502 mg de N-iodosuccinimide est agité à température ambiante 4 h puis chauffé 1 h à 80 °C. Après concentration sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange heptane : acétate d'éthyle 100 : 0 à 0 : 100 pour donner 150 mg de 3-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **107** sous forme de solide marron foncé.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7.54 (dd, *J*=8.2, 4.8 Hz, 1 H) 8.48 (dt, *J*=7.9, 1.8 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=4.6, 1.5 Hz, 1 H) 8.77 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.92 (d, *J*=0.5 Hz, 1 H) 9.03 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.13 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.33 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 12.38 (br. s., 1 H).

Exemples 115 à 127 **(111a – 111m) :**

Etape 1 : 1-méthyl-4-{3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propyl}pipérazine **108**

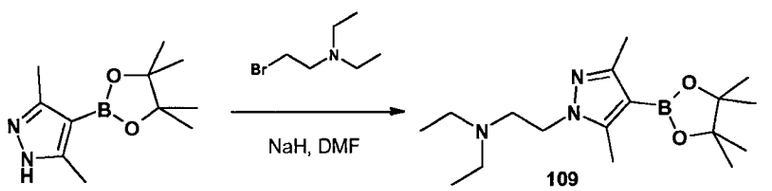


Dans un réacteur placé sous atmosphère d'argon, on place 330 mg d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile dans 1 ml de diméthylformamide puis 500 mg de 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole dissous dans 4 ml de diméthylformamide goutte à gouttte (température de fin d'addition voisine de 32°C). A la fin du dégagement gazeux, on ajoute 987 mg de 3-(N-

methylpiperazine)-propyle bromide dibromhydrate en suspension dans 20 ml de diméthylformamide. Le mélange réactionnel est agité 24 h à température ambiante puis versé sur un mélange de 100 ml d'eau et 100 ml d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 4 fois 100 ml d'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées une fois à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite pour donner 2 g de 1-méthyl-4-{3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propyl}pipérazine **108** sous forme d'une huile incolore.

LC(4min)-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,76; (M+H)(+) : 335(+).

Etape 1 bis: 2-[3,5-diméthyl-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N,N-diéthyléthanamine **109**

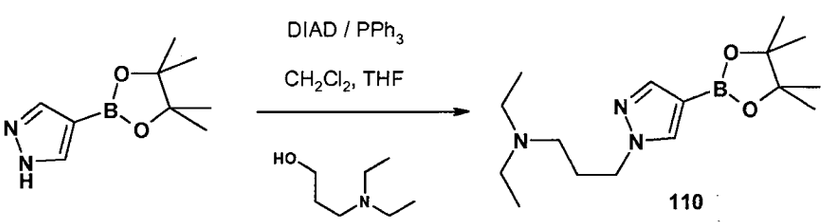


109

De façon analogue à **108**, 1,65 g de 2-[3,5-diméthyl-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N,N-diéthyléthanamine **109** sous forme d'une huile incolore est obtenue à partir d' 1 g de 3,5-dimethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole et 1,18 g de 2-bromo-N,N-diethylethylamine bromhydrate.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0.89 (t, *J*=7.1 Hz, 6 H) 1.24 (s, 12 H) 2.16 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.45 (q, *J*=7.2 Hz, 4 H) 2.63 - 2.68 (m, 2 H) 3.92 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H).

Etape 1 ter : N,N-diéthyl-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-amine **110**

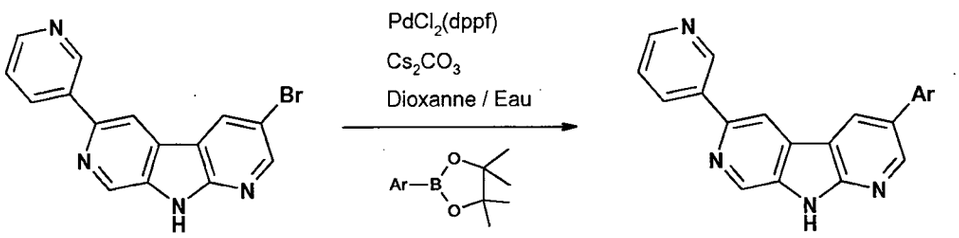


110

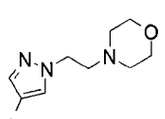
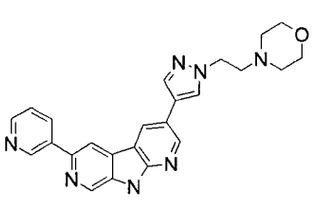
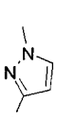
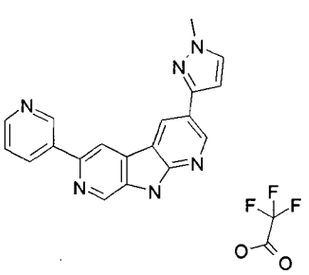
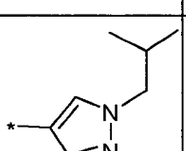
Dans un réacteur placé sous atmosphère d'argon, on place 500 mg de 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole, 338 mg de 3-diethylamino-1-propanol, 1,91 g de triphenylphosphine supportée sur résine 1,57 mmol/g dans 10 ml de dichlorométhane puis ajoute goutte à goutte 0,61 ml de diisopropylazodicarboxylate (température de fin d'addition voisine de 32°C). Après 1 h d'agitation à température ambiante et l'ajout de 5 ml de tétrahydrofuranne suivi de 6 h de reflux, le mélange réactionnel est filtré sous vide, rincé au tétrahydrofuranne puis concentré sous pression réduite pour donner 1,42 g de N,N-diéthyl-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-amine **110** sous forme d'une huile jaune utilisée brut pour la suite de la synthèse.

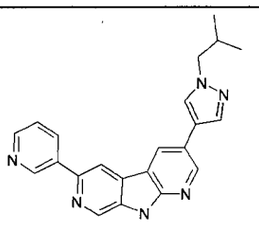
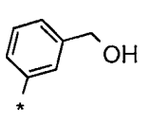
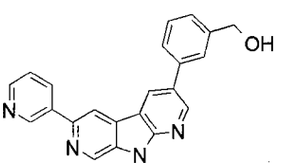
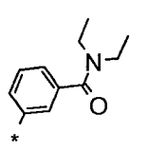
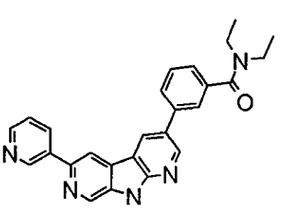
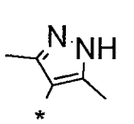
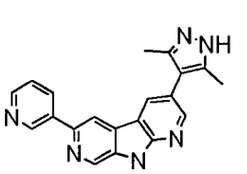
LC(4min)-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,95; (M+H)(+) : 308(+).

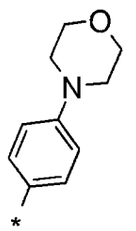
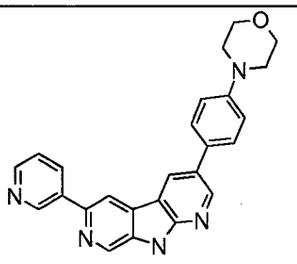
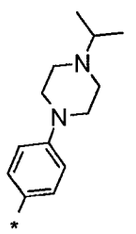
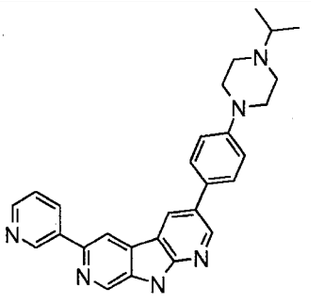
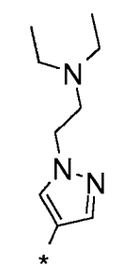
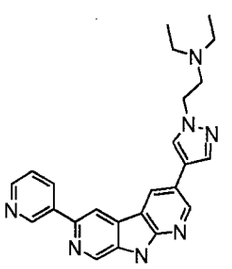
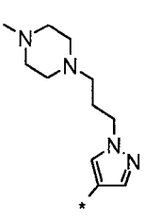
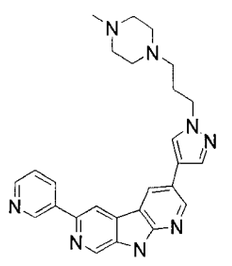
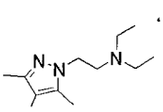
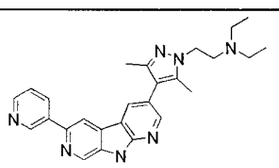
PROCEDURE GENERALE - COUPLAGE DE SUZUKI EN POSITION 3



Dans un réacteur, on place 145 mg de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** dans 0,5 ml de 1,2-dimethoxyéthane, 1,45 ml de solution aqueuse de carbonate de sodium 2 N, 0,03 équivalent de tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) ou 0,15 équivalent de 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) et 1,6 équivalents de boronate (commercial ou préparé lors de l'étape 1), scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde de 10 à 30 min de 120 à 180 °C. Après concentration sous pression réduite, le mélange réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol 100 : 0 à 90 : 10. Le produit **111b** a été également purifié par HPLC préparative en milieu acide utilisant un gradient eau + 0,07 % d'acide trifluoroacétique / acétonitrile + 0,07 % d'acide trifluoroacétique, 95 / 5 à 40 / 60. Les produits **111a** à **111m** obtenus sont détaillés dans le tableau 8 (rendement entre 8 et 55 % selon les réactifs).

Réactif Acide ou ester boronique	Structure obtenue	Nom du composé neutre	Analyse
	 **111a**	3-{1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** δ **ppm** 2.43 - 2.47 (m, 4 H) 2.79 (t, *J*=6.7 Hz, 2 H) 3.55 - 3.60 (m, 4 H) 4.30 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H) 7.54 (dd, *J*=8.1, 4.9 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.50 (dt, *J*=8.1, 1.9 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=4.6, 1.5 Hz, 1 H) 8.86 -8.89 (m, 2 H) 8.91 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 9.02 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.35 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 12.24 (br. s., 1 H).
	 **111b**	3-(1-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**UPLC-SQD** : Tr (min) = 0,59 ; $[M+H]^+$: m/z 345 ; $[M-H]^-$: m/z 343. **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** δ **ppm** 3.96 (s, 3 H) 6.57 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.77 (dd, *J*=7.8, 4.9 Hz, 1 H) 8.71 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H) 8.74 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.80 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 8.92 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 9.10 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.42 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.59 (s, 1 H).
		3-[1-(2-méthylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-	**UPLC-SQD** : Tr (min) = 0,61 ; $[M+H]^+$: m/z 369 ; $[M-H]^-$: m/z 367. **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** δ **ppm** 0.91 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H)

	 **111c**	b:5,4-c']dipyridine	2.19 (spt, *J*=6.6 Hz, 1 H) 3.99 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H) 7.54 (dd, *J*=8.1, 4.6 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.50 (dt, *J*=8.0, 1.9 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1 H) 8.87 (d, *J*=0.7 Hz, 1 H) 8.89 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 8.92 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 9.02 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.35 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 12.23 (br. s., 1 H).
	 **111d**	{3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phényl}méthanol	**UPLC-SQD** : Tr (min) = 0,50 ; $[M+H]^+$: m/z 353 ; $[M-H]^-$: m/z 351. **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** 4.63 (d, *J*=4.4 Hz, 2 H) 5.28 (t, *J*=5.1 Hz, 1 H) 7.38 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 2 H) 7.70 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.52 (dt, *J*=8.1, 1.9 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1 H) 8.94 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 9.02 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.05 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.06 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 9.38 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 12.34 (br. s., 1 H).
	 **111e**	N,N-diéthyl-3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]benzamide	**LC-MS (7 min)** : Tr (min) = 2,96 ; $[M+H]^+$: m/z 422 ; $[M-H]^-$: m/z 420. **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** 1.06 - 1.28 (m, 6 H) 3.21 - 3.32 (m, 2 H) 3.42 - 3.56 (m, 2 H) 7.38 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.55 (dd, *J*=7.7, 4.8 Hz, 1 H) 7.61 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.51 (dt, *J*=8.1, 1.8 Hz, 1 H) 8.60 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1 H) 9.00 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 9.03 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.05 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.14 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 9.37 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 12.42 (br. s., 1 H).
	 **111f**	3-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**UPLC-SQD** : Tr (min) = 0,41 ; $[M+H]^+$: m/z 341. **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** 2.28 (br. s., 6 H) 7.54 (dd, *J*=7.7, 5.0 Hz, 1 H) 8.51 (dt, *J*=7.9, 1.9 Hz, 1 H) 8.54 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=4.6, 1.7 Hz, 1 H) 8.65 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.98 (d, *J*=0.7 Hz, 1 H) 9.03 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.37 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 12.31 (br. s., 1 H) 12.42 (br. s., 1 H).

	 **111g**	3-[4-(morpholin-4-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** δ **ppm** 3.18 - 3.22 (m, 4 H) 3.76 - 3.80 (m, 4 H) 7.12 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H) 7.54 (dd, *J*=8.1, 4.6 Hz, 1 H) 7.71 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H) 8.51 (dt, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1 H) 8.89 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 8.96 - 8.99 (m, 2 H) 9.02 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.37 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 12.26 (br. s., 1 H).
	 **111h**	3-{4-[4-(propan-2-yl)pipérazin-1-yl]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** δ **ppm** 1.03 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H) 2.59 - 2.63 (m, 4 H) 2.65 - 2.74 (m, 1 H) 3.19 - 3.23 (m, 4 H) 7.09 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H) 7.54 (dd, *J*=8.1, 4.6 Hz, 1 H) 7.68 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H) 8.51 (dt, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1 H) 8.88 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 8.95 - 8.99 (m, 2 H) 9.02 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.37 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 12.25 (s, 1 H).
	 **111i**	N,N-diéthyl-2-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]-1H-pyrazol-1-yl}éthanamine	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** δ **ppm** 0.95 (t, *J*=7.1 Hz, 6 H) 2.51 - 2.57 (m, 4 H) 2.85 (t, *J*=6.7 Hz, 2 H) 4.21 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H) 7.54 (dd, *J*=7.9, 4.8 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.50 (dt, *J*=8.1, 1.8 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1 H) 8.87 - 8.89 (m, 2 H) 8.91 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.02 (d, *J*=0.7 Hz, 1 H) 9.35 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 12.23 (br. s., 1 H).
	 **111j**	3-{1-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**UPLC-SQD :** Tr (min) = 0,32 ; $[M+H]^+$: m/z 453 ; $[M-H]^-$: m/z 451. **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** δ **ppm** 1.99 (quin, *J*=6.8 Hz, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 2.25 - 2.43 (m, 10 H) 4.19 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H) 7.54 (dd, *J*=7.9, 4.8 Hz, 1 H) 7.98 (d, *J*=0.5 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.50 (dt, *J*=8.1, 1.8 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1 H) 8.86 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 8.88 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 8.91 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 9.02 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.35 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 12.24 (br. s., 1 H).
		2-{3,5-diméthyl-4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-	**UPLC-SQD** : Tr (min) = 0,39 ; $[M+H]^+$: m/z 440 ; $[M-H]^-$: m/z 438. **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)** δ **ppm** 0.95 (t, *J*=7.1 Hz, 6 H) 2.21 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.51 -

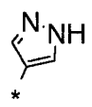
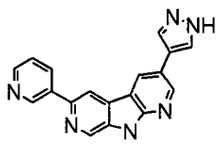
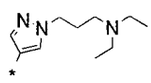
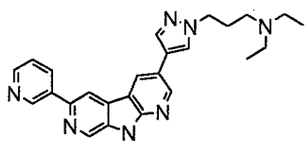
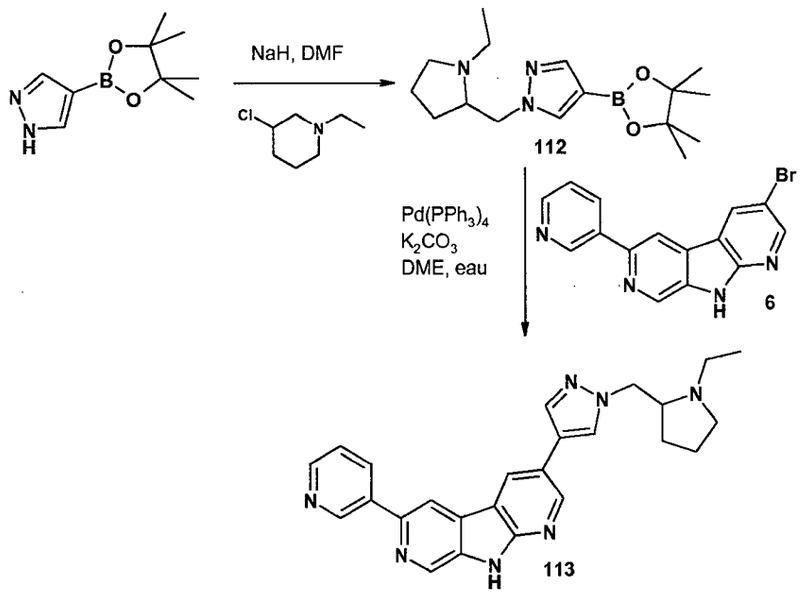
	111k	yl]-1H-pyrazol-1-yl}-N,N-diéthyléthanamine	2.57 (m, 4 H) 2.76 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H) 4.08 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H) 7.54 (dd, *J*=7.9, 4.8 Hz, 1 H) 8.48 - 8.54 (m, 2 H) 8.59 (dd, *J*=4.6, 1.5 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 8.99 (s, 1 H) 9.03 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 9.37 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 12.33 (s, 1 H).
	 **111l**	3-(1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine	**UPLC-SQD** : Tr (min) = 0,39 ; $[M-H]^-$: m/z 311. **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)** δ **ppm** 7.54 (ddd, *J*=7.9, 4.8, 0.7 Hz, 1 H) 8.05 (br. s., 1 H) 8.30 (br. s., 1 H) 8.50 (dt, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=4.6, 1.5 Hz, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 8.93 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 8.94 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 9.01 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.36 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 12.22 (s, 1 H) 13.03 (br. s., 1 H).
	 **111m**	N,N-diéthyl-3-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]-1H-pyrazol-1-yl}propan-1-amine	**1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)** δ **ppm** 0.95 (t, *J*=7.1 Hz, 6 H) 1.97 (quin, *J*=7.0 Hz, 2 H) 2.38 - 2.49 (m, 6 H) 4.19 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H) 7.54 (ddd, *J*=8.1, 4.6, 0.7 Hz, 1 H) 7.99 (d, *J*=0.5 Hz, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.50 (dt, *J*=8.1, 2.2 Hz, 1 H) 8.59 (dd, *J*=4.6, 1.5 Hz, 1 H) 8.87 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 8.88 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 8.91 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 9.02 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 9.35 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 12.24 (br. s., 1 H). **UPLC-SQD** : Tr (min) = 0,37 ; $[M+H]^+$: m/z 426 ; $[M-H]^-$: m/z 424.

Tableau 8

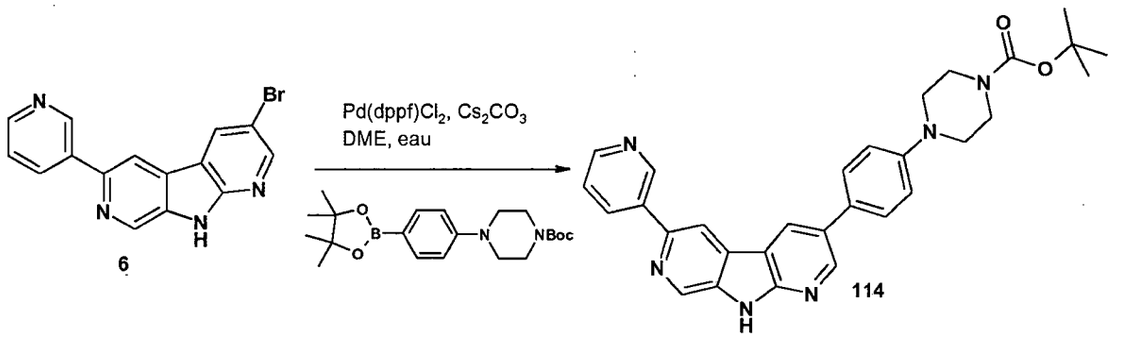
Exemple 128 : 3-{1-[(1-éthylpyrrolidin-2-yl)méthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **113**



A 96 mg d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile dans 5 ml de diméthylformamide sous argon à 25 °C est ajoutée goutte à goutte une solution de 500 mg de 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole dans 7 ml de diméthylformamide. Après 30 min d'agitation à 25 °C, est ajoutée une solution de 222 mg de chlorhydrate de N-éthyl-3-chloropipéridine dans 7 ml de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est agité 2 h à 25 °C puis 1 h à 70 °C puis 8 h au reflux. Le milieu réactionnel est traité par 20 ml d'eau puis extrait par 3 fois 20 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées une fois à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite pour donner 0,8 g d'une huile brune utilisée brute dans la réaction suivante (**112**).
Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée, on place 524 mg de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** et 786 mg de boronate **112** dans 24 ml de 1,2-diméthoxyéthane puis ajoute 6,5 ml de solution aqueuse de carbonate de sodium 2 M et 65 mg de tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) et soumet à irradiation micro-onde 10 min à 150 °C. On rajoute 40 mg de tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) et irradie 5 min à 180 °C. Le mélange réactionnel est filtré, rincé à l'éthanol et le filtrat concentré. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol 100 : 0 à 80 : 20 puis par HPLC préparative en milieu acide utilisant un gradient eau + 0,07 % d'acide trifluoroacétique / acétonitrile + 0,07 % d'acide trifluoroacétique, 95 / 5 à 20 / 80, pour donner 7 mg de 3-{1-[(1-éthylpyrrolidin-2-yl)méthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **113** sous forme de sel d'acide trifluoroacétique et d'un solide jaune.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1,22 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H) ; 1,68 à 2,28 (m, 4 H) ; 3,02 à 3,30 (m, 4 H) ; 3,61 à 3,72 (m, 1 H) ; 4,55 (dd, *J*=6,2 et 14,7 Hz, 1 H) ; 4,68 (dd, *J*=6,6 et 14,7 Hz, 1 H) ; 7,68 à 7,76 (m, 1 H) ; 8,16 (s, 1 H) ; 8,43 (s, 1 H) ; 8,67 à 8,73 (m, 2 H) ; 8,89 à 8,99 (m, 3 H) ; 9,06 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 9,40 (s large, 1 H) ; 9,48 à 9,59 (m étalé, 1 H) ; 12,38 (s large, 1 H).
LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,02 ; $[M+H]^+$: m/z 424 ; $[M-H]^-$: m/z 422.

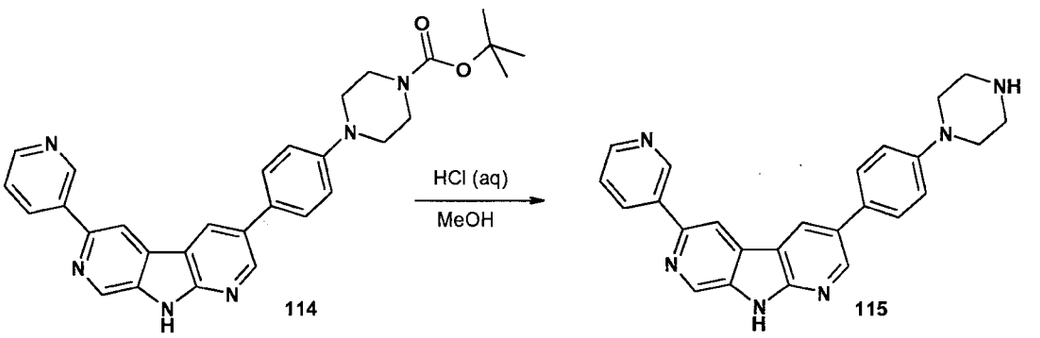
Exemple 129 : 4-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phényl}pipérazine-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle **114**



En tube scellé, on place la 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** (1,5 g, 4,62 mmol), le 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (2,1 g, 6,86 mmol), le $PdCl_2(dppf)$ (190 mg, 0,233 mmol) et le carbonate de césium (3,0 g, 9,21 mmol). Le tube est balayé par un courant d'azote avant d'ajouter le 1,2-diméthoxyéthane (25 ml) et l'eau (2,5 ml). Le tube est ensuite scellé et chauffé à 110 °C pendant 7 h. La réaction est ensuite refroidie, diluée à l'eau et extraite avec un mélange de chlorure de méthylène à 10 % de tétrahydrofuranne (60 ml) et de solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (100 ml). Les phases organiques sont évaporées à sec et chromatographiées sur silice avec un mélange dichlorométhane/méthanol. Le solide jaune-brun obtenu est trituré avec du méthanol froid pour donner, après séchage, un solide jaune pâle **114** (1,75 g, 75 %).

MS : m/z = 507 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ **ppm** : 9.37 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.13 (d, 2H), 3.50 (t, 4H), 3.28 (t, 4H), 1.44 (s, 9H).

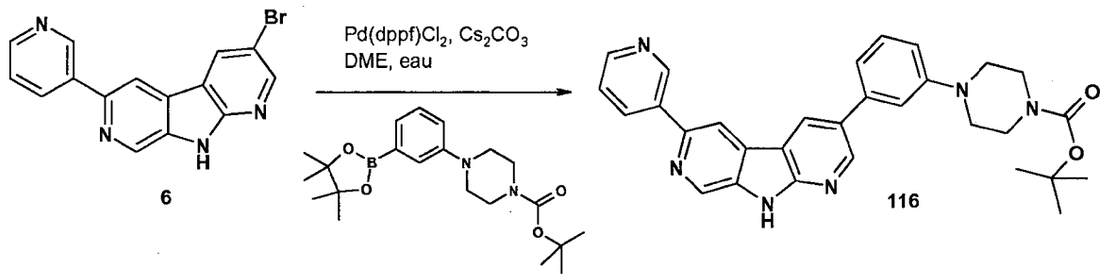
Exemple 130 : 3-[4-(pipérazin-1-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **115**



Le composé **114** (600 mg, 1,19 mmol) en suspension dans le méthanol (18 ml) avec HCl (4 N, 12 ml) est chauffé à 55 °C pendant 5 h. Le mélange réactionnel est refroidi à 0 ~ 4 °C durant une nuit. La suspension est alors filtrée et le solide rincé avec un peu de méthanol froid. Le solide orange est séché à 50 °C sous pression réduite pour donner le composé **115** sous forme de chlorhydrate (563 mg, 92 %).

MS: m/z = 407 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ **ppm** 12.73 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.24 (s, 3H), 9.11 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.99 (d, 2H), 8.87 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 3.48 (t, 4H), 3.22 (m, 4H).

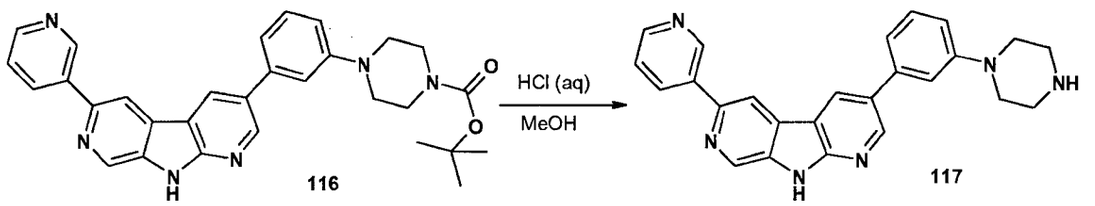
Exemple 131 : 4-{3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phényl}pipérazine-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle **116**



Le composé **116** est préparé de la même manière que le composé **114** à partir de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** (600 mg, 1,85 mmol) et de 4-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (930 mg, 2,39 mmol) pour donner **116** sous forme d'un solide brun (824 mg, 80 %).

MS: m/z = 507 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12.37 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 3.51 (t, 4H), 3.25 (t, 4H), 1.44 (s, 9H).

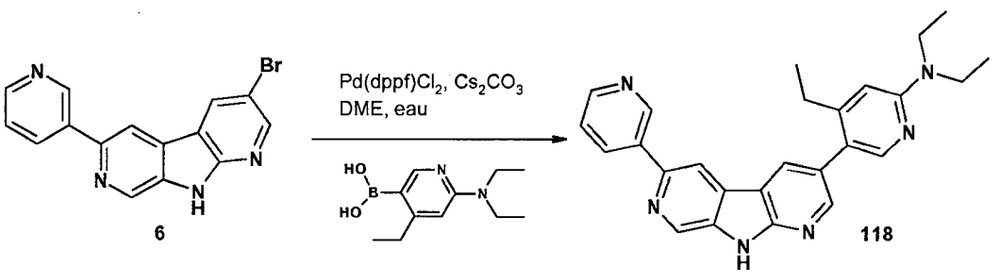
Exemple 132 : 3-[3-(pipérazin-1-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **117**



Le composé **117** est préparé à partir de **116** (670 mg, 1,32 mmol) comme pour le composé **115** pour donner un solide jaune sous forme de chlorhydrate (636 mg, 93 %).

MS: m/z = 407 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12.63 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.52 (t, 4H), 3.27 (m, 4H).

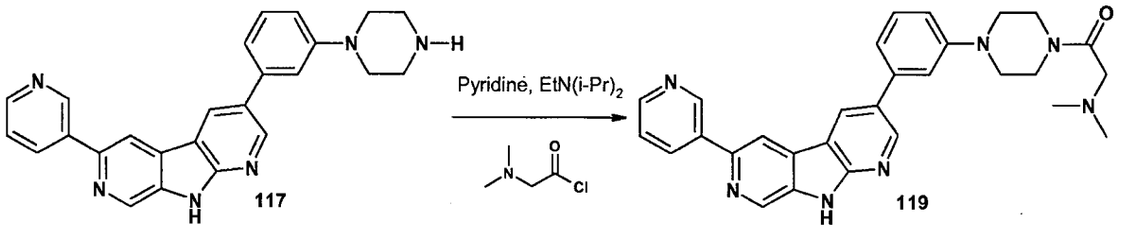
Exemple 133 : N,N-4-triéthyl-5-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]pyridin-2-amine **118**



Le composé **118** est préparé suivant la procédure du composé **114** à partir de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** (120 mg, 0,369 mmol) et le 6-diethylamino-4-ethyl-pyridin-3-yl boronic acid (160 mg, 0,721 mmol). Après purification par HPLC préparative (acétonitrile / H_2O à 0.1 % d'acide trifluoroacétique) sont obtenus 50 mg de produit **118** sous forme de sel d'acide trifluoroacétique.

MS: m/z = 423 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 12.58 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (dd,1H), 7.09 (s, 1H), 3.65 (q, 4H), 2.72 (q, 2H), 1.23 (t, 6H), 1.06 (t, 3H).

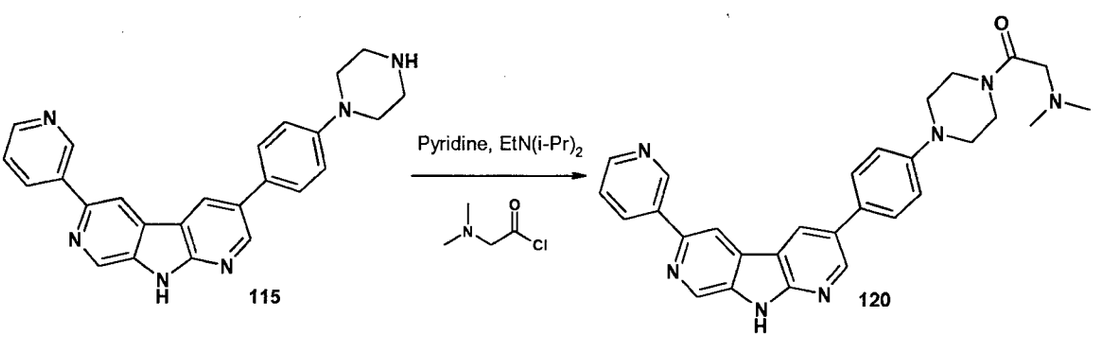
Exemple 134 : 2-(diméthylamino)-1-(4-{3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phényl}pipérazin-1-yl)éthanone **119**



Dans un keller on place Le composé **117** (70 mg, 0,136 mmol) et le chlorure N,N-diméthylglycyl chlorhydrate (49 mg, 0,310 mmol). De la pyridine anhydre (1 ml) est ajoutée sous azote puis la N,N-diisopropyléthylamine (148 mg, 1,15 mmol). La suspension orange est ensuite agitée pendant 1,5 h puis diluée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extraite par du dichlorométhane à 10 % de tétrahydrofuranne (30 ml x 5). Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$ et concentrées à sec. Le solide obtenu est séché sous pression réduite à 50 °C pour donner le composé **119** sous forme d'un solide blanc-crème (56 mg, 84 %).

MS: m/z = 492 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12.37 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.52 (dt, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.41 (s, 6H).

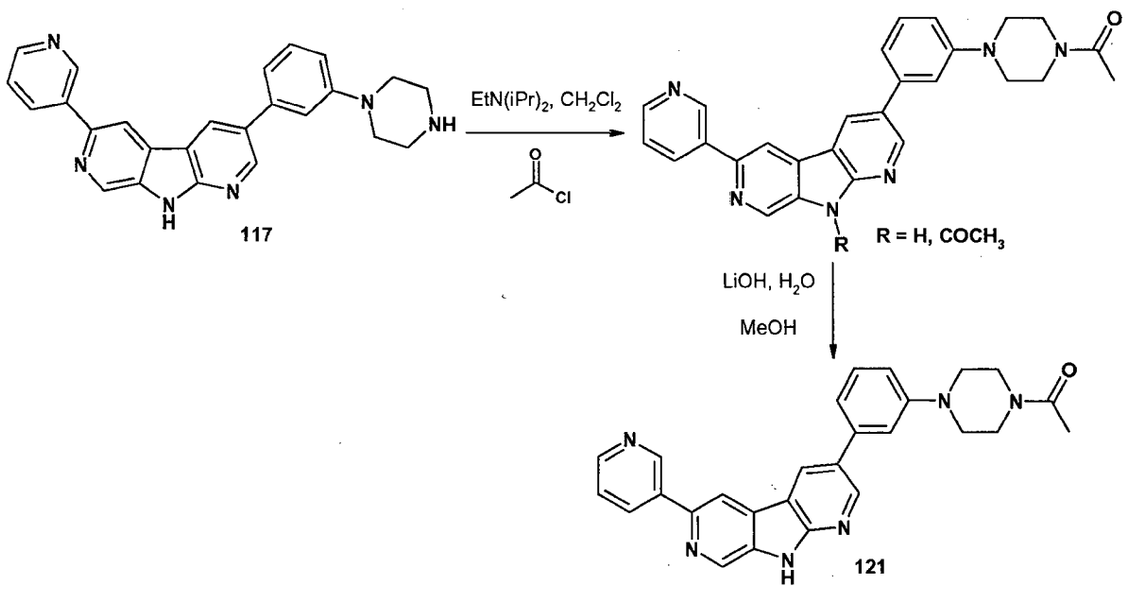
Exemple 135 : 2-(diméthylamino)-1-(4-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phényl}pipérazin-1-yl)éthanone **120**



Le composé **120** est preparé comme **119** en utilisant le composé **115** (70 mg, 0,136 mmol) pour donner un solide blanc brillant (42 mg, 63 %).

MS: m/z = 492 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12.30 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.99(s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.15 (d, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.22 (s, 2H), 2.25 (s, 6H).

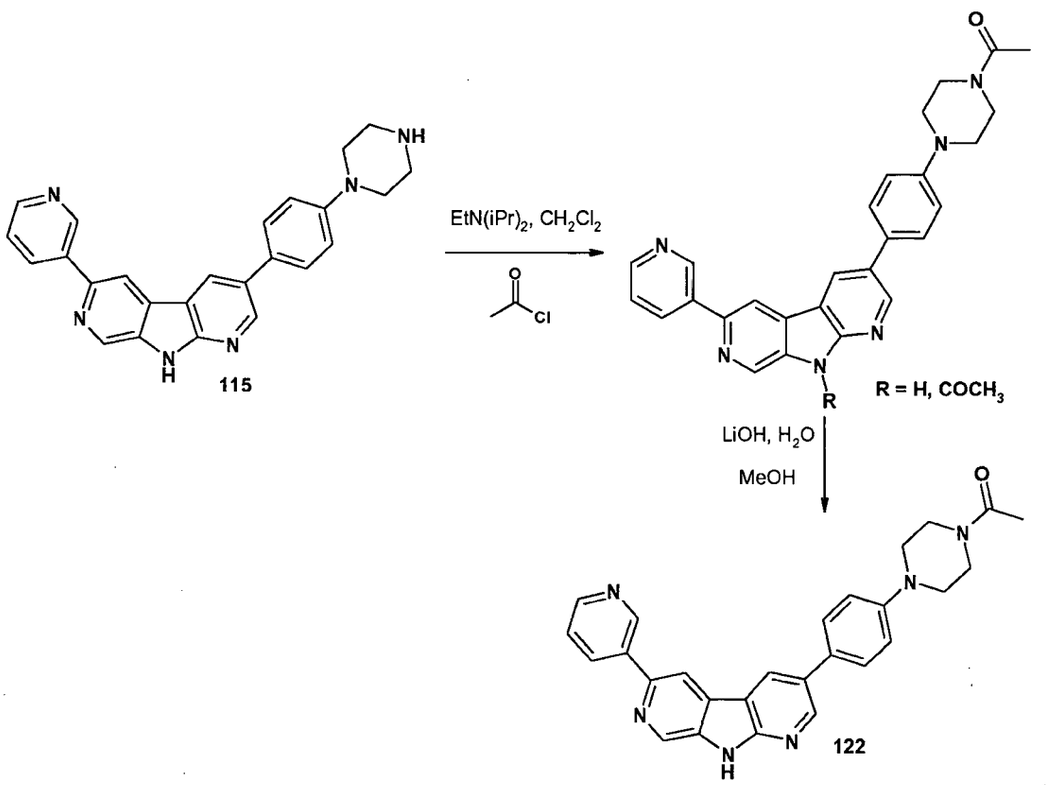
Exemple 136 : 1-(4-{3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phényl}pipérazin-1-yl)éthanone **121**



A une suspension du composé **117** (70 mg, 0,136 mmol) dans le dichlorométhane (1,5 ml) est ajoutée de la N,N-diisopropyléthylamine (74 mg, 0,1 ml, 0,574 mmol). La réaction est agitée à 25 °C pendant 15 min puis on ajoute du chlorure d'acétyle (22 mg, 0,28 mmol). Après agitation à 25 °C pendant 1 h on rajoute du chlorure d'acétyle (22 mg) et de la N,N-diisopropyléthylamine (0,2 ml). Après 15 minutes supplémentaires, on ajoute du méthanol (0,5 ml) et on concentre à sec. Le résidu est partitionné entre une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et le dichlorométhane puis la phase aqueuse réextraite au dichlorométhane (30 ml x 5). Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$ et concentrées à sec. Le résidu est agité avec LiOH (5 mg) dans le méthanol (5 ml + quelques % eau) pendant 30 min. La solution est évaporée à sec et le résidu obtenu est à nouveau partitionné entre une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et le dichlorométhane puis la phase aqueuse est réextraite par le dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$ et concentrées à sec et le solide obtenu est séché sous pression réduite à 50 °C pour donner le composé **121** sous forme d'un solide rouge-orangé (38 mg, 62 %).

MS: m/z = 449 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ **ppm** 9.38 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 2.07 (s, 3H).

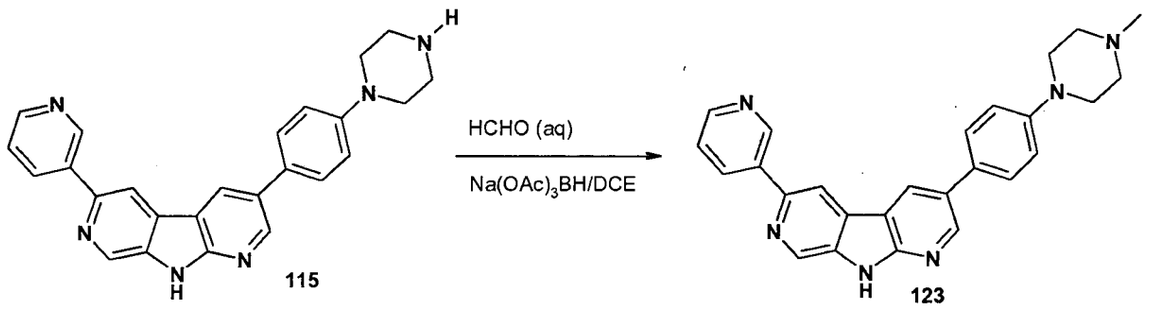
Exemple 137 : 1-(4-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phényl}pipérazin-1-yl)éthanone **122**



Le composé **122** est preparé suivant la procédure du composé **121** à partir du composé **115** (70 mg, 0,136 mmol). Le produit brut (26 mg) est purifié par chromatographie SPE (cartouche SCX éluée avec une solution ammoniacale 7 N / méthanol dans le dichlorométhane) puis trituration dans le méthanol pour donner 9 mg (15 %) de produit sous forme de solide orangé.

MS: m/z = 449 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) **δ ppm** 12.30 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.14 (d, 2H), 3.60 (t, 4H), 3.26 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.07 (s, 3H).

Exemple 138 : 3-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **123**

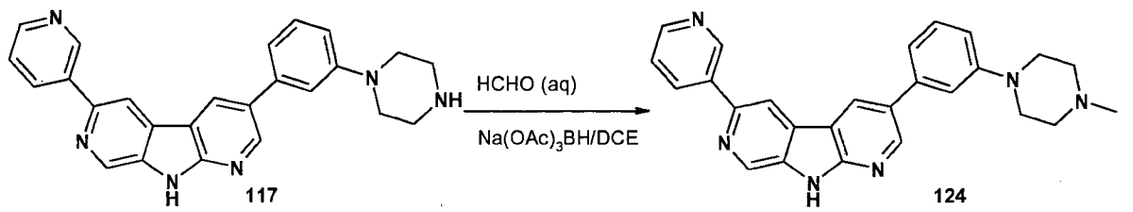


Le composé **115** (70 mg, 0,136 mmol) et le triacétoxyborohydrure de sodium (370 mg, 1,75 mmol) dans le dichloro-1,2 éthane (4 ml) sont agités à 25 °C pendant 20 min, puis on ajoute une solution aqueuse de HCHO (0,026 ml, 37 %, 0,347 mmol). Le mélange est agité une nuit puis dilué par un mélange de solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et de dichlorométhane. Les phases aqueuses sont réextraites au dichlorométhane (30 ml x 12). Les phases organiques réunies sont séchées

sur $MgSO_4$, concentrées et séchées à 50 °C sous pression réduite pour donner le composé **123** sous forme d'un solide jaune (54 mg, 74 %).

MS: m/z = 421 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12.32 (br, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.52 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.55 (dt, 1H), 7.11 (d, 2H), 3.24 (m, 8H), 2.24 (s, 3H).

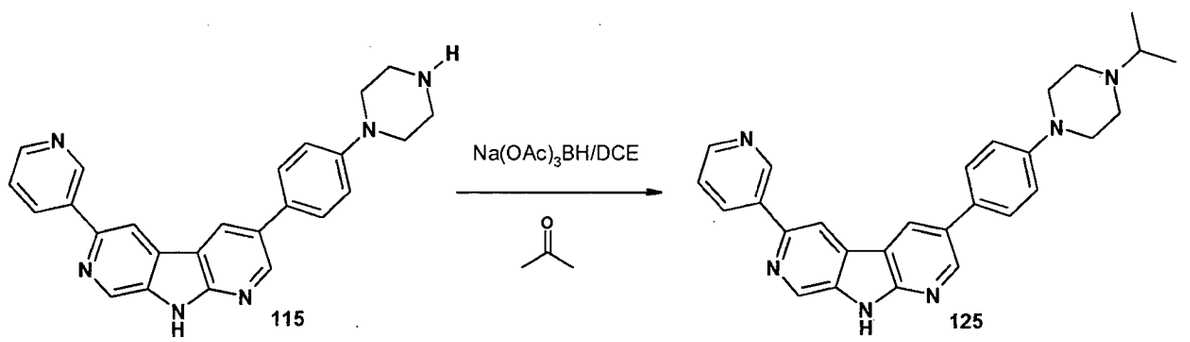
Exemple 139 : 3-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **124**



Le composé **124** est préparé suivant la procédure du composé **123** à partir du composé **117** (70 mg, 0,136 mmol) pour donner un solide blanc (49 mg, 86 %).

MS: m/z = 421 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12.35 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.28 (m, 8H), 2.25 (s, 3H).

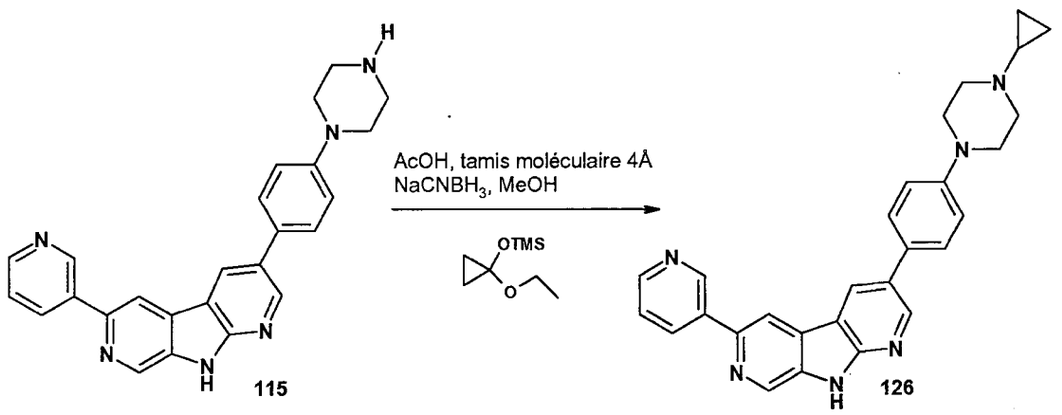
Exemple 140 : 3-{3-[4-(propan-2-yl)pipérazin-1-yl]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **125**



Le composé **125** est préparé suivant la procédure du composé **123** à partir du composé **115** (70 mg, 0,136 mmol) et de l'acétone (78 mg, 1,35 mmol) pour donner un solide blanc (52 mg, 85 %).

MS: m/z = 449 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12.36 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.26 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 2.63 (m, 4H), 1.08 (t, 6H).

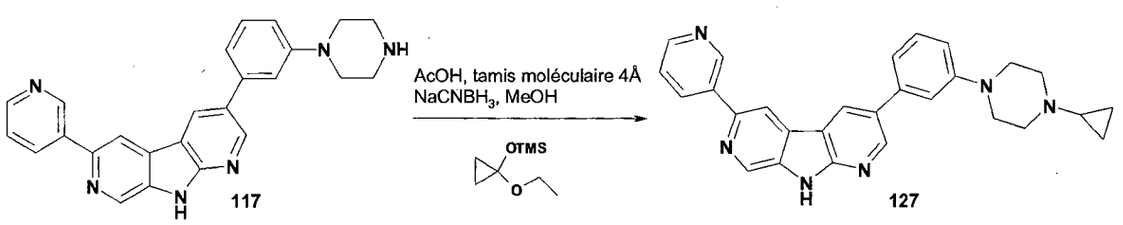
Exemple 141 : 3-[4-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **126**



A une suspension du composé **115** (100 mg, 0,194 mmol) et de tamis moléculaire 4 Å broyé (200 mg) dans le méthanol (5 ml), sont ajoutés le (1-ethoxy-cyclopropoxy)-trimethyl-silane (200 mg, 1,15 mmol), l'acide acétique (115 mg, 1,92 mmol) et le cyanoborohydrure de sodium (solution 1 M dans le tétrahydrofuranne, 0,87 ml, 0,87 mmol). Après avoir été chauffé à 60 °C pendant 7 h, la réaction est refroidie et partitionnée entre une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et le dichlorométhane. Les phases aqueuses sont réextraites au dichlorométhane (30ml x 6). Les phases organiques réunies sont concentrées à sec et séchées à 50 °C sous pression réduite pour donner 66 mg d'un solide beige. Ce solide est purifié par chromatographie SPE (SCX 10% 7N NH_3 /méthanol dans le dichlorométhane). On obtient 44 mg d'un solide jaune que l'on triture dans le méthanol pour donner 40 mg d'un solide jaune **126** (29 %).

MS: m/z = 447 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ **ppm** 12.28 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.10 (d, 2H), 3.19 (t, 4H), 2.71 (t, 4H), 1.68 (m, 1H), 0.45 (m, 2H), 0.37 (m, 2H).

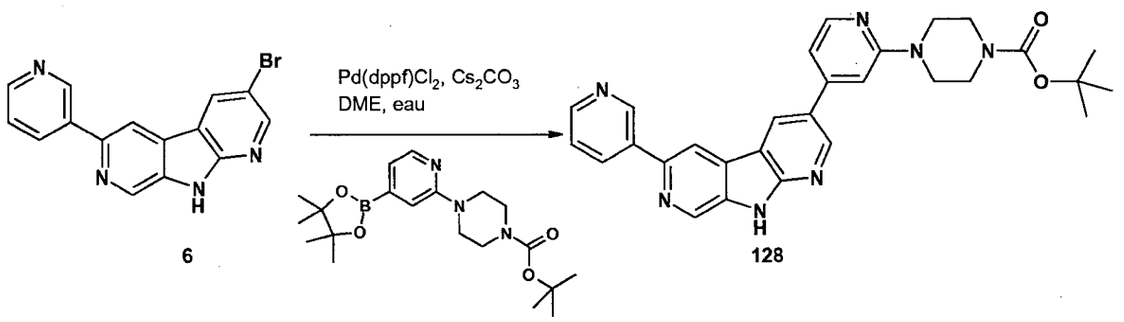
Exemple 142 : 3-[3-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **127**



Le composé **127** est préparé suivant la procédure du composé **126** à partir du composé **117** (100 mg, 0,194 mmol). Le produit brut obtenu (97 mg) est purifié par chromatographie SPE (SCX, 10% de solution ammoniacale 7 N dans le méthanol dans le dichlorométhane) pour donner 58 mg (42 %) d'un solide blanc cassé.

MS: m/z = 447 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ **ppm** 12.35 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.24 (t, 4H), 2.73 (t, 4H), 1.70 (m, 1H), 0.44 (m, 2H), 0.38 (m, 2H).

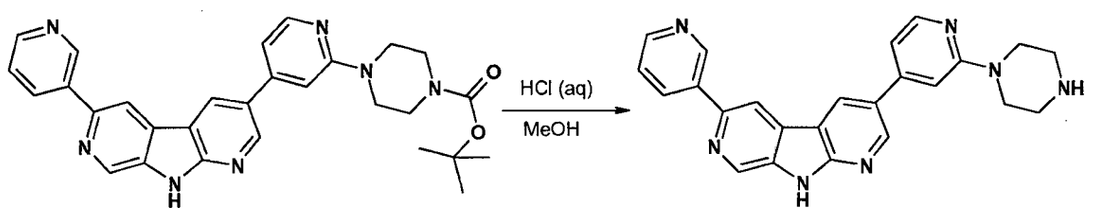
Exemple 143 : 4-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]pyridin-2-yl}pipérazine-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle **128**



Le composé **128** est préparé suivant la procédure du composé **116** à partir de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** (150 mg, 0,462 mmol) et de 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (270 mg, 0,694 mmol), pour donner un solide blanc (160 mg, 68 %).

MS: m/z = 508 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ **ppm** 12.50 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

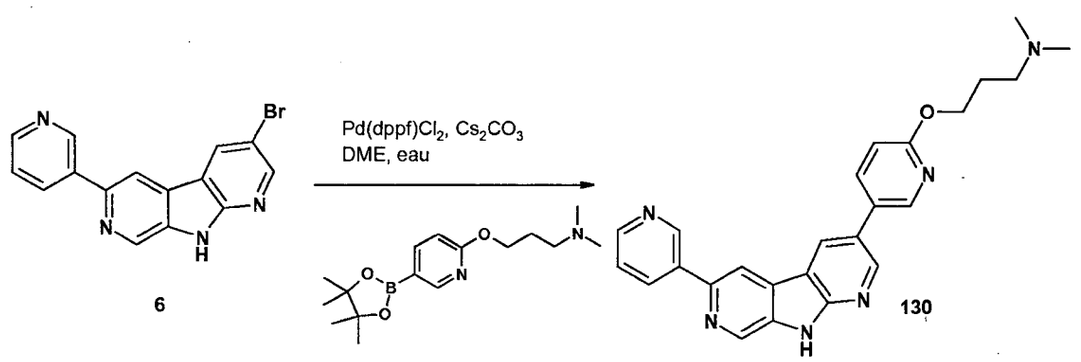
Exemple 144 : 3-[2-(pipérazin-1-yl)pyridin-4-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **129**



Le composé **129** a été préparé selon la procédure du composé **117** à partir du composé **128** (108 mg, 0,213 mmol), pour donner Le composé attendu (chlorhydrate, 4 HCl, 100 mg, 86 %) sous forme d'un solide jaune.

MS: m/z = 408 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ **ppm** 12.95 (s, 1H), 9.63 (br, 2H), 9.53 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.10 (br, 4H), 3.30 (br, 4H).

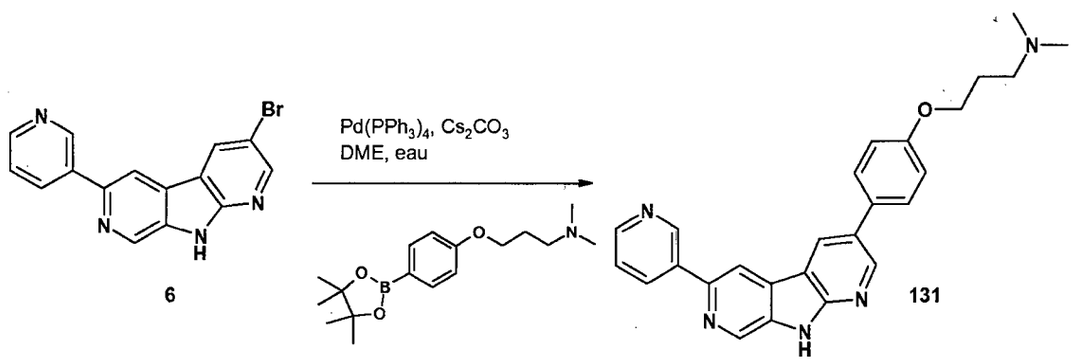
Exemple 145 : N,N-diméthyl-3-({5-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]pyridin-2-yl}oxy)propan-1-amine **130**



Le composé **130** est préparé suivant la procédure du composé **114** à partir de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** (150 mg, 0,462 mmol) et de dimethyl-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yloxy]-propyl}-amine (184 mg, 0,60 mmol), pour donner un solide beige (80 mg, 41 %).

MS: m/z = 425 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ **ppm** 12.40 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.36 (t, 2H), 2.38 (t, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.90 (m, 2H).

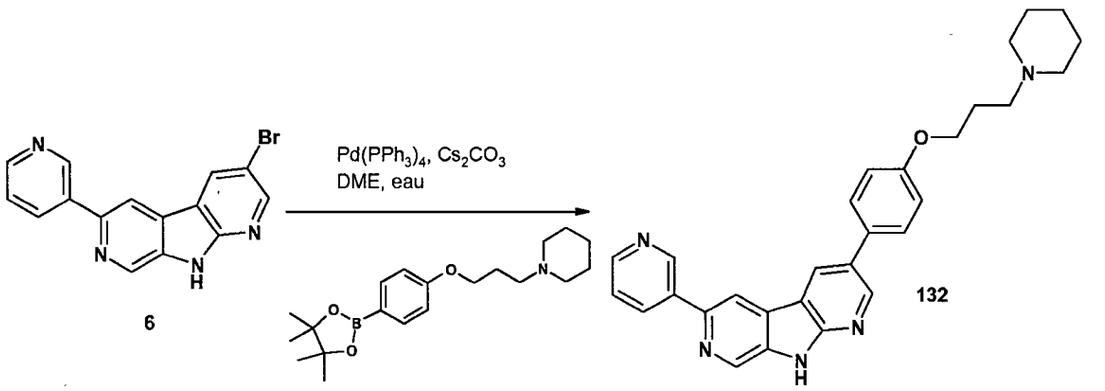
Exemple 146 : N,N-diméthyl-3-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}propan-1-amine **131**



Une suspension de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** (250 mg, 0,77 mmol), de dimethyl-{3-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-propyl}-amine (250 mg, 0,82 mmol), de $Pd(PPh_3)_4$ (44 mg, 0,039 mmol) et de carbonate de césium (627 mg, 1,9 mmol) dans du 1,2-diméthoxyéthane (2,5 ml) et de l'eau (0.25 ml) est chauffée à 105 °C sous azote en tube scellé pendant 23 h. Le mélange réactionnel est dilué avec dichlorométhane / tétrahydrofuranne /méthanol et filtré sur célite. Le filtrat est concentré à sec et le résidu est chromatographié (gel de silice traité au préalable avec 1 % de triéthylamine dans le dichlorométhane, puis éluant dichlorométhane / méthanol) pour donner le produit **131** sous forme d'un solide blanc (41 mg, 13 %).

MS: m/z = 424 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ **ppm** 12.32 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.10 (d, 2H), 4.08 (t, 2H), 2.39 (t, 2H), 2.17(s, 6H), 1.89 (t, 2H).

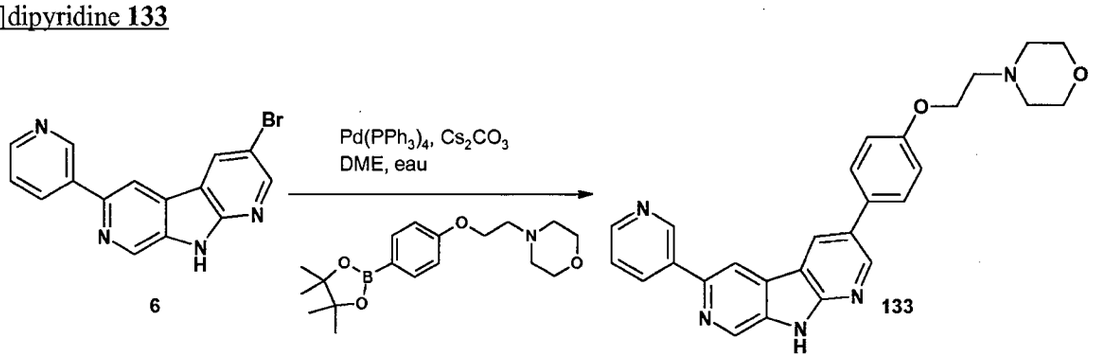
Exemple 147 : 3-{4-[3-(pipéridin-1-yl)propoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **132**



Le composé **132** est préparé suivant la procédure du composé **131** à partir de 1-{3-[4-(4, 4, 5, 5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-propyl}-piperidine (397 mg, 1,15 mmol) et de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** (250 mg, 0,77 mmol), pour donner le produit attendu (92 mg, 26 %) sous forme d'un solide blanc.

MS: m/z = 464 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ **ppm** 12.32 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.10 (d, 2H), 4.08 (t, 2H), 2.42-2.36 (m, 6H), 1.90 (p, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.39 (m, 2H).

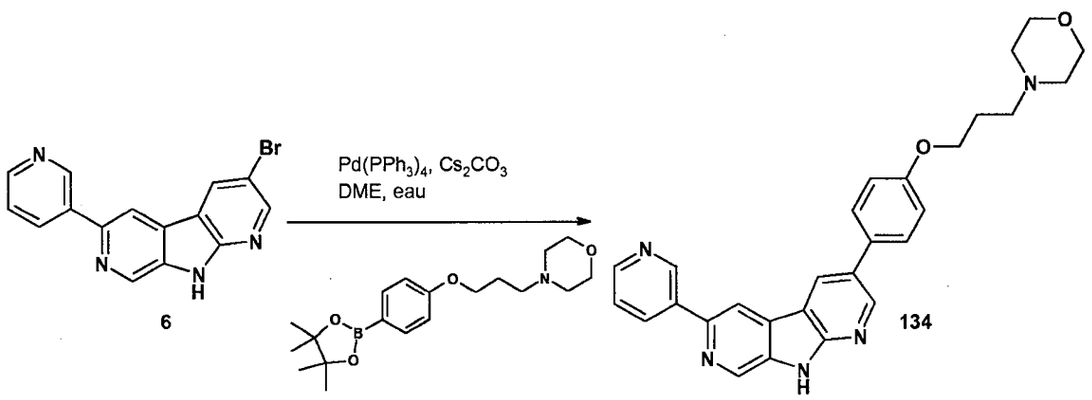
Exemple 148 : 3-{4-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **133**



Le composé **133** est préparé suivant la procédure du composé **131** à partir de 4-{2-[4-(4, 4, 5, 5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-ethyl}-morpholine (383 mg, 1,15 mmol) et de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** (250 mg, 0,77 mmol), pour donner le produit attendu (45 mg, 13 %) sous forme d'un solide blanc.

MS: m/z = 452 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ **ppm** 12.36 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.20-2.50 (m, 6H).

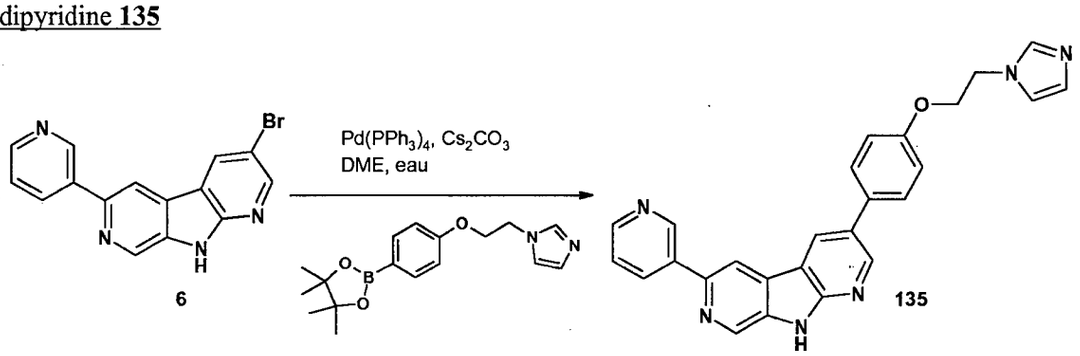
Exemple 149 : 3-{4-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **134**



Le composé **134** est préparé suivant la procédure du composé **131** à partir de 4-{3-[4-(4,4,5,-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-propyl}-morpholine (399 mg, 1,15 mmol) et de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** (250 mg, 0,77 mmol), pour donner le produit attendu (125 mg, 35 %) sous forme d'un solide blanc.

MS: m/z = 466 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12.32 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.11 (d, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.60 (t, 4H), 2.47-2.40 (m, 6H), 1.92 (p, 2H).

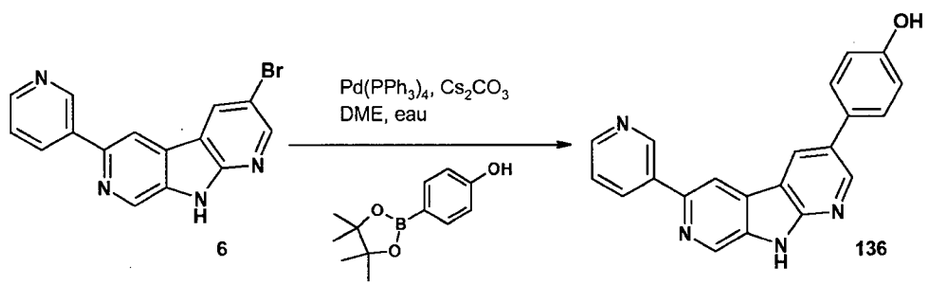
Exemple 150 : 3-{4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **135**



Le composé **135** est préparé suivant la procédure du composé **131** à partir de 1-{2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-ethyl}-1H-imidazole (250 mg, 1,08 mmol) et de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** (250 mg, 0,77 mmol), pour donner le produit attendu (72 mg, 22 %) sous forme d'un solide blanc.

MS: m/z = 433 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12.30, 9.37 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.34 (t, 2H).

Exemple 151 : 4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénol **136**

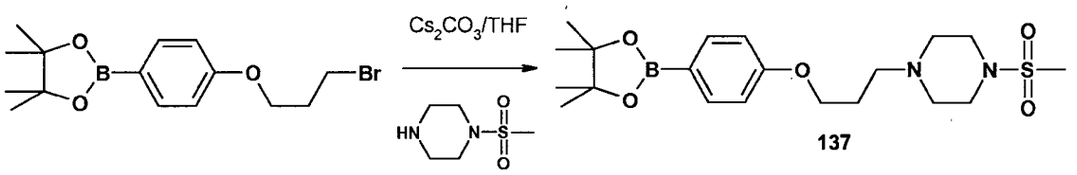


Le composé **136** est préparé suivant la procédure du composé **131** à partir de 4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenol (305 mg, 1,39 mmol) et de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** (200 mg, 0,62 mmol), pour donner le produit attendu (37 mg, 18 %) sous forme d'un solide blanc.

MS: m/z = 339 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12.27 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.55 (dd, 1H), 6.93 (d, 2H).

Exemple 152 : 3-(4-{3-[4-(méthylsulfonyl)pipérazin-1-yl]propoxy}phényl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **138**

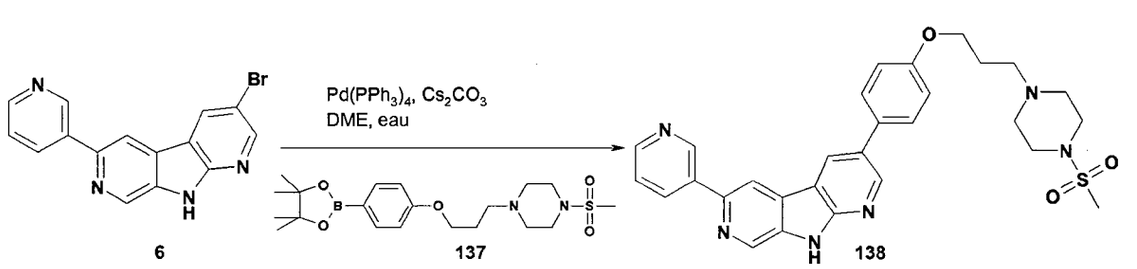
Etape 1 : 1-(méthylsulfonyl)-4-{3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]propyl}pipérazine **137**



Une suspension de 2-[4-(3-bromo-propoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan (350 mg, 1,03 mmol), de 1-(méthylsulfonyl)pipérazine (185 mg, 1,13 mmol) et de carbonate de césium (336 mg, 1,03 mmol) dans le tétrahydrofuranne (3.0 ml) est chauffée à 150 °C sous micro-onde pendant 1 h. La réaction est ensuite concentrée à sec et le résidu est lavé à l'eau, trituré au toluène puis à l'éther pour donner le produit attendu **137** (520 mg) sous forme d'un gel blanchâtre.

MS: m/z = 424.2 (ES+).
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.75 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.25 (t, 4H), 2.79 (s, 3H), 3.62-3.50 (m, 6H), 1.94 (p, 2H), 1.32 (s, 12H).

Etape 2 :

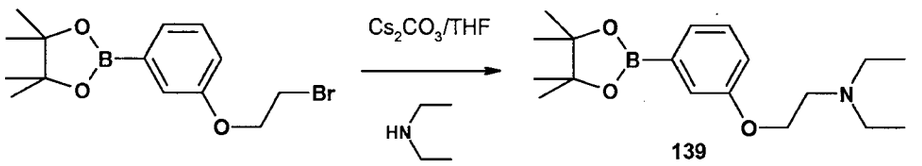


Le composé **138** est préparé suivant la procédure du composé **131** à partir de **137** (utilisé brut, 520 mg, 1,03 mmol) et de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** (250 mg, 0,77 mmol), pour donner le produit attendu (118 mg, 28 %) sous forme d'un solide blanc.

MS: m/z = 543 (ES+).
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ + méthanol-d_4) δ **ppm** 9.21 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.06 (d, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.65 (m, 6H), 2.05 (t, 2H).

Exemple 153 : N,N-diéthyl-2-{3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}éthanamine **140**

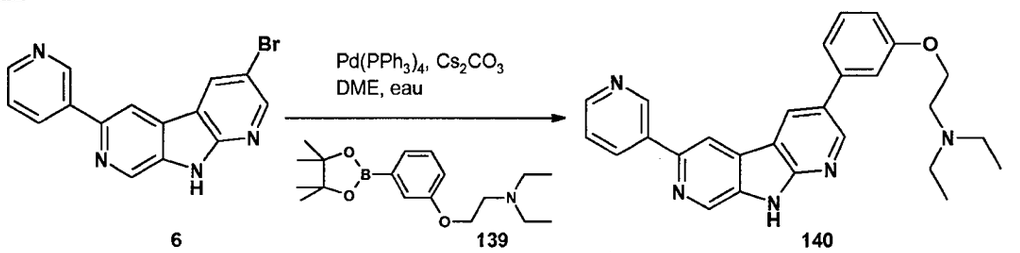
Etape 1 : N,N-diéthyl-2-[3-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]éthanamine **139**



139 est préparé suivant la procédure du composé **137** à partir de 2-[3-(2-bromo-ethoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (300 mg, 0,92 mmol) et de diéthylamine (104 mg, 1,43 mmol), pour donner le produit attendu **139** (262 mg, 89 %) sous forme d'une huile jaune.

MS: m/z = 320 (ES+).
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ **ppm** 7.46-7.26 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.64 (q, 4H), 1.35 (s, 12H), 1.10 (t, 6H).

Etape 2 :

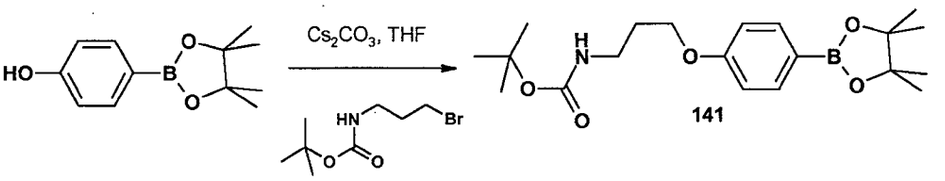


Le composé **140** est préparé suivant la procédure du composé **131** à partir de **139** (utilisé brut, 259 mg, 0,81 mmol) et de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** (200 mg, 0,62 mmol), pour donner le produit attendu (56 mg, 21 %) sous forme d'un solide blanc.

MS: m/z = 438 (ES+).
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ + méthanol-d_4) δ **ppm** 9.24 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H), 4.58 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.28 (q, 4H), 1.45 (t, 6H).

Exemple 154 (**142**) et exemple 155 : 3-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}propan-1-amine **143**

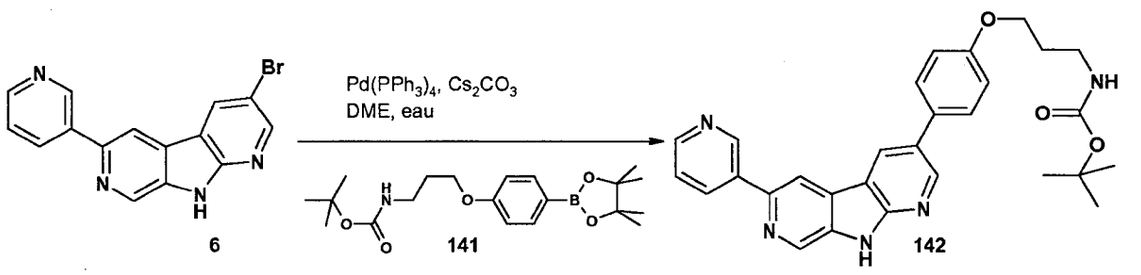
Etape 1 : {3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phénoxy]propyl}carbamate de 2-méthylpropan-2-yle **141**



141 est preparé suivant la procédure de **137** à partir de 4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenol (264 mg, 1,2 mmol) et de (3-bromopropyl)carbamate de 2-méthylpropan-2-yle (450 mg, 1,89 mmol), pour donner une huile brune (500 mg).

MS: m/z = 378 (ES+).
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ **ppm** 7.75 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.33 (q, 2H), 1.99 (p, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.35 (s, 12H).

Etape 2 : (3-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}propyl)carbamate de 2-méthylpropan-2-yle **142**

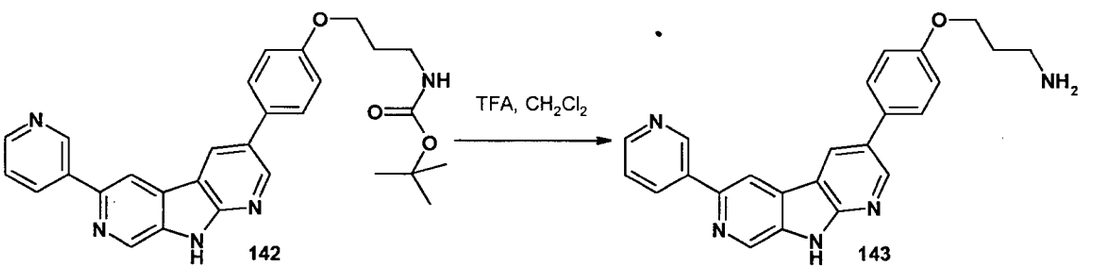


142 est préparé suivant la procédure du composé **131** à partir de **141** (utilisé brut, 500 mg, 1,32 mmol) et de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** (200 mg, 0,62 mmol), pour donner le produit attendu (46 mg, 15 %) sous forme d'un solide jaune pâle.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ **ppm** 9.31 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.05 (d, 2H), 4.82 (br, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.39 (q, 2H), 2.04 (p, 2H), 1.47 (s, 9H).

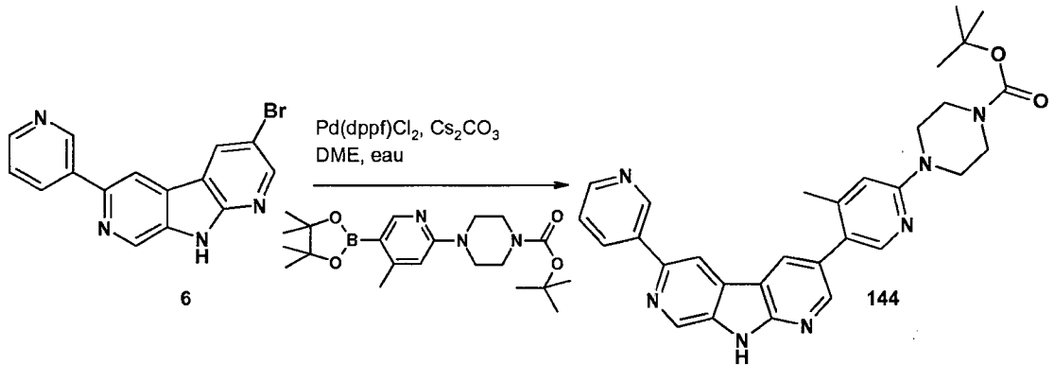
Etape 3 :

Le composé **142** (45 mg, 0,09 mmol) est traité avec 0.5 ml d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane (3 ml) à 0 °C puis agité à 25 °C pendant une nuit. Le mélange est ensuite refroidi à 0 °C et neutralisé avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium pour donner une suspension qui est filtrée ; le précipité est lavé à l'eau puis au dichlorométhane puis ensuite séché pour donner le 3-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}propan-1-amine **143** (35 mg, 97 %) sous forme d'un solide jaune ambré.



MS: m/z = 396 (ES+)
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ **ppm** 9.37 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.10 (d, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.73 (br, 1H), 1.86 (m, 2H).

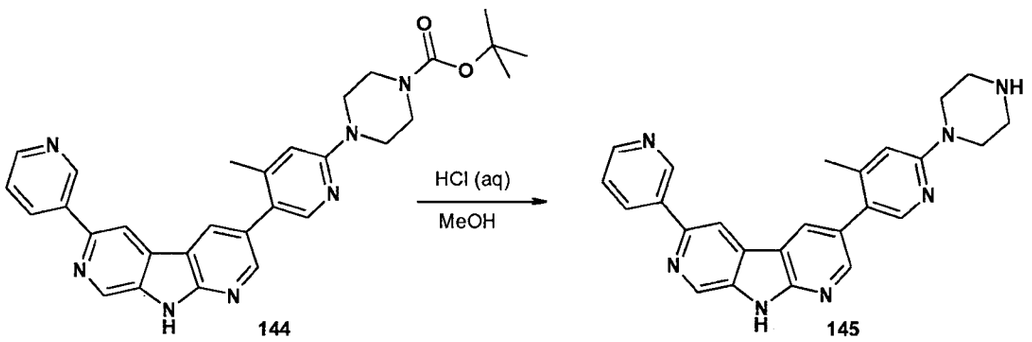
Exemple 156 : 4-{4-méthyl-5-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]pyridin-2-yl}pipérazine-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle **144**



Le composé **144** a été préparé selon la procédure du composé **114** à partir de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** (150 mg, 0,462 mmol) et de 4-[4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (242 mg, 0,60 mmol), pour donner le composé attendu (120 mg, 50 %) sous forme d'un solide brun.

MS: m/z = 522 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ **ppm** 12.37 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

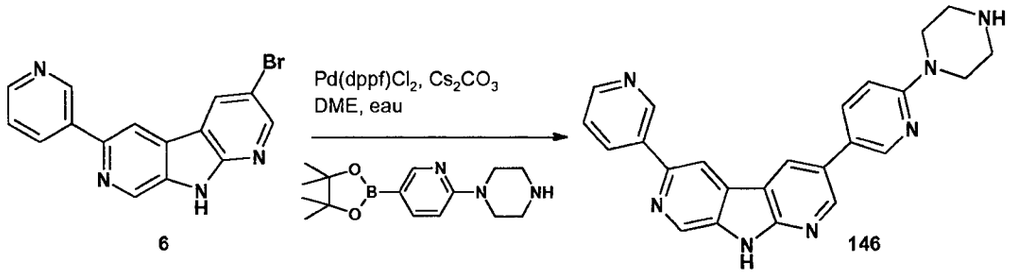
Exemple 157 : 3-[4-méthyl-6-(pipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **145**



Le composé **145** a été préparé selon la procédure du composé **115** à partir du composé **144** (60 mg, 0,115 mmol), pour donner le produit attendu (chlorhydrate, 4 HCl), 65 mg, 100 %) sous forme d'un solide jaune.

MS: m/z = 422 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ **ppm** 12.78 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.45 (br, 2H), 9.26 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.12 (t, 2H), 7.23 (s, 1H), 3.93 (br, 4H), 3.25 (br, 4H), 2.38 (s, 3H).

Exemple 158 : 3-[6-(pipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **146**

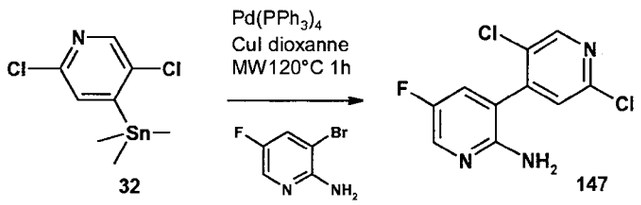


Le composé **146** a été préparé selon la procédure du composé **114** à partir de 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **6** (150 mg, 0,462 mmol) et de 1-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-piperazine (175 mg, 0,605 mmol), pour donner le composé attendu (172 mg, 92 %) sous forme d'un solide brun.

MS: m/z = 408 (ES+).
1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12.32 (br, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.49 (t, 4H), 2.81 (t, 4H).

Exemple 159 : 3-fluoro-6-(5-méthoxypyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **152**

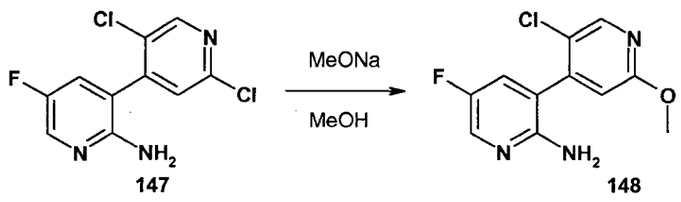
Etape 1: 2',5'-dichloro-5-fluoro-[3,4']bipyridinyl-2-ylamine **147**



Dans un réacteur, on place 580 mg de 2-amino-3-bromo-5-fluoropyridine, 1,04 g de 2,5-dichloro-4-triméthylstannanyl-pyridine **32**, 246 mg de tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) et de 122 mg d'iodure de cuivre (I) dans 10 ml de 1,4-dioxanne, scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde 1 h à 125 °C. Le mélange réactionnel est filtré sur fritté 0,45 µm puis lavé par du dichlorométhane. Après concentration sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant au mélange dichlorométhane : méthanol 100 : 0 à 95 : 5 puis repris dans l'acétate d'éthyle. Après filtration sur fritté 0,45µm et lavage à l'éther diéthylique, on obtient 712 mg de 2',5'-dichloro-5-fluoro-[3,4']bipyridinyl-2-ylamine **147** sous forme de solide beige.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,96; (M+H)(+) : 258(+)/260(+)/...(présence de 2 atomes de chlore).

Etape 3: 5'-chloro-5-fluoro-2'-methoxy-[3,4']bipyridinyl-2-ylamine **148**

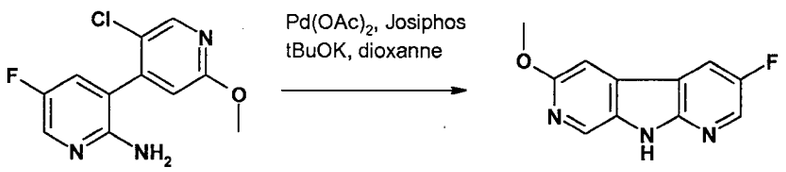


Dans un réacteur, on place 1,6 g de 2',5'-dichloro-5-fluoro-[3,4']bipyridinyl-2-ylamine **147** dans 10 ml de méthanol puis 670 mg de méthylate de sodium, scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde 1 h

à 100 °C. Le mélange réactionnel est filtré sur fritté 0,45 µm puis lavé par du dichlorométhane et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans le dichlorométhane et dans l'eau. Après décantation, la phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner 1,3 g de 5'-chloro-5-fluoro-2'-methoxy-[3,4']bipyridinyl-2-ylamine **148.**

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,93; (M+H)(+) : 254(+)/... (présence d'un atome de chlore).

Etape 4: 3-fluoro-6-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **149**



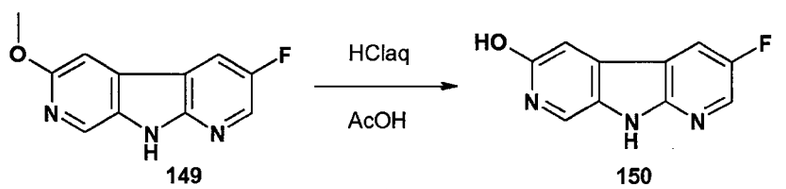
148 **149**

Dans un tube, on place 99 mg de (R)-(-)-1-[(S)-2-(dicyclohexylphosphino)ferrocenyl]ethylditerbutylphosphine et 36,3 mg d'acétate de palladium (II) dans 1 ml de 1,4-dioxanne anhydre, sous atmosphère d'argon et agite 10 min à 40 °C.

Dans un réacteur, on place sous argon 410 mg de 5'-chloro-5-fluoro-2'-methoxy-[3,4']bipyridinyl-2-ylamine **148** et 725 mg de terbutylate de potassium dans 4 ml de,4-dioxanne anhydre puis ajoute la solution préparée précédemment, scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde 2 h à 120 °C. Le mélange réactionnel est filtré sur fritté 0,45 µm, lavé par du dichlorométhane puis le filtrat obtenu est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle et dans l'eau. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Après trituration dans l'acétate d'éthyle suivi d'une filtration sous vide, on obtient 350 mg de 3-fluoro-6-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **149** sous forme de solide jaune.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,75; (M+H)(+) : 218(+); (M-H)(-) : 216(-).

Etape 5: 3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-ol **150**

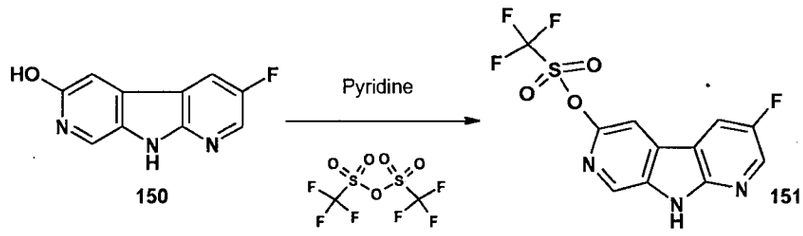


149 **150**

Dans un réacteur, on place 900 mg de 3-fluoro-6-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **149** dans 6 ml d'acide acétique et 4 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 37 %, scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde 3 h à 130 °C. Le mélange réactionnel est filtré sous vide puis lavé à l'éther diéthylique pour donner, après séchage, 1,0 g de 3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-ol **150** sous forme de solide jaune.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,41; (M+H)(+) : 204(+); (M-H)(-) : 202(-).

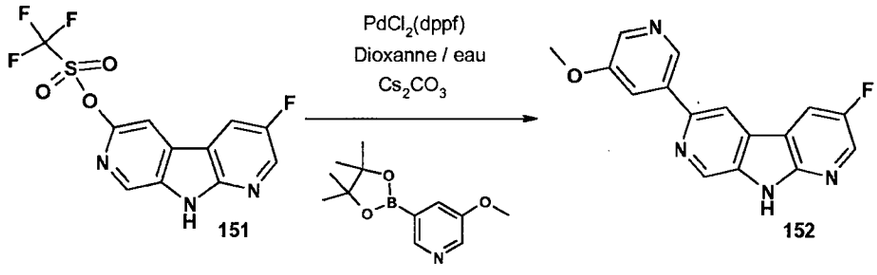
Etape 6: trifluorométhanesulfonate de 3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yle **151**



Un mélange de 1 g de 3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-ol **150** dans 20 ml de pyridine et 5,8 ml d'anhydride triflique est agité 45 min à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé sur l'acétate d'éthyle et une solution aqueuse de bicarbonate saturée. Après décantation, la phase organique est séché sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange heptane : acétate d'éthyle 100 : 0 à 0 : 100 pour donner 828 mg de trifluorométhanesulfonate de 3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yle **151** sous forme de solide beige.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 1,22; (M+H)(+) : 336(+); (M-H)(-) : 334(-).

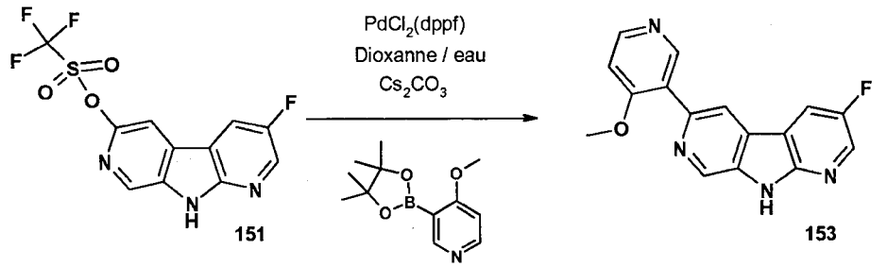
Etape 7: 3-fluoro-6-(5-méthoxypyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **152**



Dans un réacteur, on place 100 mg de trifluorométhanesulfonate de 3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yle **151**, 105 mg de 3-methoxy-5-pyridineboronic acid pinacol ester, 292 mg de carbonate de césium,11 mg de 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) dans 8 ml de 1,4-dioxanne et 2 ml d'eau, scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde 30 min à 125 °C. Le mélange réactionnel est versé sur de l'eau et de l'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant à l'acétate d'éthyle pur pour donner 65 mg de 3-fluoro-6-(5-méthoxypyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **152** sous forme de solide jaune.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 3.95 (s, 3 H) 8.05 (dd, *J*=2.8, 1.8 Hz, 1 H) 8.31 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 8.64 - 8.66 (m, 2 H) 8.93 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 8.95 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 9.05 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 12.39 (br. s., 1 H).
LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,68 ; $[M+H]^+$: m/z 295 ; $[M-H]^-$: m/z 293.

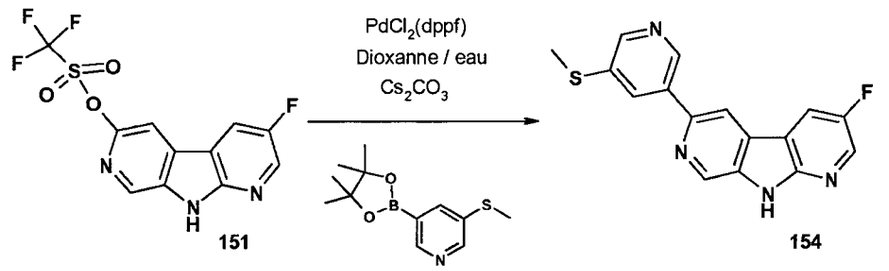
Exemple 160 : 3-fluoro-6-(4-méthoxypyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **153**



De façon analogue au composé **152**, 10 mg de 3-fluoro-6-(4-méthoxypyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **153** sont obtenus à partir de 100 mg de trifluorométhanesulfonate de 3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yle **151** et 68 mg d'acide 4-methoxy-3-pyridineboronique.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 3.97 (s, 3 H) 7.22 (d, *J*=5.9 Hz, 1 H) 8.47 (d, *J*=5.9 Hz, 1 H) 8.62 - 8.64 (m, 2 H) 8.73 (dd, *J*=8.9, 2.8 Hz, 1 H) 8.84 (s, 1 H) 9.03 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 12.31 (br. s., 1 H).
LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,19 ; $[M+H]^+$: m/z 295 ; $[M-H]^-$: m/z 293.

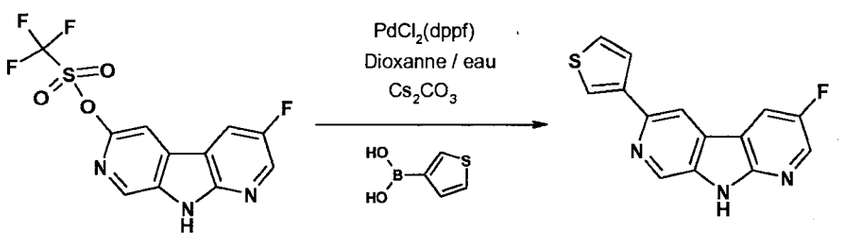
Exemple 161 : 3-fluoro-6-[5-(méthylsulfanyl)pyridin-3-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **154**



De façon analogue au composé **152**, 50 mg de 3-fluoro-6-[5-(méthylsulfanyl)pyridin-3-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **154** sont obtenus à partir de 100 mg de trifluorométhanesulfonate de 3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yle **151** et 141 mg d'acide 5-(methylthio)pyridine-3-boronique.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.64 (s, 3 H) 8.36 (t, *J*=2.1 Hz, 1 H) 8.49 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 8.62 - 8.67 (m, 2 H) 8.94 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.05 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H) 9.11 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.37 (br. s., 1 H).
UPLC-SQD : Tr (min) = 0,67 ; $[M+H]^+$: m/z 311 ; $[M-H]^-$: m/z 309.

Exemple 162 : 3-fluoro-6-(thiophén-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **155**

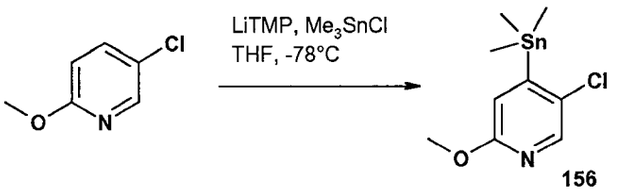


De façon analogue au composé **152**, 89 mg de 3-fluoro-6-(thiophén-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **155** sont obtenus à partir de 150 mg de trifluorométhanesulfonate de 3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yle **151** et 86 mg d'acide thiophényl-3-boronique.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,67 (dd, *J*=3,1 et 5,1 Hz, 1 H) ; 7,80 (dd, *J*=1,3 et 5,1 Hz, 1 H) ; 8,05 (dd, *J*=1,3 et 3,1 Hz, 1 H) ; 8,61 (dd, *J*=2,8 et 7,7 Hz, 1 H) ; 8,62 (d, *J*=2,8 Hz, 1 H) ; 8,67 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) ; 8,93 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) ; 12,25 (s large, 1 H)
LC-MS-DAD-ELSD : 268(-)=(M-H)(-) ; 270(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 2,79

Exemple 163 : 3-méthoxy-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **161**

Etape 1 : 5-chloro-2-méthoxy-4-(triméthylstannanyl)pyridine **156**



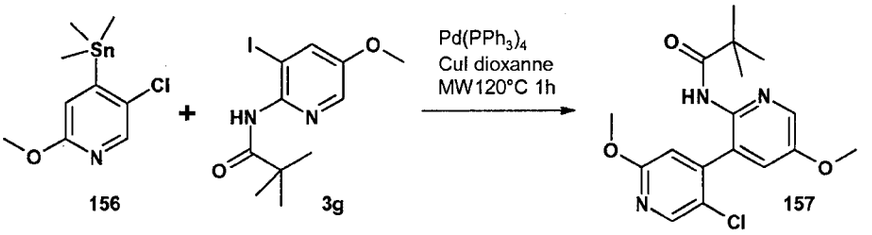
156

Un mélange de 10 g de 5-chloro-2-méthoxypyridine et 220 ml de tétrahydrofuranne est refroidi à -78 °C puis est ajoutée progressivement une solution fraichement préparée à partir de 14,1 ml de 2,2,6,6-tetramethylpipéridine dans 50 ml de tétrahydrofuranne et 36,4 ml de n-butyllithium 2,3 N dans l'hexane. Après 4 h d'agitation à -78 °C, sont ajoutés au mélange réactionnel 17,3 g de chlorure de triméthylétain dissous dans 30 ml de tétrahydrofuranne. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 h puis traité par 200 ml d'eau et 200 ml de solution aqueuse de chlorure d'ammonium à 10 % et extrait par 500 ml puis 200 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par le dichlorométhane pour donner 17,7 g de 5-chloro-2-méthoxy-4-(triméthylstannanyl)pyridine **156** sous forme d'une huile incolore.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min)= 1,24 ; $[M+H]^+$: m/z 308.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 0.16 (t, *J*=29.6 Hz, 9 H) 3.62 (s, 3 H) 6.61 (t, *J*=20.5 Hz, 1 H) 7.90 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H).

Etape 2 : N-(5'-chloro-2',5-diméthoxy-3,4'-bipyridin-2-yl)-2,2-diméthylpropanamide **157**



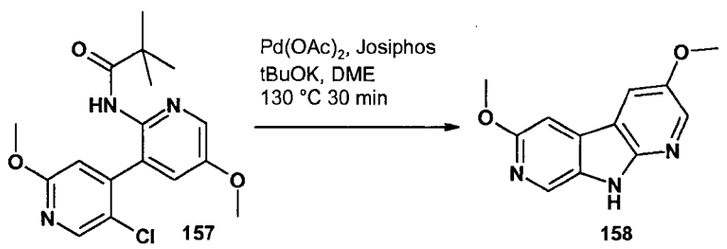
156 3g 157

Dans un réacteur, on place sous argon 1,67 g de N-(3-iodo-5-méthoxypyridin-2-yl)-2,2-diméthylpropanamide **3g**, 2,00 g de 5-chloro-2-méthoxy-4-(triméthylstannanyl)pyridine **156**, 404 mg de tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) et 200 mg d'iodure de cuivre dans 15 ml de 1,4-dioxanne et soumet à irradiation micro-onde pendant 1 h à 120 °C. On rajoute 202 mg de tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) et 100 mg d'iodure de cuivre et soumet de nouveau à irradiation micro-onde pendant 1 h à 120 °C. Après 60 h à 25 °C, on rajoute 100 mg de tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), 50 mg d'iodure de cuivre et 0,50 g de dérivé stannylé et soumet à irradiation micro-onde pendant 1 h à 120 °C.
Le mélange réactionnel est versé sur de l'eau et de l'acétate d'éthyle puis la suspension obtenue est filtrée sur célite. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange

heptane : acétate d'éthyle, 50 : 50 à 0 : 100 pour donner 1,28 g de N-(5'-chloro-2',5-diméthoxy-3,4'-bipyridin-2-yl)-2,2-diméthylpropanamide **157** sous forme d'un solide jaune pâle.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 1,11; (M+H)(+) : 350(+)/352(+), présence d'un atome de chlore.

Etape 3 : 3,6-diméthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **158**

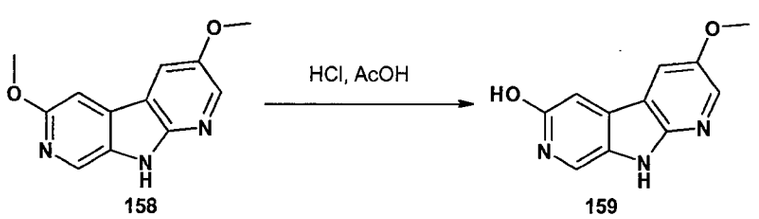


157 158

Dans un tube, on place sous argon 54 mg d'acétate de palladium et 152 mg de (R)-(-)-1-[(S)-2-(dicyclohexylphosphino)ferrocenyl]ethylditerbutylphosphine dans 2 ml de 1,4-dioxanne et agite pendant 10 min à 40 °C la solution qui est ensuite ajoutée à la suspension de 1,20 g de N-(5'-chloro-2',5-diméthoxy-3,4'-bipyridin-2-yl)-2,2-diméthylpropanamide **157** et 770 mg de terbutylate de potassium dans 1,75 ml de 1,4-dioxanne. Le mélange réactionnel est soumis à irradiation micro-onde pendant 30 min à 130 °C.
Le mélange réactionnel est repris dans l'acétate d'éthyle et filtré sur célite puis lavé 3 fois à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange heptane : acétate d'éthyle 50 : 50 à 0 : 100 pour donner 417 mg de 3,6-diméthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine sous forme d'un solide jaune **158**.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,73; (M+H)(+) : 230(+).

Etape 4 : 3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-ol **159**

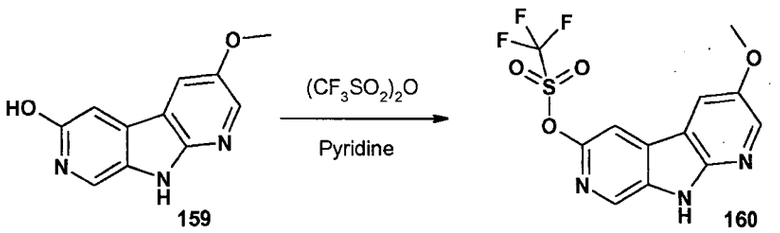


158 159

Dans un réacteur, on place 700 mg de 3,6-diméthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **158** dans 8,1 ml d'acide acétique et 2,7 ml d'acide chlorhydrique concentré et soumet à irradiation micro-onde pendant 2,5 h à 130 °C. Le milieu réactionnel est laissé pendant 16 h à 25 °C puis filtré pour donner 810 mg de 3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-ol sous forme d'un solide ocre **159**.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,46; (M+H)(+) : 216(+).

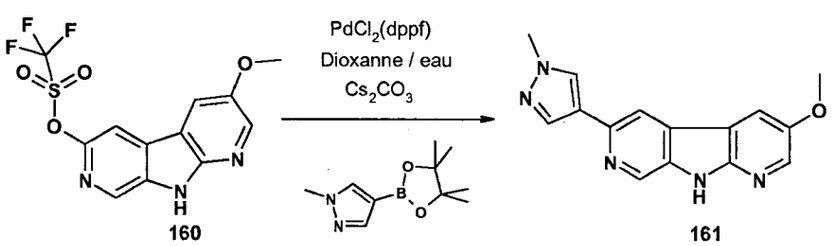
Etape 5 : trifluorométhanesulfonate de 3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yle **160**



A une solution de 860 mg de 3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-ol **159** dans 40 ml de pyridine sous argon est ajouté 0,65 ml d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Après 30 min à 25 °C, on ajoute 0,65 ml d'anhydride trifluorométhanesulfonique, agite 30 min puis concentre le milieu réactionnel. Celui-ci est repris dans l'acétate d'éthyle puis lavé 3 fois par une solution aqueuse ammoniacale à 5 %. Les phases aqueuses combinées sont extraites 2 fois à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, traitées au noir de carbone, filtrées sur célite puis concentrées sous pression réduite pour donner 941 mg de trifluorométhanesulfonate de 3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yle **160** sous forme d'un solide ocre.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 1,26; (M+H)(+) : 348(+).

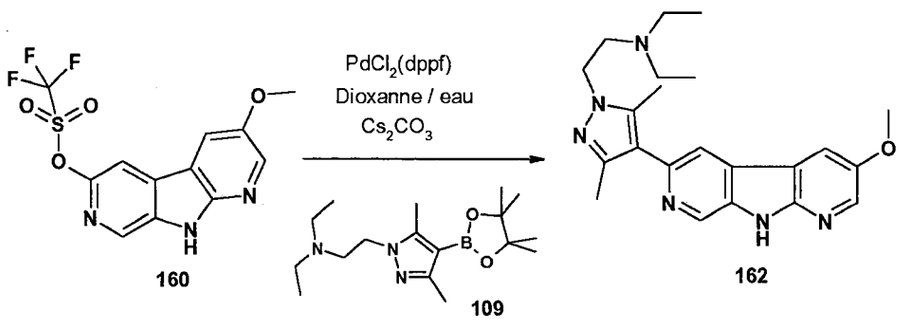
Etape 6 : 3-méthoxy-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **161**



Dans un réacteur, on place sous argon 66 mg de trifluorométhanesulfonate de 3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yle **160**, 29 mg de 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole 5 mg de 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) dans 0,69 ml de 1,4-dioxanne et 0,275 ml de solution aqueuse 1,5 M de carbonate de césium puis soumet à irradiation micro-onde pendant 30 min à 150 °C.
Le mélange réactionnel est repris dans l'acétate d'éthyle et filtré sur célite puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, traitée au noir de carbone, filtrée sur célite puis concentrée sous pression réduite pour donner 12 mg de 3-méthoxy-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **161** sous forme d'un solide brun.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 3,91 (s, 3 H) ; 3,93 (s, 3 H) ; 7,97 (s, 1 H) ; 8,18 (s, 1H) ; 8,26 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) ; 8,35 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) ; 8,40 (s large, 1 H) ; 8,80 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 11,83 (s large, 1 H).
UPLC-SQD : Tr (min) = 0,42 ; $[M+H]^+$: m/z 280 ; $[M-H]^-$: m/z 278.

Exemple 164 : N,N-diéthyl-2-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl]éthanamine **162**



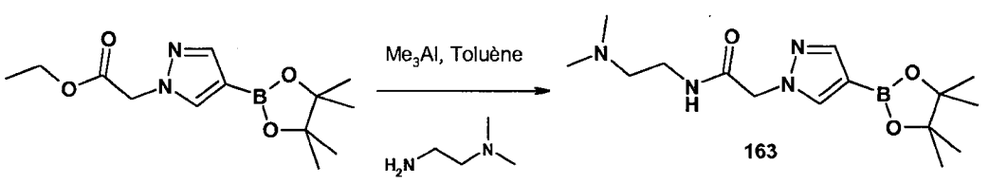
160 109 162

Dans un réacteur, on place sous argon 52 mg de trifluorométhanesulfonate de 3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yle **160**, 53 mg d'ester boronique **109**, 6,5 mg de 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) dans 0,75 ml de 1,4-dioxanne et 0,30 ml de solution aqueuse 1,5 M de carbonate de césium puis soumet à irradiation micro-onde pendant 30 min à 150 °C.
Le mélange réactionnel est traité à l'eau et extrait par un mélange acétate d'éthyle : THF, 80 : 20. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, traitées au noir de carbone, filtrées sur célite puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol, 80 : 20 pour donner 6 mg de N,N-diéthyl-2-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl]éthanamine **162**.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,95 (t, *J*=7,1 Hz, 6 H) ; 2,30 (s, 3 H) ; 2,42 (s, 3 H) ; 2,50 à 2,55 (m partiellement masqué, 4 H) ; 2,75 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H) ; 3,92 (s, 3 H) ; 4,06 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H) ; 8,10 (s, 1 H) ; 8,34 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) ; 8,39 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) ; 8,89 (s, 1 H) ; 11,84 (s large, 1 H).
UPLC-SQD : Tr (min) = 0,36 ; $[M+H]^+$: m/z 393 ; $[M-H]^-$: m/z 391.

Exemple 165 : N-[2-(diméthylamino)éthyl]-2-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acétamide **164**

Etape 1 : N-[2-(diméthylamino)éthyl]-2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acétamide **163**

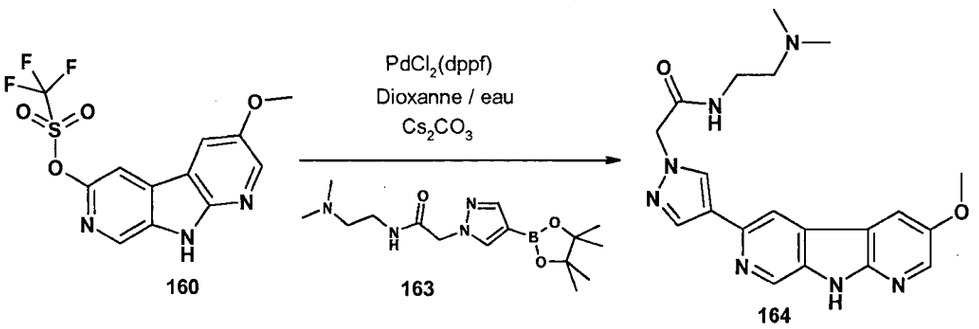


163

A une solution de 120 µl de N,N-diméthyléthylènediamine dans 3 ml de toluène sous argon à 15 °C est ajouté goutte à goutte 0,5 ml de solution de triméthylaluminium 2 M dans le toluène. Après 5 min à 20 °C, le milieu réactionnel est additionné d'une solution de 280 mg de 1-(ethoxycarbonylmethyl)-1H-pyrazole-4-boronic acid, pinacol ester dans 1,5 ml de toluène. Le milieu réactionnel est agité 1 h à 20 °C puis versé sur 15 ml de solution aqueuse 1 M de tartrate de sodium et de potassium puis extrait par 2 fois 20 ml de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées et séchées sous pression réduite pour donner 125 mg de N-[2-(diméthylamino)éthyl]-2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acétamide **163** sous forme d'une huile jaune pâle.

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,22 ; $[M+H]^+$: m/z 323.

Etape 2



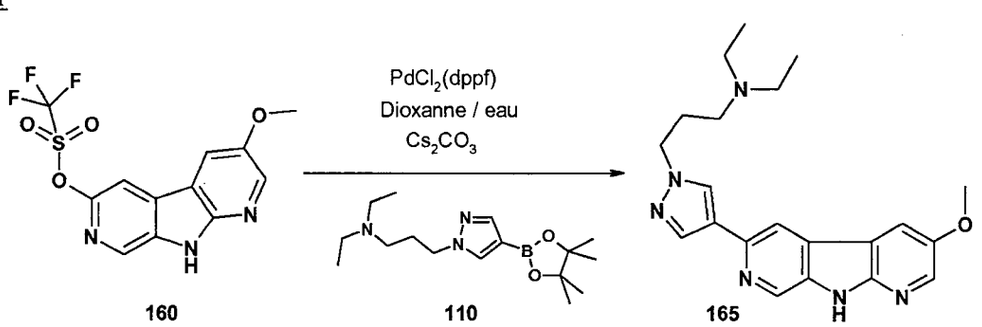
160 163 164

Dans un réacteur, on place sous argon 52 mg de trifluorométhanesulfonate de 3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yle **160**, 53 mg de N-[2-(diméthylamino)éthyl]-2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acétamide **163**, 7 mg de 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) dans 0,75 ml de 1,4-dioxanne et 0,30 ml de solution aqueuse 1,5 M de carbonate de césium puis soumet à irradiation micro-onde pendant 45 min à 150 °C. Le mélange réactionnel est concentré puis le résidu obtenu est repris dans le DMF, additionné de silice, concentré sous pression réduite pour donner un dépôt solide qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol : ammoniaque concentrée, 80 : 20 : 1 pour donner 25 mg de N-[2-(diméthylamino)éthyl]-2-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acétamide **164** sous forme d'un solide brun.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2,56 à 2,69 (m étalé, 6 H) ; 2,86 à 3,04 (m étalé, 2 H) ; 3,37 à 3,45 (m étalé, 2 H) ; 3,93 (s, 3 H) ; 4,90 (s, 2H) ; 8,02 (s, 1 H) ; 8,23 (s, 1 H) ; 8,28 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) ; 8,29 à 8,33 (m étalé, 1 H) ; 8,36 (d, *J*=2,9 Hz, 1H) ; 8,44 (s, 1 H) ; 8,80 (s, 1 H) ; 9,58 à 10,29 (m étalé, 1 H) ; 11,89 (s large, 1 H).
UPLC-SQD : Tr (min) = 0,31 ; $[M+H]^+$: m/z 394 ; $[M-H]^-$: m/z 392

Exemple 166 : N,N-diéthyl-3-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-amine **165**

Etape 1



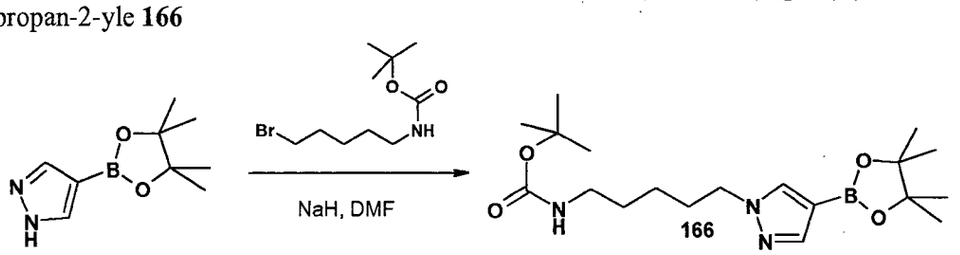
160 110 165

Dans un réacteur, on place sous argon 37 mg de trifluorométhanesulfonate de 3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yle **160**, 36 mg de N,N-diéthyl-3-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-amine **110**, 5 mg de 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) dans 0,50 ml de 1,4-dioxanne et 0,21 ml de solution aqueuse 1,5 M de carbonate de césium puis soumet à irradiation micro-onde pendant 45 min à 150 °C. Le mélange réactionnel est concentré puis le résidu obtenu est repris dans le DMF, additionné de silice, concentré sous pression réduite pour donner un dépôt solide qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol : ammoniaque concentrée, 80 : 20 : 1 pour donner 18 mg de N,N-diéthyl-3-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-amine **165**.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,90 à 1,13 (m étalé, 6 H) ; 1,92 à 2,09 (m étalé, 2 H) ; 2,35 à 3.20 (m étalé partiellement masqué, 6 H) ; 3,93 (s, 3 H) ; 4,15 à 4,25 (m large, 2 H) ; 8,02 (s, 1 H) ; 8,24 (s, 1 H) ; 8,27 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) ; 8,35 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) ; 8,42 (s large, 1 H) ; 8,81 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H); 11,85 (s large, 1 H).
UPLC-SQD : Tr (min) = 0,36 ; $[M+H]^+$: m/z 379.

Exemple 167 : {5-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentyl}carbamate de 2-méthylpropan-2-yle **167**

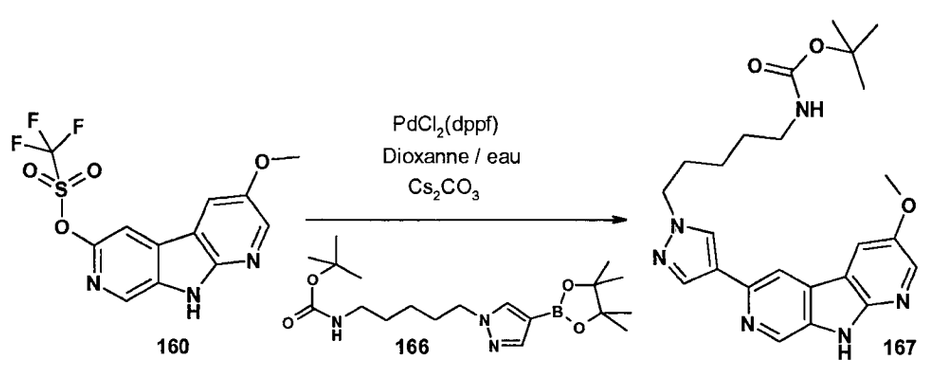
Etape 1 : {5-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentyl}carbamate de 2-méthylpropan-2-yle **166**



Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 100 mg de 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole, 137 mg de N-(5-bromopentyl)-2,2-diméthylpropanamide, 671 mg de carbonate de césium et 2,0 ml de tétrahydrofuranne. Le mélange est irradié 1 h à 130 °C. Le milieu réactionnel est concentré puis repris à l'acétate d'éthyle et lavé 2 fois à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner 145 mg de {5-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentyl}carbamate de 2-méthylpropan-2-yle **166** sous forme d'une huile incolore et utilisé brut dans l'étape suivante.

UPLC-SQD : Tr (min) = 1,03 ; $[M+H]^+$: m/z 380.

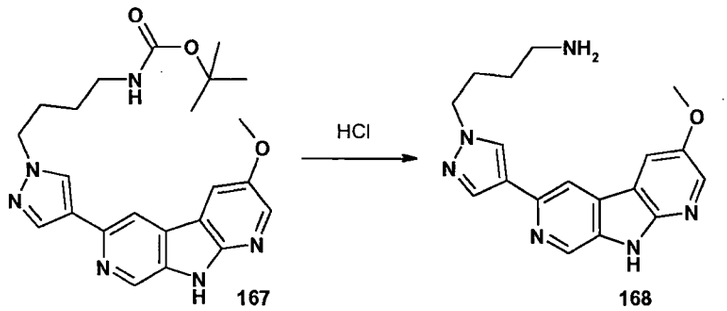
Etape 2 : {5-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentyl}carbamate de 2-méthylpropan-2-yle **167**



Dans un réacteur, on place sous argon 70 mg de trifluorométhanesulfonate de 3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yle **160**, 91 mg de {5-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentyl}carbamate de 2-méthylpropan-2-yle **166**, 9 mg de 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) dans 1,0 ml de 1,4-dioxanne et 0,4 ml de solution aqueuse 1,5 M de carbonate de césium puis soumet à irradiation micro-onde pendant 45 min à 150 °C. Le mélange réactionnel est concentré puis le résidu obtenu est repris dans le DMSO et purifié par HPLC en milieu acide pour donner 32 mg de {5-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentyl}carbamate de 2-méthylpropan-2-yle **167** sous forme de sel avec l'acide trifluororacétique.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,19 à 1,29 (m, 2 H) ; 1,35 (s, 9 H) ; 1,37 à 1,46 (m, 2 H) ; 1,78 à 1,88 (m, 2 H) ; 2,87 à 2,93 (m, 2 H) ; 3,95 (s, 3 H) ; 4,19 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H) ; 6,81 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H) ; 8,05 à 8,17 (m, 1 H) ; 8,30 à 8,42 (m, 2 H) ; 8,45 à 8,58 (m, 1 H) ; 8,60 à 8,79 (m étalé, 1 H) ; 8,85 à 8,95 (m, 1 H) ; 11,85 à 12,74 (m étalé, 1 H).

Exemple 168 : 5-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-1-amine **168**

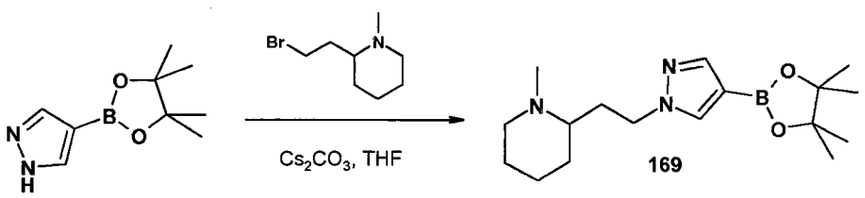


A 150 mg de produit du composé **167** sont ajoutés 2 ml de solution 4 N d'acide chlorhydrique dans le 1,4-dioxanne. Le milieu réactionnel est agité sous ultrasons à 25 °C pendant 1 h puis filtré ; le solide obtenu est rincé 3 fois par de l'acétate d'éthyle pour donner 135 mg de 5-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-1-amine **168** sous forme d'un chlorhydrate et de solide ocre.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,29 à 1,41 (m, 2 H) ; 1,55 à 1,68 (m, 2 H) ; 1,79 à 1,94 (m, 2 H); 2,72 à 2,84 (m, 2 H) ; 3,97 (s, 3 H) ; 4,25 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H) ; 7,72 à 7,92 (m étalé, 3 H) ; 8,26 à 8,34 (m large, 1 H) ; 8,42 à 8,47 (m, 1 H) ; 8,56 à 8,63 (m, 1 H) ; 8,63 à 8,72 (m étalé, 1 H) ; 8,89 à 8,93 (m, 1 H) ; 8,95 à 9,10 (m étalé, 1 H) ; 12,41 à 13,03 (m étalé, 1 H).
UPLC-SQD : Tr (min) = 0,35 ; $[M+H]^+$: m/z 351.

Exemple 169 : 3-méthoxy-6-{1-[2-(1-méthylpipéridin-2-yl)éthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **170**

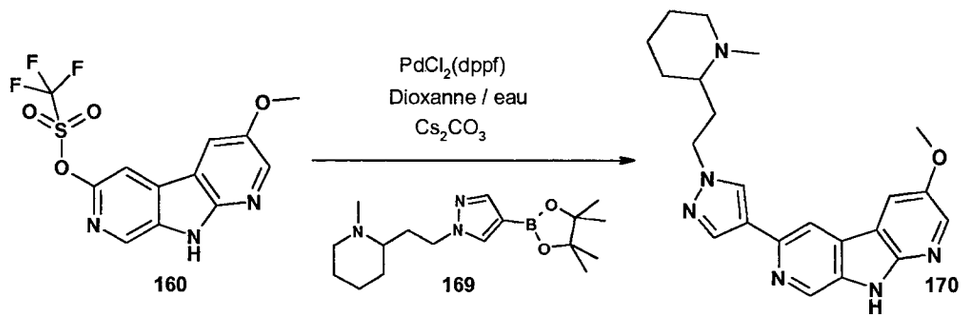
Etape 1 : 1-méthyl-2-{2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]éthyl}pipéridine **169**



Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 388 mg de 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole, 412 mg de 2-(2-bromoethyl)-1-methylpiperidine, 2,6 g de carbonate de césium et 8 ml de tétrahydrofuranne. Le mélange est irradié 1 h à 130 °C. Le milieu réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle et lavé 3 fois à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner 482 mg de 1-méthyl-2-{2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]éthyl}pipéridine **169** sous forme d'une huile incolore et utilisée brute dans l'étape suivante.

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,51 ; $[M+H]^+$: m/z 320.

Etape 2

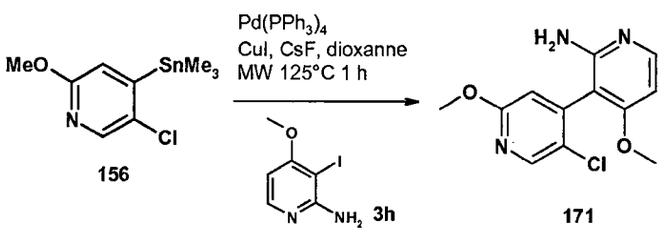


Dans un réacteur, on place sous argon 70 mg de trifluorométhanesulfonate de 3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yle **160**, 91 mg de 1-méthyl-2-{2-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]éthyl}pipéridine **169**, 9 mg de 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) dans 1,0 ml de 1,4-dioxanne et 0,4 ml de solution aqueuse 1,5 M de carbonate de césium puis soumet à irradiation micro-onde pendant 45 min à 150 °C. Le mélange réactionnel est concentré puis le résidu obtenu est repris dans le DMSO et purifié par HPLC en milieu acide pour donner 32 mg de 3-méthoxy-6-{1-[2-(1-méthylpipéridin-2-yl)éthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **170**.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,04 à 3,58 (m, 14 H) ; 3,93 (s, 3 H) ; 4,24 (m, 2 H) ; 8,02 (s, 1 H) ; 8,26 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) ; 8,30 (s, 1 H) ; 8,36 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) ; 8,41 (s large, 1 H) ; 8,81 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) ; 11,86 (s, 1 H).
UPLC-SQD : Tr (min) = 0,36 ; $[M+H]^+$: m/z 391 ; $[M+2H]^{2+}$: m/z 196 (pic de base).

Exemple 170 : 4-{6-[1-(prop-2-èn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}benzoate de méthyle **177**

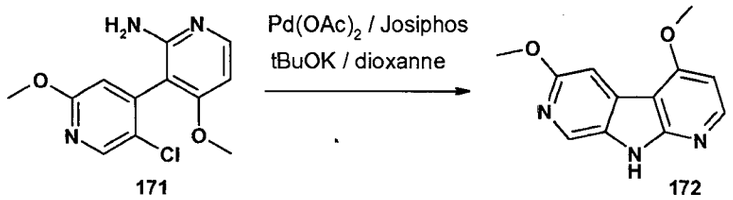
Etape 1 : 5'-chloro-2',4-diméthoxy-3,4'-bipyridin-2-amine **171**



Dans un tube, on place 368 mg de 5-chloro-2-méthoxy-4-(triméthylstannanyl)pyridine **156,** 250 mg de 3-iodo-4-méthoxy-pyridin-2-ylamine **3h**, 304 mg de fluorure de césium, 38 mg d'iodure de cuivre dans 2 ml de diméthylformamide puis ajoute 116 mg de tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) et 2 ml de diméthylformamide, scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde à 125 °C pendant 2 h. Le mélange réactionnel est filtré sur célite, rincé par 10 ml d'acétate d'éthyle puis lavé par 2 fois 10 ml d'eau. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange heptane : acétate d'éthyle : 50/50 à 0/100 pour donner 125 mg de 5'-chloro-2',4-diméthoxy-3,4'-bipyridin-2-amine **171** sous forme d'un solide blanc.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 0,44 ; $[M+H]^+$: m/z 266.
1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3.68 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 5.40 (s, 2 H) 6.42 (d, *J*=5.9 Hz, 1 H)6.72 (d, *J*=0.5 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=5.9 Hz, 1 H) 8.28 (d, *J*=0.5 Hz, 1 H).

Etape 2 : 4,6-diméthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **172**



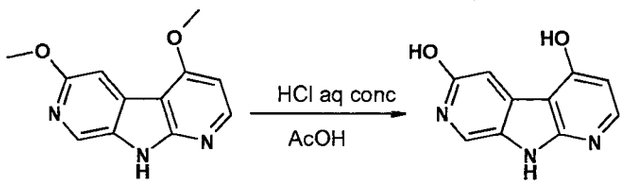
171 172

Dans un tube de 2 ml, on place sous atmosphère d'argon 10,3 mg de (R)-(-)-1-[(S)-2-(dicyclohexylphosphino)ferrocenyl]ethylditerbutylphosphine et 3,8 mg d'acétate de palladium (II) dans 0,35 ml de 1,4-dioxanne anhydre, et agite 10 min à 35 °C.

Dans un réacteur de 2 ml, on place sous argon 45 mg de 5'-chloro-2',4-diméthoxy-3,4'-bipyridin-2-amine **171** et 38 mg de terbutylate de potassium dans 0,35 ml de 1,4-dioxanne anhydre puis ajoute la solution préparée précédemment et 0,20 ml de 1,4-dioxanne, scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde pendant 1 h à 130 °C. Le mélange réactionnel est dilué par un mélange dichlorométhane : méthanol 90 : 10 puis filtré. Après concentration sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol 98 : 2 à 94 : 6 pour donner 28,5 mg de 4,6-diméthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **172** sous forme d'un solide jaune.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 0,40 ; $[M+H]^+$: m/z 230.
1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3.89 (s, 3 H) 4.09 (s, 3 H) 6.85 (d, *J*=5.9 Hz, 1 H) 7.30 (d, *J*=1.0Hz, 1 H) 8.39 - 8.42 (m, 2 H) 11.70 (br. s., 1 H).

Etape 3 : chlorhydrate de 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-4,6-diol **173**

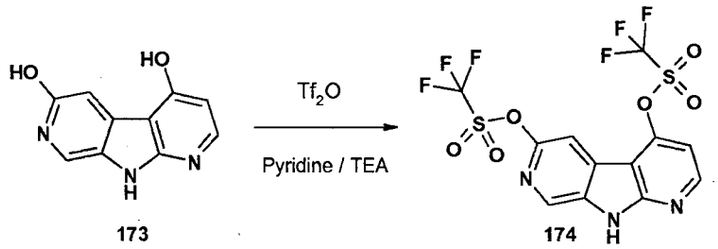


172 173

Dans un réacteur de 20 ml, on place 1,52 g de 4,6-diméthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **172** dans 22,1 ml d'acide acétique et 7,3 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 37%, scelle le tube et soumet à irradiation micro-onde 2 h à 140 °C. Après concentration du mélange réactionnel, le solide obtenu est empâté dans 2 fois 25 ml d'éther diéthylique puis séché sous pression réduite 18 h pour donner 1,72 g de chlorhydrate de 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-4,6-diol **173** sous forme de solide beige foncé.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 0,14 ; $[M+H]^+$: m/z 202 ; $[M-H]^-$: m/z 200.
1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 6.48 (m, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 8.06 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 12.48 (br. s, 1 H)

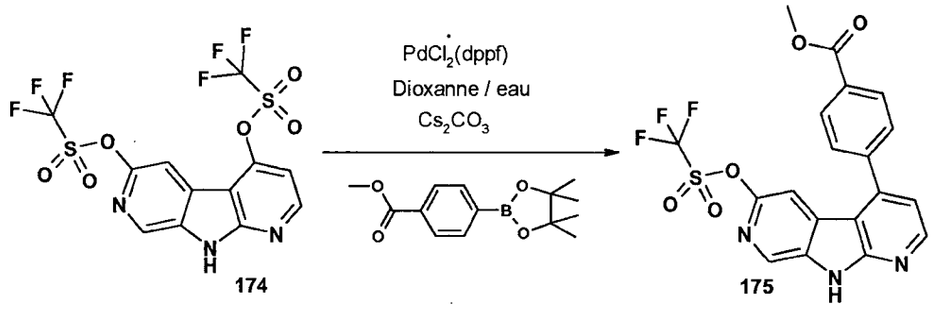
Etape 4 : bis(trifluorométhanesulfonate) de 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-4,6-diyle **174**



Un mélange de 1,72 g de chlorhydrate de 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-4,6-diol **173** dans 35 ml de pyridine et 9,1 ml de triéthylamine est refroidi à 5 °C puis sont ajoutés 2,8 ml d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Le mélange réactionnel est agité à 0-5 °C pendant 1 h puis versé sur un mélange de 200 ml d'eau et de 50 ml de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et extrait par 250 ml d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 200 ml d'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont réunies et concentrées sous vide. Le résidu est repris dans un mélange de 100 ml de mélange dichlorométhane : acétate d'éthyle 80/20, additionné de 6,0 g de silice et concentré sous pression réduite. Le dépôt solide formé est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : acétate d'éthyle 100 : 0 à 80 : 20 pour donner 124 mg de bis(trifluorométhanesulfonate) de 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-4,6-diyle **174** sous forme de solide rouille.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 4,81 ; $[M+H]^+$: m/z 466 ; $[M-H]^-$: m/z 464.
1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ **ppm** : 7.59 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.88 (d, *J*=0.7 Hz, 1 H) 8.89 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H) 13.32 (br. s., 1 H).

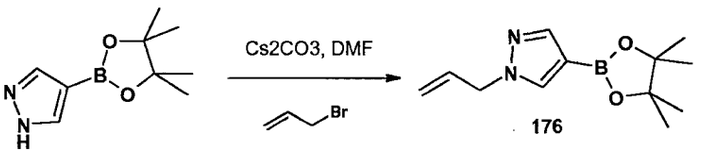
Etape 5 :



Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits sous argon 158 mg de bis(trifluorométhanesulfonate) de 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-4,6-diyle **174**, 89 mg de boronate, 166 mg de carbonate de césium, 1,55 ml de dioxanne, 25 mg de 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) et 0,15 ml d'eau.. Le mélange est irradié 15 min à 140 °C. La suspension obtenue est diluée à l'acétate d'éthyle et lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : acétate d'éthyle, 80 : 20 à 50 : 50 pour donner 30 mg de **175** sous forme d'un solide jaune.

UPLC-SQD : Tr (min) = 1,08 ; $[M+H]^+$: m/z 452 ; $[M-H]^-$: m/z 450.

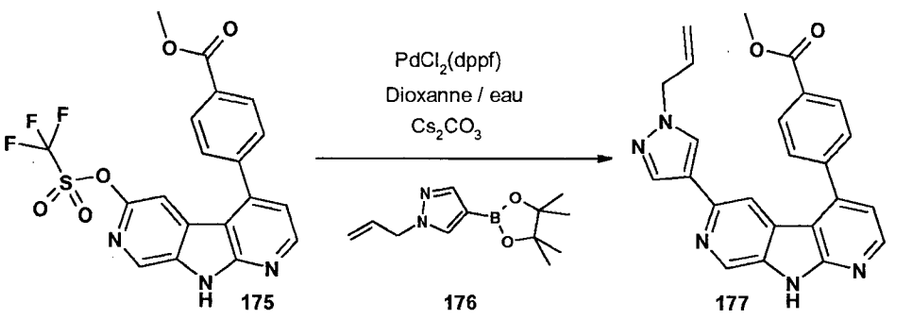
Etape 6 :



Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 621 mg de 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole, 2,08 g de carbonate de césium, 16 ml de diméthylformamide, et 0,55 ml de bromure d'allyle. Le mélange est irradié 1 heure à 100 °C. La suspension obtenue est diluée à l'acétate d'éthyle et lavée par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite pour donner 292 mg (39%) de 1-(prop-2-ènyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole **176**.

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 3,68 ; $[M+H]^+$: m/z 235.

Etape 7 :

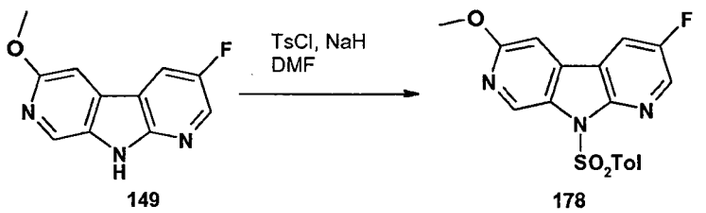


Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits sous argon 28 mg de produit de l'étape 5 **175**, 22 mg de boronate préparé à l'étape 6 **176**, 30 mg de carbonate de césium, 0,45 ml de dioxanne, 5 mg de 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) et 50 µl d'eau.. Le mélange est irradié 30 min à 130 °C. On rajoute 4 mg de 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II), 15 mg de boronate préparé à l'étape 6 **176** et 0,1 ml de dioxanne et irradie de nouveau pendant 1 h à 140 °C. La suspension obtenue est diluée à l'acétate d'éthyle et lavée à l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol, 100 : 0 à 96 : 4 pour donner 8 mg de 4-{6-[1-(prop-2-èn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}benzoate de méthyle **177** sous forme d'un solide ocre.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3,96 (s, 3 H) ; 4,77 (d large, *J*=5,7 Hz, 2 H) ; 5,15 (d large, *J*=16,9 Hz, 1 H) ; 5,21 (d large, *J*=9,8 Hz, 1 H) ; 5,96 à 6,11 (m, 1 H) ; 7,28 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H) ; 7,61 (s, 1 H) ; 7,67 (s, 1 H) ; 7,93 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H) ; 8,00 (s, 1 H) ; 8,27 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H) ; 8,65 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H) ; 8,90 (s, 1 H) ; 12,34 à 12,41 (s large, 1 H).
LC-MS (7 min) : Tr (min) = 3,19 ; $[M+H]^+$: m/z 410 ; $[M-H]^-$: m/z 408.

Exemple 171 : N-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide **183**

Etape 1

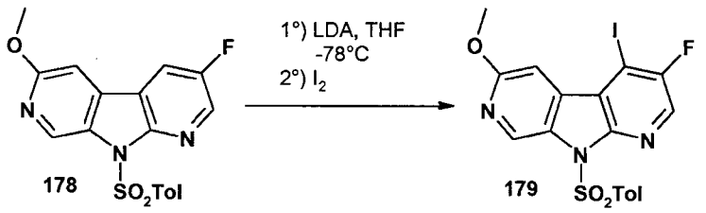


149 178

Dans un réacteur de 500 ml, on place sous argon 7,6 g de 3-fluoro-6-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine dans 180 ml de diméthylformamide et 2,38 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile. Après 3 h d'agitation à température ambiante sont ajoutés 13,3 g de chlorure de paratoluènesulfonyle dissous dans 20 ml de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est agité 3 h à température ambiante puis versé sur une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5 %. Le produit brut est récupéré par filtration et séché à l'air. Après redissolution dans du dichlorométhane, 24 g de silice sont ajouté et le tout est concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol 100 : 0 à 95 : 5 donne 11,6 g 3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 372,11(+) =(M+H)(+) Tr (min)=1,35 ;

Etape 2

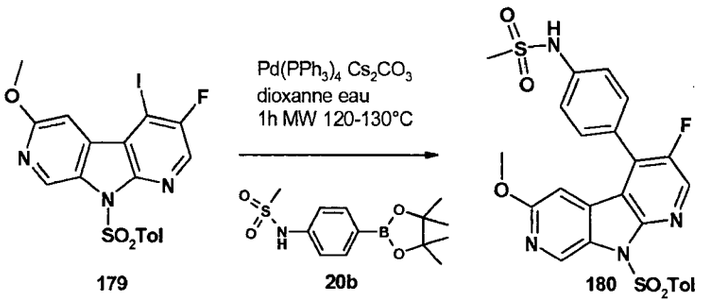


178 179

Dans un tricol sec et sous argon, 3,1 ml de diisopropylamine sont chargés dans 40 ml de tétrahydrofuranne. Après agitation et refroidissement à -78 °C, on ajoute goutte à goutte 8,1 ml de *n*-butyllithium 2,5 N dans l'hexane. Le mélange réactionnel est agité 15 min à -78 °C puis est ajouté 5,0 g de 3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **178** dans 250 ml de tétrahydrofuranne. Après 2 h d'agitation à -78 °C, on ajoute 5,46 g d'iode dans 10 ml de tétrahydrofuranne. Après 1 h d'agitation, le mélange réactionnel est coulé dans 400 ml d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium à 10 % et 250 ml d'eau, extrait par deux fois avec 400 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées par une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 5 %, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 6,57 g de 3-fluoro-4-iodo-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **179**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 498,01(+) =(M+H)(+) Tr (min)=1,43 ;

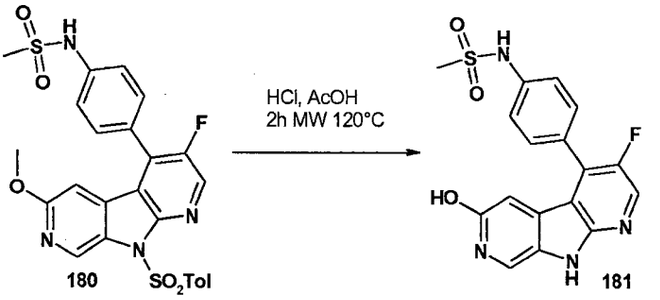
Etape 3



Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 278 mg (0,84 mmol) de 3-fluoro-4-iodo-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine **179**, 1,67 mmol du boronate **20b**, 77 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0), 273 mg de carbonate de césium, 5,5 ml de dioxanne et 1,3 ml d'eau. Le mélange est irradié 1 heure à 120. On ajoute 3 mL de méthanol puis le mélange est versé dans l'eau (50 mL) et de l'acétate d'éthyle (100 mL), les phases sont séparées et la phase aqueuse est à nouveau extraite avec 100 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (60 g de silice gradient dichlorométhane/acétate d'éthyle 100/0 à 50/50), on obtient 250 mg (83%) du composé attendu N-[4-(3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-méthanesulfonamide **180**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 541,14(+) =(M+H)(+) Tr (min)=1,31 ;

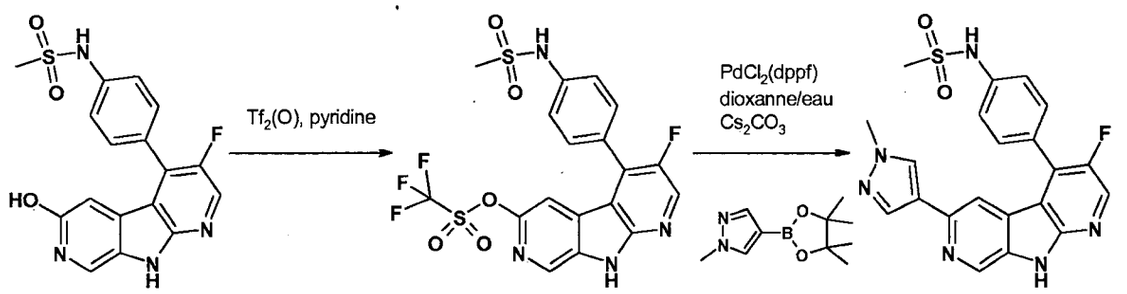
Etape 4



A une solution de 305 mg de N-[4-(3-fluoro-9-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-6-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-méthanesulfonamide **180** dans 5,5 ml d'acide acétique, on ajoute 0,5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 37 %. Le mélange est chauffé au four micro-ondes pendant 2 heures à 120 °C, puis est versé sur un mélange d'acétate d'éthyle et d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 5% sous forte agitation. Le pH est ramené à 7 par ajout d'une solution aqueuse de HCl 5N. Après séparation des phases, la phase organique est séchée sur MgSO4, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour fournir 99 mg de N-[4-(3-fluoro-6-hydroxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-méthanesulfonamide **181**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 373,09(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 0,65 ;

Etape 5



181 182 183

A une suspension de 98 mg de N-[4-(3-fluoro-6-hydroxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-méthanesulfonamide **181** dans 5 ml de pyridine, on ajoute 0,27 ml d'anhydride trifluorométhanesulfonique. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures, puis concentré sous pression réduite. Le milieu réactionnel est versé sur un mélange d'acétate d'éthyle et d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium 5% sous forte agitation. Après séparation des phases, la phase organique est séchée sur MgSO4, filtrée puis concentrée sous pression réduite.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 504=(M+H)(+) Tr (min) = 1,14

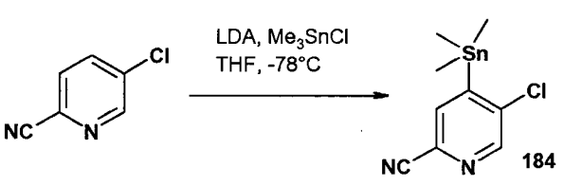
Le solide brun **182** est chargé dans un tube pour micro-onde avec 20 µmol de 1,1'-bis(diphénylphosphino)férrocènedichloro palladium(II), 0,89 mmol de carbonate de césium, 4 ml de dioxanne et 1 ml d'eau et 0,52 mmol de 1-méthyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2,dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole. Le mélange obtenu est irradié 1 heure à 120 °C, 1 mL de méthanol est ajouté puis le mélange est versé dans l'eau (25 mL) et de l'acétate d'éthyle (50 mL), les phases sont séparées et la phase aqueuse est à nouveau extraite avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées et séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (30 g de silice gradient dichlorométhane/méthanol 100/0 à 90/10), on obtient 70 mg (62%) du composé attendu N-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide **183**.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3,17 (s, 3 H) ; 3,85 (s, 3 H) ; 7,40 (d, J=0,9 Hz, 1 H); 7,51 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 7,59 (s, 1 H) ; 7,69 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 7,91 (s, 1 H) ; 8,67 (d, J=2,5 Hz, 1 H); 8,87 (d, J=0,9 Hz, 1 H) ; 9,92 à 10,24 (m étalé, 1 H) ; 12,26 (s large, 1 H)

UPLC - SQD : Tr (min) = 0,55 ; MH+ = 437+ ; MH- = 435-

Exemple 172 (**187**) et exemple 173 : (4-méthylpipérazin-1-yl)(9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)méthanone **188**

Etape 1 : 5-chloro-2-cyano-4-triméthylstanannanyl-pyridine **184**

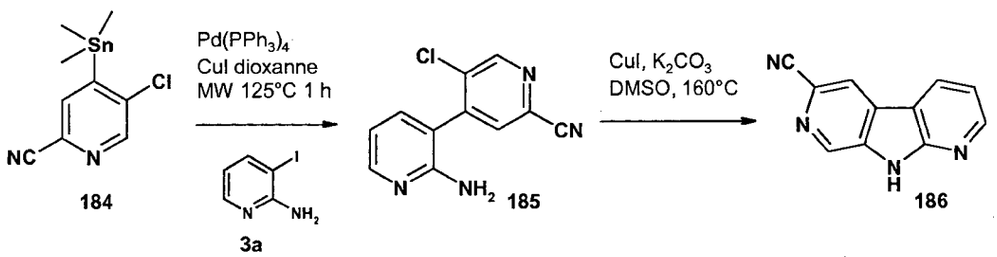


184

Dans un monocol sec et sous argon sont introduits 5 g de 5-chloro-2-cyanopyridine, 9,35 g de chlorure de triméthylétain et 200 mL de THF. Le mélange est agité et refroidi à -78 °C, puis sont ajoutés 19,85 ml d'une solution commerciale de LDA (2N dans toluène) coulés goutte à goutte en 45 minutes. Le milieu jaunit puis brunit. Après 3h d'agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution de chlorure d'ammonium, puis la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 % à 2 % d'acétate d'éthyle dans l'heptane. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 3,4 g (31%) de 5-chloro-2-cyano-4-triméthylstanannanyl-pyridine **184** sous forme de solide blanc.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 302,97(+)=(M+H)(+) (profil isotopique correspondant à un dérivé d'étain)
Tr (min) = 1,39

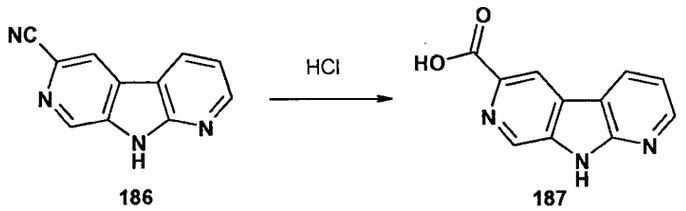
Etape 2 : 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-6-carbonitrile **186**



Dans un réacteur pour micro-ondes de taille adaptée sont introduits 2,48 g de 2-amino-3-iodopyridine, 3,4 g de 5-chloro-2-cyano-4-triméthylstanannanyl-pyridine **184**, 912 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0), 451 mg de iodure de cuivre et 15 ml de dioxanne. Le milieu réactionnel est irradié pendant 1 heure à 120 °C, puis hydrolysé par 75 ml d'une solution aqueuse à 10 % en bicarbonate de sodium et 5 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite 2 fois par 50 ml d'acétate d'éthyle, les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut est ensuite cristallisé par trituration dans l'heptane. Le produit **185** récupéré par filtration est dissous dans 80 mL de DMSO, puis 1,32 g d'iodure de cuivre et 14,3 g de carbonate de potassium sont ajoutés. Le mélange est chauffé une nuit à 160°C. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé sur un mélange d'acétate d'éthyle et ammoniaque 28% sous forte agitation. Après une heure sous agitation les phases sont séparées, la phase organique est séchée sur MgSO4, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le produit attendu est cristallisé par trituration dans du dichlorométhane, on obtient 1,1 g (50% sur les 2 étapes) de 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-6-carbonitrile.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 195(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 0,69

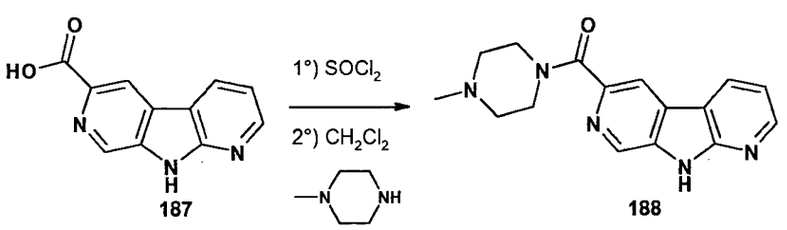
Etape 3 : acide 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-6-carboxylique **187**



Dans un tube pour appareil micro-onde, 1,1 g de 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-6-carbonitrile **186** sont dissous dans 10 mL d'une soution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N. Le mélange est chauffé à 140°C une heure sous micro-onde. Après refroidissement, le mélange est repris avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle, le precipité est filtré. Le pH du filtrat est ramené à 4, et le précipité à nouveau formé est également isolé par filtration. Les deux solides présentent le même profil en UPLC-MS. On obtient 1,03 g (86%) d'acide 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-6-carboxylique **187**.

UPLC - SQD : Tr (min) = 0,25 ; MH+ = 214+ ; MH- = 212-
1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 7,58 (dd, *J*=4,8 et 8,0 Hz, 1 H) ; 8,86 à 8,93 (m, 1 H) ; 9,08 à 9,17 (m, 2 H) ; 9,48 (s large, 1H)

Etape 4



Dans un monocol, 45 mg d'acide 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-6-carboxylique **187** sont chargé ainsi que 5 mL de chlorure de thionyle. Le mélange est chauffé une nuit à reflux sous agitation, puis concentré sous pression réduite. Le brut est repris dans 5 mL de dichlorométhane, puis 215 µL de méthylpipérazine sont ajouté. Après 1 heure, le milieu réactionnel est concentré sous vide. Le produit est purifié par HPLC préparative en milieu acide utilisant un gradient eau + 0,07 % d'acide trifluoroacétique / acétonitrile + 0,07 % d'acide trifluoroacétique, pour donner 40 mg (50%) de (4-méthylpipérazin-1-yl)(9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)méthanone **188**.

Spectrométrie de Masse : spectre réalisé par ionisation chimique (gaz réactant : ammoniac) sur appareil WATERS GCTof (introduction directe sans LC) : [M+H]+ : m/z 296
1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 2,87 (s, 3 H) ; 3,05 à 3,67 (m étalé, 6 H) ; 4,34 à 4,80 (m étalé, 2 H) ; 7,37 (dd, J=4,9 et 7,9 Hz, 1 H) ; 8,61 (d, J=0,7 Hz, 1 H) ; 8,65 (dd, J=1,8 et 4,9 Hz, 1 H) ; 8,79 (dd, J=1,8 et 7,9 Hz, 1 H) ; 8,89 (d, J=0,7 Hz, 1 H) ; 9,62 à 10,06 (m étalé, 1 H) ; 12,46 (s, 1 H)

Le tableau suivant indique la correspondance entre les composés décrits dans les schémas et préparations ci-dessus, et pour les composés qui constituent des produits de formule (I), leurs numéros d'exemples respectifs de 1 à 173 dans la présente invention.

exemple n°	composés n°	exemple n°	composés n°	exemple n°	composés n°
Exemple 1	**5a**	Exemple 59	**71i**	Exemple 117	**111c**
Exemple 2	**5b**	Exemple 60	**71j**	Exemple 118	**111d**
Exemple 3	**5c**	Exemple 61	**71k**	Exemple 119	**111e**
Exemple 4	**5d**	Exemple 62	**71l**	Exemple 120	**111f**
Exemple 5	**5e**	Exemple 63	**71m**	Exemple 121	**111g**
Exemple 6	**5f**	Exemple 64	**71n**	Exemple 122	**111h**
Exemple 7	**5g**	Exemple 65	**71o**	Exemple 123	**111i**
Exemple 8	**5h**	Exemple 66	**71p**	Exemple 124	**111j**
Exemple 9	**6**	Exemple 67	**71q**	Exemple 125	**111k**
Exemple 10	**9a**	Exemple 68	**71r**	Exemple 126	**111l**
Exemple 11	**9b**	Exemple 69	**71s**	Exemple 127	**111m**
Exemple 12	**9c**	Exemple 70	**71t**	Exemple 128	**113**
Exemple 13	**10**	Exemple 71	**71u**	Exemple 129	**114**
Exemple 14	**11**	Exemple 72	**71v**	Exemple 130	**115**
Exemple 15	**12**	Exemple 73	**71w**	Exemple 131	**116**
Exemple 16	**13**	Exemple 74	**71x**	Exemple 132	**117**
Exemple 17	**14**	Exemple 75	**72a**	Exemple 133	**118**
Exemple 18	**15**	Exemple 76	**72b**	Exemple 134	**119**
Exemple 19	**16**	Exemple 77	**72c**	Exemple 135	**120**
Exemple 20	**19**	Exemple 78	**72d**	Exemple 136	**121**
Exemple 21	**21a**	Exemple 79	**72e**	Exemple 137	**122**
Exemple 22	**21b**	Exemple 80	**72f**	Exemple 138	**123**
Exemple 23	**21c**	Exemple 81	**72g**	Exemple 139	**124**
Exemple 24	**21d**	Exemple 82	**72h**	Exemple 140	**125**

Exemple 25	**21e**	Exemple 83	**72i**	Exemple 141	**126**
Exemple 26	**21f**	Exemple 84	**72j**	Exemple 142	**127**
Exemple 27	**21g**	Exemple 85	**72k**	Exemple 143	**128**
Exemple 28	**21h**	Exemple 86	**72l**	Exemple 144	**129**
Exemple 29	**21i**	Exemple 87	**72m**	Exemple 145	**130**
Exemple 30	**21j**	Exemple 88	**72n**	Exemple 146	**131**
Exemple 31	**21k**	Exemple 89	**72o**	Exemple 147	**132**
Exemple 32	**22**	Exemple 90	**73**	Exemple 148	**133**
Exemple 33	**23**	Exemple 91	**74**	Exemple 149	**134**
Exemple 34	**27a**	Exemple 92	**75**	Exemple 150	**135**
Exemple 35	**27b**	Exemple 93	**77**	Exemple 151	**136**
Exemple 36	**27c**	Exemple 94	**78**	Exemple 152	**138**
Exemple 37	**29**	Exemple 95	**79**	Exemple 153	**140**
Exemple 38	**31**	Exemple 96	**81**	Exemple 154	**142**
Exemple 39	**39a**	Exemple 97	**83**	Exemple 155	**143**
Exemple 40	**39b**	Exemple 98	**85**	Exemple 156	**144**
Exemple 41	**39c**	Exemple 99	**87**	Exemple 157	**145**
Exemple 42	**42**	Exemple 100	**89**	Exemple 158	**146**
Exemple 43	**45**	Exemple 101	**90**	Exemple 159	**152**
Exemple 44	**46**	Exemple 102	**92**	Exemple 160	**153**
Exemple 45	**59**	Exemple 103	**94**	Exemple 161	**154**
Exemple 46	**61**	Exemple 104	**95**	Exemple 162	**155**
Exemple 47	**64**	Exemple 105	**96**	Exemple 163	**161**
Exemple 48	**66**	Exemple 106	**97**	Exemple 164	**162**
Exemple 49	**68**	Exemple 107	**98**	Exemple 165	**164**
Exemple 50	**70**	Exemple 108	**99**	Exemple 166	**165**
Exemple 51	**71a**	Exemple 109	**102**	Exemple 167	**167**
Exemple 52	**71b**	Exemple 110	**103**	Exemple 168	**168**
Exemple 53	**71c**	Exemple 111	**104**	Exemple 169	**170**
Exemple	**71d**	Exemple	**105**	Exemple	**177**

54		112		170	
Exemple 55	**71e**	Exemple 113	**106**	Exemple 171	**183**
Exemple 56	**71f**	Exemple 114	**107**	Exemple 172	**187**
Exemple 57	**71g**	Exemple 115	**111a**	Exemple 173	**188**
Exemple 58	**71h**	Exemple 116	**111b**		

Procédures de test biochimique *In Vitro*

Les propriétés pharmacologiques des composés de l'invention peuvent être confirmées par un certain nombre de dosages pharmacologiques. Les exemples de dosages pharmacologiques qui suivent ont été réalisés avec des composés selon l'invention.

Exemple 1

Dosage TR-FRET

Afin de déterminer l'inhibition de l'activité de kinases Pim, les composés de l'invention sont testés conformément à un dosage TR-FRET ("Time Resolved-Fluorescence Resonance Energy Transfer", transfert d'énergie de fluorescence par résonance en temps résolu) *in vitro* utilisé en routine. Le dosage TR-FRET est basé sur la détection de la phosphorylation du résidu spécifique Ser112 dans la protéine Bad, qui s'est avérée être un substrat naturel des kinases Pim dans les cellules. Pour le dosage, les réactifs suivants sont utilisés :

Kinase Pim - protéine Pim-1, Pim-2 ou Pim-3 humaine de pleine longueur recombinante à étiquette His6 (préparé selon le J. Mol. Biol. (2005) 348, 183-193) ;

Bad - protéine Bad humaine de pleine longueur recombinante à étiquette His6 (préparé selon le J. Mol. Biol. (2005) 348, 183-193) ;

α-His6-APC – anticorps monoclonal de souris conjugué à l'allophycocyanine SureLight™ dirigé contre l'étiquette His6 (Perkin Elmer, n° AD0059H, Waltham, Massachusetts, Etats-Unis) ;

α-P~Bad-Eu - anticorps monoclonal de souris (Cell Signaling Technology #9296B, Danvers, Massachusetts, Etats-Unis) dirigé contre phosphoBad (Ser112) (7E11) marqué à la demande par Perkin Elmer avec le réactif LANCE™ Eu-W1024.

Le dosage est basé sur la technologie LANCE™ de PerkinElmer : l'anticorps marqué au Eu se lie à phospho-Ser112 et génère un signal TR-FRET par interaction avec l'anticorps dirigé contre His6 marqué à l'APC, lié à l'étiquette His6 de Bad. Le signal TR-FRET est détecté à l'aide d'un lecteur de plaques SpectraMax M5 (Molecular Devices) avec les réglages suivants : λex = 340 nm, λem1 = 615 nm, λem2 = 665 nm. Le rapport signal de fluorescence à 665 nm sur signal de fluorescence à 615 nm est utilisé comme lecture de signal pour la CI_{50} (calculs basés sur le modèle logistique à 4 paramètres). Le dosage est mis en œuvre dans un format à 384 puits ; les manipulations de liquides sont réalisées à

l'aide d'un poste de manipulation de liquides Beckman 3000. Les composés à l'essai sont testés à 10 points de concentration en duplicats ; la concentration de composé la plus élevée est de façon typique égale à 30 µM. La concentration d'ATP est égale à 40 µM, ce qui équivaut à la valeur de K_M apparent.

Exemple 2

Dosage radiométrique de liaison sur filtre

Afin de confirmer leur puissance, les composés de l'invention peuvent être contre-sélectionnés en utilisant un dosage radiométrique de liaison sur filtre. Ce dosage mesure la phosphorylation d'un peptide de synthèse (RSRHSSYPAGT) correspondant aux acides aminés 107 – 117 de la protéine Bad de souris, qui incluent le site de phosphorylation Ser112 (Upstate n°12-542), en présence de ^{33}P-ATP en tant que deuxième substrat. La réaction est menée dans le même format que le dosage TR-FRET décrit ci-dessus. Lors de la réaction, le peptide substrat basique se lie au filtre de phosphocellulose, et le niveau de phosphorylation est quantifié par comptage à scintillation liquide. A nouveau, la concentration d'ATP est 40 µM, ce qui équivaut à la valeur de K_M apparent.

Exemple 3

Dosage de la viabilité cellulaire

Les composés représentatifs de l'invention sont également criblés en ce qui concerne leurs effets sur la prolifération et la viabilité cellulaires en utilisant une variété de lignées cellulaires tumorales provenant de l'homme, représentatives de différentes indications pathologiques. Ces lignées cellulaires incluent :

Modèles de cancers hématologiques :

TF-1 (leucémie myélogène aiguë ; AML M6 au moment du diagnostic) ;
KG-1 (AML ; érythroleucémie évoluant en AML) ;
KG-1a (AML ; sous-clone dérivé de KG-1 immature) ;
EOL-1 (AML ; leucémie à éosinophiles) ;
PL-21 (AML ; M3) ;
ML-2 (AML ; T-NHL évoluant en T-ALL évoluant en AML M4) ;
HL-60 (AML, M3) ;
Kasumi-1 (AML) ;
GDM-1 (AML) ;
K-562 (CML – leucémie myélogène chronique ; crise blastique) ;
JURL-MK1 (CML ; crise blastique) ;
DND-41 (T-ALL – leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T) ;
Jurkat (T-ALL) ; NALM-6 (B-ALL –ALL à cellules B) ;
CEM (ALL ; lymphosarcome évoluant en ALL) ;

Jeko-1 (B-NHL – lymphome non hodgkinien à cellules B ; lymphome à cellules du manteau dérivé d'un variant à grandes cellules en transformation leucémique) ;

WSU-DLCL2 (B-NHL ; lymphome diffus à grandes cellules B) ;

RL (B-NHL ; diffus indifférencié) ;

OCI-Ly10 (B-NHL) ;

DoHH-2 (B-NHL) ;

RPMI-8226 (MM – myélome multiple) ;

JVM-2 (B-CLL – leucémie lymphocytaire chronique à cellules B) ; et

JVM-3 (B-CLL)

MV4-11 (AML)

MOLM13 (AML).

Modèles de tumeurs solides :

HCT-116 (cancer du côlon) ;

HT-29 (cancer du côlon) ;

HC-15 (cancer du côlon) ;

H460 (cancer du poumon ; cancer du poumon non à petites cellules) ;

A375 (mélanome) ;

B16F10 (mélanome) ;

MDA-A1 (cancer du sein) ;

MDA-MB231 (cancer du sein) ;

MDA-MB231adr (cancer du sein) ;

PANC-1 (cancer du pancréas) ; et

PC-3 (cancer de la prostate).

Afin de mesurer la viabilité, les cellules tumorales sont incubées dans un format à 96 puits ou à 384 puits pendant 48, 72 ou 96 heures, de préférence 72 heures, avec un composé de l'invention à des dilutions d'un facteur 3 avec en général neuf doses au total, la dose la plus élevée étant égale à 10 µM ou 30 µM. La viabilité cellulaire est évaluée par l'ajout de CellTiter-Blue® (Promega, Madison, Wisconsin, Etats-Unis) pendant 4 heures et des lectures de point final sont réalisées en utilisant un lecteur de plaques SpectraMax Genmini EM (Molecular Devices, Sunnyvale, Californie, Etats-Unis). Le dosage de viabilité cellulaire CellTiter-Blue® mesure l'aptitude des cellules en culture à effectuer la réduction de la résazurine en résorufine, l'intensité du signal de fluorescence étant directement proportionnelle au nombre de cellules vivantes. La CE_{50} représente la concentration de composé qui conduit à une réduction de 50 % de la viabilité/de l'expansion proliférative des cellules.

RESULTATS BIOCHIMIQUES

Les résultats biochimiques sont exprimés selon la classification suivante :

Classe **A** : IC50 compris entre 1 nM et 100 nM

Classe **B** : IC50 compris entre 100 nM et 1000 nM (ou 1µM)

Classe **C** : IC50 compris entre 1 µM et 5 µM

Classe **D** : IC50 supérieur à 5µM

Exemple n°	Composé n°	IC50 Pim1	IC50 Pim2	IC50 Pim3	IC50 PLK1	IC50 PI3K
Exemple 1	**5a**	**A**	**C**	**B**	**B**	
Exemple 2	**5b**	**B**			**B**	
Exemple 3	**5c**	**B**				
Exemple 4	**5d**	**A**	**C**	**B**		
Exemple 5	**5e**	**A**	**D**	**B**	**D**	
Exemple 6	**5f**	**B**	**C**	**C**	**D**	
Exemple 7	**5g**	**A**	**B**	**A**	**B**	
Exemple 8	**5h**	**A**	**C**	**B**	**B**	
Exemple 9	**6**	**B**	**C**	**B**		
Exemple 10	**9a**	**A**	**C**	**A**	**B**	
Exemple 11	**9b**	**C**				
Exemple 12	**9c**	**B**				
Exemple 13	**10**	**B**	**C**	**B**		
Exemple 14	**11**	**A**	**C**	**A**	**D**	
Exemple 15	**12**	**A**	**B**	**A**	**D**	
Exemple 16	**13**	**C**	**C**	**B**		
Exemple 17	**14**	**B**	**D**	**B**		
Exemple 18	**15**	**A**	**D**	**B**		
Exemple 19	**16**	**B**				
Exemple 20	**19**	**A**				
Exemple 21	**21a**	**A**	**D**	**B**	**A**	**C**
Exemple 22	**21b**	**A**	**B**	**A**	**A**	**B**
Exemple 23	**21c**	**A**	**D**	**B**	**C**	**D**
Exemple 24	**21d**	**B**	**D**	**C**		
Exemple 25	**21e**	**A**	**D**	**B**		
Exemple 26	**21f**	**A**	**C**	**B**		**B**
Exemple 27	**21g**	**A**	**D**	**B**		**D**
Exemple 28	**21h**	**A**	**D**	**B**	**A**	**C**
Exemple 29	**21i**	**B**	**D**	**B**		
Exemple 30	**21j**	**A**	**C**	**B**		
Exemple 31	**21k**	**B**	**D**	**C**		
Exemple 32	**22**	**A**	**C**	**A**	**A**	

Exemple 33	**23**	**A**	**B**	**B**		
Exemple 34	**27a**	**A**	**D**	**C**	**B**	
Exemple 35	**27b**	**B**	**D**	**C**		
Exemple 36	**27c**	**B**	**D**	**C**	**C**	
Exemple 37	**29**	**B**	**D**	**C**		
Exemple 38	**31**	**B**	**D**	**B**		
Exemple 39	**39a**	**A**	**C**	**B**	**C**	
Exemple 40	**39b**	**B**	**D**	**C**	**D**	
Exemple 41	**39c**	**C**	**D**	**D**		
Exemple 42	**42**	**C**				
Exemple 44	**46**	**A**	**A**	**A**	**A**	**A**
Exemple 45	**59**	**A**	**C**	**A**	**A**	
Exemple 46	**61**	**A**	**B**	**A**		
Exemple 47	**64**	**A**	**C**	**A**	**B**	
Exemple 48	**66**	**A**	**B**	**A**	**B**	
Exemple 49	**68**	**A**	**A**	**A**	**B**	
Exemple 51	**71a**	**A**	**C**	**B**		
Exemple 52	**71b**	**B**	**D**	**B**		
Exemple 53	**71c**	**A**	**C**	**B**		
Exemple 54	**71d**	**A**	**D**	**B**		
Exemple 55	**71e**	**A**	**C**	**B**		
Exemple 56	**71f**	**C**	**D**	**B**		
Exemple 57	**71g**	**C**	**C**	**B**		
Exemple 58	**71h**	**C**	**D**	**C**		
Exemple 59	**71i**	**A**	**D**	**B**		
Exemple 60	**71j**	**A**	**C**	**B**		
Exemple 61	**71k**	**A**	**C**	**A**		
Exemple 62	**71l**	**A**	**C**	**A**	**A**	
Exemple 63	**71m**	**A**	**D**	**B**	**A**	
Exemple 64	**71n**	**B**	**D**	**C**		
Exemple 65	**71o**	**B**	**D**	**C**		
Exemple 66	**71p**	**A**	**B**	**A**	**A**	
Exemple 67	**71q**	**C**	**D**	**C**		
Exemple 68	**71r**	**A**	**C**	**B**		
Exemple 69	**71s**	**B**	**D**	**B**		
Exemple 70	**71t**	**C**	**D**	**D**		
Exemple 71	**71u**	**A**	**B**	**B**		
Exemple 72	**71v**	**B**	**D**	**C**		
Exemple 73	**71w**	**B**	**D**	**C**		

Exemple 74	**71x**	**B**	**C**	**B**		
Exemple 75	**72a**	**A**	**C**	**B**		
Exemple 76	**72b**	**A**	**B**	**A**		
Exemple 77	**72c**	**B**	**D**	**B**		
Exemple 78	**72d**	**A**	**D**	**B**		
Exemple 79	**72e**	**A**	**C**	**A**	**B**	**C**
Exemple 80	**72f**	**B**	**D**	**B**		
Exemple 81	**72g**	**A**	**C**	**B**		
Exemple 82	**72h**	**A**	**C**	**B**		
Exemple 83	**72i**	**B**	**D**	**B**		
Exemple 84	**72j**	**B**	**C**	**B**		
Exemple 85	**72k**	**A**	**C**	**B**		
Exemple 86	**72l**	**A**	**B**	**A**	**B**	**D**
Exemple 87	**72m**	**A**	**B**	**A**		
Exemple 88	**72n**	**A**	**B**	**A**	**C**	
Exemple 89	**72o**	**A**	**C**	**B**	**C**	
Exemple 90	**73**	**B**	**D**	**B**		
Exemple 91	**74**	**A**	**C**	**A**		
Exemple 92	**75**	**A**	**C**	**A**	**B**	
Exemple 94	**78**	**A**	**B**	**A**	**A**	
Exemple 95	**79**	**A**	**B**	**B**	**A**	
Exemple 96	**81**	**A**	**B**	**A**	**B**	
Exemple 97	**83**	**A**	**B**	**A**	**A**	
Exemple 98	**85**	**A**	**A**	**A**	**B**	
Exemple 99	**87**	**A**	**C**	**B**	**B**	
Exemple 100	**89**	**A**	**B**	**A**	**A**	
Exemple 101	**90**	**A**	**B**	**A**	**A**	
Exemple 105	**96**	**A**	**D**	**B**		
Exemple 106	**97**	**A**	**D**	**A**		
Exemple 108	**99**	**A**	**D**	**A**		
Exemple 109	**102**	**A**	**D**	**B**		
Exemple 110	**103**	**A**	**C**	**B**	**C**	
Exemple 111	**104**	**A**	**C**	**B**		
Exemple 112	**105**	**A**	**B**	**A**	**B**	
Exemple 113	**106**	**A**	**C**	**A**	**C**	
Exemple 114	**107**	**B**	**C**	**B**		

Exemple 115	**111a**	**A**	**C**	**A**	**C**	
Exemple 116	**111b**	**A**	**D**	**A**	**C**	
Exemple 117	**111c**	**A**	**C**	**A**		
Exemple 118	**111d**	**A**	**B**	**A**	**B**	
Exemple 119	**111e**	**A**	**B**	**A**	**B**	
Exemple 120	**111f**	**A**	**D**	**A**	**B**	
Exemple 121	**111g**	**A**	**C**	**A**	**C**	
Exemple 122	**111h**	**A**	**B**	**A**	**C**	
Exemple 123	**111i**	**A**	**B**	**A**	**C**	
Exemple 124	**111j**	**A**	**B**	**A**	**B**	
Exemple 125	**111k**	**A**		**A**	**C**	
Exemple 126	**111l**	**A**	**D**	**B**	**C**	
Exemple 127	**111m**	**A**	**B**	**A**	**C**	
Exemple 129	**114**	**B**		**B**		
Exemple 130	**115**	**A**	**B**	**A**		
Exemple 131	**116**	**B**		**B**		
Exemple 132	**117**	**A**	**B**	**A**		
Exemple 133	**118**	**A**		**B**		
Exemple 134	**119**	**A**	**D**	**A**		
Exemple 135	**120**	**A**	**B**	**A**		
Exemple 136	**121**	**A**	**D**	**A**		
Exemple 137	**122**	**A**	**B**	**A**		
Exemple 138	**123**	**A**	**B**	**A**		
Exemple 139	**124**	**A**	**C**	**A**		
Exemple 140	**125**	**A**	**C**	**A**		
Exemple 141	**126**	**A**	**C**	**A**		
Exemple 142	**127**	**A**	**D**	**A**		
Exemple 143	**128**	**B**		**B**		
Exemple 144	**129**	**A**	**D**	**A**		
Exemple	**130**	**A**	**B**	**A**		

145						
Exemple 146	131	A	B	A		
Exemple 147	132	A	B	A		
Exemple 148	133	A	B	A		
Exemple 149	134	A	B	A		
Exemple 150	135	A	B	A		
Exemple 151	136	A	B	A		
Exemple 152	138	A	B	A		
Exemple 153	140	A	C	A		
Exemple 155	143	A	B	A		
Exemple 156	144	A	D	B		
Exemple 157	145	A	B	A		
Exemple 158	146	A	B	A		
Exemple 159	152	C	D	C		
Exemple 160	153	B	D	C		
Exemple 161	154	B	D	B		
Exemple 162	155	D		D	C	
Exemple 163	161	A	B	A	C	
Exemple 165	164	B	D	B	D	
Exemple 166	165	B	D	C		
Exemple 167	167	B	C	B	D	
Exemple 168	168	B	D	B		
Exemple 169	170	B	D	B		
Exemple 170	177	A	B	B		
Exemple 171	183	A	A	A		
Exemple 172	187	D	D		D	

RESULTATS BIOCHIMIQUES DES COMPARATEURS

Composé n°	IC50 Pim1	IC50 Pim2	IC50 Pim3
51	D	D	D
56	D	D	D

RESULTATS CELLULAIRES

Les résultats de prolifération cellulaires sont exprimés selon la classification suivante :

Classe **A** : IC50 compris entre 1 nM et 100 nM

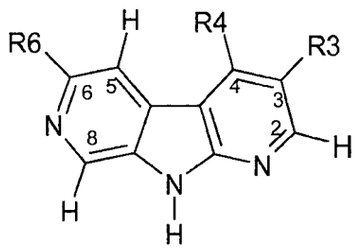
Classe **B** : IC50 compris entre 100 nM et 1000 nM (ou 1µM)

Classe **C** : IC50 compris entre 1 µM et 5 µM

Exemple n°	Composé n°	EC50 EOL-1 µM (lymphome)	EC50 KG-1a µM (leucémie)	IC50 MV4-11 µM (myelome)	IC50 MOLM-13 µM (myelome)	EC50 HCT116 µM (colon)	EC50 B16F10 µM (melanome)	EC50 H460 µM (poumon)
1	5a	C	C	C				
5	5e	B	B	B				
7	5g	B		B	B			
8	5h	B		B	B			
10	9a	B	B	B				
14	11	B	C	B				
15	12	B	B	B				
22	21b	A		A	A	A	A	A
33	23	B		C	B			
39	39a	B	B	C	C			
44	46	A		A	A			
49	68	A		A				
86	72l	B		B				
92	75	B		C				
94	78	A		A	B			
96	81	A		B	B			
97	83	B		B	B			
98	85	A		B	B			
100	89	A		B	B			
119	111e	A		B	B			
120	111f	A		A	B			
122	111h	A		A				
123	111i	A		A	A			
127	111m	A		A				
128	113	A		A	A			
130	115	A		A	A			
163	161	B		B				

REVENDICATIONS

1 Composés de formule générale (I) suivante :



formule (I)

dans laquelle
- R3, R4 pouvant être indépendamment l'un de l'autre :
    1. H
    2. halogène ;
    3. CF_3 ;
    4. oxy substituée ;
    5. alkoxy éventuellement substitué ;
    6. amino éventuellement substitué ;
    7. carbonyle substitué;
    8. carboxyle éventuellement substitué ;
    9. amide éventuellement substitué ;
    10. soufre à différents degrés d'oxydation (II ou IV ou VI) tels que les ~~sulfide~~ sulfures, sulfoxides ou sulfones éventuellement substitués ;
    11. C_1-C_{10} alkyle linéaire, ramifié ou cyclique comportant éventuellement un hétéroatome éventuellement substitué ;
    12. C_2-C_7 alkenyle linéaire, ramifié ou cyclique éventuellement substitué ;
    13. C_2-C_6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué ;
    14. aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué ;
    15. hétérocycloalkyle éventuellement substitué ;
- R6 étant un hétéroaryle (5 ou 6 chaînons avec 1 à 4 hétéroatome choisi parmi N, S ou O) lié au motif azacarboline soit par un C soit par un N appartenant à R6, R6 étant éventuellement substitué ; R6 pouvant également représenter C(O)NR1aR1b ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué ou -C(O)hétérocycloalkyle éventuellement substitué, tel que R1a et R1b peuvent être indépendamment l'un de l'autre :

1. H ;
2. C1-C10 alkyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C3-C7) éventuellement mono ou di substitué;
3. C2-C6 alkenyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di substitué;
4. C2-C6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di substitué;
5. aryle éventuellement mono ou di substitué;
6. hétéroaryle éventuellement mono ou di substitué;
7. benzyle éventuellement mono ou di substitué;
8. COalkyle éventuellement mono ou di substitué;
9. COaryle éventuellement mono ou di substitué;
10. COhétéroaryle éventuellement mono ou di substitué;
11. CO2alkyle éventuellement mono ou di substitué;
12. CO2aryle éventuellement mono ou di substitué;
13. CO2hétéroaryle éventuellement mono ou di substitué;
14. CONH2,
15. CONHalkyle éventuellement mono ou di substitué;
16. CONHaryle éventuellement mono ou di substitué;
17. CONHhétéroaryle éventuellement mono ou di substitué ;

18. CON(alkyle)2 éventuellement mono ou di substitué;
19. CON(aryle)2 éventuellement mono ou di substitué;
20. CON(hétéroaryle)2 éventuellement mono ou di substitué ;

lesdits produits de formule (I) étant à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2 Composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans laquelle
- R3, R4 pouvant être indépendamment l'un de l'autre :
  1. H ;
  2. F ;
  3. Cl ;
  4. Br ;
  5. I ;
  6. CF_3 ;
  7. OR2a ;
  8. NR1aR1b ;
  9. COR2a ;
  10. CO_2R2a ;
  11. CO(NR1aR1b) ;
  12. SR2a ;
  13. SOR2a ;
  14. SO_2R2a ;
  15. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
  16. C_2-C_6 alkenyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
  17. C_2-C_6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
  18. aryle ou hétéroaryle éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
  19. hétérocycloalkyle éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
- R6 étant un hétéroaryle (5 ou 6 chaînons avec 1 à 4 hétéroatome N, S ou O) lié au motif azacarboline soit par un C ou un N appartenant à R6, R6 pouvant également représenter C(O)NR1aR1b ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué ou -C(O)hétérocycloalkyle éventuellement substitué.; R6 étant éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;

dans lesquels:

-R1a et R1b peuvent être indépendamment l'un de l'autre :

1. H ;
2. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
3. C_2-C_6 alkenyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
4. C_2-C_6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
5. aryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
6. hétéroaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
7. benzyle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
8. COalkyle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
9. COaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
10. COhétéroaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
11. CO_2alkyle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
12. CO_2aryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
13. CO_2hétéroaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
14. $CONH_2$,
15. CONHalkyle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
16. CONHaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
17. CONHhétéroaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;

18. $CON(alkyle)_2$ éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
19. $CON(aryle)_2$ éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
20. $CON(hétéroaryle)_2$ éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b

dans lesquels R2a, R2b, R2c sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi :

1. F ;
2. Cl ;
3. Br ;
4. I ;
5. CF_3 ;
6. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
7. C_3-C_7 cycloalkyle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
8. C_2-C_6 alkenyle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
9. C_2-C_6 alkynyle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
10. OH ;
11. O-alkyle(C_1-C_{10}) linéaire ou ramifié éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
12. O-cycloalkyle (C_3-C_7) éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
13. O-aryle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
14. aryle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
15. hétéroaryle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
16. hétérocycloalkyle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
17. NH_2 ;
18. NH-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
19. N(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7))$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
20. NH-(aryle ou hétéroaryle) éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
21. N(aryle ou hétéroaryle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
22. N(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7)) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
23. NHC(O)R3a ;
24. N(alkyle(C_1-C_{10})C(O)R3a ;
25. N(R3a)C(O)R3b ;
26. $NHS(O_2)$R3a ;
27. N(alkyle(C_1-C_{10})$S(O_2)$R3a ;
28. N(R3a)$S(O)_2$R3b ;
29. CO_2R3a ;
30. SR3a ;
31. SOR3a ;
32. SO_2R3a.

où R3a et R3b sont choisis parmi :

1. halogène ;
2. CF_3 ;
3. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié
4. C_3-C_7 cycloalkyle;
5. C_2-C_6 alkenyle;
6. C_2-C_6 alkynyle ;
7. C_1-C_{10} alkylhydroxy
8. C_1-C_{10} alkoxy
9. C_1-C_{10} alkylamino
10. OH ;
11. O-alkyle(C_1-C_{10}) linéaire, ramifié ou cyclique (C_3-C_7) ;
12. O-aryle;
13. aryle;

14. hétéroaryle;
15. hétérocycloalkyle ;
16. NH_2 ;
17. NH-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7));
18. N(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7))$_2$;
19. NH-(aryle ou hétéroaryle);
20. N(aryle ou hétéroaryle)$_2$;
21. N(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7)) ;
22. NHC(O)-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) ;
23. NHC(O)-(aryle ou hétéroaryle);
24. NHS(O)$_2$-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) ;
25. NHS(O)$_2$-(aryle ou hétéroaryle) ;
26. CO(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
27. CO(C_1-C_{10} alkylamino) ;
28. CO_2(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
29. C(O)NH(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
30. C(O)N(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié)$_2$;
31. S(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
32. SO(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
33. SO_2(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié)
34. C(O)(hétérocycloalkyle).

les dits produits de formule (I) étant à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

3 Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que :
- R3, R4 pouvant être indépendamment l'un de l'autre :
    1. H ;
    2. F ;
    3. Cl ;
    4. Br ;
    5. I ;
    6. CF_3 ;
    7. OR2a ;
    8. NR1aR1b ;
    9. COR2a ;
    10. CO_2R2a ;
    11. CO(NR1aR1b) ;
    12. SR2a ;
    13. SOR2a ;
    14. SO_2R2a ;
    15. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
    16. C_2-C_6 alkenyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
    17. C_2-C_6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
    18. aryle ou hétéroaryle éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;
    19. hétérocycloalkyle éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;

- R6 étant un hétéroaryle (5 ou 6 chaînons avec 1 à 4 hétéroatome N, S ou O) lié au motif azacarboline soit par un C ou un N appartenant à R6, R6 étant éventuellement mono ou di ou tri substitué par R2a, R2b, R2c ;

dans lesquels:

-R1a et R1b peuvent être indépendamment l'un de l'autre :

1. H ;

2. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié ou cyclique (C_3-C_7) éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
3. C_2-C_6 alkenyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
4. C_2-C_6 alkynyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
5. aryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
6. hétéroaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
7. benzyle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
8. COalkyle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
9. COaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
10. COhétéroaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
11. CO_2alkyle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
12. CO_2aryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
13. CO_2hétéroaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
14. $CONH_2$,
15. CONHalkyle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
16. CONHaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
17. CONHhétéroaryle éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
18. CON(alkyle)$_2$ éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
19. CON(aryle)$_2$ éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b ;
20. CON(hétéroaryle)$_2$ éventuellement mono ou di substitué par R2a R2b

dans lesquels R2a, R2b, R2c sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi :

1. F ;
2. Cl ;
3. Br ;
4. I ;
5. CF_3 ;
6. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
7. C_3-C_7 cycloalkyle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
8. C_2-C_6 alkenyle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
9. C_2-C_6 alkynyle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
10. OH ;
11. O-alkyle(C_1-C_{10}) linéaire ou ramifié éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
12. O-cycloalkyle (C_3-C_7) éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
13. O-aryle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
14. aryle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
15. hétéroaryle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
16. hétérocycloalkyle éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
17. NH_2 ;
18. NH-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
19. N(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7))$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
20. NH-(aryle ou hétéroaryle) éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
21. N(aryle ou hétéroaryle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
22. N(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7)) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
23. NHC(O)R3a ;
24. N(alkyle(C_1-C_{10})C(O)R3a ;
25. NHC(O)-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
26. NC(O)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;

27. NHC(O)-(aryle ou hétéroaryle) éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
28. NC(O)(aryle ou hétéroaryle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
29. NC(O)(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
30. NHS(O_2)R3a ;
31. N(alkyle(C_1-C_{10})S(O_2)R3a ;
32. NHS(O_2)-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
33. NS(O_2)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
34. NHS(O_2)-(aryle ou hétéroaryle) éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
35. NS(O_2)(aryle ou hétéroaryle)$_2$ chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ;
36. NS(O_2)(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) chaque groupe étant éventuellement mono ou poly substitué par différents R3a ; COR3a ;
37. CO_2R3a ;
38. SR3a ;
39. SOR3a ;
40. SO_2R3a.

dans lesquels R3a est choisi parmi :

1. halogène ;
2. CF_3 ;
3. C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié
4. C_3-C_7 cycloalkyle;
5. C_2-C_6 alkenyle;
6. C_2-C_6 alkynyle ;
7. OH ;
8. O-alkyle(C_1-C_{10}) linéaire, ramifié ou cyclique (C_3-C_7) ;
9. O-aryle;
10. aryle;
11. hétéroaryle;
12. hétérocycloalkyle ;
13. NH_2 ;
14. NH-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7));
15. N(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7))$_2$;
16. NH-(aryle ou hétéroaryle);
17. N(aryle ou hétéroaryle)$_2$;
18. N(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7)) ;
19. NHC(O)-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) ;
20. NC(O)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle)$_2$;
21. NHC(O)-(aryle ou hétéroaryle);
22. NC(O)(aryle ou hétéroaryle)$_2$;
23. NC(O)(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) ;
24. NHS(O_2)-(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) ;
25. NS(O_2)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle)$_2$;
26. NHS(O_2)-(aryle ou hétéroaryle) ;
27. NS(O_2)(aryle ou hétéroaryle)$_2$;
28. NS(O_2)(aryle ou hétéroaryle)(alkyle(C_1-C_{10}) ou cycloalkyle(C_3-C_7) ou hétérocycloalkyle) ;
29. CO(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
30. CO_2(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
31. C(O)NH(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
32. C(O)N(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié)$_2$;
33. S(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;
34. SO(C_1-C_{10} alkyle linéaire ou ramifié) ;

35. $SO_2(C_1\text{-}C_{10}$ alkyle linéaire ou ramifié).

4 Composés selon la revendication 1, choisis parmi :

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;
- N-{4-[3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;
- 4-(3,5-diméthoxyphényl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-cyclopropyl-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- N-cyclopropyl-4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzènesulfonamide ;
- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate de 3-hydroxy-2,2-diméthylpropyle ;
- 4-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénol ;
- 4-[(E)-2-cyclopropyléthènyl]-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(3,5-difluorophényl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle ;
- 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]butane-1,2-diol ;
- [3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl](phényl)méthanone ;
- 3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzènesulfonamide ;
- 3-(morpholin-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-(morpholin-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate de 2-méthylpropyle ;
- N-méthyl-N-propyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine ;
- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate d'éthyle ;
- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-méthyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-chloro-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-[(E)-2-phényléthènyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-chloro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- (2E)-3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]prop-2-énoate d'éthyle ;
- 3-fluoro-4-[3-(morpholin-4-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- acide 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylique ;
- [6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]méthanol ;
- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate de méthyle ;
- N-méthyl-N-propyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxamide ;
- 3-fluoro-N-méthyl-N-phényl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-4-carboxamide ;
- 4-{méthyl[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]amino}-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one ;
- 6-(furan-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- [3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl](morpholin-4-yl)méthanone ;
- 6-(5-fluoropyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 2-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]propan-2-ol;
- 6-(6-fluoropyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;
- N,N-diéthyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;
- 3-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-b']dipyridine;
- 3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-c:5,4-c']dipyridine;
- 1-chloro-N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;
- 3-(4-méthylpipérazin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}cyclopropanesulfonamide ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthoxyphényl}méthanesulfonamide ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;
- 3-fluoro-6-(5-méthoxypyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-6-(4-méthoxypyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 6-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-6-[1-(2-méthylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-6-[5-(méthylsulfanyl)pyridin-3-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-ol ;
- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-amine ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-yl}méthanesulfonamide ;
- 3-fluoro-4-[3-méthyl-3-(pipérazin-1-yl)but-1-yn-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-[3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-ol ;
- 4-[3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-amine ;

- N-{4-[3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-yl}méthanesulfonamide ;
- 3-méthoxy-4-[3-méthyl-3-(pipérazin-1-yl)but-1-yn-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 2-(4-{1-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipéridin-4-yl}pipérazin-1-yl)éthanol ;
- 3-fluoro-4-[4-(morpholin-4-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-[4-(propan-2-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(4-éthylpipérazin-1-yl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-[4-(1-méthylpipéridin-4-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-méthoxy-4-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 2-(4-{1-[3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipéridin-4-yl}pipérazin-1-yl)éthanol ;
- 3-méthoxy-4-[4-(morpholin-4-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-méthoxy-4-[4-(1-méthylpipéridin-4-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-méthoxy-4-[4-(propan-2-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(4-éthylpipérazin-1-yl)-3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-méthoxy-4-[4-(méthylsulfonyl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-[4-(méthylsulfonyl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- acide 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}propanoïque ;
- 3-fluoro-4-(6-méthoxypyridin-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- N-{3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;
- 3-fluoro-4-(4-méthylthiophén-2-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-(1H-indol-6-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- {2-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanol ;
- 3-fluoro-4-(4-méthylthiophén-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-N,N-diméthylaniline ;
- 3-fluoro-4-(5-méthylfuran-2-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-indol-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}acétamide ;
- N-{3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}méthanesulfonamide ;
- 3-fluoro-4-(2-méthoxyphényl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(2-éthoxypyridin-3-yl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- acide 4-({3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}amino)-4-oxobutanoïque ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}méthanesulfonamide ;
- {4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}(morpholin-4-yl)méthanone ;
- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 1-{2-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-N,N-diméthylméthanamine ;
- 2-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzonitrile.

- 1-chloro-N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;

- 3-(4-méthylpipérazin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}cyclopropanesulfonamide ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthoxyphényl}méthanesulfonamide ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;

- 3-fluoro-6-(5-méthoxypyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-6-(4-méthoxypyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 6-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-6-[1-(2-méthylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-6-[5-(méthylsulfanyl)pyridin-3-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-6-{1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-4-[4-(propan-2-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-4-(pipéridin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-amine ;

- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-ol ;

- 4-[3-(4-éthylpipérazin-1-yl)-3-méthylbut-1-yn-1-yl]-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- acide 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}propanoïque ;

- 3-fluoro-4-(6-méthoxypyridin-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;

- 3-fluoro-4-(4-méthylthiophén-2-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-4-(1H-indol-6-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- {2-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanol ;

- 3-fluoro-4-(4-méthylthiophén-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-N,N-diméthylaniline ;

- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-indol-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}acétamide ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}méthanesulfonamide ;

- 3-fluoro-4-(2-méthoxyphényl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 4-(2-éthoxypyridin-3-yl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- acide 4-({3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}amino)-4-oxobutanoïque ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}méthanesulfonamide ;

- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-2-méthylpropanamide ;

- 3-fluoro-4,6-di(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N-{2-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide;

- 3-fluoro-4-(1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-4-[3-(méthylsulfonyl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-4-(2-méthoxypyrimidin-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 5-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pyridin-2-amine;

- 3-fluoro-4-[4-(1-méthylpipéridin-4-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-4-[4-(morpholin-4-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipérazin-1-yl}éthanamine;

- 3-fluoro-4-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipérazin-1-yl}éthanol;

- 3-fluoro-4-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-N-méthylméthanesulfonamide;

- 3-(pipérazin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 4-(1,4'-bipipéridin-1'-yl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 1-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-N,N-diméthylpipéridin-4-amine;

- 3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-4-[4-(pyrrolidin-1-yl)pipéridin-1-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-4-{4-[3-(pipéridin-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-4-{4-[3-(morpholin-4-yl)propyl]pipérazin-1-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipérazin-1-yl}-N,N-dipropylpropan-1-amine;

- 3-éthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-(1-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipérazin-1-yl}propan-1-amine;

- N,N-diéthyl-2-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]-1H-pyrazol-1-yl}éthanamine;

- 3-fluoro-4-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-[1-(2-méthylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-[4-(morpholin-4-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N-propyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 3-{4-[4-(propan-2-yl)pipérazin-1-yl]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 6-(pyridin-3-yl)-3-(2,2,2-trifluoroéthoxy)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-6-carbonitrile;

- 3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{1-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- {3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phényl}méthanol;

- N,N-diéthyl-3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]benzamide;

- 3-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 2-{3,5-diméthyl-4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]-1H-pyrazol-1-yl}-N,N-diéthyléthanamine;

- 3-méthoxy-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 4-{6-[1-(prop-2-èn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}benzoate de méthyle;

- N,N-diéthyl-2-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl]éthanamine;

- N-[2-(diméthylamino)éthyl]-2-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acétamide;

- 3-(1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-3-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]-1H-pyrazol-1-yl}propan-1-amine;

- N,N-diéthyl-3-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-amine;

- acide 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-6-carboxylique;

- N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide;

- (4-méthylpipérazin-1-yl)(9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)méthanone;

- 5-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-1-amine;

- {5-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentyl}carbamate de 2-méthylpropan-2-yle;

- 3-méthoxy-6-{1-[2-(1-méthylpipéridin-2-yl)éthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N-diméthylpropan-1-amine;

- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénol;

- 2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N-diméthyléthanamine;

- 3-{1-[(1-éthylpyrrolidin-2-yl)méthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-4-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthoxy]phényl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-6-(thiophén-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 4-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phényl}pipérazine-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N,2-triméthylpropan-1-amine;

- 3-fluoro-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}éthanamine;

- N-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pyridine-2-carboxamide;

- 1-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-3-(morpholin-4-yl)propan-2-ol;

- N-éthyl-3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}propan-1-amine;

- 4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénol;

- 3-[4-(pipérazin-1-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-6-(isoquinoléin-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diméthyl-3-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}propan-1-amine;

- 3-{4-[3-(pipéridin-1-yl)propoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-(4-{3-[4-(méthylsulfonyl)pipérazin-1-yl]propoxy}phényl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-2-{3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}éthanamine;

- 4-{3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phényl}pipérazine-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle;

- N,N,4-triéthyl-5-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]pyridin-2-amine;

- 3-[3-(pipérazin-1-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine chlorhydrate;

- N,N-diéthyl-2-({4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-yl}oxy)éthanamine;

- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-N-(prop-2-èn-1-yl)aniline;

- N-(2-méthylpropan-2-yl)-5-(9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)pyridine-3-carboxamide;

- 5-(3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-N-(2-méthylpropan-2-yl)pyridine-3-carboxamide;

- 3-fluoro-6-(1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- (2E)-N-[4-(diméthylamino)butyl]-3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]prop-2-énamide;

- 6-chloro-3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}propan-1-amine;

- 3-{1-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-2-{4-[6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]-1H-pyrazol-1-yl}éthanamine;

- 6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-{4-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phényl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-2-{3-[6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}éthanamine;

- 3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-{4-[3-(pipéridin-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 4-[3-(4-éthylpipérazin-1-yl)-3-méthylbut-1-yn-1-yl]-3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide;

- N-éthyl-3-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}propan-1-amine;

- N,N-diéthyl-2-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}éthanamine;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N,2-triméthylpropan-1-amine;

- 1-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-3-(pipéridin-1-yl)propan-2-ol;

- 1-{4-[3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-3-(pipéridin-1-yl)propan-2-ol;

- 3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-{4-[3-(pipéridin-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 4-[3-(4-éthylpipérazin-1-yl)-3-méthylbut-1-yn-1-yl]-3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-{4-[3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide;

- N-éthyl-3-{4-[3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}propan-1-amine;

- 3-{4-[3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N,2-triméthylpropan-1-amine;

- N,N-diéthyl-2-{4-[3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}éthanamine;

- 1-{4-[3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-3-(pipéridin-1-yl)propan-2-ol;

- 3-amino-1-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}pyrrolidine-2,5-dione;

- 4-({[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]oxy}méthyl)-N,N-diméthylaniline;

- [4-(diméthylamino)phényl]carbamate de 3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yle;

- [3-(diméthylamino)propyl]carbamate de 3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yle;

- 3-[(3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)carbonyl]-1,5,5-triméthylimidazolidine-2,4-dione;

- 3-[(3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)carbonyl]-1-méthylimidazolidine-2,4-dione;

- 3-[(3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)carbonyl]-5,5-diméthyl-1-(propan-2-yl)imidazolidine-2,4-dione;

- 1-[(3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)carbonyl]-4,4-diméthyl-3-(propan-2-yl)imidazolidin-2-one;

- 1-[(3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)carbonyl]-3,4,4-triméthylimidazolidin-2-one;

- 1-[(3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)carbonyl]-3-méthylimidazolidin-2-one;

- 3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-6-{1-méthyl-5-[3-méthyl-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)but-1-yn-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 6-(5-chloro-1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 6-(5-bromo-1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N-{4-[3-(diméthylamino)propoxy]benzyl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- N-{4-[2-(diméthylamino)éthoxy]benzyl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 6-(pyridin-3-yl)-N-{[2-(pyridin-4-yl)cyclopropyl]méthyl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- N-[3-fluoro-4-(pipérazin-1-yl)benzyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 6-(pyridin-3-yl)-N-{[1-(pyridin-3-ylméthyl)-1H-pyrrol-2-yl]méthyl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- N-{4-[(diméthylamino)méthyl]benzyl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 4-méthyl-N1-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]pentane-1,4-diamine;

- N-(4-méthyl-4-nitropentyl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- N,N-diméthyl-N'-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]butane-1,4-diamine;

- pipérazin-1-yl[4-({[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]amino}méthyl)phényl]méthanone;

- N-[4-(aminométhyl)benzyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- [4-({[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]amino}méthyl)benzyl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle;

- 4-{[4-({[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]amino}méthyl)phényl]carbonyl}pipérazine-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle;

- N-[4-(diméthylamino)benzyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- N-{4-[(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)méthyl]benzyl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 4-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)-N-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]benzamide;

- N-[4-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)benzyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 3-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)-N-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]propanamide;

- 3-[(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)méthyl]-N-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]benzamide;

- N-{3-[(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)méthyl]benzyl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- N-[2-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)éthyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carbonitrile;

- 6-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(pyridin-3-yl)-9H-bêta-carboline;

- 2-{3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}éthanamine;

- 3-(4-{[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]oxy}phényl)propan-1-ol;

- N,N-diméthyl-2-(4-{[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]oxy}phényl)éthanamine;

- 2-(4-{[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]oxy}phényl)acétamide;

- N-méthyl-2-(4-{[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]oxy}phényl)acétamide;

- N-cyclopropyl-2-(4-{[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]oxy}phényl)acétamide;

- N-(propan-2-yl)-1-(4-{[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]oxy}phényl)propan-2-amine;

- 6-(pyridin-3-yl)-3-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)propyl]phénoxy}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-3-(4-{[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]oxy}phényl)propan-1-amine;

- N,N-diéthyl-2-{[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]oxy}éthanamine;

5 Composés selon la revendication 1, choisis parmi :

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;
- N-{4-[3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;
- 4-(3,5-diméthoxyphényl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-cyclopropyl-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- N-cyclopropyl-4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzènesulfonamide ;
- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate de 3-hydroxy-2,2-diméthylpropyle ;
- 4-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénol ;
- 4-[(E)-2-cyclopropyléthènyl]-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(3,5-difluorophényl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle ;
- 3-fluoro-4-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]butane-1,2-diol ;
- [3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl](phényl)méthanone ;
- 3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzènesulfonamide ;
- 3-(morpholin-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-(morpholin-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate de 2-méthylpropyle ;
- N-méthyl-N-propyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine ;
- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate d'éthyle ;
- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-méthyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-chloro-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-[(E)-2-phényléthènyl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-chloro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-bromo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- (2E)-3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]prop-2-énoate d'éthyle ;
- 3-fluoro-4-[3-(morpholin-4-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- acide 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylique ;
- [6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]méthanol ;
- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxylate de méthyle ;
- N-méthyl-N-propyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-3-carboxamide ;
- 3-fluoro-N-méthyl-N-phényl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-4-carboxamide ;
- 4-{méthyl[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]amino}-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one ;
- 6-(furan-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- [3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl](morpholin-4-yl)méthanone ;
- 6-(5-fluoropyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 2-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]propan-2-ol;
- 6-(6-fluoropyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;
- N,N-diéthyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;
- 3-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-b']dipyridine;
- 3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-c:5,4-c']dipyridine;
- 1-chloro-N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;
- 3-(4-méthylpipérazin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}cyclopropanesulfonamide ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthoxyphényl}méthanesulfonamide ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;
- 3-fluoro-6-(5-méthoxypyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-6-(4-méthoxypyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 6-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-6-[1-(2-méthylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-6-[5-(méthylsulfanyl)pyridin-3-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-ol ;
- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-amine ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-yl}méthanesulfonamide ;
- 3-fluoro-4-[3-méthyl-3-(pipérazin-1-yl)but-1-yn-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 4-[3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-ol ;
- 4-[3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-amine ;
- N-{4-[3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-yl}méthanesulfonamide ;
- 3-méthoxy-4-[3-méthyl-3-(pipérazin-1-yl)but-1-yn-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 2-(4-{1-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipéridin-4-yl}pipérazin-1-yl)éthanol ;
- 3-fluoro-4-[4-(morpholin-4-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-[4-(propan-2-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(4-éthylpipérazin-1-yl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-[4-(1-méthylpipéridin-4-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-méthoxy-4-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 2-(4-{1-[3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipéridin-4-yl}pipérazin-1-yl)éthanol ;
- 3-méthoxy-4-[4-(morpholin-4-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-méthoxy-4-[4-(1-méthylpipéridin-4-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-méthoxy-4-[4-(propan-2-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(4-éthylpipérazin-1-yl)-3-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-méthoxy-4-[4-(méthylsulfonyl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-[4-(méthylsulfonyl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- acide 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}propanoïque ;
- 3-fluoro-4-(6-méthoxypyridin-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- N-{3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;
- 3-fluoro-4-(4-méthylthiophén-2-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-(1H-indol-6-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- {2-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanol ;
- 3-fluoro-4-(4-méthylthiophén-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-N,N-diméthylaniline ;
- 3-fluoro-4-(5-méthylfuran-2-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-indol-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}acétamide ;
- N-{3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}méthanesulfonamide ;
- 3-fluoro-4-(2-méthoxyphényl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 4-(2-éthoxypyridin-3-yl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- acide 4-({3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}amino)-4-oxobutanoïque ;
- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}méthanesulfonamide ;
- {4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}(morpholin-4-yl)méthanone ;
- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;
- 1-{2-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-N,N-diméthylméthanamine ;
- 2-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzonitrile.

- 1-chloro-N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;

- 3-(4-méthylpipérazin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}cyclopropanesulfonamide ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthoxyphényl}méthanesulfonamide ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;

- 3-fluoro-6-(5-méthoxypyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-6-(4-méthoxypyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 6-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-6-[1-(2-méthylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-6-[5-(méthylsulfanyl)pyridin-3-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-6-{1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-4-[4-(propan-2-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-4-(pipéridin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-amine ;

- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-ol ;

- 4-[3-(4-éthylpipérazin-1-yl)-3-méthylbut-1-yn-1-yl]-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- acide 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}propanoïque ;

- 3-fluoro-4-(6-méthoxypyridin-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide ;

- 3-fluoro-4-(4-méthylthiophén-2-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-4-(1H-indol-6-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- {2-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanol ;

- 3-fluoro-4-(4-méthylthiophén-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-N,N-diméthylaniline ;

- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-indol-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}acétamide ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}méthanesulfonamide ;

- 3-fluoro-4-(2-méthoxyphényl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- 4-(2-éthoxypyridin-3-yl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- acide 4-({3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}amino)-4-oxobutanoïque ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]benzyl}méthanesulfonamide ;

- 3-fluoro-4-(1-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-2-méthylpropanamide ;

- 3-fluoro-4,6-di(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N-{2-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide;

- 3-fluoro-4-(1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-4-[3-(méthylsulfonyl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-4-(2-méthoxypyrimidin-5-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 5-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pyridin-2-amine;

- 3-fluoro-4-[4-(1-méthylpipéridin-4-yl)pipérazin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-4-[4-(morpholin-4-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipérazin-1-yl}éthanamine;

- 3-fluoro-4-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipérazin-1-yl}éthanol;

- 3-fluoro-4-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)pipéridin-1-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}-N-méthylméthanesulfonamide;

- 3-(pipérazin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 4-(1,4'-bipipéridin-1'-yl)-3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 1-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-N,N-diméthylpipéridin-4-amine;

- 3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-4-[4-(pyrrolidin-1-yl)pipéridin-1-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-4-{4-[3-(pipéridin-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-4-{4-[3-(morpholin-4-yl)propyl]pipérazin-1-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipérazin-1-yl}-N,N-dipropylpropan-1-amine;

- 3-éthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-iodo-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-(1-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pipérazin-1-yl}propan-1-amine;

- N,N-diéthyl-2-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]-1H-pyrazol-1-yl}éthanamine;

- 3-fluoro-4-méthoxy-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-[1-(2-méthylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-[4-(morpholin-4-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N-propyl-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-amine;

- 3-{4-[4-(propan-2-yl)pipérazin-1-yl]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 6-(pyridin-3-yl)-3-(2,2,2-trifluoroéthoxy)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-6-carbonitrile;

- 3-(2-méthoxyéthoxy)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{1-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- {3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phényl}méthanol;

- N,N-diéthyl-3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]benzamide;

- 3-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 2-{3,5-diméthyl-4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]-1H-pyrazol-1-yl}-N,N-diéthyléthanamine;

- 3-méthoxy-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 4-{6-[1-(prop-2-èn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl}benzoate de méthyle;

- N,N-diéthyl-2-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl]éthanamine;

- N-[2-(diméthylamino)éthyl]-2-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acétamide;

- 3-(1H-pyrazol-4-yl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-3-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]-1H-pyrazol-1-yl}propan-1-amine;

- N,N-diéthyl-3-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-amine;

- acide 9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine-6-carboxylique;

- N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phényl}méthanesulfonamide;

- (4-méthylpipérazin-1-yl)(9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)méthanone;

- 5-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-1-amine;

- {5-[4-(3-méthoxy-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentyl}carbamate de 2-méthylpropan-2-yle;

- 3-méthoxy-6-{1-[2-(1-méthylpipéridin-2-yl)éthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N-diméthylpropan-1-amine;

- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénol;

- 2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N-diméthyléthanamine;

- 3-{1-[(1-éthylpyrrolidin-2-yl)méthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-4-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthoxy]phényl}-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-6-(thiophén-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 4-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phényl}pipérazine-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-N,N,2-triméthylpropan-1-amine;

- 3-fluoro-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-2-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}éthanamine;

- N-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]pyridine-2-carboxamide;

- 1-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}-3-(morpholin-4-yl)propan-2-ol;

- N-éthyl-3-{4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]phénoxy}propan-1-amine;

- 4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénol;

- 3-[4-(pipérazin-1-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-fluoro-6-(isoquinoléin-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diméthyl-3-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}propan-1-amine;

- 3-{4-[3-(pipéridin-1-yl)propoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-(4-{3-[4-(méthylsulfonyl)pipérazin-1-yl]propoxy}phényl)-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- N,N-diéthyl-2-{3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}éthanamine;

- 4-{3-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phényl}pipérazine-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle;

- N,N,4-triéthyl-5-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]pyridin-2-amine;

- 3-[3-(pipérazin-1-yl)phényl]-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine chlorhydrate;

- N,N-diéthyl-2-({4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-yl}oxy)éthanamine;

- 4-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]-N-(prop-2-èn-1-yl)aniline;

- N-(2-méthylpropan-2-yl)-5-(9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)pyridine-3-carboxamide;

- 5-(3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-6-yl)-N-(2-méthylpropan-2-yl)pyridine-3-carboxamide;

- 3-fluoro-6-(1H-pyrazol-4-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- (2E)-N-[4-(diméthylamino)butyl]-3-[3-fluoro-6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-4-yl]prop-2-énamide;

- 6-chloro-3-fluoro-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridine;

- 3-{4-[6-(pyridin-3-yl)-9H-pyrrolo[2,3-b:5,4-c']dipyridin-3-yl]phénoxy}propan-1-amine;

6. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable.

7. Compositions pharmaceutiques contenant, en tant que principe actif, un composé

selon l'une quelconque des revendications précédentes ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement compatible.

8 Compositions pharmaceutiques selon la revendication précédente utilisée pour le traitement du cancer.

9 Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies sensibles à la dérégulation des kinases PIM.

10. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement du cancer

11 - Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 5, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.

12 Composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5 comme inhibiteurs de kinases.

13 Composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5 comme inhibiteurs des kinases PIM.

14 . Procédé de synthèse des composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5 décrit dans le schéma 1 ci-dessous :

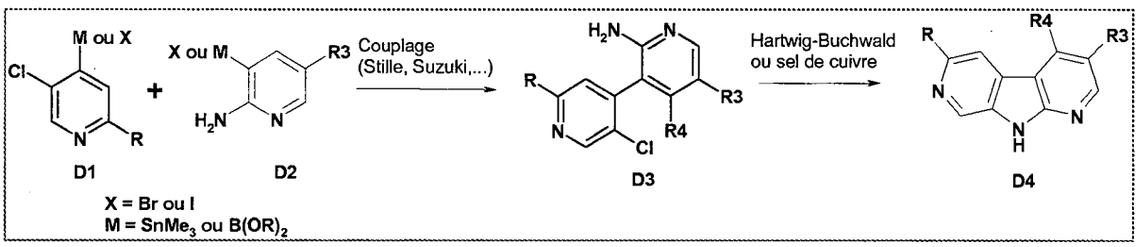
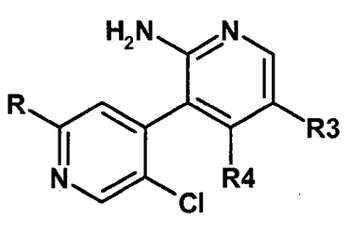


Schéma 1

dans lequel les substituants R3, R4 ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après, et R représente soit les valeurs de R6 tel que définies ci-dessus soit les valeurs suivantes : OH, OCH_3, $OS(O)_2CF_3$, Cl, SCH_3, CN.

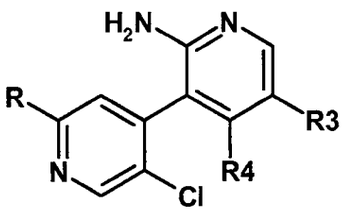
15 A titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de synthèse D3 :



D3

dans lesquels les substituants R3, R4 ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications 1 à 5, et R représente les valeurs de R6 tels que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 5 et les valeurs suivantes : OH, OCH_3, $OS(O)_2CF_3$, Cl, SCH_3, CN.

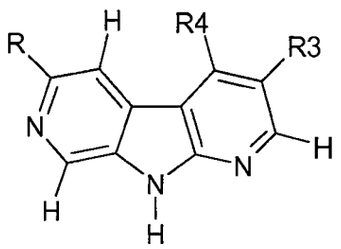
16 A titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de synthèse D3 :



D3

dans lesquels le substituant R3 représente un atome de fluor ou un radical méthoxy, et le substituant R4 représente un atome d'hydrogène, R étant choisi parmi les valeurs de R6 tels que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 5 et les valeurs suivantes : OH, OCH_3, $OS(O)_2CF_3$, Cl, SCH_3, CN.

17 A titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de synthèse D4 :



D4

dans lesquels les substituants R3 et R4 ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications 1 à 5 et R représente les valeurs suivantes : OH, OCH_3, $OS(O)_2CF_3$, Cl, SCH_3, CN.

DERIVADOS DE AZACARBOLINAS, SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA COMO INHIBIDORES DE QUINASAS

La presente invención se refiere a derivados de α-aza-β-carbolinas, a su preparación y a su aplicación en terapéutica.

Se definen las α-aza-β-carbolinas por los derivados de 1,7 diaza carbazol o de 8-aza -β-carbolina ; en nomenclatura oficial el nombre de este resto tricíclico es 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina.

La presente invención pretende los compuestos que actúan sobre las proteínas quinasa como por ejemplo : CHK1, CDK1, CDK2, dyrk2, Flt3, GSK3 beta, MNK2, PDGFR beta, PI3K, PIM1, PIM2, PIM3, PLK, TrkB, estando todas implicadas en el desarrollo de los cánceres. Más particularmente, la presente invención pretende compuestos que actúan sobre una diana denominada Pim implicada en el desarrollo de los cánceres.

Las quinasas Pim, que engloban Pim-1, Pim-2 y Pim-3, forman una familia distinta de serina/treonina quinasas y juegan un papel funcional en el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis. Uno de los mecanismos por los que las quinasas Pim pueden incrementar la supervivencia de las células cancerosas y favorecer la evolución del cáncer pasa por la modulación de la actividad de BAD, un regulador clave de la apoptosis. Las quinasas Pim son fuertemente homólogas entre sí y muestran un comportamiento oncogénico similar.

Los informes clínicos subrayan la importancia del papel de las quinasas Pim en el desarrollo de los cánceres humanos.

Se ha encontrado que las quinasas Pim, en particular Pim-1 y Pim-2, se expresan anormalmente en un gran número de enfermedades hematológicas malignas. Amson et al. señalan la sobreexpresión de Pim-1 en la leucemia mieloide aguda y la leucemia linfoide aguda, y que la sobreexpresión de Pim-1 parece resultar de una activación inapropiada en diversas leucemias (*Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 86., 8857-8861 (1989)). Los estudios han puesto de manifiesto la sobreexpresión de Pim-1 en el linfoma primitivo y metastásico del SNC, una forma agresiva de linfoma no hodgkiniano (Rubenstein et al., *Blood*, Vol. 107, n° 9, 3716-3723 (2006)). Hüttmann et al. han descubierto igualmente una sobreexpresión de Pim-2 en la leucemia linfocitaria crónica de células B y sugieren que una regulación al alza de Pim-2 puede estar asociada con una evolución más agresiva de la enfermedad (*Leukemia*, 20, 1774-1782 (2006)). Una expresión anormal de Pim-1 y de Pim-2 se ha asociado al mieloma múltiple (Claudio et al., *Blood*, v. 100, n° 6, 2175-2186 (2002)).

Las hipermutaciones de Pim-1 se han identificado en los linfomas difusos de células grandes (Pasqualucci et al., *Nature*, Vol. 412, 2001, p. 341-346 (2001)) y en el linfoma hodgkiniano clásico y nodular con predominancia linfocitaria (Liso et al., *Blood*, Vol. 108, n° 3, 1013-1020 (2006)).

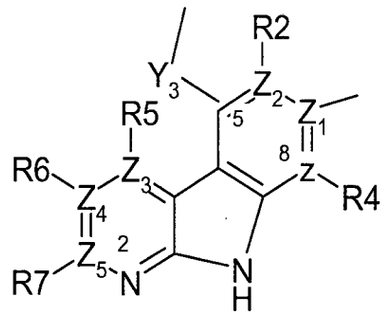
Numerosos estudios han relacionado igualmente una expresión anormal de las quinasas Pim con diversos cánceres humanos no hematológicos (próstata, páncreas, cabeza y cuello, etc.) y su presencia está asociada frecuentemente con un fenotipo más agresivo. Por ejemplo, Pim-1 y Pim-2 se han implicado ambos en el cáncer de la próstata (Chen et al., *Mol Cancer Res*, 3(8) 443-451 (2005)). Valdman et al. han puesto de manifiesto una regulación al alza de Pim-1 en pacientes que padecen un carcinoma de la próstata y en la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (lesiones precancerosas) (*The Prostate*, (60) 367-371 (2004)), mientras que Dai et al. sugieren que la sobreexpresión de Pim-2 en el cáncer de la próstata está asociado a características clínicas más agresivas (*The Prostate*, 65:276-286 (2005)). Xie et al. han descubierto que la Pim-1 de 44kDa (Pim-1L) estaba significativamente regulada al alza en las muestras de tumor de la próstata humano, e indican que Pim-1L tiene un efecto anti-apoptótico en las células de cáncer de la próstata humano en respuesta a los medicamentos quimioterapéuticos (*Oncogene*, 25, 70-78 (2006)).

Pim-2 está ligada a la invasión perineural (PNI), durante la cual las células cancerosas se reclutan alrededor de los nervios, que se encuentra frecuentemente en determinados cánceres tales como los cánceres de la próstata, del páncreas, de los canales biliares y de la cabeza y del cuello (Ayala et al., *Cancer Research*, 64, 6082 – 6090 (2004)). Según Li et al., Pim-3 se expresa de forma aberrante en los hepatocarcinomas humanos y de ratón y los tejidos de cáncer de páncreas humano (*Cancer Res.* 66 (13), 6741-6747 (2006)). Una expresión aberrante de Pim-3 se ha observado igualmente en el adenoma gástrico y los sitios metastásicos del carcinoma gástrico (Zheng et al., *J Cancer Res Clin Oncol*, 134:481-488 (2008)).

En conjunto, estos estudios sugieren que los inhibidores de las quinasas Pim son útiles para el tratamiento del cáncer, principalmente de las leucemias, linfomas, mielomas y diversos tumores sólidos, principalmente los cánceres de la cabeza y el cuello, cáncer de colon, cáncer de la próstata, cáncer de páncreas, cáncer del hígado y cáncer bucal, por ejemplo. En la medida en la que el cáncer permanece como una enfermedad para la que los tratamientos existentes son insuficientes, es manifiestamente necesario identificar nuevos inhibidores de las quinasas Pim que son eficaces para el tratamiento del cáncer.

Entre las solicitudes de patentes que reivindican los compuestos de la clase de las azacarbolinas, objeto de nuestra invención, se pueden citar los documentos siguientes :

La solicitud de patente WO 2007/044779 describe α-aza-β-carbolinas de fórmula general siguiente, parcialmente limitada, respecto a la solicitud tal como se ha publicado :



En la que - Z5, Z4 y Z3 pueden representar C y

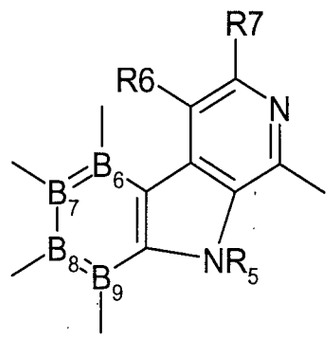
- Z y Z2 también pueden representar C,

- Z1 pueden representar finalmente C o N y

- R2 puede representar un enlace carbonado o un radical alquileno pudiendo estar cada uno sustituido con numerosas posibilidades entre las que heteroariloxi, hetaroarilalquilo(C1-C5), heteroarilos y heterobicicloarilos.

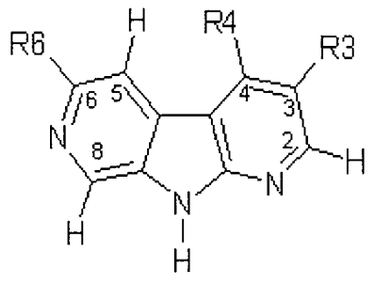
El procedimiento de preparación así como el conjunto de los ejemplos de esta solicitud están limitados a los derivados sustituidos en posición 2 y 8 y opcionalmente en posición 5.

La patente EP 1 209 158 reivindica los compuestos de fórmula siguiente :



En la que B6, B7, B8, B9 pueden representar C o N, y R7 no representa jamás un heteroarilo. La actividad de los compuestos de esta invención pretende particularmente el tratamiento de los problemas cardiacos.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula general siguiente :



fórmula (I)

en la que

- R3, R4 pueden ser independientemente el uno del otro :

1. H ;
2. halógeno ;
3. CF3 ;
4. oxi sustituido ;
5. alcoxi opcionalmente sustituido ;
6. amino opcionalmente sustituido ;
7. carbonilo sustituido;
8. carboxilo opcionalmente sustituido ;
9. amida opcionalmente sustituida ;
10. azufre con diferentes grados de oxidación (II o IV o VI) tales como los sulfuros, sulfóxidos o sulfonas opcionalmente sustituidos ;
11. alquilo C_1-C_{10} lineal, ramificado o cíclico que contiene opcionalmente un heteroátomo opcionalmente sustituido ;
12. alquenilo C_2-C_7 lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido ;
13. alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido ;
14. arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido ;
15. heterocicloalquilo opcionalmente sustituido ;

- siendo R6 un heteroarilo (5 ó 6 eslabones con 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, S o O) unido al resto azacarbolina bien con un C bien con un N que pertenece a R6, estando R6 opcionalmente sustituido ; pudiendo igualmente representar R6 C(O)NR1aR1b o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -C(O)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, tal que R1a y R1b pueden ser independientemente el uno del otro :

1. H ;
2. alquilo C1-C10 lineal o ramificado o cíclico (C3-C7) opcionalmente mono o o di sustituido;
3. alquenilo C2-C6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido;
4. alquinilo C2-C6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido;
5. arilo opcionalmente mono o di sustituido;
6. heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
7. bencilo opcionalmente mono o di sustituido;
8. COalquilo opcionalmente mono o di sustituido;
9. COarilo opcionalmente mono o di sustituido;
10. COheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
11. CO2alquilo opcionalmente mono o di sustituido;
12. CO2arilo opcionalmente mono o di sustituido;
13. CO2heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
14. CONH2,
15. CONHalquilo opcionalmente mono o di sustituido;
16. CONHarilo opcionalmente mono o di sustituido;
17. CONHheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
18. CON(alquilo)2 opcionalmente mono o di sustituido;
19. CON(arilo)2 opcionalmente mono o di sustituido;
20. CON(heteroarilo)2 opcionalmente mono o di sustituido;

estando dichos productos de fórmula (I) en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

La invención se refiere más precisamente a los compuestos para los que :

- R3, R4 pueden ser independientemente el uno del otro :

1. H ;
2. F ;
3. Cl ;
4. Br ;

5. I ;
6. CF_3 ;
7. OR2a ;
8. NR1aR1b ;
9. COR2a ;
10. CO_2R2a ;
11. CO(NR1aR1b) ;
12. SR2a ;
13. SOR2a ;
14. SO_2R2a ;
15. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c;
16. alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c;
17. alquinilo C2-C6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c;
18. arilo o heteroarilo opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c ;
19. heterocicloalquilo opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c ;

- siendo R6 un heteroarilo (5 ó 6 eslabones con 1 a 4 heteroátomos (N, S o O) unido al resto azacarbolina bien con un C o un N que pertenece a R6, pudiendo igualmente representar R6 C(O)NR1aR1b o un heterocicloalquilo o -C(O)heterocicloalquilo, estando R6 opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c en los que R2a, R2b y R2c son tales como se han descrito anteriormente o se describen posteriormente y principalmente en los ejemplos.

Se precisa que en los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o se definen posteriormente, los grupos R seguidos solamente de una cifra (R3, R4 y R6) son sustituyentes unidos directamente al resto tricíclico mientras que los grupos R seguidos de una cifra y una letra (por ejemplo R1a, R2b o R3a) corresponden a grados de sustitución superiores (por ejemplo, sustituyente de R3, R4 o R6) y no pueden estar unidos directamente al resto tricíclico.

En los sustituyentes mencionados anteriormente :

- R1a y R1b pueden ser independientemente el uno del otro :

1. H ;
2. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o o di sustituido;
3. alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido;
4. alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido;
5. arilo opcionalmente mono o di sustituido;
6. heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
7. bencilo opcionalmente mono o di sustituido;
8. COalquilo opcionalmente mono o di sustituido;
9. COarilo opcionalmente mono o di sustituido;
10. COheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
11. CO_2alquilo opcionalmente mono o di sustituido;
12. CO_2arilo opcionalmente mono o di sustituido;
13. CO_2heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
14. $CONH_2$,
15. CONHalquilo opcionalmente mono o di sustituido;
16. CONHarilo opcionalmente mono o di sustituido;
17. CONHheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
18. $CON(alquilo)_2$ opcionalmente mono o di sustituido;
19. $CON(arilo)_2$ opcionalmente mono o di sustituido;
20. $CON(heteroarilo)_2$ opcionalmente mono o di sustituido ;

Los sustituyentes opcionales R2a, R2b o R2c se eligen independientemente el uno del otro entre :

1. F ;
2. Cl ;
3. Br ;
4. I ;
5. CF_3 ;
6. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente mono o poli sustituido;

7. cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente mono o poli sustituido ;

8. alquenilo C_2-C_6 opcionalmente mono o poli sustituido ;

9. alquinilo C_2-C_6 opcionalmente mono o poli sustituido ;

10. OH ;

11. O-alquilo(C_1-C_{10}) lineal o ramificado opcionalmente mono o poli sustituido;

12. O-cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente mono o poli sustituido;

13. O-arilo opcionalmente mono o poli sustituido;

14. arilo opcionalmente mono o poli sustituido;

15. heteroarilo opcionalmente mono o poli sustituido ;

16. heterocicloalquilo opcionalmente mono o poli sustituido;

17. NH_2;

18. NH-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido;

19. N(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7))$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido;

20. NH-(arilo o heteroarilo) opcionalmente mono o poli sustituido;

21. N(arilo o heteroarilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido;

22. N(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7)) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido;

23. NHC(O)R3a ;

24. N(alquilo(C_1-C_{10}))C(O)R3a ;

25. N(R3a)C(O)R3b ;

26. NHS(O)$_2$R3a ;

27. N(alquilo(C_1-C_{10})S(O)$_2$R3a ;

28. N(R3a)S(O)$_2$R3b ;

29. CO_2R3a ;

30. SR3a ;

31. SOR3a ;

32. SO_2R3a ; en los que R3a es tal como se define en los ejemplos.

Los sustituyentes opcionales de los grupos R1a, R1b y de los grupos R2a, R2b y R2c también denominados grupos R3a, R3b o R3c se eligen entre :

1. halógeno ;
2. CF_3 ;
3. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado
4. cicloalquilo C_3-C_7;
5. alquenilo C_2-C_6;
6. alquinilo C_2-C_6 ;
7. alquil C_1-C_{10} hidroxi
8. alcoxi C_1-C_{10}
9. alquil C_1-C_{10} amino
10. OH ;
11. O-alquilo(C_1-C_{10}) lineal, ramificado o cíclico (C_3-C_7) ;
12. O-arilo;
13. arilo;
14. heteroarilo;
15. heterocicloalquilo ;
16. NH_2;
17. NH-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7));
18. N(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7))$_2$;
19. NH-(arilo o heteroarilo);
20. N(arilo o heteroarilo)$_2$;
21. N(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7)) ;
22. NHC(O)-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;
23. NHC(O)-(arilo o heteroarilo);
24. $NHS(O)_2$-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;

231

25. $NHS(O)_2$-(arilo o heteroarilo) ;

26. CO(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;

27. CO(alquil C_1-C_{10} amino) ;

28. CO_2(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;

29. C(O)NH(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;

30. C(O)N(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado)$_2$;

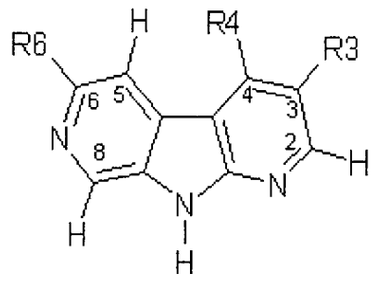
31. S(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;

32. SO(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;

33. SO_2(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado)

34. C(O)(heterocicloalquilo).

La presente invención se refiere al conjunto de los compuestos de fórmula general siguiente :



fórmula (I)

en la que

- R3, R4 pueden ser independientemente el uno del otro :

1. H ;

2. F ;

3. Cl ;

4. Br ;

5. I ;

6. CF_3 ;

7. OR2a ;

8. NR1aR1b ;

9. COR2a ;

10. CO_2R2a ;

11. CO(NR1aR1b) ;

12. SR2a ;

13. SOR2a ;

14. SO_2R2a ;

15. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c;

16. alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c;

17. alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c ;

18. arilo o heteroarilo opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c

19. heterocicloalquilo opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c

- siendo R6 un heteroarilo (5 ó 6 eslabones con 1 a 4 heteroátomos N, S o O) unido al resto azacarbolina bien con un C o un N que pertenece a R6, pudiendo igualmente representar R6 C(O)NR1aR1b o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -C(O)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido ; estando R6 opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c ;

en los que:

- R1a y R1b pueden ser independientemente el uno del otro :

1. H ;

2. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

3. alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

4. alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

5. arilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

6. heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

7. bencilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

8. COalquilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

9. COarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

10. COheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
11. CO_2alquilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
12. CO_2arilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
13. CO_2heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
14. $CONH_2$,
15. CONHalquilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
16. CONHarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
17. CONHheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
18. $CON(alquilo)_2$ opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
19. $CON(arilo)_2$ opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
20. $CON(heteroarilo)_2$ opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

en los que R2a, R2b, R2c se eligen independientemente el uno del otro entre :

1. F ;
2. Cl ;
3. Br ;
4. I ;
5. CF_3 ;
6. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
7. cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
8. alquenilo C_2-C_6 opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
9. alquinilo C_2-C_6 opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
10. OH ;
11. O-alquilo(C_1-C_{10}) lineal o ramificado opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
12. O-cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
13. O-arilo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

14. arilo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

15. heteroarilo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

16. heterocicloalquilo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

17. NH_2;

18. NH-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

19. N(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7))$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

20. NH-(arilo o heteroarilo) opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

21. N(arilo o heteroarilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

22. N(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7)) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

23. NHC(O)R3a ;

24. N(alquilo(C_1-C_{10})C(O)R3a ;

25. N(R3a)C(O)R3b ;

26. NHS(O_2)R3a ;

27. N(alquilo(C_1-C_{10})S(O_2)R3a ;

28. N(R3a)S(O)$_2$R3b ;

29. CO_2R3a ;

30. SR3a ;

31. SOR3a ;

32. SO_2R3a.

en los que R3a y R3b se eligen entre :

1. halógeno ;
2. CF_3 ;
3. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado

235

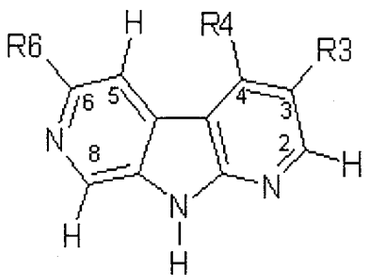
4. cicloalquilo C_3-C_7;
5. alquenilo C_2-C_6;
6. alquinilo C_2-C_6 ;
7. alquil C_1-C_{10} hidroxi
8. alcoxi C_1-C_{10}
9. alquil C_1-C_{10} amino
10. OH ;
11. O-alquilo(C_1-C_{10}) lineal, ramificado o cíclico (C_3-C_7) ;
12. O-arilo;
13. arilo;
14. heteroarilo;
15. heterocicloalquilo ;
16. NH_2;
17. NH-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7));
18. N(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7))$_2$;
19. NH-(arilo o heteroarilo);
20. N(arilo o heteroarilo)$_2$;
21. N(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7)) ;
22. NHC(O)-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;
23. NHC(O)-(arilo o heteroarilo);
24. NHS(O)$_2$-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;
25. NHS(O)$_2$-(arilo o heteroarilo) ;
26. CO(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;
27. CO(alquil C_1-C_{10} amino) ;
28. CO_2(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;
29. C(O)NH(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;
30. C(O)N(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado)$_2$;

236

31. S(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;
32. SO(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;
33. SO_2(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado)
34. C(O)(heterocicloalquilo).

estando dichos productos de fórmula (I) en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

La presente invención se refiere así a los compuestos de fórmula general siguiente :



fórmula (I)

en la que

- R3, R4 pueden ser independientemente el uno del otro :

1. H ;
2. halógeno ;
3. CF_3 ;
4. oxi sustituido ;
5. alcoxi opcionalmente sustituido ;
6. amino opcionalmente sustituido;
7. carbonilo sustituido;
8. carboxilo opcionalmente sustituido ;
9. amida opcionalmente sustituida ;
10. azufre con diferentes grados de oxidación (II o IV o VI) tales como los sulfuros, sulfóxidos o sulfonas opcionalmente sustituidos ;
11. alquilo C_1-C_{10} lineal, ramificado o cíclico que contiene opcionalmente un heteroátomo opcionalmente sustituido ;
12. alquenilo C_2-C_7 lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido ;
13. alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido ;

14. arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido ;

- siendo R6 un heteroarilo (5 ó 6 eslabones con 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, S o O) unido al resto azacarbolina bien con un C bien con un N que pertenece a R6, estando R6 opcionalmente sustituido.

La invención se refiere más precisamente a los compuestos para los que :

- R3, R4 pueden ser independientemente el uno del otro :

1. H ;
2. F ;
3. Cl ;
4. Br ;
5. I ;
6. CF_3 ;
7. OR2a ;
8. NR1aR1b ;
9. COR2a ;
10. CO_2R2a ;
11. CO(NR1aR1b) ;
12. SR2a ;
13. SOR2a ;
14. SO_2R2a ;
15. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c;
16. alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c;
17. alquinilo C2-C6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a,R2b,R2c;
18. arilo o heteroarilo opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c ;
19. heterocicloalquilo opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a,R2b,R2c;

238

- siendo R6 un heteroarilo (5 ó 6 eslabones con 1 a 4 heteroátomos (N, S o O) unido al resto azacarbolina bien con un C o un N que pertenece a R6, estando R6 opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a,R2b,R2c en los que R2a, R2b y R2c son tales como se describen en los ejemplos.

En los sustituyentes mencionados anteriormente :

- R1a y R1b pueden ser independientemente el uno del otro :

1. H ;
2. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o o di sustituido;
3. alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido;
4. alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido;
5. arilo opcionalmente mono o di sustituido;
6. heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
7. bencilo opcionalmente mono o di sustituido;
8. COalquilo opcionalmente mono o di sustituido;
9. COarilo opcionalmente mono o di sustituido;
10. COheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
11. CO_2alquilo opcionalmente mono o di sustituido;
12. CO_2arilo opcionalmente mono o di sustituido;
13. CO_2heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
14. $CONH_2$,
15. CONHalquilo opcionalmente mono o di sustituido;
16. CONHarilo opcionalmente mono o di sustituido;
17. CONHheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
18. CON(alquilo)$_2$ opcionalmente mono o di sustituido;
19. CON(arilo)$_2$ opcionalmente mono o di sustituido;
20. CON(heteroarilo)$_2$ opcionalmente mono o di sustituido ;

Los sustituyentes opcionales R2a, R2b o R2c se eligen independientemente el uno del otro entre :

1. F ;

239

2. Cl ;
3. Br ;
4. I ;
5. CF_3 ;
6. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente mono o poli sustituido;
7. cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente mono o poli sustituido ;
8. alquenilo C_2-C_6 opcionalmente mono o poli sustituido ;
9. alquinilo C_2-C_6 opcionalmente mono o poli sustituido ;
10. OH ;
11. O-alquilo(C_1-C_{10}) lineal o ramificado opcionalmente mono o poli sustituido;
12. O-cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente mono o poli sustituido;
13. O-arilo opcionalmente mono o poli sustituido;
14. arilo opcionalmente mono o poli sustituido;
15. heteroarilo opcionalmente mono o poli sustituido ;
16. heterocicloalquilo opcionalmente mono o poli sustituido;
17. NH_2;
18. NH-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido;
19. N(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7))$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido;
20. NH-(arilo o heteroarilo) opcionalmente mono o poli sustituido;
21. N(arilo o heteroarilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido;
22. N(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7)) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido;
23. NHC(O)R3a ;
24. N(alquilo(C_1-C_{10})C(O)R3a ;
25. NHC(O)-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido;

26. NC(O)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido;
27. NHC(O)-(arilo o heteroarilo) opcionalmente mono o poli sustituido;
28. NC(O)(arilo o heteroarilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido;
29. NC(O)(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido;
30. NHS(O_2)R3a ;
31. N(alquilo(C_1-C_{10})S(O_2)R3a ;
32. NHS(O_2)-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido;
33. NS(O_2)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido;
34. NHS(O_2)-(arilo o heteroarilo) opcionalmente mono o poli sustituido;
35. NS(O_2)(arilo o heteroarilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido;
36. NS(O_2)(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido;
37. COR3a ;
38. CO_2R3a ;
39. SR3a ;
40. SOR3a ;
41. SO_2R3a ; en los que R3a es tal como se define en los ejemplos.

Los sustituyentes opcionales de los grupos R1a, R1b y de los grupos R2a, R2b y R2c también denominados grupos R3a, R3b o R3c se eligen entre :

1. halógeno ;
2. CF_3 ;
3. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado
4. cicloalquilo C_3-C_7;
5. alquenilo C_2-C_6;

6. alquinilo C_2-C_6 ;
7. OH ;
8. O-alquilo(C_1-C_{10}) lineal, ramificado o cíclico (C_3-C_7) ;
9. O-arilo;
10. arilo;
11. heteroarilo;
12. heterocicloalquilo ;
13. NH_2;
14. NH-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7));
15. N(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7))$_2$;
16. NH-(arilo o heteroarilo);
17. N(arilo o heteroarilo)$_2$;
18. N(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7)) ;
19. NHC(O)-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;
20. NC(O)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo)$_2$;
21. NHC(O)-(arilo o heteroarilo);
22. NC(O)(arilo o heteroarilo)$_2$;
23. NC(O)(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;
24. NHS(O_2)-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;
25. NS(O_2)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo)$_2$;
26. NHS(O_2)-(arilo o heteroarilo) ;
27. NS(O_2)(arilo o heteroarilo)$_2$;
28. NS(O_2)(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;
29. CO(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;
30. CO_2(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;
31. C(O)NH(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;
32. C(O)N(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado)$_2$;

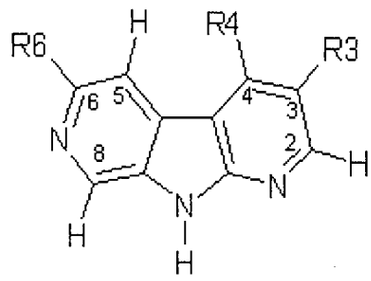
33. S(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;

34. SO(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;

35. SO_2(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado).

El grupo R6 es un heteroarilo con 5 ó 6 eslabones elegido preferentemente entre los grupos piridina, pirazol, imidazol o triazol opcionalmente sustituido con R2a.

La presente invención se refiere al conjunto de los compuestos de fórmula general siguiente :



fórmula (I)

en la que

- R3, R4 pueden ser independientemente el uno del otro :

1. H ;
2. F ;
3. Cl ;
4. Br ;
5. I ;
6. CF_3 ;
7. OR2a ;
8. NR1aR1b ;
9. COR2a ;
10. CO_2R2a ;
11. CO(NR1aR1b) ;
12. SR2a ;
13. SOR2a ;
14. SO_2R2a ;

15. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c;

16. alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c;

17. alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c ;

18. arilo o heteroarilo opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c ;

19. heterocicloalquilo opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c ;

- siendo R6 un heteroarilo (5 ó 6 eslabones con 1 a 4 heteroátomos N, S o O) unido al resto azacarbolina bien con un C o un N que pertenece a R6, estando R6 opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c ;

en los que R1a y R1b pueden ser independientemente el uno del otro :

1. H ;

2. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

3. alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

4. alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

5. arilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

6. heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

7. bencilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

8. COalquilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

9. COarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

10. COheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

11. CO_2alquilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

12. CO_2arilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

13. CO_2heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

14. $CONH_2$,

15. CONHalquilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

16. CONHarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

17. CONHheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
18. CON(alquilo)$_2$ opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
19. CON(arilo)$_2$ opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
20. CON(heteroarilo)$_2$ opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b

en los que R2a, R2b, R2c se eligen independientemente el uno del otro entre :

1. F ;
2. Cl ;
3. Br ;
4. I ;
5. CF_3 ;
6. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
7. cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
8. alquenilo C_2-C_6 opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
9. alquinilo C_2-C_6 opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
10. OH ;
11. O-alquilo(C_1-C_{10}) lineal o ramificado opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
12. O-cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
13. O-arilo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
14. arilo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
15. heteroarilo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
16. heterocicloalquilo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
17. NH_2;
18. NH-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
19. N(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7))$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
20. NH-(arilo o heteroarilo) opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

21. N(arilo o heteroarilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

22. N(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7)) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

23. NHC(O)R3a ;

24. N(alquilo(C_1-C_{10})C(O)R3a ;

25. NHC(O)-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

26. NC(O)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

27. NHC(O)-(arilo o heteroarilo) opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

28. NC(O)(arilo o heteroarilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

29. NC(O)(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

30. NHS(O_2)R3a ;

31. N(alquilo(C_1-C_{10})S(O_2)R3a ;

32. NHS(O_2)-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

33. NS(O_2)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

34. NHS(O_2)-(arilo o heteroarilo) opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

35. NS(O_2)(arilo o heteroarilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

36. NS(O_2)(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ; COR3a ;

37. CO_2R3a ;

38. SR3a ;

39. SOR3a ;

246

40. SO_2R3a.

en los que R3a se elige entre :

1. halógeno ;
2. CF_3 ;
3. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado
4. cicloalquilo C_3-C_7;
5. alquenilo C_2-C_6;
6. alquinilo C_2-C_6 ;
7. OH ;
8. O-alquilo(C_1-C_{10}) lineal, ramificado o cíclico (C_3-C_7) ;
9. O-arilo;
10. arilo;
11. heteroarilo;
12. heterocicloalquilo;
13. NH_2;
14. NH-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7));
15. N(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7))$_2$;
16. NH-(arilo o heteroarilo);
17. N(arilo o heteroarilo)$_2$;
18. N(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7)) ;
19. NHC(O)-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;
20. NC(O)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo)$_2$;
21. NHC(O)-(arilo o heteroarilo);
22. NC(O)(arilo o heteroarilo)$_2$;
23. NC(O)(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;
24. NHS(O_2)-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;
25. NS(O_2)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo)$_2$;

247

26. $NHS(O_2)$-(arilo o heteroarilo) ;

27. $NS(O_2)$(arilo o heteroarilo)$_2$;

28. $NS(O_2)$(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;

29. CO(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;

30. CO_2(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;

31. C(O)NH(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;

32. C(O)N(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado)$_2$;

33. S(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;

34. SO(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;

35. SO_2(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado).

En el marco de la presente invención las posiciones 2 y 8 no deben estar sustituidas contrariamente a los documentos de la técnica anterior.

Alquilo(C_1-C_{10}) o alquilo C_1-C_{10} significa todas las cadenas carbonadas de 1 a 10 carbonos, saturadas, lineales o ramificadas.

Arilo significa fenilo o naftilo.

Cicloalquilo(C_3-C_7) significa todos los ciclos no aromáticos constituidos únicamente por átomos de carbono, principalmente ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano ; pero también pueden contener una insaturación por ejemplo ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno...

Alquil C_1-C_{10} hidroxi significa todas las cadenas carbonadas de 1 a 10 carbonos, saturadas, lineales o ramificadas que contienen al menos un grupo hidroxi (OH).

Alcoxi C_1-C_{10} significa todas las cadenas carbonadas de 1 a 10 carbonos, saturadas, lineales o ramificadas en las que se encuentra al menos una función éter (C-O-C).

Alquil C_1-C_{10} amino significa todas las cadenas carbonadas de 1 a 10 carbonos, saturadas, lineales o ramificadas en las que se encuentra al menos una función amina (primaria, secundaria o terciaria).

Heteroarilo significa todos los mono ciclos aromáticos con 5 ó 6 ó 7 eslabones que poseen al menos un heteroátomo (N, O, S) principalmente : piridina, pirimidina, imidazol, pirazol, triazol, tiofeno, furano, tiazol, oxazol..., así como los sistemas bicíclicos aromáticos que poseen al menos un heteroátomo (N, O, S) principalmente indol, bencimidazol, azaindol, benzofurano, benzotiofeno, quinoleina...

Heterocicloalquilo significa todos los monociclos y biciclos (espiro o no) no aromáticos que poseen al menos un heteroátomo (N, O, S) con o sin insaturación principalmente : morfolina, piperacina, 4-metil

248

piperacina, 4 metilsulfonilo piperacina, piperidina, pirolidina, oxetano, epóxido, dioxano, imidazolona, imidazolindiona....

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir, por tanto, en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de sales de adición a ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se pueden preparar con ácidos aceptables farmacéuticamente, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

En los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o se definen posteriormente, el grupo R6 es un heteroarilo con 5 ó 6 eslabones elegido preferentemente entre los grupos piridina, pirazol, imidazol, tiofeno, quinoleina, tiazol o triazol opcionalmente sustituido con R2a. pudiendo igualmente representar R6 C(O)NR1aR1b o también un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o C(O)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente o se indica posteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un primer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

R3 representa

1. hidrógeno;
2. F ;
3. Cl ;
4. Br ;
5. alquilo (C1-C10) ;
6. OR2a ;
7. NR1aR1b ;
8. CO2R1a ;
9. CONR1aR1b ;
10. arilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

11. heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

y/o R6 representa un grupo heteroarilo, principalmente un grupo piridina, pirazol, imidazol, tiofeno, quinoleina, tiazol o triazol.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un segundo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

- R4 representa

1. hidrógeno
2. Cl
3. OR1a
4. alquilo(C1-C10)
5. alquenilo (C2-C6)
6. alquinilo (C2-C6)
7. cicloalquilo(C3-C7)
8. COR1a;
9. CO_2R1a
10. NR1aR1b
11. CO(NR1aR1b)
12. heterocicloalquilo
13. arilo
14. heteroarilo

estando cada uno opcionalmente sustituido con R2a, R2b y R2c

y/o R6 representa un grupo heteroarilo, principalmente un grupo piridina, pirazol, imidazol o triazol.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un tercer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

R2a, R2b y R2c se eligen entre

1. F ;
2. Cl :
3. alquilo (C1-C10) ;

250

4. OH ;
5. O-alquilo;
6. NH2 ;
7. NHSO2alquilo ;
8. NHSO2cicloalquilo ;
9. NHSO2arilo ;
10. NHC(O)alquilo ;
11. NHC(O)cicloalquilo ;
12. CF3 ;
13. CO2alquilo ;
14. C(O)NHalquilo
15. heterocicloalquilo

estando cada uno opcionalmente sustituido con R3a, R3b y R3c, elegidos entre

1. F ;
2. Cl ;
3. alquilo (C1-C10) ;
4. OH ;
5. O-alquilo;
6. NH2 ;
7. NH-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7));
8. N(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7))$_2$;
9. heterocicloalquilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un primer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

R3 representa

1. hidrógeno
2. F ;

3. Cl ;
4. Br ;
5. alquilo (C1-C10) ;
6. OR2a
7. NR1aR1b
8. CO2R1a
9. CONR1aR1b...

y/o R6 representa un grupo heteroarilo, principalmente un grupo piridina, pirazol, imidazol o triazol.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un segundo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

- R4 representa

1. hidrógeno
2. Cl
3. OR1a
4. alquilo(C1-C10)
5. alquenilo (C2-C6)
6. alquinilo (C2-C6)
7. cicloalquilo(C3-C7)
8. COR1a;
9. CO_2R1a
10. NR1aR1b
11. CO(NR1aR1b)
12. heterocicloalquilo
13. arilo
14. heteroarilo

estando cada uno opcionalmente sustituido con R2a, R2b y R2c

y/o R6 representa un grupo heteroarilo, principalmente un grupo piridina, pirazol, imidazol o triazol.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un tercer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

R2a, R2b y R2c se eligen entre

1. F ;
2. Cl :
3. alquilo (C1-C10) ;
4. OH ;
5. O-alquilo
6. NH2 ;
7. NHSO2alquilo ;
8. NHSO2cicloalquilo ;
9. NHSO2arilo ;
10. NHC(O)alquilo ;
11. NHC(O)cicloalquilo ;
12. CF3 ;
13. CO2alquilo ;
14. C(O)NHalquilo
15. heterocicloalquilo

Entre los compuestos de fórmula (I) se pueden citar independientemente el uno del otro los compuestos siguientes :

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;
- N-{4-[3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;
- 4-(3,5-dimetoxifenil)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 4-ciclopropil-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- N-ciclopropil-4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencenosulfonamida ;
- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo ;

- 4-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenol ;
- 4-[(E)-2-ciclopropiletenil]-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 4-(3,5-difluorofenil)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo ;
- 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]butano-1,2-diol ;
- [3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il](fenil)metanona ;
- 3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencenosulfonamida ;
- 3-(morfolin-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 3-fluoro-4-(morfolin-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de 2-metilpropilo ;
- N-metil-N-propil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina ;
- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de etilo ;
- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 3-fluoro-4-metil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 4-cloro-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 3-fluoro-4-[(E)-2-feniletenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 3-cloro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- (2E)-3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]prop-2-enoato de etilo ;
- 3-fluoro-4-[3-(morfolin-4-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- ácido 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxílico ;
- [6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]metanol ;
- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de metilo ;

284

- N-metil-N-propil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxamida ;

- 3-fluoro-N-metil-N-fenil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-4-carboxamida ;

- 4-{metil[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]amino}-1-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona ;

- 6-(furan-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- [3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il](morfolin-4-il)metanona ;

- 6-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 2-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]propan-2-ol;

- 6-(6-fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 3-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-b']dipiridina;

- 3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-c:5,4-c']dipiridina;

- 1-cloro-N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-(4-metilpiperacin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}ciclopropanosulfonamida ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metoxifenil}metanosulfonamida ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-6-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-(4-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 6-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-[5-(metilsulfanil)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-ol ;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-amina ;

255

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-il}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-[3-metil-3-(piperacin-1-il)but-1-in-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-[3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-ol ;

- 4-[3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-amina ;

- N-{4-[3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-il}metanosulfonamida ;

- 3-metoxi-4-[3-metil-3-(piperacin-1-il)but-1-in-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 2-(4-{1-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperidin-4-il}piperacin-1-il)etanol ;

- 3-fluoro-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[4-(propan-2-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(4-etilpiperacin-1-il)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 2-(4-{1-[3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperidin-4-il}piperacin-1-il)etanol ;

- 3-metoxi-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-metoxi-4-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-metoxi-4-[4-(propan-2-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(4-etilpiperacin-1-il)-3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-metoxi-4-[4-(metilsulfonil)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[4-(metilsulfonil)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- ácido 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}propanoico ;

- 3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(1H-indol-6-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- {2-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanol ;

- 3-fluoro-4-(4-metiltiofen-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-N,N-dimetilanilina ;

- 3-fluoro-4-(5-metilfuran-2-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}acetamida ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-(2-metoxifenil)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(2-etoxipiridin-3-il)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- ácido 4-({3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}amino)-4-oxobutanoico ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}metanosulfonamida ;

- {4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}(morfolin-4-il)metanona ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 1-{2-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-N,N-dimetilmetanamina ;

- 2-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]benzonitrilo.

- 1-cloro-N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-(4-metilpiperacin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}ciclopropanosulfonamida ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metoxifenil}metanosulfonamida ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-6-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-(4-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 6-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-[5-(metilsulfanil)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[4-(propan-2-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(piperidin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-amina ;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-ol ;

- 4-[3-(4-etilpiperacin-1-il)-3-metilbut-1-in-1-il]-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- ácido 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}propanoico ;

- 3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(1H-indol-6-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- {2-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanol ;

- 3-fluoro-4-(4-metiltiofen-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-N,N-dimetilanilina ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}acetamida ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-(2-metoxifenil)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(2-etoxipiridin-3-il)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- ácido 4-({3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}amino)-4-oxobutanoico ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-2-metilpropanamida ;

- 3-fluoro-4,6-di(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N-{2-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida;

- 3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-4-[3-(metilsulfonil)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-4-(2-metoxipirimidin-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 5-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piridin-2-amina;

- 3-fluoro-4-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperacin-1-il}etanamina;

- 3-fluoro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperacin-1-il}etanol;

- 3-fluoro-4-[4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-N-metilmetanosulfonamida;

- 3-(piperacin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 1-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-N,N-dimetilpiperidin-4-amina;

- 3-fluoro-6-(piridin-3-il)-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-4-{4-[3-(piperidin-1-il)propil]piperacin-1-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-4-{4-[3-(morfolin-4-il)propil]piperacin-1-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperacin-1-il}-N,N-dipropilpropan-1-amina;

- 3-etoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperacin-1-il}propan-1-amina;

- N,N-dietil-2-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]-1H-pirazol-1-il}etanamina;

- 3-fluoro-4-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N-propil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 3-{4-[4-(propan-2-il)piperacin-1-il]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 6-(piridin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-6-carbonitrilo;

- 3-(2-metoxietoxi)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{1-[3-(4-metilpiperacin-1-il)propil]-1H-pirazol-4-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- {3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenil}metanol;

- N,N-dietil-3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]benzamida;

- 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 2-{3,5-dimetil-4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]-1H-pirazol-1-il}-N,N-dietiletanamina;

- 3-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 4-{6-[1-(prop-2-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}benzoato de metilo;

- N,N-dietil-2-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]etanamina;

- N-[2-(dimetilamino)etil]-2-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]acetamida;

- 3-(1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-3-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]-1H-pirazol-1-il}propan-1-amina;

- N,N-dietil-3-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-amina;

- ácido 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-6-carboxílico;

- N-[3-(dimetilamino)propil]-N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida;

- (4-metilpiperacin-1-il)(9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)metanona;

- 5-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]pentan-1-amina;

- {5-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]pentil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo;

- 3-metoxi-6-{1-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N-dimetilpropan-1-amina;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenol;

- 2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N-dimetiletanamina;

- 3-{1-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-6-(piridin-3-il)-4-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-6-(tiofen-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 4-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenil}piperacina-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo;

261

- 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N,2-trimetilpropan-1-amina;

- 3-fluoro-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}etanamina;

- N-[2-(dimetilamino)etil]-5-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piridina-2-carboxamida;

- 1-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-3-(morfolin-4-il)propan-2-ol;

- N-etil-3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}propan-1-amina;

- 4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenol;

- 3-[4-(piperacin-1-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-6-(isoquinolein-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dimetil-3-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}propan-1-amina;

- 3-{4-[3-(piperidin-1-il)propoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-(4-{3-[4-(metilsulfonil)piperacin-1-il]propoxi}fenil)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-2-{3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}etanamina;

- 4-{3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenil}piperacina-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo;

- N,N,4-trietil-5-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]piridin-2-amina;

- hidrocloruro de 3-[3-(piperacin-1-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-2-({4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-il}oxi)etanamina;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-N-(prop-2-en-1-il)anilina;

- N-(2-metilpropan-2-il)-5-(9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)piridina-3-carboxamida;

262

- 5-(3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-N-(2-metilpropan-2-il)piridina-3-carboxamida;

- 3-fluoro-6-(1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- (2E)-N-[4-(dimetilamino)butil]-3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]prop-2-enamida;

- 6-cloro-3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}propan-1-amina;

Entre los compuestos de fórmula (I) se pueden citar igualmente independientemente el uno del otro los compuestos siguientes :

- 3-{1-[3-(4-metilpiperacin-1-il)propil]-1H-pirazol-4-il}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-[3-(4-metilpiperacin-1-il)fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-2-{4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]-1H-pirazol-1-il}etanamina;

- 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-{4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]fenil}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-2-{3-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}etanamina;

- 3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-{4-[3-(piperidin-1-il)propil]piperacin-1-il}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 4-[3-(4-etilpiperacin-1-il)-3-metilbut-1-in-1-il]-3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N-[3-(dimetilamino)propil]-N-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida;

- N-etil-3-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}propan-1-amina;

- N,N-dietil-2-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}etanamina;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N,2-trimetilpropan-1-amina;

- 1-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-3-(piperidin-1-il)propan-2-ol;

263

- 1-{4-[3-(2-metoxietoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-3-(piperidin-1-il)propan-2-ol;

- 3-(2-metoxietoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-{4-[3-(piperidin-1-il)propil]piperacin-1-il}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 4-[3-(4-etilpiperacin-1-il)-3-metilbut-1-in-1-il]-3-(2-metoxietoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N-[3-(dimetilamino)propil]-N-{4-[3-(2-metoxietoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida;

- N-etil-3-{4-[3-(2-metoxietoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}propan-1-amina;

- 3-{4-[3-(2-metoxietoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N,2-trimetilpropan-1-amina;

- N,N-dietil-2-{4-[3-(2-metoxietoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}etanamina;

- 1-{4-[3-(2-metoxietoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-3-(piperidin-1-il)propan-2-ol;

- 3-amino-1-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}pirrolidina-2,5-diona;

- 4-({[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]oxi}metil)-N,N-dimetilanilina;

- [4-(dimetilamino)fenil]carbamato de 3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-ilo;

- [3-(dimetilamino)propil]carbamato de 3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-ilo;

- 3-[(3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)carbonil]-1,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona;

- 3-[(3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)carbonil]-1-metilimidazolidina-2,4-diona;

- 3-[(3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)carbonil]-5,5-dimetil-1-(propan-2-il)imidazolidina-2,4-diona;

- 1-[(3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)carbonil]-4,4-dimetil-3-(propan-2-il)imidazolidin-2-ona;

- 1-[(3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)carbonil]-3,4,4-trimetilimidazolidin-2-ona;

- 1-[(3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)carbonil]-3-metilimidazolidin-2-ona;

264

- 3-fluoro-6-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-6-{1-metil-5-[3-metil-3-(4-metilpiperacin-1-il)but-1-in-1-il]-1H-pirazol-4-il}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 6-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 6-(5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- N-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 6-(piridin-3-il)-N-{[2-(piridin-4-il)ciclopropil]metil}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- N-[3-fluoro-4-(piperacin-1-il)bencil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 6-(piridin-3-il)-N-{[1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2-il]metil}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- N-{4-[(dimetilamino)metil]bencil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 4-metil-N1-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]pentano-1,4-diamina;

- N-(4-metil-4-nitropentil)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- N,N-dimetil-N'-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]butano-1,4-diamina;

- piperacin-1-il[4-({[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]amino}metil)fenil]metanona;

- N-[4-(aminometil)bencil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- [4-({[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]amino}metil)bencil]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo;

- 4-{[4-({[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]amino}metil)fenil]carbonil}piperacina-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo;

- N-[4-(dimetilamino)bencil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- N-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]bencil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-N-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]benzamida;

- N-[4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)bencil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-N-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]propanamida;

- 3-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]-N-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]benzamida;

- N-{3-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]bencil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- N-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carbonitrilo;

- 6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(piridin-3-il)-9H-beta-carbolina;

- 2-{3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}etanamina;

- 3-(4-{[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]oxi}fenil)propan-1-ol;

- N,N-dimetil-2-(4-{[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]oxi}fenil)etanamina;

- 2-(4-{[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]oxi}fenil)acetamida;

- N-metil-2-(4-{[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]oxi}fenil)acetamida;

- N-ciclopropil-2-(4-{[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]oxi}fenil)acetamida;

- N-(propan-2-il)-1-(4-{[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]oxi}fenil)propan-2-amina;

- 6-(piridin-3-il)-3-{4-[2-(pirrolidin-1-il)propil]fenoxi}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

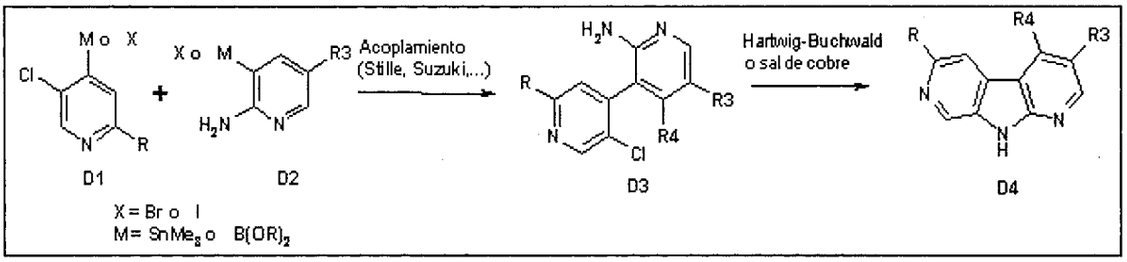
- N,N-dietil-3-(4-{[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]oxi}fenil)propan-1-amina;

- N,N-dietil-2-{[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]oxi}etanamina;

La presente invención tiene igualmente por objeto los procedimientos de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente y descritos principalmente en los esquemas 1 a 11 siguientes.

La presente invención tiene principalmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente y descrito en el esquema 1 siguiente en el que los sustituyentes R3, R4 tienen los significados indicados anteriormente o posteriormente, y R representa bien los valores de R6 tales como se han definido anteriormente o bien los valores siguientes : OH, OCH_3, $OS(O)_2CF_3$, Cl, SCH_3, CN.

La estrategia de síntesis del núcleo tricíclico se basa en dos reacciones de acoplamiento ; previamente se crea un enlace carbono-carbono entre dos piridinas elegidas convenientemente, y la formación de un enlace carbono-nitrógeno intramolecular da lugar al resto 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (véase el esquema 1 siguiente).



Esquema 1

Los productos de partida D1 y D2 del esquema 1 pueden ser comerciales o pueden prepararse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

La presente invención tiene igualmente por objeto los procedimientos de preparación de D1 y/o D2 tales como se definen principalmente en los esquemas 2 y 7 siguientes.

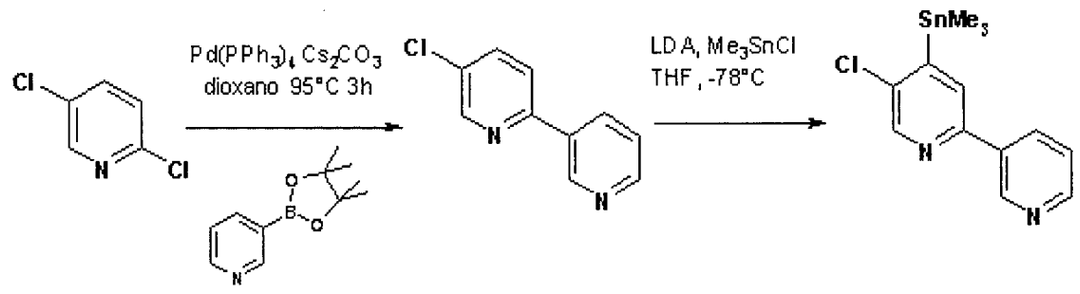
La presente invención tiene así igualmente por objeto como productos industriales nuevos determinados compuestos D1 y/o D2 tales como se han definido anteriormente o se definen posteriormente.

La presente invención tiene igualmente por objeto como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis D3 en los que los sustituyentes R3, R4 y R tienen los significados indicados anteriormente o posteriormente. La presente invención tiene igualmente por objeto como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis D3 en los que el sustituyente R3 representa un átomo de flúor o un radical metoxi, y el sustituyente R4 representa un átomo de hidrógeno, eligiéndose R entre los valores definidos anteriormente.

Los compuestos D4 representan los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente cuando R representa los valores de R6 tales como se han definido anteriormente, teniendo R3 y R4 uno cualquiera de los significados indicados anteriormente.

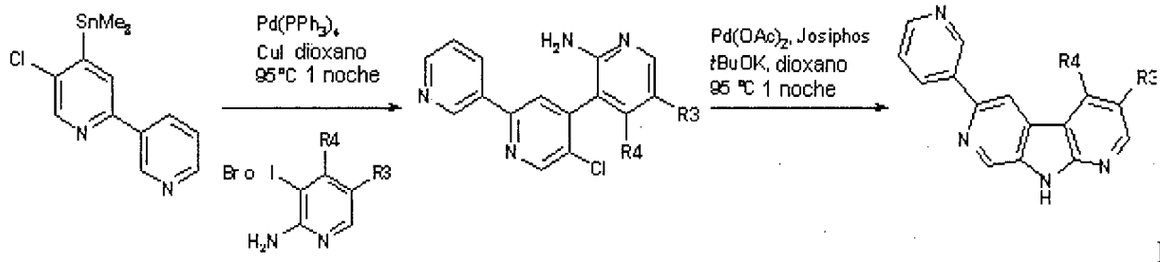
La presente invención tiene igualmente por objeto como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis D4 en los que R representa los valores siguientes : OH, OCH_3, $OS(O)_2CF_3$, Cl, SCH_3, CN, teniendo R3 y R4 uno cualquiera de los significados indicados anteriormente.

El procedimiento de preparación de los compuestos según la invención consiste en una primera etapa de hacer reaccionar los productos siguientes :



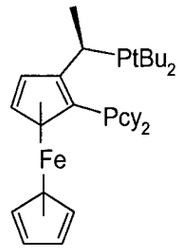
Esquema 2

En una segunda etapa se realiza la etapa siguiente



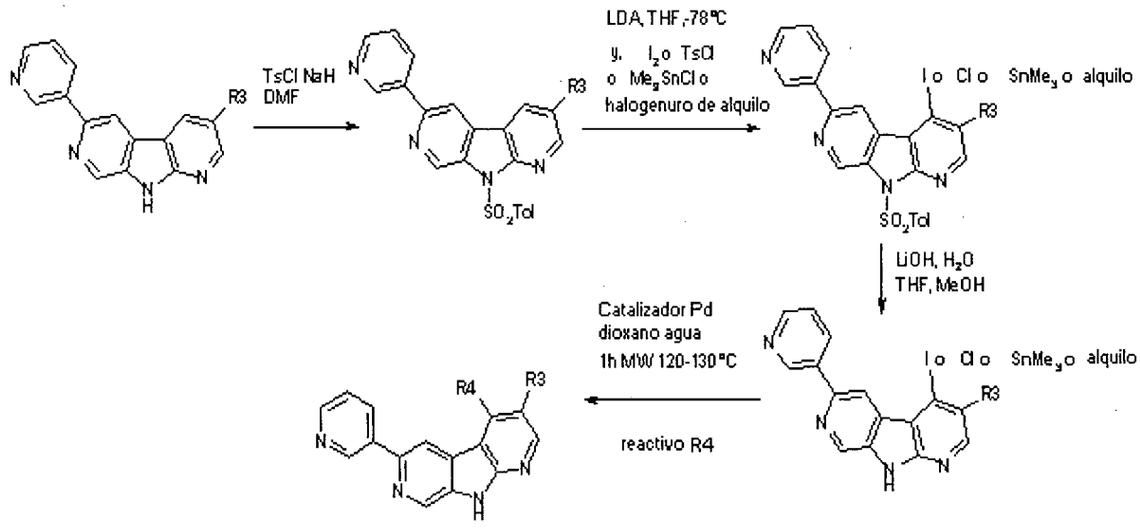
Esquema 3

en la que Josiphos es un compuesto de fórmula siguiente :



Esquema 4

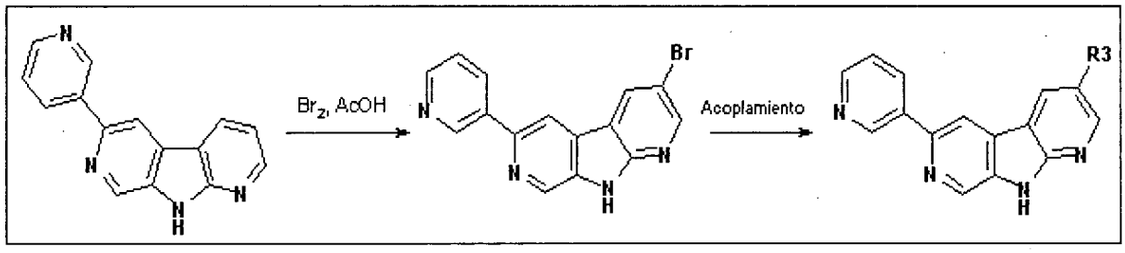
Cuando los grupos R3 y R4 no están presentes antes de la secuencia acoplamiento-ciclación, se ponen a punto las estrategias siguientes. En el caso de la posición 4, después de desproteger la posición 9, se efectúa una metalación por acción de una base fuerte en presencia de un grupo R3 orto-director apropiado. Cuando el anión se coge, por ejemplo, por acción del diyodo, se obtiene un intermedio yodado en posición 4, este compuesto permite la preparación de numerosos compuestos funcionalizados en 4 mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por complejos organometálicos (reacción de Suzuki, introducción de amina por reacción de tipo Hartwig-Buchwald, introducción de alquino por reacción de Sonogashira).



Esquema 5

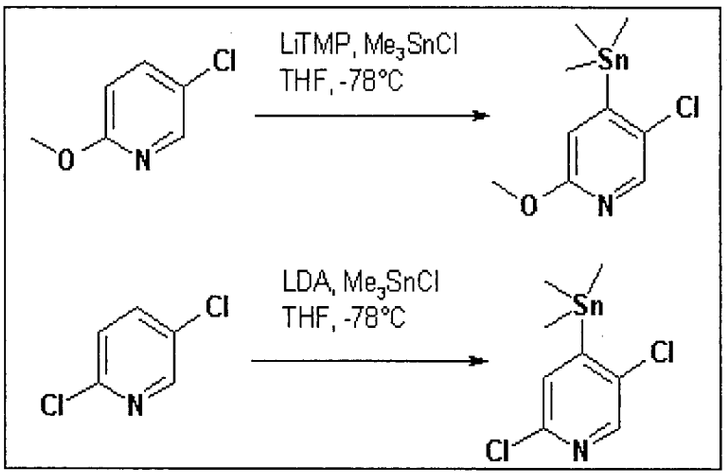
Las variaciones de estructura en posición 3 se efectúan a partir del derivado 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina obtenido por acción de dibromo en ácido acético sobre la 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina. De nuevo, las reacciones de acoplamientos catalizadas por complejos de paladio (introducción de arilo o heteroarilo por reacción de Suzuki, introducción de amina por reacción de tipo Hartwig-Buchwald) o de cobre (introducción de grupo alcoxi) permiten la obtención de diferentes compuestos funcionalizados en posición 3.

+



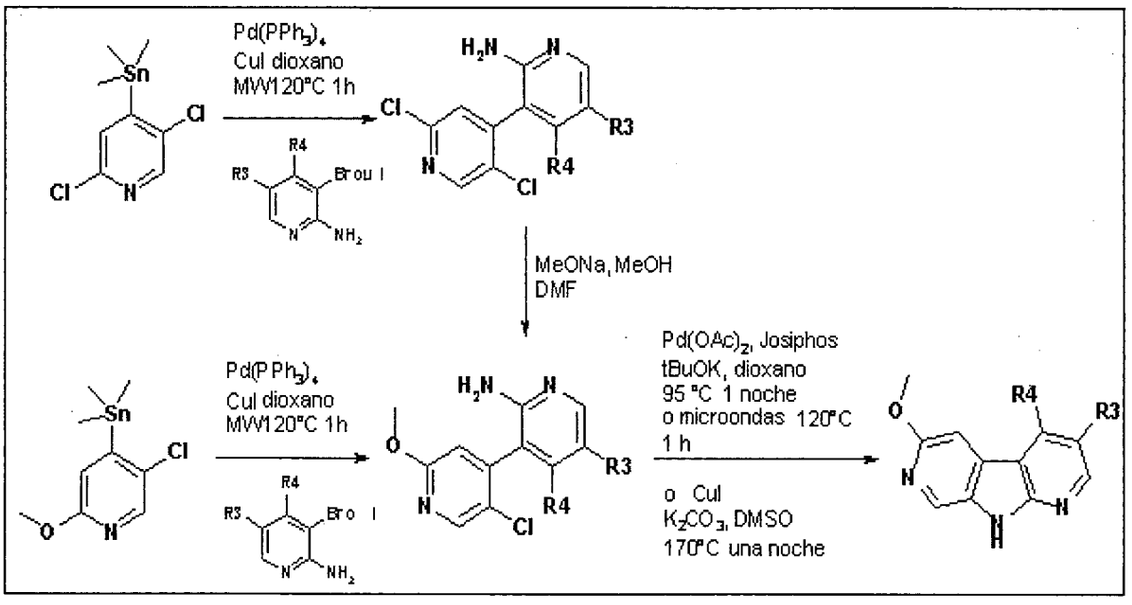
Esquema 6

La primera etapa del procedimiento de preparación de los compuestos que poseen un resto diferente del grupo (3-piridinilo) en posición 6 según la invención consiste en una de las dos reacciones siguientes :



Esquema 7

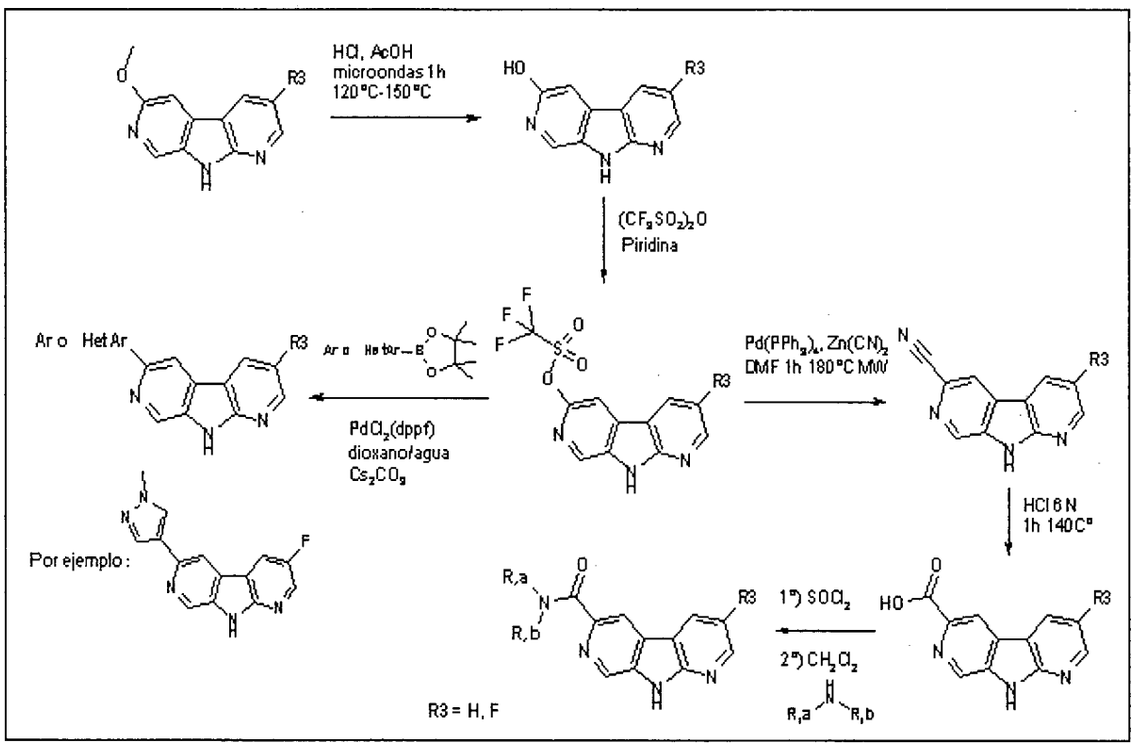
En una segunda etapa se realiza un acoplamiento de Stille con un derivado 2-amino-3-(bromo o yodo)-piridina opcionalmente sustituido en posición 4 ó 5, seguido de una reacción de aminación de arilo intramolecular, catalizada bien por un complejo de paladio o bien por yoduro de cobre (I) :



Esquema 8

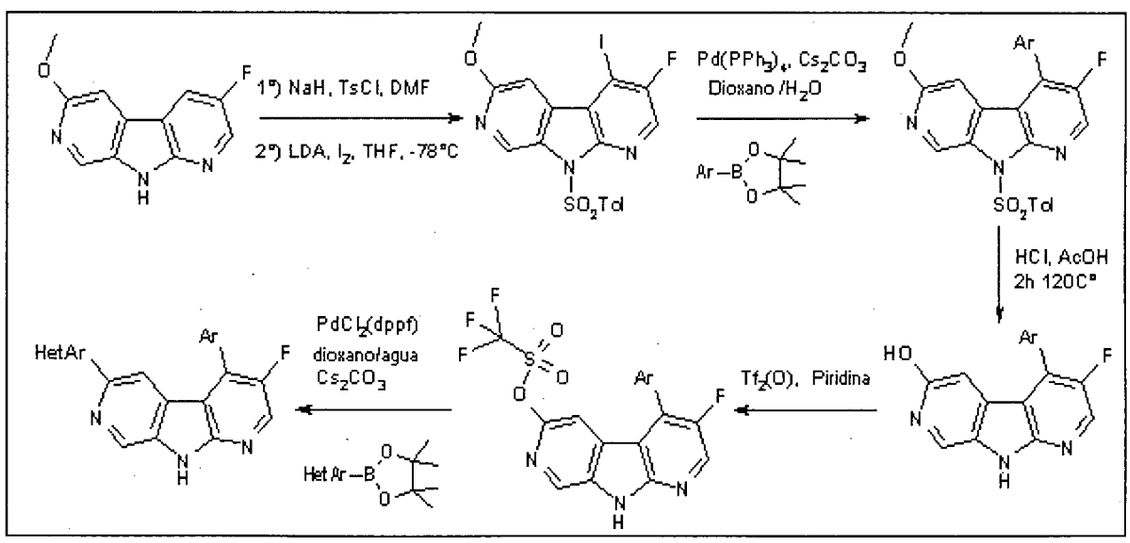
La instalación del resto 1'-metil-1'H-pirazol-4'-ilo (o cualquier otro arilo o heteroarilo que puede introducirse por una reacción de acoplamiento catalizada por un complejo de paladio) se hace por una secuencia de tres etapas que comprende : una reacción de desmetilación, la formación de un derivado triflato y una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki. La síntesis del grupo carboxamida en posición 6 es posible igualmente a partir del triflato : se introduce previamente una función nitrilo haciendo reaccionar cianuro de cinc en presencia de un complejo de paladio, en la etapa siguiente el nitrilo se

hidroliza en medio ácido para proporcionar el ácido carboxílico correspondiente. La última etapa es una formación de amida mediante el cloruro de acilo obtenido por acción del cloruro de tionilo.



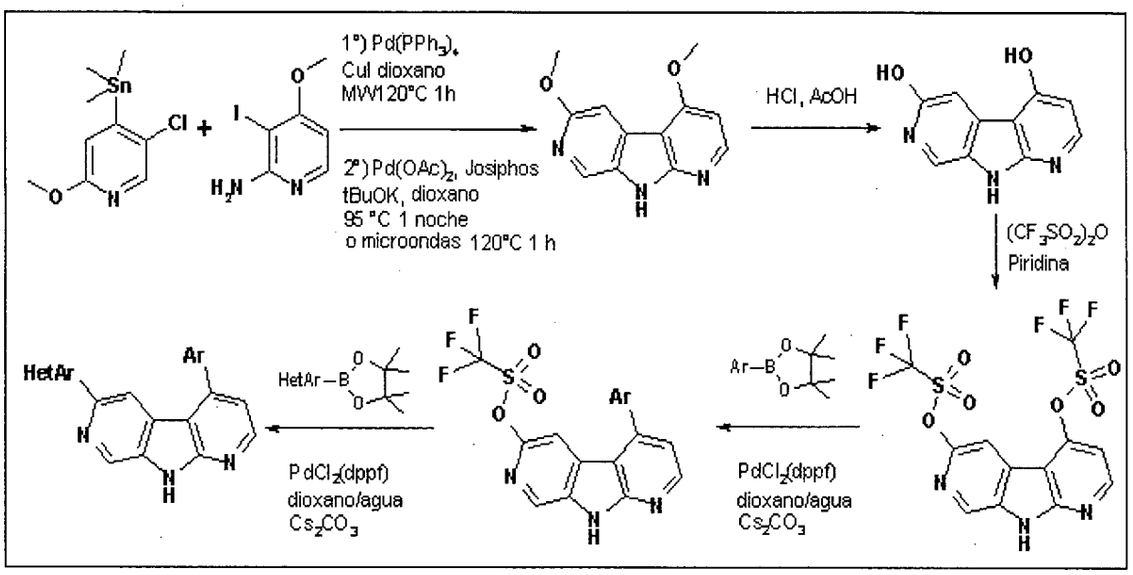
Esquema 9

El derivado 3-fluoro-6-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina puede aplicarse igualmente en una reacción de metalación-yodación ya descrita más arriba. Después de una reacción de Suzuki, el compuesto obtenido puede sufrir la misma secuencia que anteriormente (desmetilación, formación del triflato e introducción del heteroarilo por acoplamiento de Suzuki).



Esquema 10

En determinados casos, las variaciones en posiciones 4 pueden efectuarse mediante un grupo triflato obtenido a partir del metoxi correspondiente. En este caso, la secuencia acoplamiento-ciclación se efectúa con el derivado estannilado descrito más arriba y la 2-amino-3-yodo-4-metoxipiridina. El compuesto tricíclico dimetoxi se transforma en ditriflato correspondiente en dos etapas. Este ditriflato reacciona preferentemente en posición 4 durante un acoplamiento de Suzuki, lo que permite introducir selectivamente y secuencialmente un grupo arilo en posición 4 y un grupo heteroarilo en posición 6.



Esquema 11

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal aceptable farmacéuticamente, de dicho compuesto, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las

formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento de los cánceres sensibles a la desregulación de las quinasas PIM.

Los inhibidores de las quinasas Pim objeto de la presente invención son útiles para el tratamiento del cáncer, principalmente de leucemias, linfomas, mielomas. También son utilizables para el tratamiento de diversos tumores sólidos, principalmente los cánceres de la cabeza y del cuello, cáncer de colon, cáncer de la próstata, cáncer de páncreas, cáncer de hígado y cáncer bucal, por ejemplo. En la medida en la que el cáncer permanece como una enfermedad para la que los tratamientos existentes son insuficientes, es manifiestamente necesario identificar nuevos inhibidores de las quinasas Pim que son eficaces para el tratamiento del cáncer.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto un medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, o una sal de adición de este compuesto a un ácido aceptable farmacéuticamente.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente así como al menos un excipiente compatible farmacéuticamente.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto estas composiciones farmacéuticas utilizadas para el tratamiento del cáncer.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto la utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades sensibles a la desregulación de las quinasas PIM.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto la utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto la utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente como inhibidores de quinasas.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente como inhibidores de las quinasas PIM.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales aceptables farmacéuticamente.

Los ejemplos siguientes describen la preparación de determinados compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo son para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos remiten a los proporcionados en la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

PARTE EXPERIMENTAL

GENERALIDADES :

► Todas las reacciones se efectúan con disolventes anhidros de la gama Acros Organics AcroSeal. Los disolventes utilizados para las extracciones y las cromatografías provienen de SDS. Las purificaciones en gel de sílice se efectúan utilizando cartuchos de sílice (gel de sílice 60 15-40µm). Las purificaciones HPLC preparativas se efectúan en columnas Macherey-Nagel (fase NUCLEODUR C18) o en otras fases (Chiralcel OD-I o OJ-H o AS-H, Chiralpak, Kromasil C_{18}) con los eluyentes apropiados.

► Análisis **LC-MS-DAD-ELSD** : 2 condiciones experimentales posibles :

❶ Análisis **LC-MS-DAD-ELSD** (o **LC-MS (7 min)**) : MS=Waters ZQ ; electropulverización modo +/- ;dominio de masa m/z=100-1200 ; LC= Agilent HP 1100 ;columna LC= X Bridge 18 C Waters; 3,0 x 50 mm -2,5 µm ;horno LC=60 °C ; caudal =1,1 ml/minuto.

Eluyentes : A=Agua + 0,1 % Ac Fórmico B=Acetonitrilo con el gradiente siguiente :

Tiempo	A%	B%
0,0	95	5,0
5,0	5,0	100
5,5	5,0	100
6,5	95,0	5,0
7,0	95,0	5,0

274

❷ Análisis **LC-MS-DAD-ELSD** (o **LC-MS (7 min)**) : MS=Platform II Waters Micromass ;electropulverización +/- ;dominio de masa m/z=100-1100 ; LC Alliance 2695 Waters ; columna X Terra 18C Waters ; 4,6 mm. 75 mm 2,5 µm ; horno LC=60°C ; caudal =1,0 ml/minuto.

Eluyentes : A=Agua + 0,1 % Ac Fórmico B=Acetonitrilo con el gradiente siguiente :

Tiempo	A%	B%
0	95	5
6,0	5	95
8,0	5	95
9,0	95	5
13,0	95	5

▶ Análisis **UPLC-MS-DAD-ELSD** : 2 condiciones experimentales posibles :

❶ Análisis **UPLC-MS-DAD-ELSD** :MS=Quattro Premier XE Waters ;electropulverización +/; dominio de masa m/z=100-1100 ; UPLC Waters ;columna Acquity UPLC BeH C18 1,7 µm 3mm.50mm;horno UPLC=70°C ,caudal=0,7 ml/minuto.

Eluyentes : A= Agua +0,1% Ac Fórmico B=Acetonitrilo+0 ,1 % Ac Fórmico con el gradiente :

Tiempo	A%	B%
0	95	5
5	0	100
5,5	95	5
6,0	95	5

❷ Análisis **UPLC-MS-DAD-ELSD** :MS=SQD Waters ;electropulverización +/- ;dominio de masa m /z=100-1100 ; UPLC-Waters ;columna Acquity UPLC Beh C18 1,7 µm 3 mm.50 mm ;horno UPLC=70°C ,caudal=1 ml/minuto .

Eluyentes : A= Agua +0,1% Ac Fórmico B=Acetonitrilo+0 ,1 % Ac Fórmico con el gradiente :

Tiempo	A%	B%
0	95	5
0,8	50	50
1,2	0	100

1,85	0	100
1,95	95	5
2,00	95	5

Para la detección :

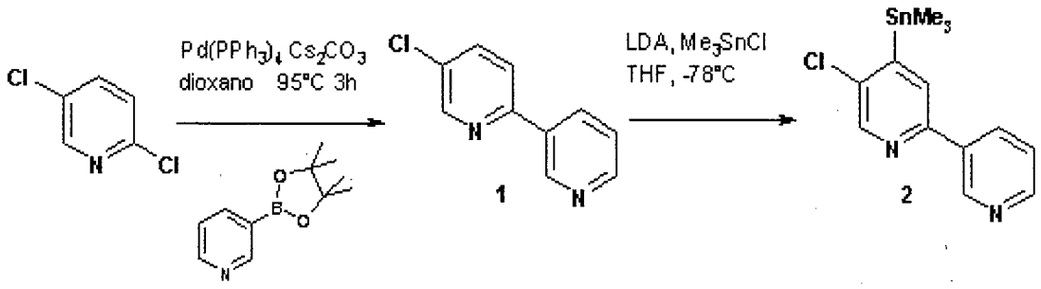
DAD longitud de onda considerada λ=210-400 nm

ELSD : Sedere SEDEX 85 ; temperatura de nebulización=35°C ; presión de nebulización=3,7 bares

N.B : En función de las estructuras analizadas los disolventes de dilución son : dimetilsulfóxido ; metanol ; acetonitrilo ; diclorometano.

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS:

Síntesis de 5-cloro-4-trimetilestannil-2-(3'-piridinil)-piridina **2** :



Etapa 1 :

En un tubo de microondas de 20 mL se introducen bajo argón, 1,4 g de 2,5-dicloropiridina, 2,04 g de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 0,76 g tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) y 7,7 g de carbonato de cesio y 15,5 mL de 1,4-dioxano y 0,7 mL de agua. Se calienta en microondas durante 1 hora a 125°C. La reacción puede realizarse igualmente por calentamiento clásico (duración 6 horas a reflujo del disolvente). Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en 75 mL de una disolución de bicarbonato de sodio al 10% y 25 mL de agua, se extrae dos veces con 100 mL de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 2,8 g de un producto bruto que se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (70/30 en volúmenes), se obtienen así 1,2 g (67%) de 5-cloro-2-(3'-piridinil)-piridina **1.**

LC-MS-DAD-ELSD : 191(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 2,28

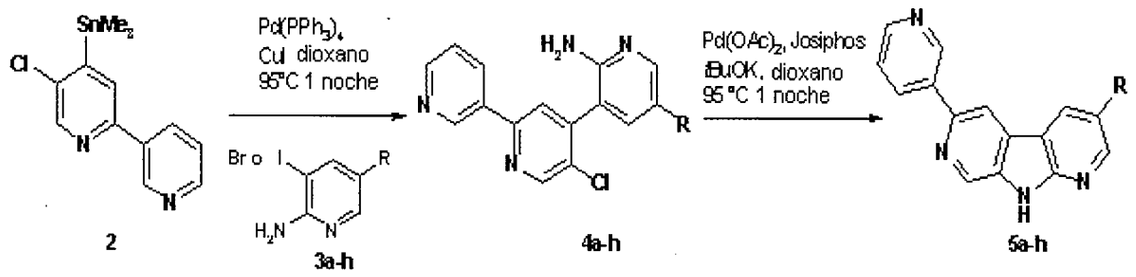
Etapa 2 :

En un matraz seco y bajo atmósfera de argón, equipado con una agitación magnética, se introducen, 1,4 mL de diisopropilamina y 5 mL de tetrahidrofurano. Se enfría la disolución a -78°C y se añaden 3,95 mL de n-butil litio (2,5 M en hexano). Después de 15 minutos de agitación se añaden 1,45 g de **1** previamente disueltos en 20 mL de tetrahidrofurano. Después de 2 horas de agitación, se añaden 10 mL de una disolución de cloruro de trimetilestaño 1 M en hexano. Se agita así 1 hora a -78°C. El medio de reacción se hidroliza con 120 mL de una disolución de cloruro de amonio al 10% y 30 mL de agua. Se extrae dos veces con 50 mL de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 3,2 g de un producto bruto que se purifica por cromatografía en gel de sílice con un gradiente de eluyente de heptano y de acetato de etilo (de 100/0 a 70/30 en volúmenes), se obtienen así 1,7 (63%) g de 5-cloro-4-trimetilestannil-2-(3'-piridinil)-piridina **2.**

LC-MS-DAD-ELSD : 354(+)=(M+H)(+) (perfil isotópico correspondiente a un derivado de estaño) Tr (min) = 4,36

Ejemplo 1 a 8 (**5a – 5h**):

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SECUENCIA - ACOPLAMIENTO DE STILLE / CICLACIÓN POR AMINACIÓN EN LAS CONDICIONES DE HARTWIG-BUCHWALD

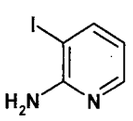
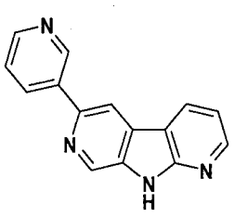


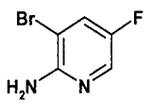
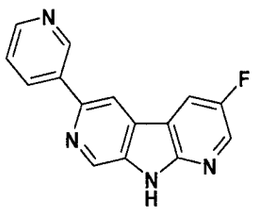
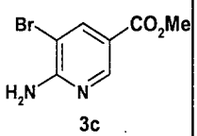
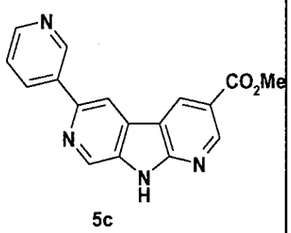
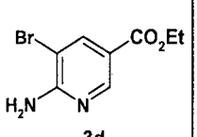
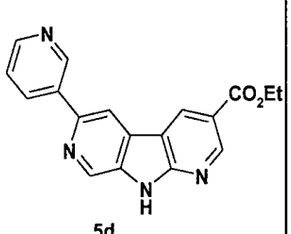
En un matraz de 100 mL, se introducen 10 mmoles de 2-amino-3-halo (bromo o yodo)-piridina **3a-h** (véase la tabla 1), 10,5 mmoles de 5-cloro-4-trimetilestannil-2-(3'-piridinil)-piridina **2**, 1 mmol de tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) y 2 a 3 mmoles de yoduro de cobre en 30 mL de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 1 noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en 200 mL de una disolución de bicarbonato de sodio al 10% y 25 mL de agua, se extrae dos veces con 200 mL de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice con un gradiente de eluyente de acetato de etilo y de metanol o de diclorometano y de metanol (de 100/0 a 90/10 en volúmenes). Los productos acoplados **4a-h** se obtienen con rendimientos comprendidos entre 40 y 75%. En un matraz seco de 150 mL, se disuelven 5 mmoles del producto acoplado **4** en 30 mL de

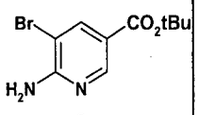
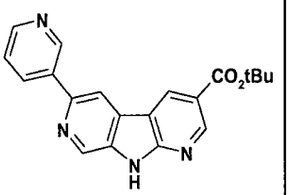
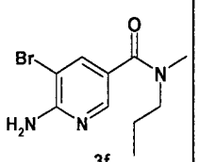
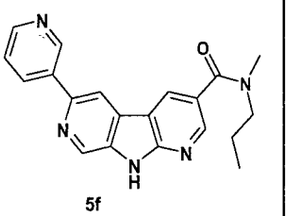
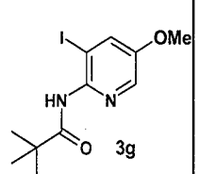
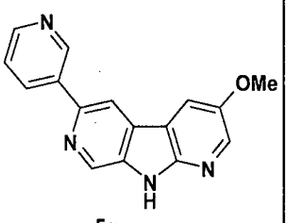
1,4-dioxano, bajo atmósfera de argón. En un tubo seco, se introducen bajo argón 0,35 mmoles de acetato de paladio (II) y 0,75 mmoles de (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina, se añaden 6 mL de 1,4- dioxano y se agita 10 minutos bajo argón. Esta disolución de catalizador se añade a la disolución de **3** así como 7 a 12 mmoles de *terc*-butóxido de potasio. Se calienta 1 noche a 100 °C. Después de enfriar, se añaden 10 mL de metanol y 150 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se seca y se evapora. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice con un gradiente de eluyentes de acetato de etilo y de metanol o de diclorometano y de metanol (de 100/0 a 90/10 en volúmenes). Los productos ciclados **5a-h** se detallan en la tabla 1 (rendimiento entre 35 y 80% según los sustratos).

La ciclación puede realizarse igualmente utilizando otro sistema catalítico, en este caso el producto **4** (1 mmol) se carga en un tubo de microondas de 5 mL con 0,05 mmoles de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 0,11 mmoles de 2-diciclohexilfosfino-2-(N,N-dimetilamino)bifenilo y 1,5 mmoles de *terc*-butóxido de potasio. El tubo se sella, se pone bajo atmósfera de argón y se añaden 4 mL de 1,4-dioxano. Se calienta en microondas durante 1 hora a 150°C. El tratamiento y la purificación del compuesto **5** se efectúan de la manera descrita más arriba. Los rendimientos son en general inferiores a los obtenidos con el sistema $Pd(OAc)_2$/Josiphos.

Todas las etapas de esta secuencia pueden realizarse bien por un calentamiento en microondas (entre 110 y 150°C) o bien calentamiento clásico (reflujo).

Reactivo **3**	Estructura obtenida **5**	Nombre	Análisis
 **3a**	 **5a**	**6-piridin-3-il-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina**	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*)** **δ ppm :** 7,35 (dd, *J*=8,0, 4,5 Hz, 1 H) 7,53 (dd, *J*=8,5, 4,5 Hz, 1 H) 8,51 (dt, *J*=8,5, 1,5 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=4,5, 1,5 Hz, 1 H) 8,62 (dd, *J*=4,5, 1,5 Hz, 1 H) 8,72 (dd, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1 H) 8,91 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,03 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,37 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H) 12,3 (m extendido, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD :** 247(+)=(M+H)(+)

 3b	 5b	**3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina**	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*** **6) δ ppm :** 7,54 (dd, *J*=8,1, 4,5 Hz, 1 H) 8,48 (dt, *J*=8,1, 2,0 Hz, 1 H) 8,60 (dd, *J*=4,5, 2,0 Hz, 1 H) 8,62 - 8,69 (m, 2 H) 8,91 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,05 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,34 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,35 (m extendido, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD :** 263(-)=(M-H)(-) ; 265(+)=(M+H)(+)
 3c	 5c	**6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de metilo**	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*** **6) δ ppm :** 3,95 (s, 3 H) 7,54 (dd, *J*=8,0, 5,0 Hz, 1 H) 8,53 (dt, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=5,0, 2,0 Hz, 1 H) 9,07 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,10 (s ancho, 1 H) 9,15 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,32 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,38 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,5 (m muy extendido, 1H) **LC-MS-DAD-ELSD :** 303(-)=(M-H)(-) ; 305(+)=(M+H)(+)
 3d	 5d	**6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de etilo**	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*** **6) δ ppm :** 1,41 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H) 4,42 (q, *J*=7,2 Hz, 2 H) 7,55 (dd, *J*=8,0, 4,9 Hz, 1 H) 8,53 (dt, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1 H) 8,60 (dd, *J*=4,9, 2,0 Hz, 1 H) 9,08 (s ancho, 1 H) 9,13 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,17 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,33 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,39 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,7 (m extendido, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD :** 317(-

			)=(M-H)(-) ; 319(+)=(M+H)(+)
 3e	 5e	**6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo**	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm :** 1,63 (s, 9 H) 7,55 (dd, *J*=8,0, 4,5 Hz, 1 H) 8,53 (dt, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1 H) 8,60 (dd, *J*=4,5, 2,0 Hz, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H) 9,11 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H) 9,24 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H) 9,39 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,66 (m extendido, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD :** 345(-)=(M-H)(-) ; 347(+)=(M+H)(+)
 3f	 5f	**N-metil-N-propil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxamida**	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm :** 0,59 - 1,09 (m extendido, 3 H) 1,51 - 1,73 (m ancho, 2 H) 3,05 (s, 3H) 3,25 - 3,55 (m parcialmente enmascarado, 2 H) 7,54 (dd, *J*=8,0, 4,9 Hz, 1 H) 8,50 (dt, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=4,9, 2,0 Hz, 1 H) 8,66 (s ancho, 1 H) 8,83 (s ancho, 1 H) 8,99 (s ancho, 1 H) 9,05 (d, *J*=1,0 Hz, 1H) 9,36 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,5 (m extendido, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD :** 344(-)=(M-H)(-) ; 346(+)=(M+H)(+)
 3g	 5g	**3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina**	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm :**3,94 (s, 3 H) 7,53 (dd, *J*=7,9, 4,8 Hz, 1 H) 8,39 (s, 2 H) 8,49 (dt, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1 H) 8,58 (dd, *J*=4,8, 2,0 Hz, 1 H) 8,90 (s ancho, 1 H) 8,99 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,35 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,08

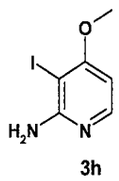
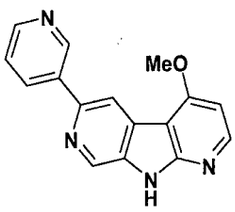
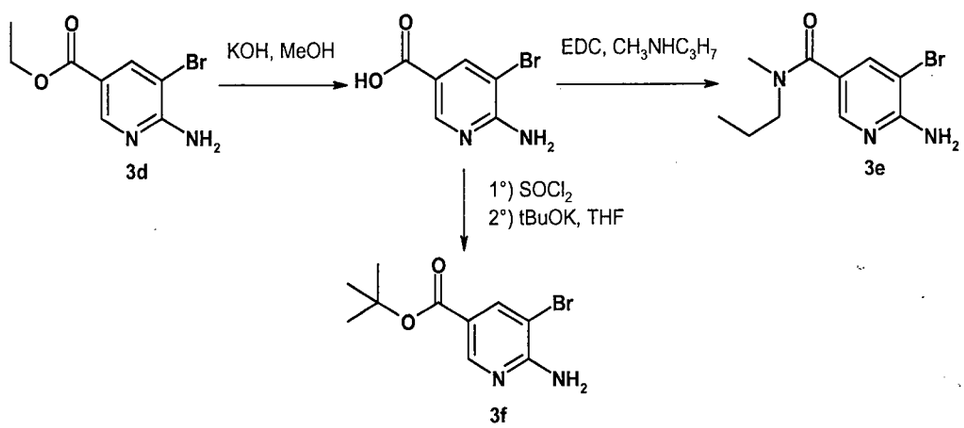
			(s, 1 H) **UPLC - SQD :** Tr (min) = 0,41 ; MH+ = 277 + ; Pureza : 98 %
 3h	 5h	**4-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina**	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*)** **δ ppm** 4,16 (s, 3 H) 6,97 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H) 7,52 (ddd, *J*=8,0, 4,8, 0,8 Hz, 1 H) 8,47 (ddd, *J*=8,0, 2,2, 1,7 Hz, 1 H) 8,50 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H) 8,53 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=4,8, 1,7 Hz, 1 H) 8,98 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 9,31 (dd, *J*=2,2, 0,8 Hz, 1 H) 12,22 (m extendido, 1 H) **UPLC - SQD :** Tr (min) = 0,35 ; MH+ = 277 + ; Pureza : 98 %

Tabla 1

Síntesis de **3e** y **3f :**



En un matraz, se introducen 2,41 g de 2-amino-3-bromo-5-piridina carboxilato de etilo **3d** en 120 mL de metanol y 2,8 g de hidróxido de potasio en 40 mL de agua. Se agita calentando a 60 °C durante 3 horas. Se evapora el metanol. Después de enfriar, se añaden 10 mL de ácido clorhídrico 5N. Se filtra el precipitado y se obtienen 2,07 g de ácido 6-amino-5-bromo-nicotínico.

LC-MS-DAD-ELSD : 217(+) y 219(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 1,71

Para **3e** :

En un matraz se cargan 543 mg de ácido 6-amino-5-bromo-nicotínico, 385 mL de metilpropilamina en 20 mL de diclorometano. Después de agitar, se añaden 1,05 g de hidrocloruro de 1-(3-Dimetilamino-propil)-3-etil-carbodiimida. Después de una noche de agitación, la mezcla de reacción se vierte en 50 mL de una disolución de bicarbonato de sodio al 10% y 10 mL de agua, se extrae dos veces con 25 mL de diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 859 mg de un producto bruto que se purifica por cromatografía en gel de sílice con un gradiente de eluyente de heptano y de acetato de etilo (de 95/5 a 50/50 en volúmenes), se obtienen así 485 mg de 6-Amino-5-bromo-N-metil-N-propil-nicotinamida **3e**.

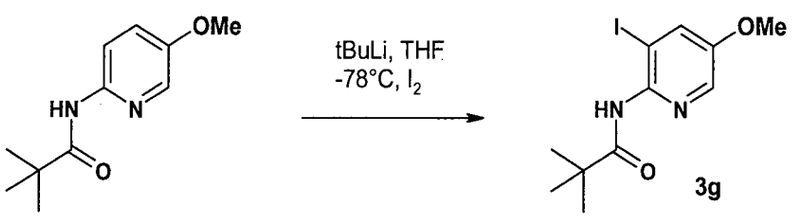
LC-MS-DAD-ELSD : 272(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 2,59

Para **3f** :

En un matraz se cargan 1,5 g de ácido 6-amino-5-bromo-nicotínico y 10 mL de cloruro de tionilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Se evapora el exceso de cloruro de tionilo, se recoge en 25 mL de tetrahidrofurano y se añaden 3,103 g de *terc*-butóxido de potasio previamente disueltos en 25 mL de tetrahidrofurano. Después de una hora de agitación, se concentra a sequedad bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en gel de sílice con un gradiente de eluyentes de heptano y de acetato de etilo (de 100/0 a 80/20 en volúmenes), se obtienen así 230 mg de éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-5-bromo-nicotínico.

LC-MS-DAD-ELSD : 217(+) y 219(+)=(M+H-C_4H_9)(+) 273 y 275= (M+H)(+) Tr (min) = 1,71

Síntesis de **3g** :



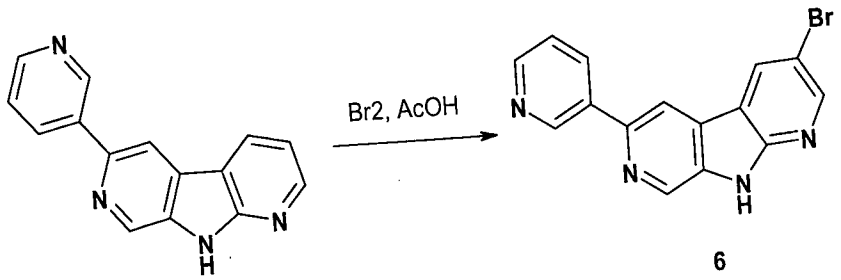
3g

En un matraz de una boca seco y bajo argón se introduce con jeringa una disolución de 15 mmoles de N-(5-metoxi-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida en tetrahidrofurano anhidro (70 mL). Se enfría a -78°C y se añaden en 15 minutos 37,5 mmoles de *terc*-butil litio (1,5 M en pentano). Se deja que la temperatura suba hasta 0°C y se deja 2 horas con agitación. La mezcla de reacción se enfría de nuevo a -78°C y se añade una disolución de 37,5 mmoles de diyodo en 5 mL de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se vierte en una disolución acuosa de cloruro de amonio que se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El producto bruto se purifica por

cromatografía en gel de sílice (gradiente : diclorometano a diclorometano/metanol 95/5). Se obtienen 1,7 g (34%) de compuesto **3g**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 334(+)=(M+H)(+) Tr (min)=0,88

Ejemplo 9 : Síntesis de 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6**



5a **6**

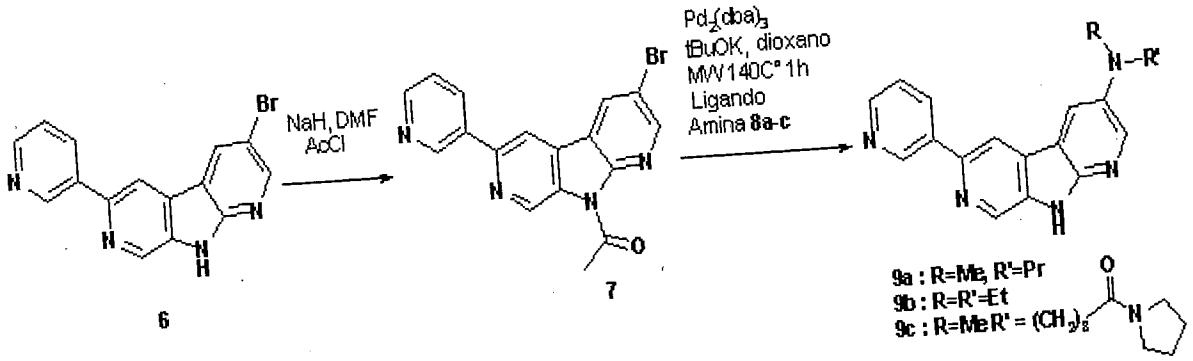
En un matraz, se introducen 360 mg de **5a**, 15 mL de ácido acético y 10 mL de dimetilformamida. Después de agitar, se añaden gota a gota 0,3 mL de bromo. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, el precipitado se filtra y se filtra con succión con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio y con agua. Después de secar, se obtienen 463 mg (97%) de 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6**.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 7,54 (dd, *J*=8,0, 4,9 Hz, 1 H) 8,47 (dt, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1 H) 8,60 (dd, *J*=4,9, 2,0 Hz, 1 H) 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 9,00 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 9,34 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,55 (m extendido, 1 H)

LC-MS-DAD-ELSD : 323(-)/…=(M-H)(-)/… ; 325(+)/…=(M+H)(+)/… (1 Br presente)

Ejemplo 10 a 12 (**9a – 9c**)

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REACCIÓN DE AMINACIÓN EN LAS CONDICIONES DE BUCHWALD

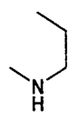
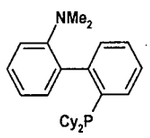
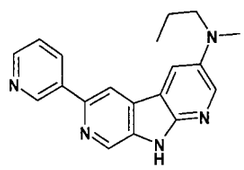


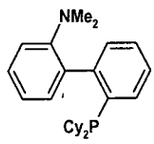
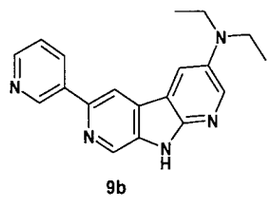
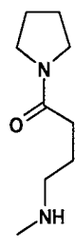
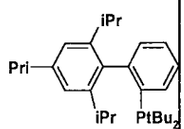
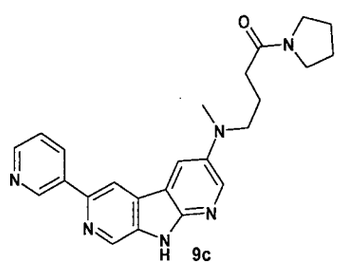
6 **7**

En un matraz de 50 mL, se introducen 325 mg de **6** en 30 mL de dimetilformamida. Se añaden, bajo argón, 80 mg de hidruro de sodio. Después de dos horas de agitación, se añaden 0,194 mL de cloruro de acetilo en 2 mL de dimetilformamida. Después de dos horas de agitación, la mezcla de reacción se

vierte en 50 mL de una disolución de bicarbonato de sodio al 10% y 20 mL de agua, se extrae dos veces con 50 mL de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 355 mg de 1-(3-bromo-6-piridin-3-il-dipirido[2,3-b:4',3'-d]pirrol-9-il)-etanona **7** utilizada en la etapa siguiente sin purificación.

En un tubo de microondas de 5 mL se introducen 0,25 mmoles de **7**, 17,5 µmoles de tris(dibenciliden acetona)dipaladio(0), 37,5 µmoles de ligando (véase la tabla 2) y 0,625 mmoles de *terc*-butóxido de potasio en 2 mL de 1,4-dioxano. Después, se añaden entre 0,8 y 2,5 mmoles de amina **8a-c** (véase la tabla 2). Se calienta en microondas durante 1 hora a 140°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en 50 mL de una disolución de bicarbonato de sodio al 10% y 20 mL de agua, se extrae dos veces con 60 mL de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Los productos **9a-c** se purifican por HPLC preparativa y se obtienen con rendimientos entre 7% y 30%.

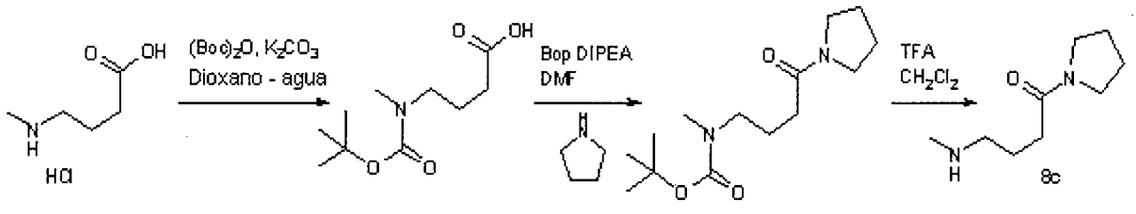
Amina **8**	Ligando	Estructura **9**	Nombre	Análisis
		 9a	**N-metil-N-propil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina**	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 0,94 (t, *J*=7,6 Hz, 3 H) 1,60 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,37 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H) 7,51 (dd, *J*=8,5, 4,5 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) 8,29 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) 8,49 (dt, *J*=8,5, 2,0 Hz, 1 H) 8,56 (dd, *J*=4,5, 2,0 Hz, 1 H) 8,88 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 8,92 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,36 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 11,80 (s ancho, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD** 317(+)=M(+) 288(+)=317(+) – Et

		 9b	**N,N-dietil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina**	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 1,14 (t, *J*=7,2 Hz, 6 H) 3,42 (q, *J*=7,2 Hz, 4 H) 7,51 (dd, *J*=8,0, 4,6 Hz, 1 H) 8,10 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,49 (dt, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1 H) 8,56 (dd, *J*=4,6, 2,0 Hz, 1 H) 8,89 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 8,92 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,36 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 11,8 (m muy extendido, 1 H) **UPLC-MS-DAD-ELSD :** 318(+)=(M+H)(+)
		 9c	**4-{metil[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]amino}-1-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona**	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 1,72 (m, 2 H) 1,81 (m, 4 H) 2,31 (t, *J*=6,8 Hz, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,20 - 3,38 (m parcialmente enmascarado, 4 H) 3,45 (m, 2 H) 7,51 (dd, *J*=7,8, 4,9 Hz, 1 H) 8,10 (d, *J*=2,9 Hz, 1H) 8,34 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) 8,49 (dt, *J*=7,8, 2,0 Hz, 1 H)

				8,56 (dd, *J*=4,9, 2,0 Hz, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 9,35 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 11,8 (s, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD** 415(+)=(M+H)(+)

Tabla 2

Síntesis de la amina **8c** :



Etapa 1 :

En un matraz se introducen 3g de hidrocloruro del ácido 4-(metilamino)-butírico, 7 g de carbonato de potasio en 40 mL de 1,4-dioxano y 20 mL de agua. Se añaden 4,86 g de dicarbonato de di-terc-butilo. Después de 6 horas de agitación, se evapora el dioxano y se añaden 30 mL de agua. Se añade una disolución acuosa 1 M de bisulfato de potasio hasta la obtención de pH =2. Se extrae dos veces con 10 mL de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 4,37 g de ácido 4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-butírico.

Etapa 2 :

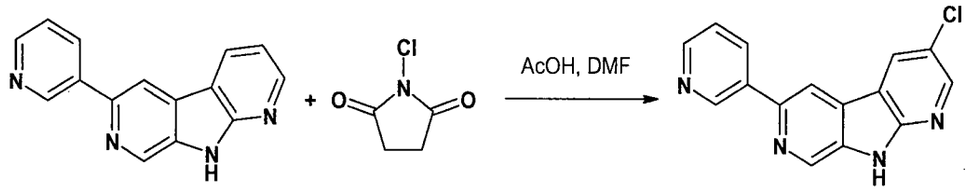
En un matraz de 100 mL, se introduce 1 g de ácido 4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-butírico en 10 mL de dimetilformamida, 1,925 g de Hexafluorofosfato de [dimetilamino-(1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio, 713 mg de N,N-diisopropiletilamina y 360 mg de pirrolidina. Se agita la disolución 1 noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 50 mL de agua y se extrae tres veces con 200 mL de acetato de etilo. Se recoge con diclorometano y se filtra sobre 2 cm de sílice. Se evapora a sequedad en vacío. Se obtienen así 806 mg de Éster terc-butílico del ácido metil-(4-oxo-4-pirrolidin-1-il-butil)-carbámico.

Etapa 3 :

En un matraz, se introducen 400 mg de Éster terc-butílico del ácido metil-(4-oxo-4-pirrolidin-1-il-butil)-carbámico, 5 mL de ácido trifluoroacético en 25 mL de diclorometano. Se agita 3 horas 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Se

purifica por cromatografía (SCX) eluyendo con una mezcla de metanol y de amoniaco 2N. Se obtienen 125 mg de 4-metilamino-1-pirrolidin-1-il-butan-1-ona **8c**.

Ejemplo 13 : Síntesis de 3-cloro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **10 :**



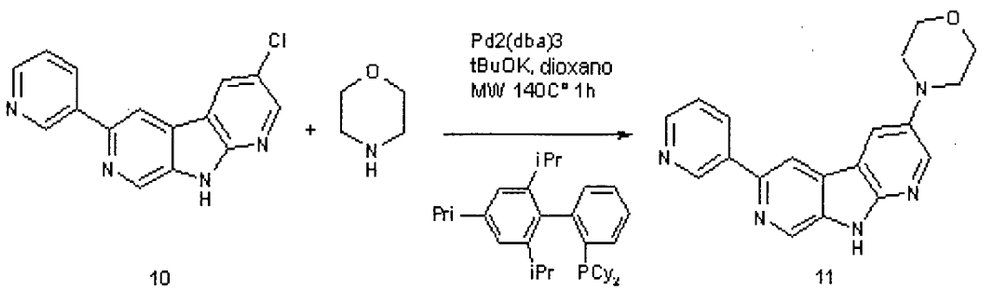
5a **10**

A una disolución de 493 mg de **5a** en 20 ml de ácido acético y 5 ml de dimetilformamida se añaden gota a gota 802 mg de N-clorosuccinimida en disolución en 5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a 25 °C durante 1 noche. La suspensión obtenida se concentra bajo presión reducida, el extracto seco se recoge en una mezcla metanol/diclorometano con 1g de sílice y se concentra bajo presión reducida con el fin de realizar un depósito sólido sobre la columna. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente acetato de etilo 100% a acetato de etilo – metanol 90/10). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 380 mg de 3-cloro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina a 80 % de pureza RMN. El producto obtenido se recoge en 10 ml de DMSO, el insoluble se separa por filtración, el filtrado se purifica por HPLC preparativa para proporcionar 60 mg de 3-Cloro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **10** cuyas características son las siguientes :

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 7,55 (dd, *J*=8,1, 4,8 Hz, 1 H) 8,48 (dt, *J*=8,, 2,0 Hz, 1 H) 8,60(dd, *J*=4,8, 2,0 Hz, 1 H) 8,65 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,89 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,94 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,06 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,34 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,09 (m extendido, 1 H)

UPLC-MS-DAD-ELSD : 279(-)/...=(M-H)(-)/... ; 281(+)/...=(M+H)(+)/... (1 Cl presente) (Tr=0,52 min)

Ejemplo 14 : Síntesis de 3-(morfolin-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **11** :



10 **11**

En un reactor para microondas con un tamaño adaptado se introducen 50 mg de **10**, 11,4 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 11,3 mg de 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo,

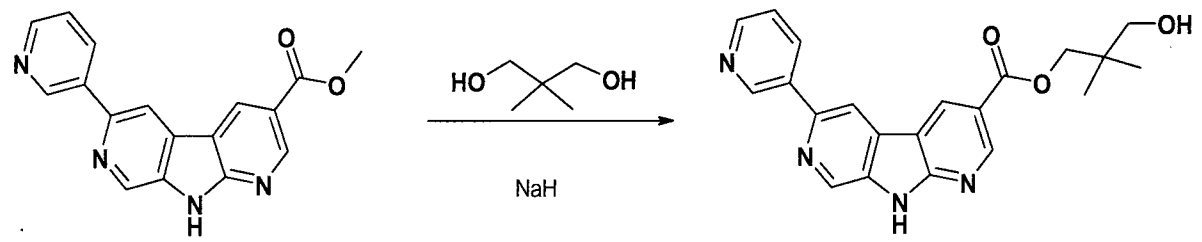
287

49,9 mg de terc-butóxido de potasio, 77,5 mg de morfolina y 2,5 ml de dioxano. La mezcla se calienta durante 1 hora a 140 °C. Después de añadir 2 ml de metanol, el medio de reacción se vierte sobre 10 ml de acetato de etilo. Se añaden 500 mg de sílice y la mezcla obtenida se concentra bajo presión reducida con el fin de realizar un depósito sólido sobre la columna. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice (25 g de sílice) utilizando un gradiente de 3 a 10 % de metanol en diclorometano para proporcionar 52 mg de producto bruto que se purifican por HPLC preparativa para proporcionar 14,6 mg (23%) de 3-(morfolin-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **11**.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3,20 (m, 4 H) 3,84 (m, 4 H) 7,53 (dd, *J*=8,3, 4,9 Hz, 1 H) 8,34(d, *J*=2,9 Hz, 1 H) 8,47 (m parcialmente enmascarado, 1 H) 8,49 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) 8,57 (dd, *J*=4,9, 2,0 Hz, 1H) 8,88 (d, *J*=1,1 Hz, 1 H) 8,96 (d, *J*=1,1 Hz, 1 H) 9,34 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 11,99 (m extendido, 1 H)

UPLC-MS-DAD-ELSD : 330(-)=(M-H)(-) ; 332(+)=(M+H)(+) (Tr=0,41 min)

Ejemplo 15 : Síntesis de 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipiridina-3-carboxilato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo **12**:



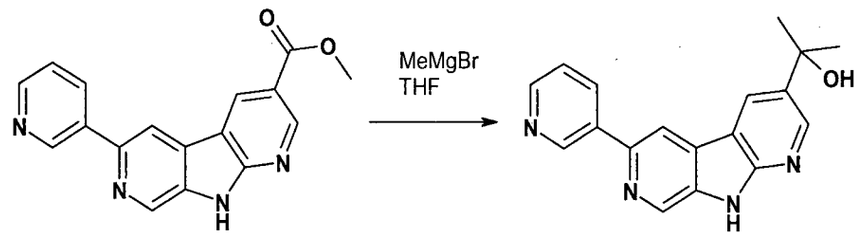
5c **12**

En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 100 mg de **5c**, 2,5 g de 2,2-dimetil-1-3-propanodiol, y 13 mg de hidruro de sodio. La mezcla se calienta con microondas durante 30 minutos a 160 °C. El sólido se solubiliza en 80 ml de una mezcla agua/AcOEt : 1/1. La fase orgánica se extrae, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El resto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice (15 g de sílice) utilizando un gradiente de 2 a 5 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 31 mg (25%) de 6-(piridin-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipiridina-3-carboxilato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo **12.**

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,00 (s, 6 H) 3,36 (d, *J*=5,4 Hz, 2 H) 4,15 (s, 2 H) 4,71 (t, *J*=5,4Hz, 1 H) 7,55 (dd, *J*=8,1, 4,7 Hz, 1 H) 8,54 (dt, *J*=8,1, 2,0 Hz, 1 H) 8,60 (dd, *J*=4,7, 2,0 Hz, 1 H) 9,08 (s,1 H) 9,13 (s, 1 H) 9,18 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 9,30 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 9,40 (d ancho, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,78 (s ancho, 1 H)

UPLC-MS-DAD-ELSD : 375(-)=(M-)(-) ; 377(+)=(M+H)(+) (Tr=0,54 min)

Ejemplo 16 : Síntesis de 2-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]propan-2-ol **13** :



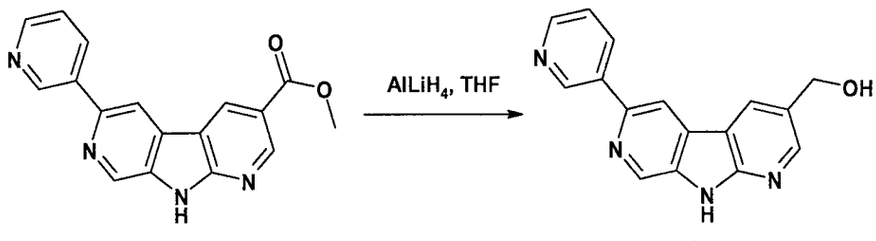
5c 13

En un matraz de una boca seco y bajo argón, se introducen 130 mg de **5c** y 7 ml de THF. La mezcla se enfría a -20 °C y se añaden 0,710 ml de una disolución de bromuro de metilmagnesio 3M en éter etílico en 10 minutos. Después de 3 horas de agitación, se añaden 0,5 ml de metanol y el medio de reacción se hidroliza con 25 ml de disolución acuosa al 10 % de cloruro de amonio y 25 ml de agua. La fase acuosa se extrae 2 veces con 40 ml de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto seco se purifica por cromatografía en gel de sílice (25 g de sílice) utilizando un gradiente de 3 a 10 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 94 mg (72%) de 2-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]propan-2-ol **13** cuyas características son las siguientes :

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm :1,59 (s, 6 H) 5,29 (s, 1 H) 7,52 (dd, *J*=7,8, 4,9 Hz, 1 H) 8,52(dt, *J*=7,8, 2,0 Hz, 1 H) 8,58 (dd, *J*=4,9, 2,0 Hz, 1 H) 8,76 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,96(d, *J*=0,8 Hz, 1 H) 8,99 (d, *J*=0,8 Hz, 1 H) 9,38 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,15 (s ancho, 1 H)

LC-MS-DAD-ELSD : 303(-)=(M-H) ; 305(+)=(M+H)(+) (Tr= 2,15 min)

Ejemplo 17 : Síntesis de [6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]metanol **14** :



5c 14

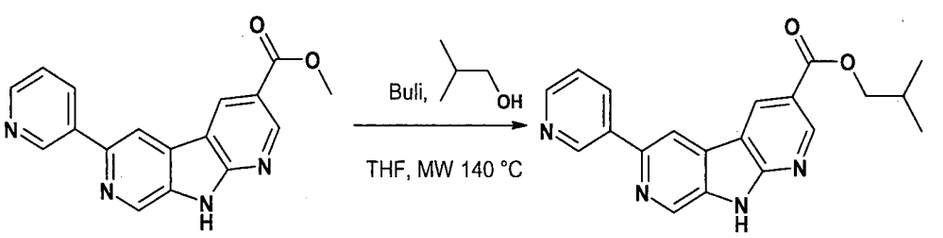
A una mezcla de 120 mg de éster metílico del ácido 6-Piridin-3-il-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxílico (producto descrito en la etapa 2 del ejemplo 30) en 3,5 ml de THF bajo argón, se añaden en 5 minutos 0,6 ml de hidruro de litio y aluminio 1M en THF. Después de 2 horas de agitación, se añaden 0,2 ml de metanol al medio de reacción, éste se vierte en una mezcla de 100 ml de acetato de

etilo y 100 ml de disolución acuosa 1M de tartrato sódico-potásico, y se agita enérgicamente durante 1 hora. La fase orgánica se extrae, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice (15 g de sílice) utilizando un gradiente de 0 a 10 % de metanol en acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por HPLC preparativa para proporcionar 31,9 mg (30%) de [6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]metanol **14**.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 4,71 (d, *J*=5,6 Hz, 2 H) 5,36 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H) 7,53 (dd ancho, *J*=8,0, 4,8 Hz, 1 H) 8,52 (dt, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1 H) 8,56 - 8,60 (m, 2 H) 8,68 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 8,93 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,01 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,37 (d ancho, =2,0 Hz, 1 H) 12,20 (s ancho, 1 H)

UPLC-MS-DAD-ELSD : 275(-)=(M-H)(-) ; 277(+)=(M+H)(+) (Tr=0,30 min)

Ejemplo 18 : Síntesis de 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de 2-metilpropilo **15** :

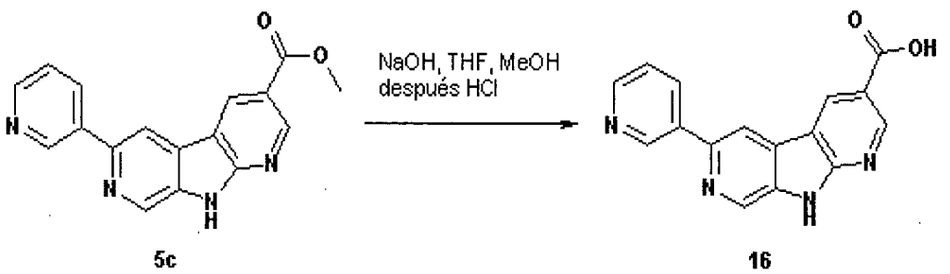


5c **15**

En un tubo microondas se cargan 2,5 mmoles de 2-metilpropan-1-ol con 1 ml de THF, se enfría mediante un baño de hielo y se añaden 2,5 mmoles de n-butil litio. Se añaden 0,5 mmoles de éster metílico **5c** y se sella el tubo. El medio de reacción se irradia en horno microondas durante 30 minutos a 140 °C y se añaden 2 ml de acetato de etilo. Después de 5 minutos de agitación a 25 °C, se añaden 2 ml de una disolución acuosa saturada de dihidrógenofosfato de potasio, el precipitado obtenido se filtra con succión, se lava con tetrahidrofurano y se seca para proporcionar 124 mg (72%) de 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de 2-metilpropilo **15**.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,05 (d, *J*=6,6 Hz, 6 H) 2,11 (m, 1 H) 4,17 (d, *J*=6,6 Hz, 2 H) 7,54 (dd, *J*=7,8, 4,8 Hz, 1 H) 8,54 (dt, *J*=7,8, 1,7 Hz, 1 H) 8,60 (dd, *J*=4,8, 1,7 Hz, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 9,12 (s, 1 H) 9,17 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H) 9,31 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H) 9,40 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) 12,75 (s, 1 H)

Ejemplo 19 : Síntesis del ácido 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxílico **16** :



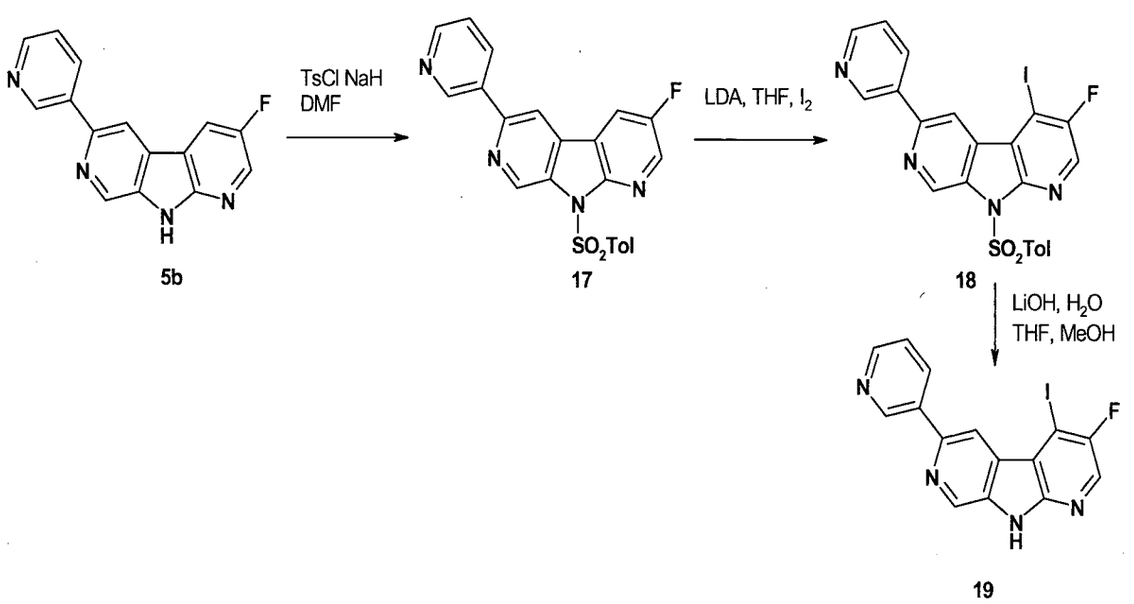
5c **16**

En un tubo de microondas se cargan 0,66 mmoles de éster metílico **5c** con 1 mL de metanol y 1 mLde tetrahidrofurano, se añaden 2 mL de una disolución acuosa 1N de sosa y se sella el tubo. El medio de reacción se irradia en horno microondas durante 30 minutos a 140 °C y se añaden 2 ml de una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico. El precipitado obtenido se filtra y se seca para proporcionar cuantitativamente el ácido 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxílico **16.**

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 7,53 (dd, *J*=7,9, 4,9 Hz, 1 H) 8,53 (dt, *J*=7,9, 2,0 Hz, 1 H) 8,60(dd, *J*=4,9, 2,0 Hz, 1 H) 9,05 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,08 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,14 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,27 (d,*J*=2,0 Hz, 1 H) 9,39 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 11,5 (m muy extendido, 1 H)

LC-MS-DAD-ELSD : 289(-)=(M-H)(-) ; 291(+)=(M+H)(+) (Tr=1,91 min)

Ejemplo 20 : Síntesis de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19** :



5b **17** **18** **19**

Etapa 1 :

En un matraz de tres bocas de 250 mL se introducen, 3,2 g de **5b** y 90 mL de dimetilformamida. Se agita y se añaden bajo argón 847 mg de hidruro de sodio. Después de dos horas, se añaden 4,61 g de cloruro de tosilo en 10 mL de dimetilformamida. Después de dos horas de agitación a temperatura ambiente, se vierte en 250 mL de una disolución de bicarbonato de sodio al 10% y 250 mL de agua, se

extrae dos veces con 300 mL de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol 100/0 a 95/5). Se obtienen 4,75 g (94%) del intermedio 3-fluoro-6-piridin-3-il-9-(tolueno-4-sulfonil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipiridina **17**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 419(+)=(M+H)(+) (Tr=1,19 min)

Etapa 2 :

En un matraz seco y bajo atmósfera de argón, se introducen 0,73 mL de diisopropilamina en 20 mL de THF. Se enfría la disolución a -78°C y se añaden 1,94 mL de n-butil litio (2,5 M en hexano). Se agita 15 minutos y se introducen gota a gota 1,35 g de **17** previamente disueltos en 80 mL de tetrahidrofurano. Después de 2 horas de agitación a -78°C, se introducen gota a gota 1,31 g de diyodo previamente disueltos en 5 mL de tetrahidrofurano. Se agita durante 10 minutos. Se vierte el medio de reacción en 250 mL de una disolución de cloruro de amonio y se extrae con 500 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 200 mL de una disolución acuosa de tiosulfato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen así 1,65 g (91%) del compuesto esperado 3-fluoro-4-yodo-6-piridin-3-il-9-(tolueno-4-sulfonil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipiridina **18** y el producto se aplica en las etapas posteriores sin purificación suplementaria.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 545(+)=(M+H)(+) (Tr=1,32 min)

Etapa 3 :

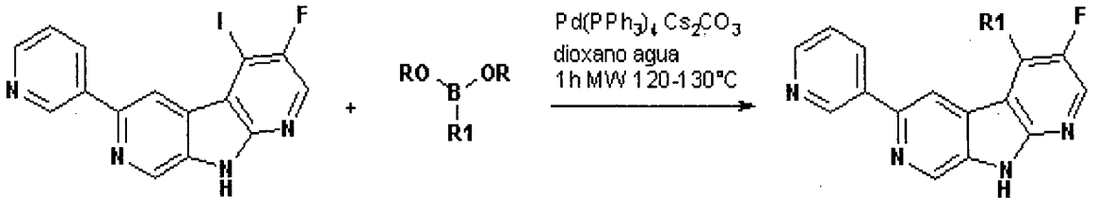
En un matraz, se introducen 700 mg de **18** con 15 mL de metanol y 35 mL de tetrahidrofurano. Se añade una disolución acuosa de hidróxido de litio (420 mg de $LiOH.H_2O$ disueltos en 25 mL de agua). Se agita durante 2 horas. Se añaden 50 mL de agua y el medio de reacción se neutraliza con 5 mL de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2M. Se filtra el precipitado y se seca. Se obtienen así 380 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19.**

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,56 (dd, *J*=8,0, 4,5 Hz, 1 H) 8,43 (dt, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,62 (dd, *J*=4,5, 2,0 Hz, 1 H) 9,10 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H) 9,27 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,6 (m extendido, 1 H)

LC-MS-DAD-ELSD : 391(+)=(M+H)(+)

Ejemplo 21 a 31 (**21a – 21k**) :

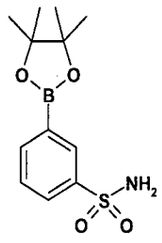
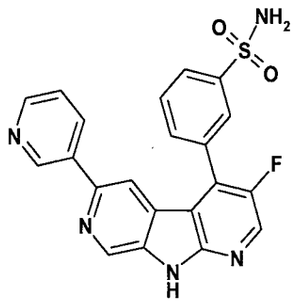
PROCEDIMIENTO GENERAL PARA EL ACOPLAMIENTO DE SUZUKI EN POSICIÓN 4

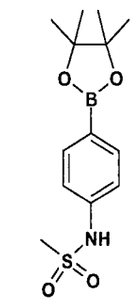
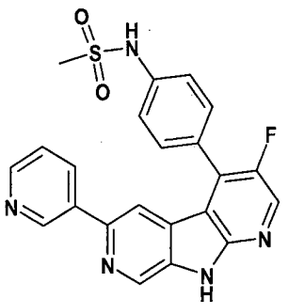
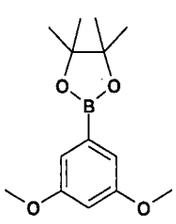
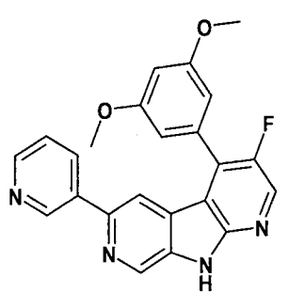


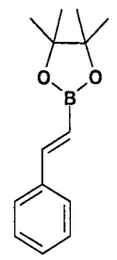
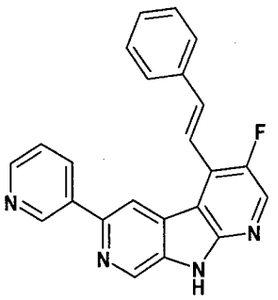
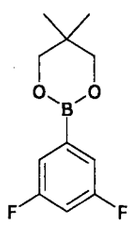
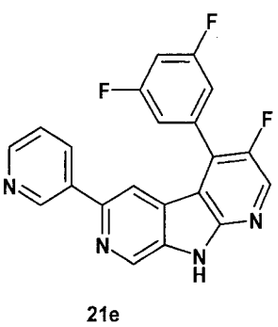
19 **20a-k** **21a-k**

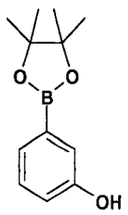
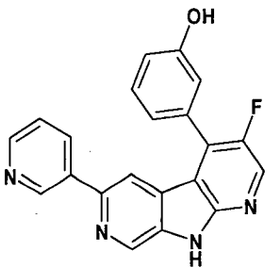
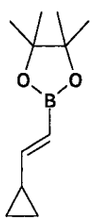
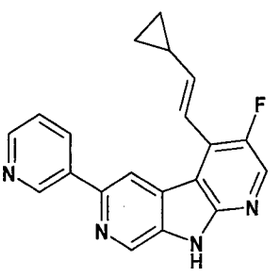
En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 100 mg (0,25 mmoles) de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19**, 0,75 mmoles de un boronato **20a-k**, 26,6 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0), 125 mg de carbonato de cesio, 2 ml de dioxano y 0,5 ml de agua. La mezcla se irradia 1 hora entre 120 y 130°C. La suspensión obtenida se recoge con agua y acetato de etilo, el sólido se filtra con succión sobre vidrio fritado (0,45 µm), se lava con acetato de etilo y se seca para obtener el compuesto esperado **21a-k**.

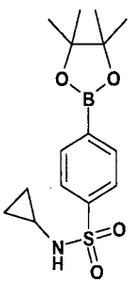
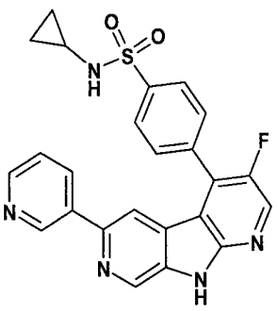
Cuando la pureza del sólido es inferior a 90%, o en el caso en el que la cristalización no tiene lugar, el producto bruto de la reacción se purifica por HPLC preparativa (columna VP240/50mm NUCLEODUR 100-10 C18ec) utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua (Milli-Q +0,07% TFA). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran bajo presión reducida para proporcionar el compuesto esperado **21a-k**. Los resultados de estos experimentos se compilan en la tabla 3.

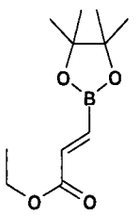
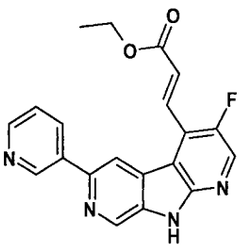
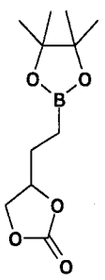
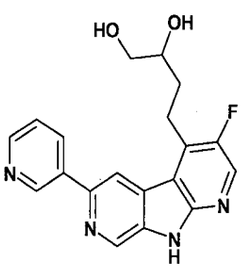
Reactivo **20**	Estructura **21**	Nombre	Rdto.	Análisis
	 21a	**3-(3-Fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-bencenosulfonamida**	99 %	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** 7,44 (dd, *J*=8,1, 4,9 Hz, 1 H) 7,56 (m extendido, 2 H) 7,68 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 7,95 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H) 8,03 (dd, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H) 8,14 (dt, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H) 8,19 (dt, *J*=8,1, 1,8 Hz, 1 H) 8,24 (t, *J*=1,5 Hz, 1 H) 8,53 (dd, *J*=4,9, 1,8 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 9,02 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H) 9,10 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 12,67 (m extendido, 1 H)

	 21b	**N-[4-(3-Fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-metanosulfonamida**	50 %	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 3,11 (s, 3 H) 7,46 (dd, *J*=8,0, 4,8 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J*=8,6 Hz, 2H) 7,71 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 8,16 (dt, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1 H) 8,55 (dd, *J*=4,8, 2,0 Hz, 1 H) 8,72 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) 8,99 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 10,24 (m muy extendido, 1 H) 12,55 (m extendido, 1 H)
	 21c	**4-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina**	82 %	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 3,83 (s, 6 H) 6,83 (t, *J*=2,0 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J*=2,0 Hz, 2 H) 7,48 (dd, *J*=8,1, 4,8 Hz, 1 H) 7,83 (d, *J*=0,9 Hz, 1 H) 8,15 (dt, *J*=8,1, 1,9 Hz, 1 H) 8,54 (dd, *J*=4,8, 1,9 Hz, 1 H) 8,72 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,94 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H) 9,06 (d, *J*=0,9 Hz, 1 H) 12,53 (m extendido, 1 H)

	 21d	**3-fluoro-4-[(E)-2-feniletenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina**	75 %	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 7,42 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H) 7,51 (m, 3 H) 7,68 (d, *J*=16,6 Hz, 1 H) 7,93 (d, *J*=7,5 Hz, 2 H) 7,97 (d, *J*=16,6 Hz, 1 H) 8,45 (dt, *J*=7,9, 2,0 Hz, 1 H) 8,58 (dd, *J*=4,7, 2,0 Hz, 1H) 8,64 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 8,67 (d, *J*=3,6 Hz, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 9,29 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,50 (m extendido, 1 H)
	 21e	**4-(3,5-Difluoro-fenil)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina**	80 %	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 7,49 (dd, *J*=8,1, 4,9 Hz, 1 H) 7,56 – 7,66 (m, 3 H) 7,74 (s, 1 H) 8,18 (dt, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1 H) 8,55 (dd, *J*=4,9, 2,0 Hz, 1 H) 8,78 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,98 (d ancho, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,09 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 12,67 (m extendido, 1 H)

	 21f	**3-(3-Fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-fenol**	82 %	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 7,00 – 7,19 (m, 3 H) 7,48 (dd, *J*=7,9, 4,9 Hz, 1 H) 7,52 (t, *J*=7,9Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,17 (dt, *J*=7,9, 2,0 Hz, 1 H) 8,54 (dd, *J*=4,9, 2,0 Hz, 1 H) 8,72 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H)8,96 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 9,92 (m extendido, 1 H) 12,56 (m extendido, 1 H)
	 21g	**4-[(E)-2-ciclopropiletenil]-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina**	60 %	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 0,73 (m, 2 H) 1,01 (m, 2 H) 2,15 (m, 1 H) 6,38 (dd, *J*=15,8, 9,5Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=15,8 Hz, 1 H) 7,53 (dd, *J*=8,1, 4,7 Hz, 1 H) 8,52 - 8,56 (m, 2 H) 8,60 (dd, *J*=4,7, 2,0Hz, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 9,39 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,39 (m extendido, 1 H)

	 21h	**N-Ciclopropil-4-(3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-bencenosulfonamida**	47 %	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 0,47 (m, 2 H) 0,57 (m, 2 H) 2,24 (m, 1 H) 7,53 (dd, *J*=8,1, 4,9Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 8,03 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) 8,13 (m enmascarado, 1 H) 8,14 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) 8,22 (d ancho, *J*=8,1 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=4,9, 2,0 Hz, 1 H) 8,81 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,97 (d ancho, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,11(d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 12,71 (s, 1 H)

	 21i	**(2E)-3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]prop-2-enoato de etilo**	48 %	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 1,37 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H) 4,33 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H) 6,95 (d, *J*=16,2 Hz, 1 H) 7,63 (dd, *J*=7,7, 5,1 Hz, 1 H) 8,36 (d, *J*=16,2 Hz, 1 H) 8,53 (d ancho, *J*=7,7 Hz, 1 H) 8,55 (s ancho, 1 H) 8,66 (d ancho, *J*=5,1 Hz, 1 H) 8,77 (d, *J*=3,3 Hz, 1 H) 9,13 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 9,32 (s ancho, 1H) 12,72 (s, 1 H)
	 21j	**4-(3-Fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-butano-1,2-diol**	54 %	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 1,74 (m, 1 H) 1,99 (m, 1 H) 3,23 - 3,39 (m enmascarado, 2 H) 3,45 (m, 2H) 3,67 (m, 1 H) 4,63 (s ancho, 1 H) 5,11 (s ancho, 1 H) 7,51 (dd, *J*=8,1, 4,8 Hz, 1 H) 8,50 - 8,60 (m, 3 H) 8,88 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 9,39 (d ancho, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,42 (m extendido, 1 H)

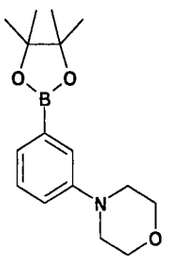
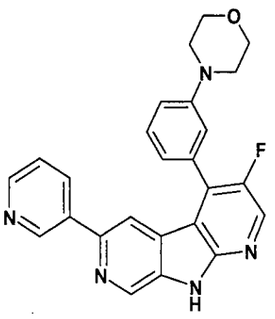
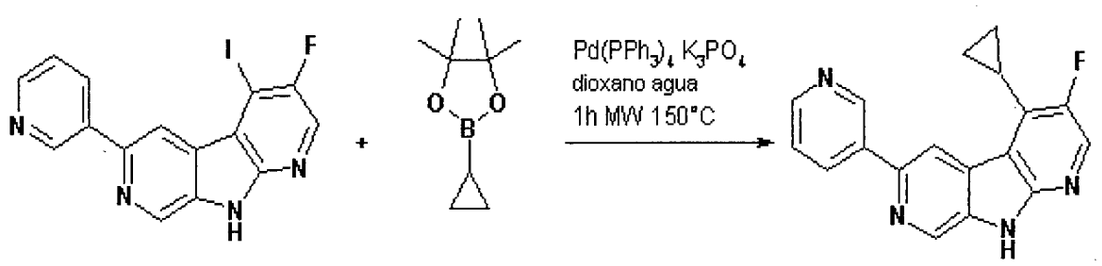
	 21k	**3-fluoro-4-[3-(morfolin-4-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina**	55 %	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** para este lote, todas las señales son anchas con : 3,21 (m, 4 H) 3,73 (m, 4 H) 7,15 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,49 (dd, *J*=7,8, 4,8 Hz, 1 H) 7,57 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,17 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 8,56 (d, *J*=4,8 Hz, 1H) 8,74 (s, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 12,59 (m extendido, 1 H)

Tabla 3

Ejemplo 32 : Síntesis de 4-ciclopropil-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **22** :



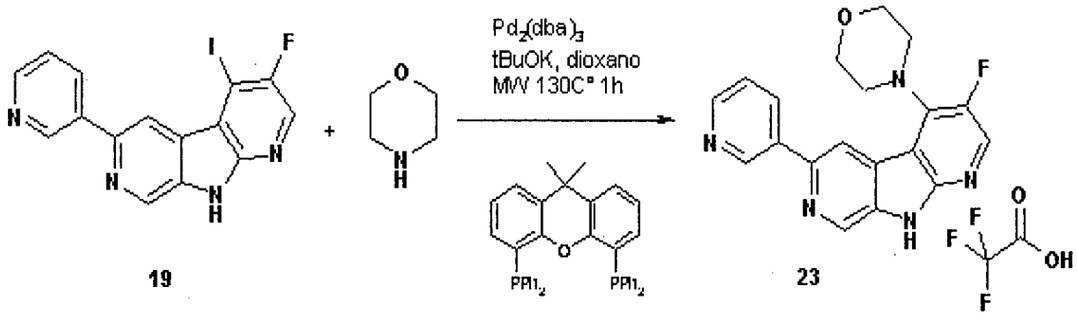
19 22

En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 100 mg de **19**, 129,2 mg de (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)ciclopropano, 26,6 mg de tetraquis(trifenilfosfino) paladio(0), 81,6 mg de fosfato de potasio, 2 ml de dioxano y 0,500 ml de agua. La mezcla se irradia 1 hora a 150 °C. La suspensión obtenida se recoge con agua y acetato de etilo, el sólido se filtra con succión

sobre frita (0,45 µm), se lava con acetato de etilo y se seca. Se obtienen 68 mg (87%) de sólido amarillo claro 4-ciclopropil-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **22**.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1,13 (m, 2 H) 1,40 (m, 2 H) 2,70 (m, 1 H) 7,73 (dd, *J*=7,8, 5,2 Hz, 1 H) 8,51 (d, *J*=4,0 Hz, 1 H) 8,70 (d ancho, *J*=5,2 Hz, 1 H) 8,78 (d ancho, *J*=7,8 Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 9,08 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,46 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) 12,46 (s ancho, 1 H)

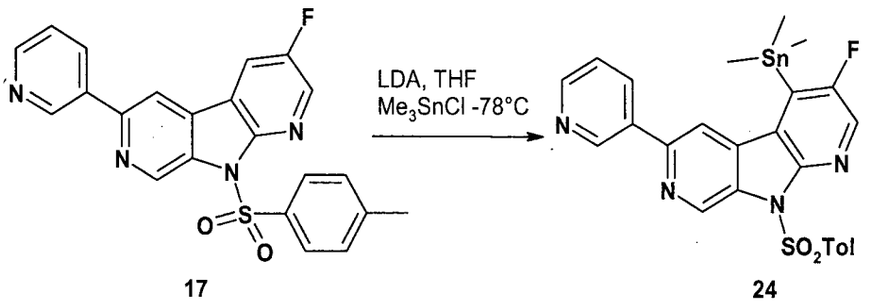
Ejemplo 33 : Síntesis de 3-Fluoro-4-(morfolin-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina; sal de ácido trifluoroacético **23** :



A una mezcla de 100 mg de **19** y 28 mg de *terc*-butóxido de potasio en 1 ml de dioxano, se añade una disolución previamente agitada bajo argón durante 15 minutos de 37 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 23,4 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio y 1ml de dioxano anhidro. Se añade 1 ml de dioxano para lavar el material de vidrio que contiene el Xantphos/$Pd(OAc)_2$. Se añaden 120 µL de morfolina. La mezcla obtenida se irradia con horno microondas durante una hora a 130 °C. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida y se purifica por HPLC preparativa (columna VP240/50mm NUCLEODUR 100-10 C18ec) utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua (agua Milli-Q a la que se ha añadido 0,07 % de ácido trifluoroacético). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 36 mg (30%) de sólido amarillo 3-fluoro-4-(morfolin-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina en forma de sal de ácido trifluoroacético.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3,56 (m, 4 H) 3,96 (m, 4 H) 7,76 (m ancho, 1 H) 8,37 (s, 1 H)8,50 (d, *J*=6,0 Hz, 1 H) 8,66 - 8,74 (m, 2 H) 9,03 (s, 1 H) 9,38 (s, 1 H) 12,42 (s ancho, 1 H)

Síntesis de 3-fluoro-6-piridin-3-il-9-(tolueno-4-sulfonil)-4-trimetilestannil-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **24**



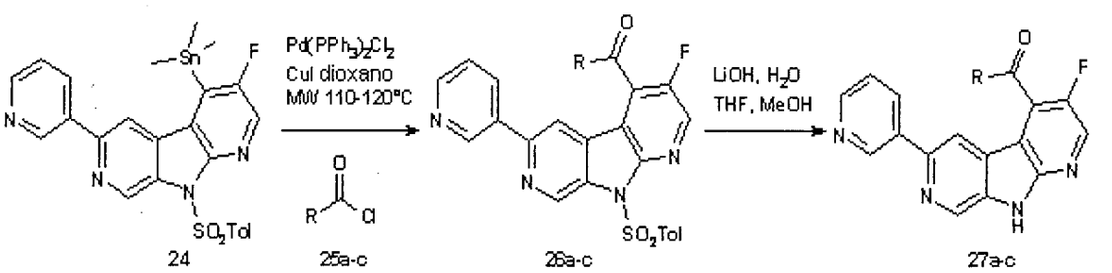
17 24

En un matraz de una boca seco y bajo argón se introducen 2,14 ml de diisopropilamina en 60 ml de THF. La mezcla se agita y se enfría a -78 °C antes de añadir 5,73 ml de n-butil litio. Después de 15 minutos de agitación, se añaden 4 g del compuesto **17** previamente disueltos en 240 ml de THF. La reacción se agita durante 2h y se añaden 3,04 g de cloro(trimetil)estannano en 20 ml de THF. Después de volver a 25 °C, el medio de reacción se hidroliza con 250 ml de una disolución acuosa al 10 % de cloruro de amonio y 250 ml de agua y la fase acuosa se extrae 2 veces con 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución acuosa saturada de KF, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (600 g de sílice) utilizando un gradiente de 1 % a 6 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 2,79 g de producto, que se purifican de nuevo por cromatografía en gel de sílice (200g de sílice) utilizando un gradiente de 0 % a 6 % de metanol en diclorometano, para proporcionar 1,3 g (22%) de 3-fluoro-6-piridin-3-il-9-(tolueno-4-sulfonil)-4-trimetilestannil-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **24**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 583(+)=(M+H)(+) (perfil isotópico correspondiente a un derivado de estaño) Tr (min) = 1,43

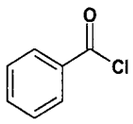
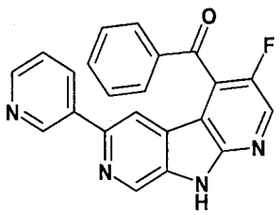
Ejemplo 34 a 36 (**27a – 27c**) :

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE CETONA Y DE AMINA A TRAVÉS DEL DERIVADO TRIMETILESTANNILO EN 4 **24**



24 25a-c 26a-c 27a-c

En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 0,2 mmoles de 3-Fluoro-6-piridin-3-il-9-(tolueno-4-sulfonil)-4-trimetilestannil-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **24**, 0,03 mmoles de diclorobis((trifenilfosfina)paladio(II), 3 ml de tolueno, 0,2 mmoles de yoduro de cobre y 0,5 mmoles de cloruro **25a-c**. La mezcla se irradia 1 hora entre 110 y 120°C. El medio de reacción se hidroliza con 25 ml de agua y la fase acuosa se extrae 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (25 g de sílice) utilizando un gradiente de 0 % a 6 % de metanol en diclorometano. Se obtienen así los intermedios tosilados **26a-c**. El producto **26a-c** se recoge en 4 mL de una mezcla metanol-tetrahidrofurano (1 para 1 en volumen) y se añade una disolución acuosa de hidróxido de litio. Después de dos horas con agitación, el medio de reacción se neutraliza con una disolución acuosa de cloruro de amonio y se extrae dos veces con 40 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Los restos se purifican por cromatografía en gel de sílice (25 g de sílice, gradiente de elución : diclorometano-metanol 98/2 a 95/5). Los productos **27a-c** obtenidos se describen en la tabla 4.

Reactivo **25**	Estructura **21**	Nombre	Rdto.	Análisis
	 **27a**	**[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il](fenil)metanona**	18 %	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm :** 7,46 (ddd, *J*=8,1, 4,8, 0,7 Hz,1 H) 7,63 (t, *J*=7,7 Hz, 2 H) 7,67(d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 7,81 (tt, *J*=7,7, 1,2 Hz, 1 H) 8,03 (dd, *J*=7,7, 1,2 Hz, 2 H) 8,12 (dt, *J*=8,1, 2,0 Hz, 1H)8,54 (dd, *J*=4,8, 2,0 Hz, 1 H) 8,87 (d, *J*=2,2 Hz, 1H) 8,92 (dd, *J*=2,0, 0,7 Hz, 1H) 9,11 (d, *J*=1,2 Hz, 1H) 12,77 (m extendido, 1 H) **UPLC-MS-DAD-ELSD :** 367(-)=(M-H)(-) ; 369(+)=(M+H)(+) (Tr=0,67 min)

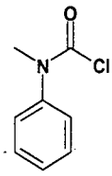
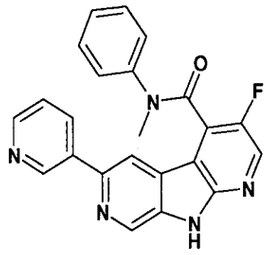
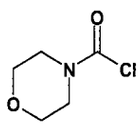
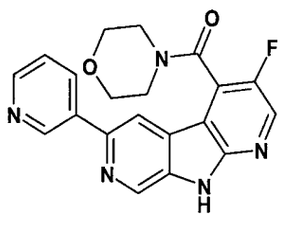
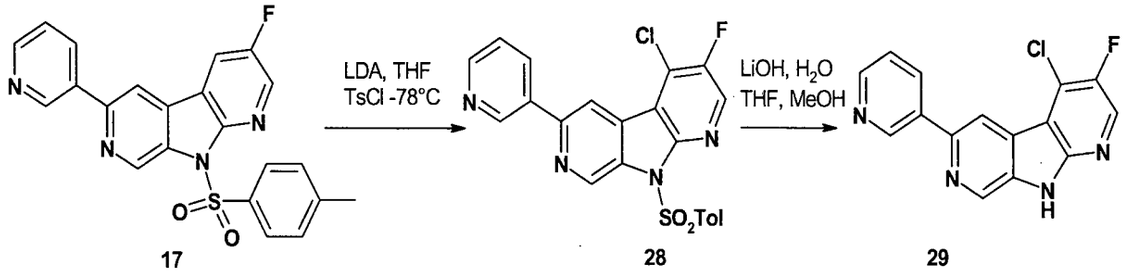
	 27b	**3-fluoro-*N*-metil-*N*-fenil-6-(piridin-3-il)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-c']dipiridina-4-carboxamida**	12 %	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 3,64 (s, 3 H) 7,07 - 7,22 (m, 5 H) 7,57 (dd, *J*=7,8, 4,8 Hz, 1 H)8,37 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 8,42 - 8,49 (m, 2 H) 8,63 (dd, *J*=4,8, 2,0 Hz, 1 H) 9,09 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 9,31 (d,*J*=2,0 Hz, 1 H) 12,56 (m, 1 H) **UPLC-MS-DAD-ELSD :** 396(-)=(M-H)(-) ; 398(+)=(M+H)(+) (Tr=0,60 min)
	 27c	**[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il](morfolin-4-il)metanona**	13 %	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 3,22 - 3,47 (m parcialmente enmascarado, 4 H) 3,77 - 4,07 (m, 4 H)7,55 (dd, *J*=8,0, 4,6 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=0,8 Hz, 1 H) 8,38 (dt, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1 H) 8,62 (dd, *J*=4,6, 2,0Hz, 1 H) 8,77 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H) 9,12 (d, *J*=0,8 Hz, 1 H) 9,23 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,70 (s ancho, 1 H) **UPLC-MS-DAD-ELSD :** 376(-)=(M+H)(-) ; 378(+)=(M+H) (+) (Tr=0,4 min)

Tabla 4

Ejemplo 37 : Síntesis de 4-Cloro-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **29** :



17 28 29

Etapa 1

En un matraz de una boca seco y bajo argón se introducen 105 µl de diisopropilamina en 3 ml de THF. La mezcla se agita y se enfría a -78 °C antes de añadir 280 µl de N-butil litio. Después de 15 minutos de agitación, se añaden 210 mg de 3-Fluoro-6-piridin-3-il-9-(tolueno-4-sulfonil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipiridina **17** en 4 ml de THF. La reacción se agita durante 2h y se añaden 191 mg de cloruro de toluenosulfonilo en 1 ml de THF. Después de 1 hora de agitación, el medio de reacción se hidroliza con 50 ml de disolución acuosa al 10 % de cloruro de amonio y 50 ml de agua y la fase acuosa se extrae 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (25 g de sílice, utilizando un gradiente de 10 % a 66 % de acetato de etilo en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 81 mg (35%) de 3-Fluoro-4-cloro-6-piridin-3-il-9-(tolueno-4-sulfonil)- 9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipiridina **28**.

LC-MS-DAD-ELSD : 453(+)=(M+H)(+) (perfil isotópico correspondiente a un derivado clorado) Tr (min) = 4,53

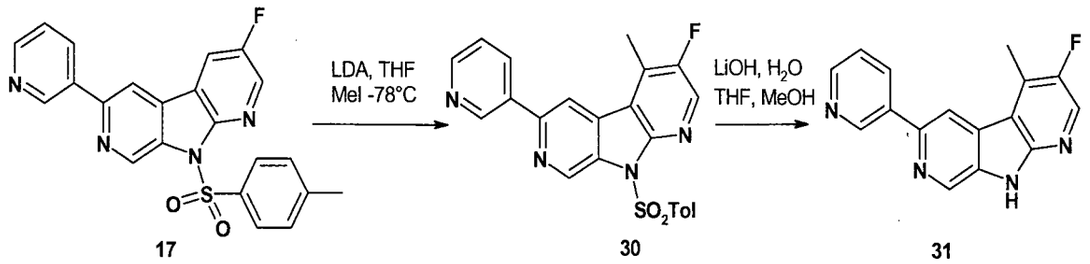
Etapa 2

En un matraz de una boca se introducen 80 mg 3-fluoro-4-cloro-6-piridin-3-il-9-(tolueno-4-sulfonil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipiridina, 2 ml de metanol, 2 ml THF y 41 mg de hidróxido de litio en disolución en 0,500 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 25 °C y el metanol y el THF se evaporan bajo presión reducida. El resto bruto obtenido se recoge en 5 ml de agua y 2 ml de una disolución acuosa al 10 % de cloruro de amonio, se tritura, se filtra y se purifica por HPLC preparativa (columna Macherey-Nagel 250x40 mm fase inversa C18 Nucléodur 10µ). Elución según el gradiente (acetonitrilo al 0,07 % TFA y H_2O al 0,07 % TFA). Las fracciones que contienen el compuesto esperado se reúnen, el acetonitrilo se evapora bajo presión reducida, el agua se elimina en un liofilizador, para proporcionar 6 mg de 4-cloro-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H- pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **29**.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 7,54 (dd, *J*=8,1, 4,8 Hz, 1 H) 8,52 (dt, *J*=8,1, 1,8 Hz, 1 H) 8,60(dd, *J*=4,8, 1,8 Hz, 1 H) 8,79 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,13 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,36 (d,*J*=1,8 Hz, 1 H) 12,23 (m extendido, 1 H)

UPLC-MS-DAD-ELSD : 297/...(-)=(M-H)/...(-) ; 299(+)/...=(M+H)/...(+)(1 Cl presente) (Tr=2,74 min)

Ejemplo 38 : Síntesis de 4-metil-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **31** :



17 30 31

Etapa 1

En un matraz de una boca seco y bajo argón se introducen 106 µl de diisopropilamina en 3 ml de THF. La mezcla se agita y se enfría a -78 °C antes de añadir 280 µl de N-butil litio. Después de 15 minutos de agitación, se añaden 210 mg de 3-Fluoro-6-piridin-3-il-9-(tolueno-4-sulfonil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipiridina **17** en 4 ml de THF. La reacción se agita durante 2h y se añaden 142,5 mg de yodometano en 1 ml de THF. Después de 1 hora de agitación, el medio de reacción se hidroliza con 50 ml de disolución acuosa al 10 % de cloruro de amonio y 50 ml de agua y la fase acuosa se extrae 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (25 g de sílice, utilizando un gradiente de 10 % a 66 % de acetato de etilo en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran bajo presión reducida. Los 60 mg obtenidos se purifican por HPLC semi-preparativa (columna Kromasil C18 5µm, 2 x25cm,) eluyendo a 18 ml/min con una mezcla compuesta por 70% de acetonitrilo y 30 % de agua. Se obtienen 20 mg (28%) de 3-Fluoro-4-metil-6-piridin-3-il-9-(tolueno-4-sulfonil)- 9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipiridina **30**.

LC-MS-DAD-ELSD : 433(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 4,78

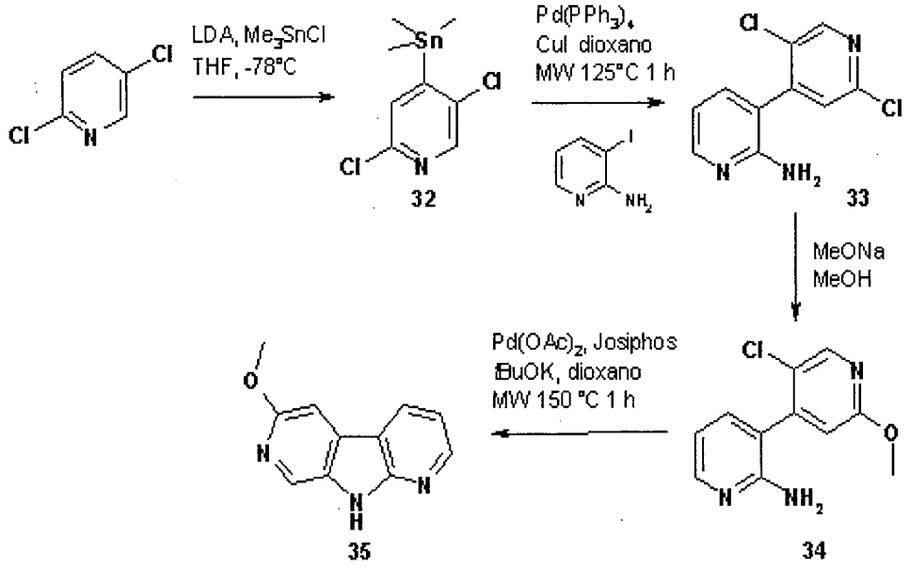
Etapa 2

En un matraz de una boca se introducen 16 mg de 3-Fluoro-4-metil-6-piridin-3-il-9-(tolueno-4-sulfonil)- 9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipiridina, 1 ml de Metanol , 0,500 ml THF y 16 mg de hidróxido de litio en disolución en 0,500 ml de agua. La mezcla de reacción se calienta durante una hora a 45 °C y se añade gota a gota una disolución acuosa al 10 % de cloruro de amonio hasta la formación de un

precipitado. Después de filtrar el precipitado con succión y de lavar tres veces con 5 ml de agua destilada, se obtienen 5 mg de 4-metil-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina cuyas características son las siguientes :

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2,91 (d, *J*=1,5 Hz, 3 H) 7,52 (dd, *J*=8,1, 4,6 Hz, 1 H) 8,53 - 8,61 (m, 3 H) 8,71 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 9,41 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 12,23 (m extendido, 1 H)

Síntesis de 6-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **35** :



Etapa 1

En un matraz de una boca seco y bajo argón se introducen 10,5 ml de diisopropilamina en 40 ml de THF. La mezcla se agita y se enfría a -78 °C, se añaden 29,73 ml de N-butil litio vertidos gota a gota en 45 minutos y 10 g de 2,5-dicloropiridina solubilizada en 170 ml de THF en 20 minutos. El medio se pone amarillo y después marrón. Después de 2h de agitación, se añaden 17,5 g de cloro(trimetil)estannano en disolución en THF en 20 minutos a -78 °C y se deja que vuelva a -10 °C durante la noche. El medio de reacción se hidroliza con 1 litro de disolución de cloruro de amonio y 300 ml de agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0 % a 25 % de acetato de etilo en heptano. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 18 g de 2,5-dicloro-4-trimetilestanananil-piridina **32** en forma de sólido blanco.

LC-MS-DAD-ELSD : 309(+)=(M+H)(+) (perfil isotópico correspondiente a un derivado de estaño)
Tr (min) = 5,09

308

Etapa 2

En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 220 mg de 2-amino-3-yodopiridina, 311 mg de 2,5-dicloro-4-trimetilestananil-piridina **32**, 80,89 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 40 mg de yoduro de cobre y 3 ml de dioxano. El medio de reacción se irradia durante 1 hora a 125 °C y se hidroliza con 75 ml de una disolución acuosa al 10 % de bicarbonato de sodio y 5 ml de agua. La fase acuosa se extrae 2 veces con 50 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (70 g de sílice) utilizando un gradiente de 0 % a 5 % de metanol en acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 133 mg de 2',5'-Dicloro-[3,4']bipiridinil-2-ilamina **33**.

LC-MS-DAD-ELSD : 239,9(+)=(M+H)(+) (perfil isotópico correspondiente a un derivado diclorado) Tr (min) = 1,94

Etapa 3

En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 1 g de 2',5'-Dicloro-[3,4']bipiridinil-2-ilamina, 10 ml de metanol y 202,5 mg de metóxido de sodio. La mezcla se irradia 3 veces 1 hora a 100 °C, la suspensión obtenida se filtra y se lava con diclorometano. Este producto se purifica por HPLC preparativa (eluyente ácido). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 2,3 g de 5'-Cloro-2'-metoxi-[3,4']bipiridinil-2-ilamina **34** en forma de sólido blanco.

Etapa 4

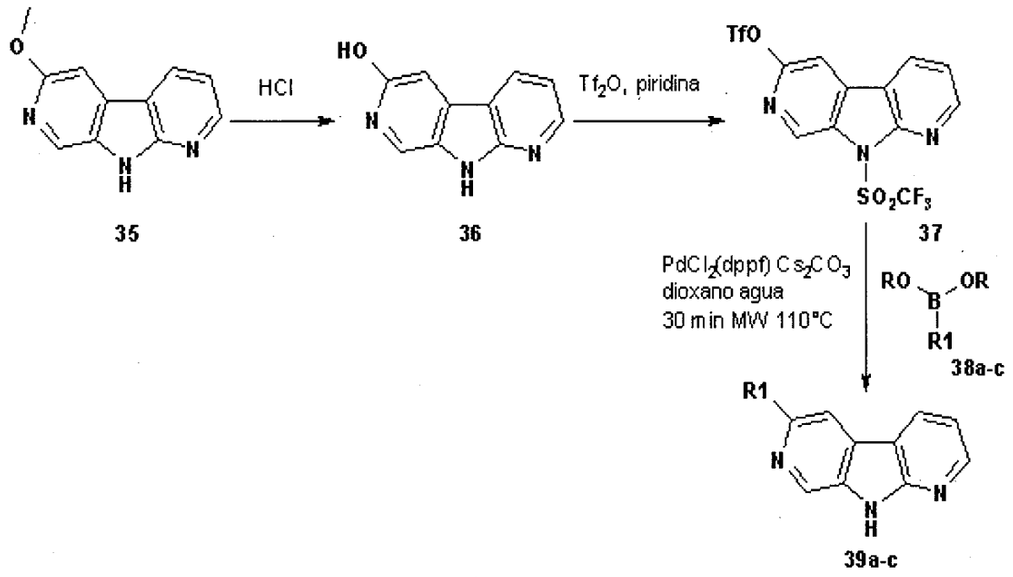
A una suspensión amarilla de 100 mg de éster etílico de 5'-Cloro-2'-metoxi-[3,4']bipiridinil-2-ilamina, 66,61 mg de terbutóxido de potasio y 5 ml de dioxano bajo argón, se añade una disolución marrón anaranjada previamente agitada bajo argón durante 10 minutos de 25,86 mg de (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina, 9,52 mg de acetato de paladio(II) y 1 ml de dioxano anhidro. Se añade 1 ml de dioxano para lavar el material de vidrio que contiene la preparación Josiphos/$Pd(OAc)_2$. El medio de reacción se irradia durante 1 hora a 150 °C. El insoluble de la suspensión obtenida se separa por filtración, se lava con diclorometano y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El resto bruto se purifica por HPLC preparativa ácida (columna VP 240/50 mm NUCLEODUR 100-10 C18ec) utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua Milli-Q al 0,07 % de ácido trifluoroacético. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 70 mg de sólido beige 6-Metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **35** en forma de sal de ácido trifluoroacético

LC-MS-DAD-ELSD : 200(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 2,45

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3,93 (s, 3 H) 7,24 (dd, *J*=7,8, 4,9 Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 8,48 (s,1 H) 8,56 (dd, *J*=4,9, 1,7 Hz, 1 H) 8,63 (dd, *J*=7,8, 1,7 Hz, 1 H) 11,84 (s ancho, 1 H)

Ejemplo 39 a 41 (**39a – 39c**) :

Preparación del triflato y acoplamiento de Suzuki :



Etapa 1

A una disolución de 305 mg de 6-Metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **35** en 7,5 ml de ácido acético, se añaden 1,5 ml de una disolución de ácido clorhídrico al 37 %. La mezcla se calienta en horno microondas durante 3 horas a 150 °C, el insoluble formado se filtra con succión y se lava con éter dietílico para proporcionar 312 mg de 9H-dipirido[2,3-b:4',3'-d]pirrol-6-ol **36**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 186(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 0,32

Etapa 2

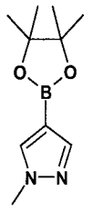
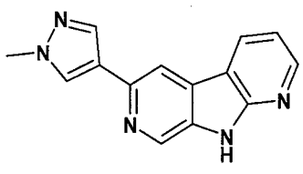
A una suspensión de 280 mg de 9H-Dipirido[2,3-b:4',3'-d]pirrol-6-ol **36** en 8 ml de piridina, se añade 1 ml de anhídrido trifluorometanosulfónico y 0,5 ml después de 1 hora de agitación a 25 °C. El medio de reacción se agita durante 1 noche y se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge con diclorometano, la fase orgánica obtenida se lava con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El sólido marrón obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (30 g de sílice), utilizando un gradiente de 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran bajo presión reducida

para proporcionar 305 mg de trifluorometanosulfonato de 9-[(trifluorometil)sulfonil]-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipiridin-6-ilo, en forma de sólido beige **37**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 450(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 1,39

Etapa 3

En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 0,1 mmoles de trifluorometanosulfonato de 9-[(trifluorometil)sulfonil]-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipiridin-6-ilo **37**, 5 µmoles de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio(II), 0,3 mmoles de carbonato de cesio, 2 ml de dioxano y 0,500 ml de agua y 0,15 mmoles del derivado borónico **38a-c**. La mezcla obtenida se irradia 30 minutos a 120 °C y se recoge con acetato de etilo y con agua. Después de decantar, separar y lavar las dos fases, las fases orgánicas se reúnen y se concentran bajo presión reducida. El resto bruto se tritura en acetonitrilo y el sólido en suspensión así obtenido se filtra con succión en vacío y se lava con éter etílico para proporcionar los compuestos **39a-c** esperados (véase la tabla 5).

Precursor borónico **38**	Estructura **39**	Nombre	Rdto.	Análisis
	 **39a**	**6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina**	76 %	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm :** 3,91 (s, 3 H) 7,30 (dd, *J*=7,8, 4,9 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,22 (s,1 H) 8,42 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 8,57 (dd, *J*=4,9, 2,0 Hz, 1 H) 8,61 (dd, *J*=7,8, 2,0 Hz, 1 H) 8,84 (d, *J*=1,0Hz, 1 H) 12,04 (s ancho, 1 H) **UPLC-MS-DAD-ELSD :** 250(+)=(M+H)(+) (Tr=2,01 min)

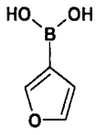
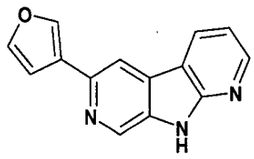
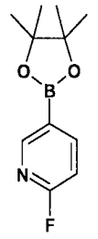
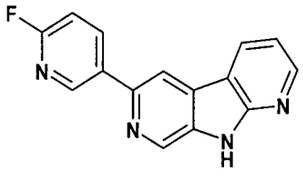
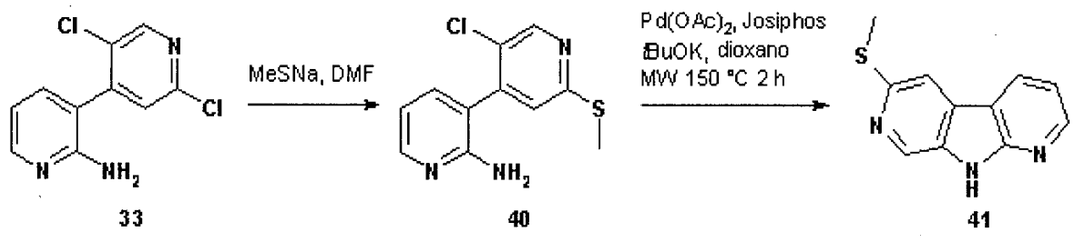
	 39b	**6-Furan-3-il-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina**	80 %	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*)** **δ ppm :** 7,12 (dd, *J*=1,8, 0,8 Hz, 1 H) 7,32 (dd, *J*=7,7, 4,9 Hz, 1 H) 7,77(t, *J*=1,8 Hz, 1 H) 8,26 (dd, *J*=1,8, 0,8 Hz, 1 H) 8,49 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=4,9, 1,7 Hz, 1 H) 8,63(dd, *J*=7,7, 1,7 Hz, 1 H) 8,88 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 12,12 (s ancho, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD :** 236(+)=(M+H)(+) (Tr=2,30 min)
	 39c	**6-(6-Fluoro-piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina**	88 %	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*)** **δ ppm :** 7,28 - 7,38 (m, 2 H) 8,62 (dd, *J*=4,8, 1,8 Hz, 1 H) 8,70 (m, 2 H)8,90 (d, *J*=0,8 Hz, 1 H) 9,00 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,01 (d, *J*=0,8 Hz, 1 H) 12,29 (s ancho, 1 H) **LC-MS-DAD-ELSD :** 263(-)=(M-H)(-) ; 265(+)=(M+H)(+) (Tr= 2,75 min)

Tabla 5

Síntesis de 6-Metilsulfanil-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **41** :



33 **40** **41**

Etapa 1

Una mezcla de 740 mg de 2',5'-Dicloro-[3,4']bipiridinil-2-ilamina (producto descrito en la etapa 2 del ejemplo 43) y 216 mg de metanotiolato de sodio en 12 ml de DMF se irradia en horno microondas cinco veces 1 hora a 100 °C. La suspensión marrón obtenida se filtra, se lava con acetato de etilo y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El resto bruto se recoge en dimetilsulfóxido y se purifica por HPLC preparativa básica (columna VP 240/50 mm NUCLEODUR 100-10 C18ec) utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua (agua Milli-Q – a la que se ha añadido 0,07 % de ácido trifluoroacético). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 495 mg de 5'-Cloro-2'-metilsulfanil-[3,4']bipiridinil-2-ilamina **40** en forma de sólido marrón.

LC-MS-DAD-ELSD : 251(+)=(M+H)(+) (perfil isotópico correspondiente a un derivado clorado) Tr (min) = 2,44

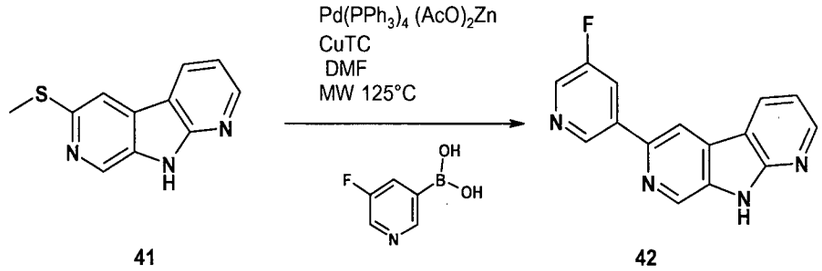
Etapa 2

A una suspensión de 450 mg de 5'-Cloro-2'-metilsulfanil-[3,4']bipiridinil-2-ilamina **40**, 177,9 mg de terbutóxido de potasio y 10 ml de dioxano bajo argón, se añade una disolución marrón anaranjada previamente agitada bajo argón durante 10 minutos de 69 mg de (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina, 25,4 mg de acetato de paladio(II) y 2 ml de dioxano anhidro. Se añaden 2 ml de dioxano para lavar el material de vidrio que contiene la preparación Josiphos/$Pd(OAc)_2$. El medio de reacción se irradia durante 2 horas a 150 °C. El insoluble de la suspensión obtenida se separa por filtración, el filtrado se recoge con diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida, el resto bruto así obtenido se solubiliza en dimetilsulfóxido y se purifica por HPLC preparativa básica (columna VP 240/50 mm NUCLEODUR 100-10 C18ec) utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua (agua Milli-Q – a la que se ha añadido 0,07 % de ácido trifluoroacético). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 287 mg de sólido beige 6-Metilsulfanil-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **41** cuyas características son las siguientes :

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 2,60 (s, 3 H) 7,28 (dd, *J*=7,8, 4,9 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J*=1,5 Hz, 1H) 8,57 (dd, *J*=4,9, 1,5 Hz, 1 H) 8,65 (dd, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H) 8,78 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H) 11,96 (m extendido, 1H)

313

Ejemplo 42 : Síntesis de 6-(5-Fluoro-piridin-3-il)- 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **42 :**



41 **42**

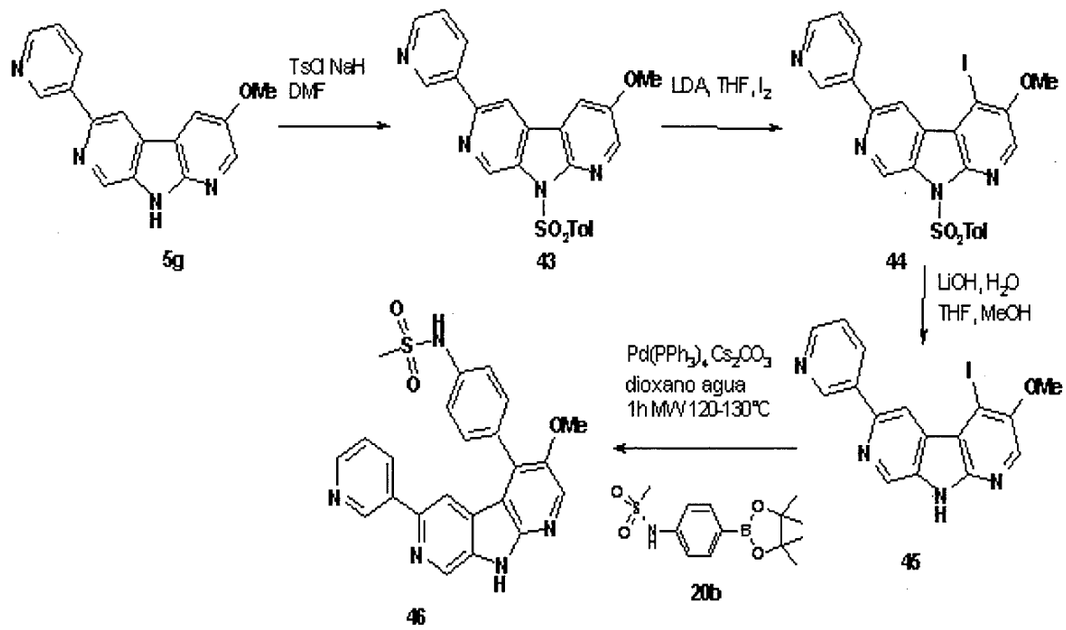
En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 60 mg de 6-Metilsulfanil-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **41**, 78,5 mg de ácido 5-fluoropiridina-3-borónico, 150 mg de tiofeno-2-carboxilato de cobre, 32,2 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y 76,7 mg de acetato de cinc. Antes de añadir 3 ml de DMF bajo argón, el aire presente en el reactor se elimina en vacío y se reemplaza por argón. La mezcla así obtenida se irradia 3 veces 1 hora a 150 °C, se recoge con acetato de etilo y una disolución acuosa de bicarbonato de sodio y se filtra sobre membrana 0,42 µm y 0,22 µm. La fase orgánica se concentra en vacío, el aceite amarillo obtenido se purifica por HPLC preparativa ácida (columna VP 240/50 mm NUCLEODUR 100-10 C18ec) utilizando un gradiente de acetonitrilo al que se ha añadido 0,07 % de ácido trifluoroacético en agua Milli-Q a la que se ha añadido 0,07 % de ácido trifluoroacético. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran bajo presión reducida. El resto se repurifica para proporcionar 3,5 mg (5%) de 6-(5-fluoro-piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina, en forma de sólido beige **42**.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 7,38 (dd, *J*=7,8, 4,9 Hz, 1 H) 8,41 (ddd, *J*=10,3, 2,4, 1,5 Hz,1H) 8,60 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,64 (dd, *J*=4,9, 1,7 Hz, 1 H) 8,71 (dd, *J*=7,8, 1,7 Hz, 1 H) 9,02 (s, 1 H) 9,04(s, 1 H) 9,28 (s ancho, 1 H) 12,36 (s ancho, 1 H)

314

Ejemplo 43 (**45**) y ejemplo 44 (**46**) :

Síntesis de N-[4-(3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-metanosulfonamida **46** :



Etapa 1:

En un matraz de tres bocas de 150 mL se introducen 0,5 g de **5g** y 12 mL de dimetilformamida. Se agita y se añaden bajo argón 126 mg de hidruro de sodio. Después de dos horas, se añaden 690 mg de cloruro de tosilo en 2 mL de dimetilformamida. Después de dos horas de agitación a temperatura ambiente, se vierte en 100 mL de una disolución de bicarbonato de sodio al 10% y 100 mL de agua, se extrae con 150 mL de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se purifica por cromatografía en gel de sílice (70 g de sílice gradiente diclorometano/metanol 100/0 a 95/5). Se obtienen 721 mg (93%) del intermedio 3-metoxi-6-piridin-3-il-9-(tolueno-4-sulfonil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipiridina **43**.

Etapa 2:

En un matraz seco y bajo atmósfera de argón, se introducen 0,31 mL de diisopropilamina en 10 mL de THF. Se enfría la disolución a -78°C y se añaden 1,06 mL de n-butil litio (2,5 M en hexano). Se agita 15 minutos y se introducen gota a gota 600 mg de **43** previamente disueltos en 40 mL de tetrahidrofurano. Después de 2 horas de agitación a -78°C, se introducen gota a gota 566 mg de diyodo previamente disueltos en 5 mL de tetrahidrofurano. Se agita durante 10 minutos. Se vierte el medio de reacción en 250 mL de una disolución de cloruro de amonio y se extrae con 500 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 200 mL de una disolución acuosa de tiosulfato de sodio, se seca sobre

sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice (90 g de sílice gradiente diclorometano/metanol 100/0 a 95/5), se obtienen 270 mg (35%) del compuesto esperado 3-metoxi-4-yodo-6-piridin-3-il-9-(tolueno-4-sulfonil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c'*]dipiridina **44**.

Etapa 3 :

En un matraz, se introducen 250 mg de **44** con 6 mL de metanol y 10 mL de tetrahidrofurano. Se añade una disolución acuosa de hidróxido de litio (194 mg de $LiOH.H_2O$ disueltos en 5 mL de agua). Se agita durante 2 horas. Se añaden 10 mL de agua y el medio de reacción se neutraliza con 4 mL de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2M. Se filtra el precipitado y se seca. Se obtienen así 107 mg de 3-metoxi-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **45.**

Etapa 4 :

En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 100 mg (0,25 mmoles) de 3-metoxi-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **46**, 0,75 mmoles del boronato **20b**, 28 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0), 121 mg de carbonato de cesio, 2 ml de dioxano y 0,7 ml de agua. La mezcla se irradia 1 hora a 120. Se añade 1 mL de metanol, la mezcla se vierte en agua (25 mL) y acetato de etilo (50 mL), las fases se separan y la fase acuosa se extrae de nuevo con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas y secadas sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice (30 g de sílice gradiente diclorometano/metanol 100/0 a 90/10), se obtienen 68 mg (61%) del compuesto esperado N-[4-(3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-metanosulfonamida **46**.

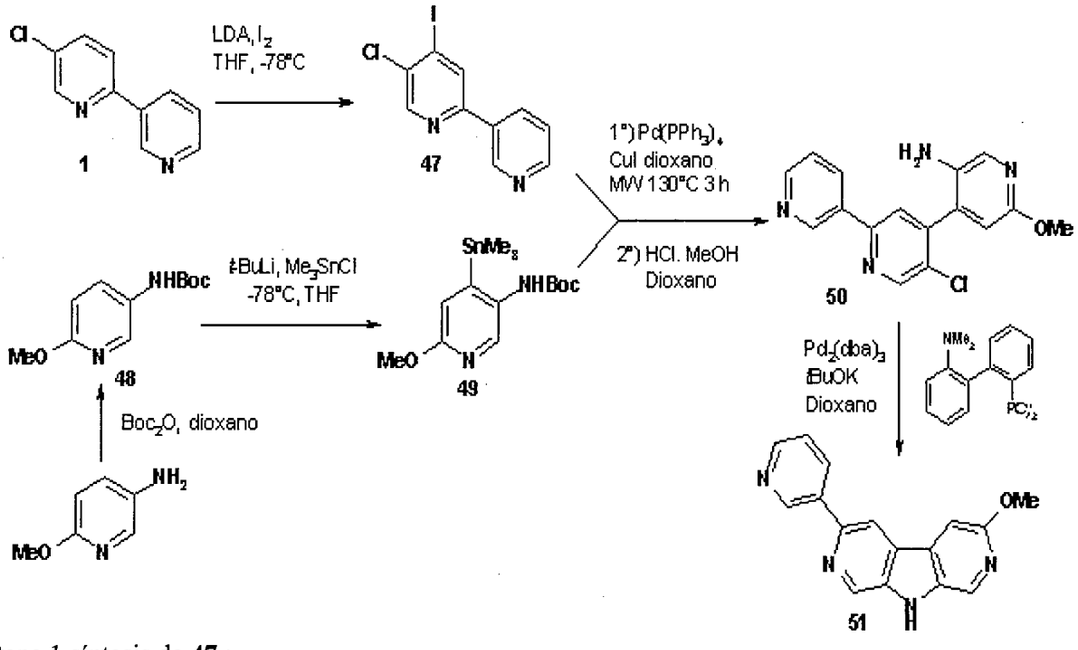
1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3,10 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 7,42 (dd parcialmente enmascarado, *J*=8,0,4,9 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J*= 8,0 Hz, 2 H)7,57 (m, 3 H) 8,09 (dt, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1 H) 8,52 (dd, *J*=4,9, 2,0 Hz, 1H) 8,57 (s, 1 H) 8,93 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 10,14 (m extendido, 1 H) 12,20 (s ancho, 1 H)

UPLC - SQD : Tiempo de retención Tr (min) = 0,53 ; MH+ = 446 + ; MH- = 444 - ; Pureza : 98 %

316

Procedimiento de síntesis de los comparativos (no reivindicados):

Síntesis de la molécula comparativa 3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-c:5,4-c']dipiridina **51** :



Etapa 1 síntesis de **47** :

En un matraz seco y bajo atmósfera de argón, equipado con una agitación magnética, se introducen, 1,2 mL de diisopropilamina y 5 mL de tetrahidrofurano. Se enfría la disolución a -78°C y se añaden 3,24 mL de n-butil litio (2,5 M en hexano). Después de 15 minutos de agitación se añaden 1,47 g de **1** previamente disueltos en 20 mL de tetrahidrofurano. Después de 2 horas de agitación, se añaden 2,15 g de diyodo disueltos en 2,5 mL de THF. Se agita así 1 hora a -78°C. El medio de reacción se hidroliza con 120 mL de una disolución de cloruro de amonio al 10% y 30 mL de agua. Se extrae dos veces con 50 mL de acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 2,25 g de un producto bruto que se purifica por cromatografía en gel de sílice con un gradiente de eluyente de heptano y de acetato de etilo (de 100/0 a 60/40 en volúmenes), se obtienen así 1,58 (66%) g de 5-cloro-4-yodo-2-(3'-piridinil)-piridina **47.**

LC-MS-DAD-ELSD : 316,89(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 3,44

Etapa 2 síntesis de **49** :

En un matraz de una boca se carga 1,0 g de 5-amino-2-metoxipiridina que se disuelve en 40 mL de dioxano. Se añaden 1,79 g de di-terc-butildicarbonato y se calienta la mezcla a reflujo durante una noche. Después de enfriar el disolvente se evapora bajo presión reducida y el resto se purifica por cromatografía en gel de sílice con un gradiente de eluyente de heptano y de acetato de etilo (de 90/10 a 70/30 en volúmenes). Se obtienen 1,58 g del compuesto **48** (97%)

En un matraz de una boca seco y bajo argón se introduce con jeringa una disolución de 4 mmoles de **48** en tetrahidrofurano anhidro (20 mL). Se enfría a -78°C y se añaden en 15 minutos 10 mmoles de *terc*-butil litio (1,5 M en pentano). Se deja que la temperatura suba hasta -10°C y se deja 3 horas con agitación. La mezcla de reacción se enfría de nuevo a -78°C y se añade una disolución de 6 mmoles de cloruro de trimetilestaño en 4 mL de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se vierte en una disolución acuosa de cloruro de amonio que se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice con un gradiente de eluyente de heptano y de acetato de etilo (de 95/50 a 70/30 en volúmenes). Se obtienen 1,01 g (65%) del compuesto **49**.

LC-MS-DAD-ELSD : 389(+)=(M+H)(+) (perfil isotópico correspondiente a un derivado de estaño) Tr (min) = 4,69

Etapa 3 síntesis de **50** :

En un reactor para microondas de 5 mL se introducen 453 mg (1,43 mmoles) de **47**, 554 mg (1,43 mmoles) del derivado de estaño **49**, 165 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0), 81 mg de yoduro de cobre y 3,5 ml de dioxano. La mezcla se irradia 1 hora a 150 °C. Después de enfriar, la mezcla se vierte en una disolución acuosa de bicarbonato de sodio (55 mL) y de acetato de etilo (50 mL), las fases se separan y la fase acuosa se extrae de nuevo con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas y secadas sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice (30 g de sílice gradiente heptano/acetato de etilo 1/1 a acetato de etilo puro), se obtienen 367 mg (62%) del compuesto esperado.

LC-MS-DAD-ELSD : 413(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 3,59

El producto se redisuelve en 10 mL de metanol y se añaden 50 mL de ácido clorhídrico 4M en dioxano. Después de dos horas los disolventes se evaporan, el resto se disuelve en 100 mL de acetato de etilo y esta fase se lava con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio (100 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene cuantitativamente el compuesto **50** que puede utilizarse sin purificación suplementaria.

LC-MS-DAD-ELSD : 313(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 2,60

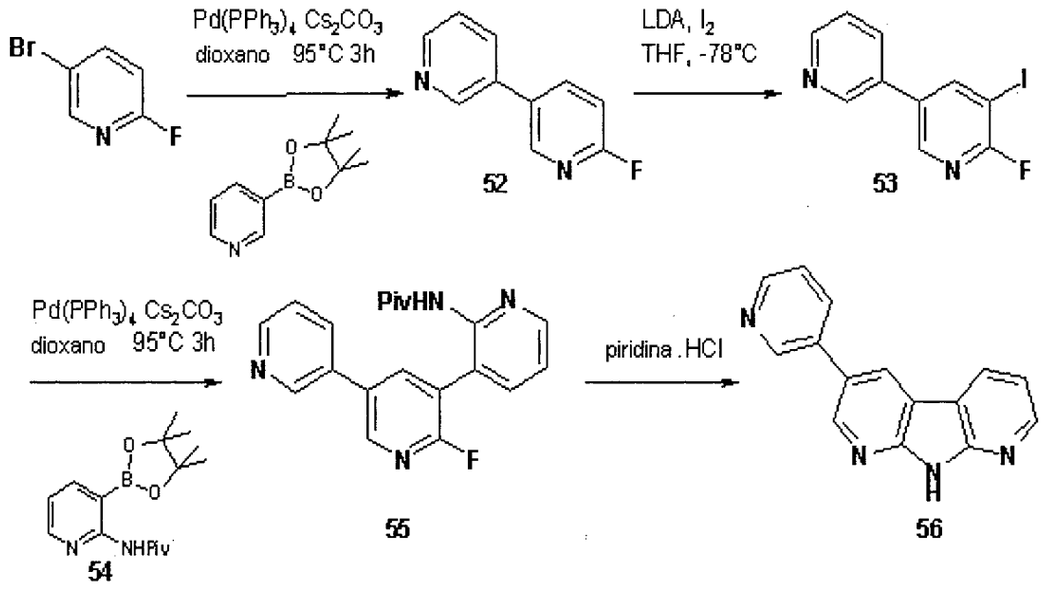
Etapa 4 síntesis de **51** :

El producto **50** (400 mg, 1,28 mmoles) se carga en un tubo microondas de 20 mL con 58 mg (0,064 mmoles) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, 55 mg (0,14 mmoles) de 2-diciclohexilfosfino-2-(N,N-dimetilamino)bifenilo y 1,8 mmoles de *terc*-butóxido de potasio. El tubo se sella, se pone bajo atmósfera de argón y se añaden 7 mL de 1,4-dioxano. Se calienta en microondas durante 1 hora a

130°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en 50 mL de una disolución de bicarbonato de sodio, se extrae dos veces con 50 mL de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice (30 g de sílice gradiente acetato de etilo/metanol 100/0 a 90/10), se obtienen 261 mg (74%) del compuesto 3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-c:5,4-c']dipiridina esperado **51**.

LC-MS-DAD-ELSD : 275(-)=(M-H)(-) Tr (min) = 2,11

Síntesis de la molécula comparativa 3-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-b']dipiridina **56** :



Etapa 1:

En un tubo microondas de 5 mL se introducen bajo argón, 0,52 g de 5-bromo-2-fluoropiridina, 646 mg de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 173 mg tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) y 1,46 g de carbonato de cesio, 3,8 mL de 1,4-dioxano y 0,2 mL de agua. Se calienta en microondas durante 1 hora a 125°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en 50 mL de una disolución de bicarbonato de sodio al 10% y 25 mL de agua, se extrae dos veces con 60 mL de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 552 mg de un producto bruto que se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (gradiente 100/0 a 60/40 en volúmenes), se obtienen así 220 mg (42%) de 2-fluoro-5-(3'-piridinil)-piridina **52.**

LC-MS-DAD-ELSD : 175(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 1,84

319

Etapa 2:

En un matraz seco y bajo atmósfera de argón, equipado con una agitación magnética, se introducen, 0,23 mL de diisopropilamina y 1 mL de tetrahidrofurano. Se enfría la disolución a -78°C y se añaden 0,63 mL de n-butil litio (2,5 M en hexano). Después de 15 minutos de agitación se añaden 220 mg de **52** previamente disueltos en 3 mL de tetrahidrofurano. Después de 1 hora de agitación, se añaden 417 mg de diyodo disueltos en 1 mL de THF. Se agita así 1 hora a -78°C. El medio de reacción se hidroliza con 50 mL de una disolución de cloruro de amonio al 10% y 10 mL de agua. Se extrae dos veces con 50 mL de acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice con un gradiente de eluyente de heptano y de acetato de etilo (de 95/5 a 75/25 en volúmenes), se obtienen así 258 mg (68%) de 2-fluoro-3-yodo-5-(3'-piridinil)-piridina **53.**

LC-MS-DAD-ELSD : 301(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 3,13

Etapa 3 :

En un reactor para microondas de 5 mL se introducen 250 mg (0,83 mmoles) de 2-fluoro-3-yodo-5-(3'-piridinil)-piridina **53**, 278 mg (0,91 mmoles) del boronato **54**, 96 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0), 543 mg de carbonato de cesio, 2,5 ml de dioxano y 0,3 ml de agua. La mezcla se irradia 1 hora a 120 C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en 40 mL de una disolución de bicarbonato de sodio al 10% y 5 mL de agua, se extrae dos veces con 50 mL de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 289 mg de un producto bruto que se purifica por cromatografía en gel de sílice (30 g de sílice gradiente acetato de etilo/metanol 100/0 a 90/10), se obtienen así 202 mg (59%) de **55**.

LC-MS-DAD-ELSD : 351(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 2,68

Etapa 4 :

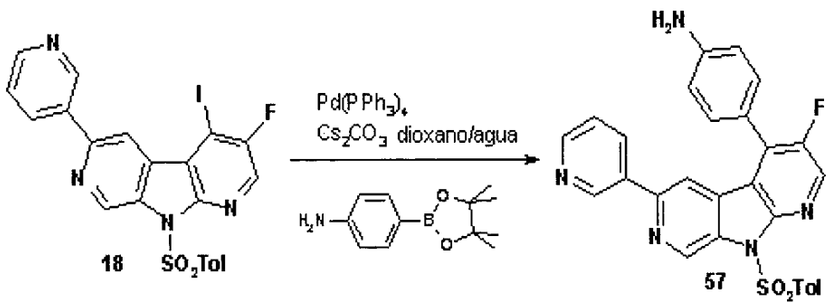
En un reactor para microondas de 5 mL se introducen 175 mg de **55** previamente triturados con 2,5 g de hidrocloruro de piridinio. El tubo se sella y los polvos se calientan con microondas durante 30 minutos a 220°C. Después de enfriar, el sólido se disuelve en acetato de etilo y esta fase se lava con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio. Después de secar y de evaporar el disolvente, el resto se purifica por HPLC preparativa (fase Chiralcel OD-I 20µm) para proporcionar 8 mg (6,5%) del compuesto 3-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-b']dipiridina esperado **56**.

LC-MS-DAD-ELSD : 247(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 2,14

320

Ejemplo 45 : 1-cloro-N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida **59**

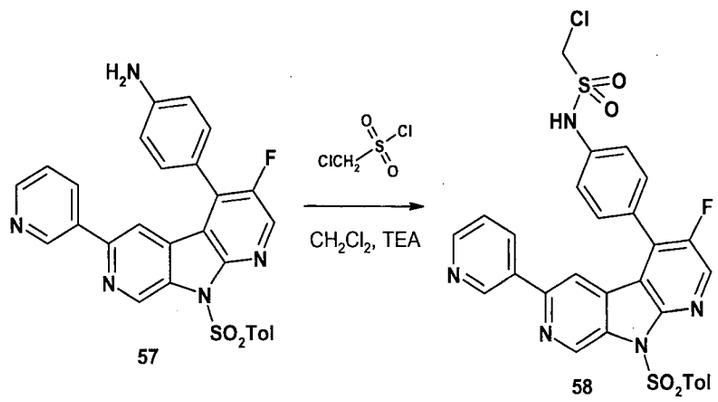
Etapa 1 : 4-{3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}anilina



En un reactor, se ponen 330 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-piridin-3-il-9-(tolueno-4-sulfonil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c'*]dipiridina **18**, 398 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, 70 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 296 mg de carbonato de cesio en 8,5 ml de 1,4-dioxano y 1,5 ml de agua, se sella el tubo y se somete a irradiación microondas a 125 °C durante 1 h. Al medio de reacción se añaden 200 ml de agua y esto se extrae 2 veces con 250 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se concentran a sequedad bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol 100 : 0 a 97 : 3 para proporcionar 793 mg de 4-{3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}anilina **57**.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 1,25; (M+H)(+) : 510(+)

Etapa 2 : 1-cloro-N-(4-{3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}fenil)metanosulfonamida **58**

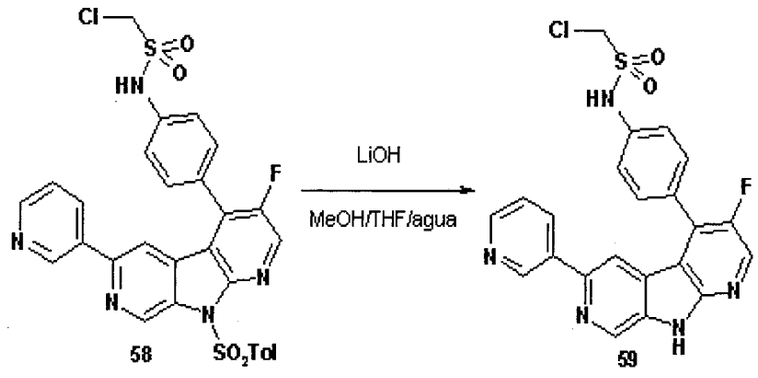


En un reactor, se ponen 60 mg de 4-{3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}anilina **57** en 6 ml de tetrahidrofurano y 3 ml de diclorometano, 83 µl de trietilamina y 35 mg de cloruro de clorometanosulfonilo, se sella el tubo y se somete a irradiación microondas 20 min a 100 °C. Se añaden de nuevo 35 mg de cloruro de clorometanosulfonilo y 83 µl de trietilamina y la mezcla de reacción se somete de nuevo a irradiación microondas 30 min a 110 °C. Al medio de reacción se añaden 300 ml de agua y esto se extrae 2 veces con 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se concentran a sequedad bajo presión reducida.

El medio de reacción se diluye con 5 ml de DMSO y se purifica por HPLC preparativa, fase inversa en medio ácido eluyendo con un gradiente de mezcla de agua al 0,07 % de ácido trifluoroacético : acetonitrilo al 0,07 % de ácido trifluoroacético para proporcionar 34 mg de 1-cloro-N-(4-{3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}fenil)metanosulfonamida **58** en forma de sal de ácido trifluoroacético y de liofilizado blanco.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 1,29; (M+H)(+) : 622(+)/...(presencia de un átomo de cloro).

Etapa 3 : 1-cloro-N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida **59**



En un matraz, se ponen 34 mg de 1-cloro-N-(4-{3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}fenil)metanosulfonamida **58** en 1 ml de tetrahidrofurano y 6,88 mg de hidróxido de litio monohidrato disueltos en 0,11 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 18 h a temperatura ambiente y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se diluye con 5 ml de DMSO y se purifica por HPLC preparativa, fase inversa en medio ácido eluyendo con un gradiente de agua al 0,07 % de ácido trifluoroacético : acetonitrilo al 0,07 % de ácido trifluoroacético

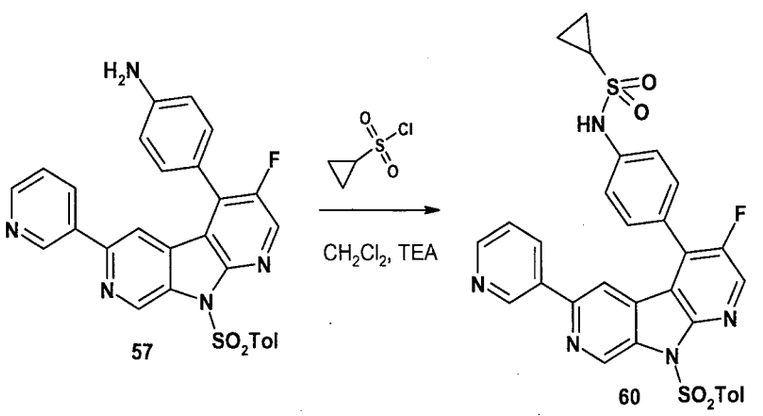
para proporcionar 13 mg de 1-cloro-N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida **59** en forma de sal de ácido trifluoroacético y de liofilizado blanco.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 0,66; [M+H]+: m/z 468.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 5,20 (s, 2 H) 7,52 (dd, J=7,8, 4,9 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=8,8 Hz, 2 H)7,76 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 8,23 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 8,59 (d, J=4,4 Hz, 1 H) 8,74 (d, J=2,4 Hz, 1H) 9,04 - 9,09 (m, 2 H) 10,76 (s, 1 H) 12,60 (s, 1 H).

Ejemplo 46 : N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}ciclopropanosulfonamida **61**

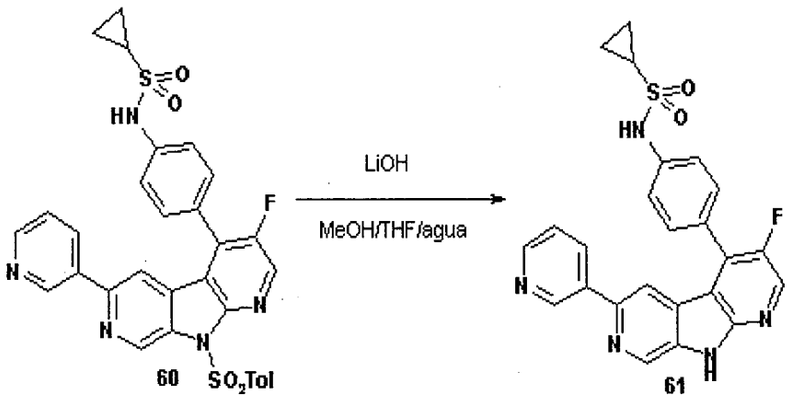
Etapa 1 : N-(4-{3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}fenil)ciclopropanosulfonamida **60**



En un reactor, se ponen 196 mg de 4-{3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}anilina **57** en 10 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de diclorometano, 0,138 ml de trietilamina y 55 mg de cloruro de ciclopropanosulfonilo, se sella el tubo y se somete a irradiación microondas 20 min a 100 °C. El medio de reacción se trata con 300 ml de agua y se extrae 3 veces con 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 148 mg de N-(4-{3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}fenil)ciclopropanosulfonamida **60** utilizada en bruto en la etapa siguiente.

323

Etapa 2 : N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}ciclopropanosulfonamida **61**



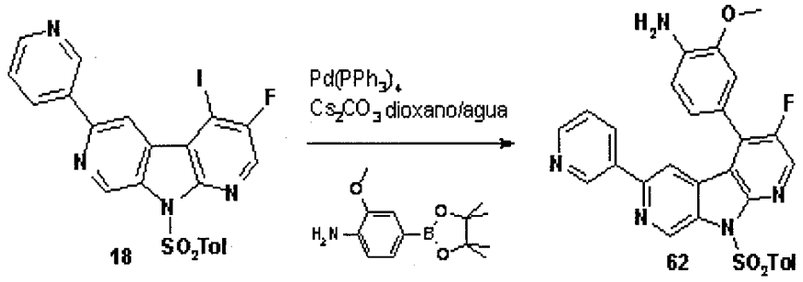
En un matraz, se ponen 148 mg de N-(4-{3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}fenil)ciclopropanosulfonamida **60** en 4,7 ml de tetrahidrofurano y 30 mg de hidróxido de litio monohidrato disueltos en 0,47 ml de agua. La mezcla de reacción se agita 4 h a temperatura ambiente y se añaden de nuevo 30 mg de hidróxido de litio monohidrato. La mezcla de reacción se agita 42 h a temperatura ambiente y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se diluye con 5 ml de DMSO y se purifica por HPLC preparativa, fase inversa en medio básico eluyendo con un gradiente agua + formiato de amonio 10 mM + amoniaco (pH comprendido entre 9 y 10) : acetonitrilo para proporcionar 37 mg de N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}ciclopropanosulfonamida **61** en forma de polvo beige.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 0,64; [M+H]+: m/z 460 ; $[M-H]^-$: m/z 458.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 1,01 - 1,07 (m, 4 H) 2,74 - 2,82 (m, 1 H) 7,44 (dd, *J*=7,8, 4,6 Hz,1 H) 7,57 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H) 7,73 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H) 7,78 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 8,18 (dt, *J*=8,1, 2,0 Hz, 1 H) 8,54 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H) 8,73 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,94 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) 9,06 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 10,14 (br, s,, 1 H) 12,55 (br. s., 1 H).

Ejemplo 47 : N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metoxifenil}metanosulfonamida **64**

Etapa 1 : 4-{3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}-2-metoxianilina **62**

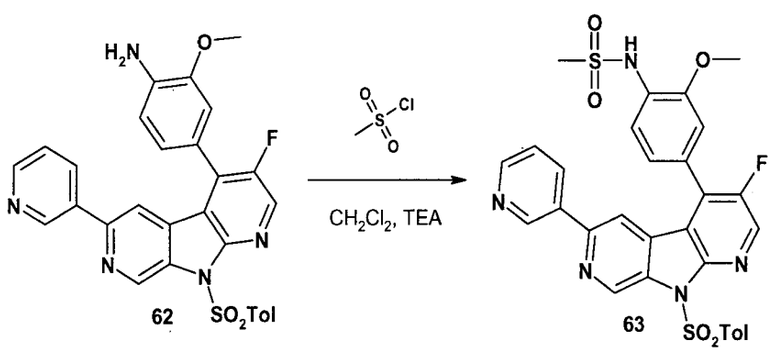


En un reactor, se ponen 250 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-piridin-3-il-9-(tolueno-4-sulfonil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipiridina **18**, 343 mg de éster pinacol del ácido 4-amino--3-metoxifenilborónico, 53 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 224 mg de carbonato de cesio en 4 ml de 1,4-dioxano y 1 ml de agua, se sella el tubo y se somete a irradiación microondas a 125 °C durante 1 h.

Después de 18h a temperatura ambiente, se añaden al medio de reacción 300ml de agua y esto se extrae 2 veces con 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se concentran a sequedad bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol 100 : 0 a 98 : 2 para proporcionar 113 mg de 4-{3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}-2-metoxianilina **62**.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 1,28; (M+H)(+) : 540(+).

Etapa 2 : N-(4-{3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}-2-metoxifenil)metanosulfonamida **63**

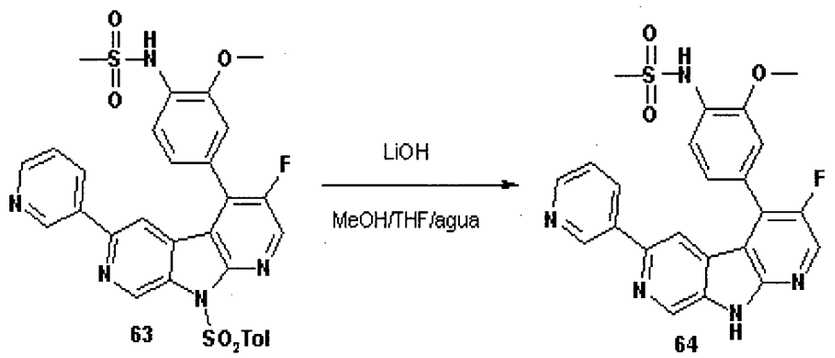


En un reactor, se ponen 113 mg de 4-{3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}-2-metoxianilina **62** en 10 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de diclorometano, 0,456 ml de trietilamina y 55 mg de cloruro de metanosulfonilo, se sella el tubo y se

somete a irradiación microondas 20 min a 100 °C. Al medio de reacción se añaden 300 ml de agua y esto se extrae 2 veces con 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 210 mg de N-(4-{3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}-2-metoxifenil)metanosulfonamida **63**.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 1,27; (M+H)(+) : 618(+); (M-H)(-) : 616(-).

Etapa 3 : N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metoxifenil}metanosulfonamida **64**



En un matraz, se ponen 129 mg de N-(4-{3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}-2-metoxifenil)metanosulfonamida **63** en 4 ml de tetrahidrofurano y 26 mg de hidróxido de litio monohidrato disueltos en 0,67 ml de agua. La mezcla de reacción se agita 16 h a temperatura ambiente, se añaden 300 ml de agua y esto se extrae 2 veces con 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se concentran a sequedad bajo presión reducida, el resto se diluye con 5 ml de DMSO y se purifica por HPLC preparativa, fase inversa en medio básico eluyendo con un gradiente agua + formiato de amonio 10 mM + amoniaco (pH comprendido entre 9 y 10) : acetonitrilo para proporcionar 61 mg de N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metoxifenil}metanosulfonamida **64** en forma de liofilizado amarillo.

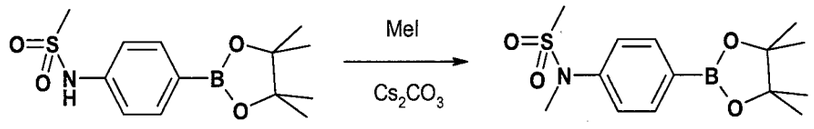
UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 0,59; [M+H]+: m/z 464 ; [M-H]$^-$: m/z 462.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 3,11 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 7,32 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H) 7,42 - 7,47 (m, 2 H) 7,62 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=0,7 Hz, 1 H) 8,12 (dt, *J*=8,1, 1,7 Hz, 1 H) 8,54 (dd, *J*=4,6, 1,5 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 9,00 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) 9,07 (d, *J*=0,7 Hz, 1 H) 9,36 (br, s,, 1 H) 12,58 (br.s., 1 H).

326

Ejemplo 48 : N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-N-metilmetanosulfonamida **66**

Etapa 1 : N-metil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida

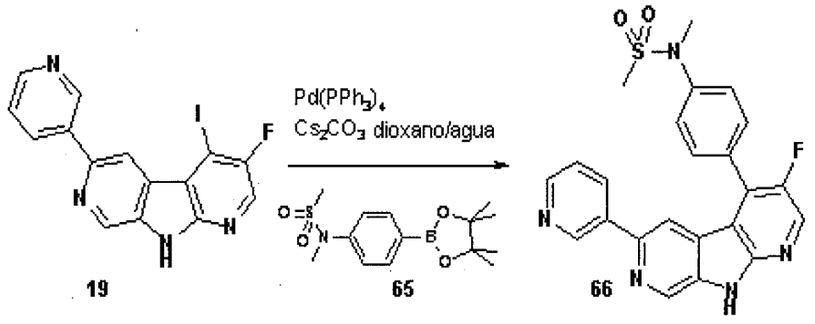


65

En un reactor, se ponen 600 mg de ácido 4-metanosulfonilaminofenilborónico, éster pinacol, 1,32 g de carbonato de cesio en 40 ml de dimetilformamida y 0,25 ml de yodometano, se sella el tubo y se somete a irradiación microondas 20 min a 90 °C. La mezcla de reacción se vierte sobre 2 l de agua y 500 ml de acetato de etilo. Después de decantar, la fase orgánica se concentra en vacío para proporcionar 513 mg de N-metil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida **65** en forma de un aceite beige.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 1,24; (M+H)(+) : 312(+).

Etapa 2 : N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-N-metilmetanosulfonamida **66**



19 **65** **66**

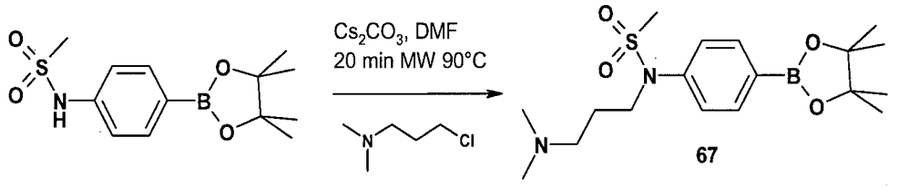
En un reactor, se ponen 500 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19**, 518 mg de N-metil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanosulfonamida disueltos en 10 ml de 1,4-dioxano, 407 mg de carbonato de cesio, 101 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en 7 ml de 1,4-dioxano y 2 ml de agua, se sella el tubo y se somete a irradiación microondas 1 h a 125 °C. Después de 18 h a temperatura ambiente, se añaden, a la mezcla de reacción, 1 l de agua y 1 l de acetato de etilo y todo se agita 30 min a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra con succión en vacío, se lava con 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo y se seca de nuevo en vacío para proporcionar 334 mg de N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-N-metilmetanosulfonamida **66.**

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 0,64; [M+H]+: m/z 448 ; [M-H]$^-$: m/z 446.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3,10 (s, 3 H) 3,41 (s, 3 H) 7,44 (dd, *J*=7,1, 4,9 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1H) 7,74 - 7,83 (m, 4 H) 8,10 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 8,54 (d, *J*=3,4 Hz, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 9,02 (s, 1 H) 9,07 (s,1 H) 12,57 (br. s., 1 H).

Ejemplo 49 : N-[3-(dimetilamino)propil]-N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida **68**

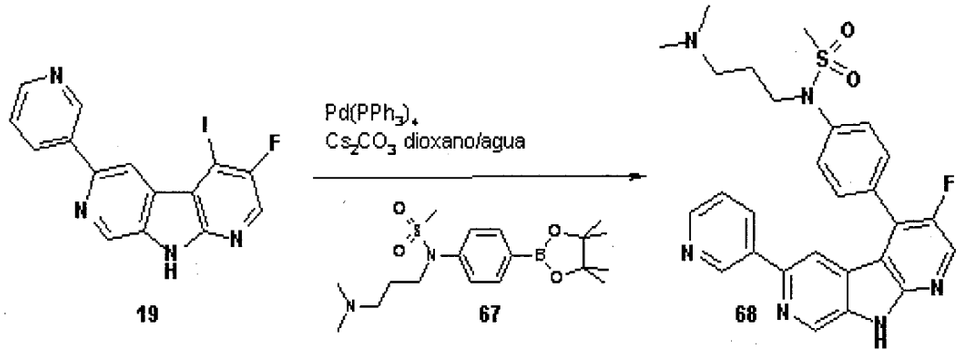
Etapa 1 : N-[3-(dimetilamino)propil]-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida **67**



En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 300 mg de ácido 4-metanosulfonilaminofenilborónico, éster pinacol, 1,15 g de carbonato de cesio en 18 ml de dimetilformamida y 160 mg de hidrocloruro de cloruro de 3-dimetilaminopropilo. Se sella el tubo y se somete a irradiación microondas 20 min a 90 °C y 1 h a 60 °C. La mezcla de reacción se vierte sobre 500 ml de agua y se extrae con 300 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se concentra en vacío para proporcionar 481 mg de N-[3-(dimetilamino)propil]-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida **67** en forma de un aceite incoloro.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,69; (M+H)(+) : 383(+).

Etapa 2 :



En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 100 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19**, 294 mg de N-[3-(dimetilamino)propil]-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida **67** preparada en la etapa 1, 125 mg de carbonato de cesio, 30 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0), 3,6 ml de 1,4-dioxano y

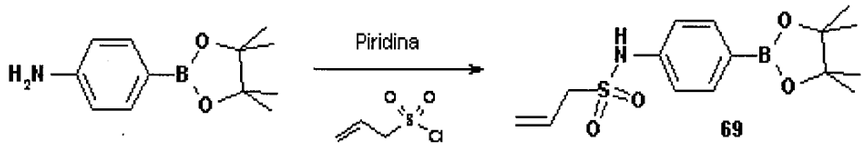
0,6 ml de agua. Se sella el tubo y se somete a irradiación microondas 1 h a 125 °C. La mezcla de reacción se vierte sobre 200 ml de agua y se extrae 3 veces con 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se concentran en vacío para proporcionar un sólido marrón. Este producto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol: amoniaco concentrado, 100 : 0 : 0 a 95 :4,5 : 0,5 para proporcionar 16 mg de N-[3-(dimetilamino)propil]-N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida **68** en forma de un sólido amarillo.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,55 a 1,67 (m, 2 H) ; 2,04 (s, 6 H) ; 2,27 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H) ; 3,12 (s, 3 H) ; 3,82 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H) ; 7,42 (ddd, *J*=0,8 y 4,9 y 8,1 Hz, 1 H) ; 7,62 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 7,76 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H) ; 7,82 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H) ; 8,07 (ddd, *J*=1,7 y 2,2 y 8,1 Hz, 1 H) ; 8,54 (dd, *J*=1,7 y 4,9 Hz, 1 H) ; 8,77 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) ; 9,01 (dd, *J*=0,8 y 2,2 Hz, 1 H) ; 9,07 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 12,36 a 12,83 (m extendido, 1 H).

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,27 ; $[M+H]^+$: m/z 519 ; $[M+2H]^{2+}$: m/z 260 (pico base) ; $[M-H]^-$: m/z 517.

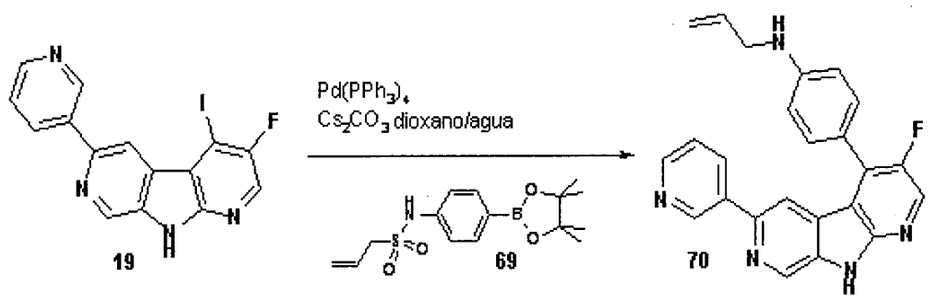
Ejemplo 50 : 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-N-(prop-2-en-1-il)anilina **70**

Etapa 1 : N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-eno-1-sulfonamida **69**



A 438 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en 10 ml de piridina a 25 °C se añaden 309 mg de cloruro de prop-2-en-1-sulfonilo. El medio de reacción se agita 1 h a 25 °C y se concentra. El resto se recoge con acetato de etilo, la fase orgánica se lava 2 veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 625 mg de N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-eno-1-sulfonamida **69** en forma de un sólido beige.

Etapa 2 :



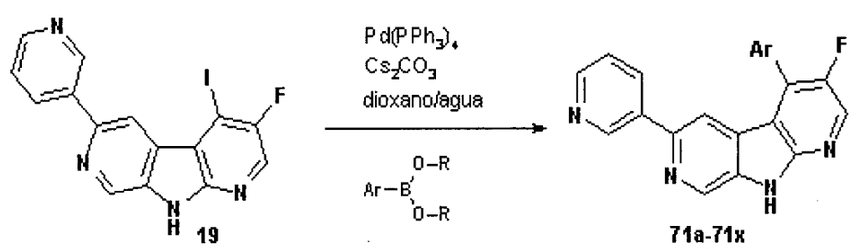
En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se ponen 100 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19** y 207 mg de N-metil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanosulfonamida **69** en 1,0 ml de 1,4-dioxano, se añaden 0,34 ml de disolución acuosa 1,5 M de carbonato de cesio y 30 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y se somete a irradiación microondas 1 h a 150 °C. La suspensión se filtra y el filtrado se concentra. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente diclorometano : isopropanol 0 a 10 % para proporcionar 15 mg de 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-N-(prop-2-en-1-il)anilina **70** en forma de un sólido amarillo.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 3,81 a 3,87 (m, 2 H) ; 5,22 (qd, *J*=1,7 y 10,3 Hz, 1 H) ; 5,33 (qd, *J*=1,7 y 17,5 Hz, 1 H) ; 5,90 a 6,07 (m, 1 H) ; 6,48 (t, *J*=6,1 Hz, 1 H) ; 6,87 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H) ; 7,44 a7,55 (m, 3 H) ; 8,02 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 8,20 (dt, *J*=2,2 y 8,1 Hz, 1 H) ; 8,56 (dd, *J*=1,7 y 4,8 Hz, 1 H) ; 8,63 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) ; 9,00 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) ; 9,03 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 12,23 a12,58 (m extendido, 1H).

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 3,44 ; $[M+H]^+$: m/z 396 ; m/z 356 (pico base) ; $[M-H]^-$: m/z 394.

Ejemplos 51 a 74 **(71a - 71x) :**

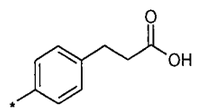
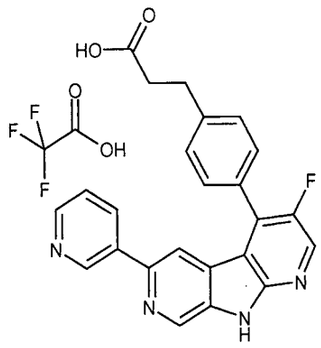
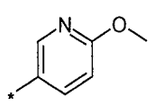
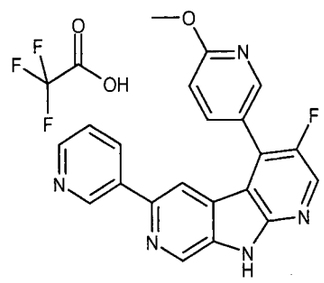
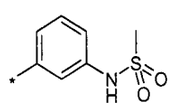
PROCEDIMIENTO GENERAL

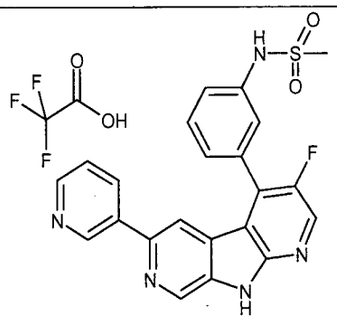
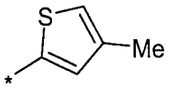
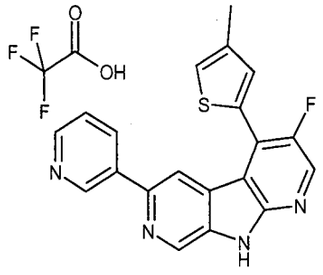
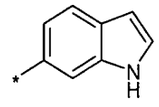
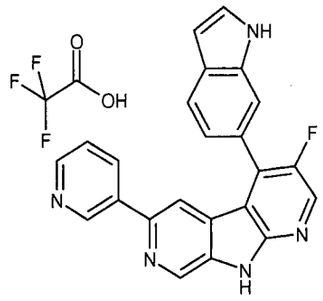


En un reactor, se ponen 0,2 mmoles de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19**, 0,4 mmoles de derivado borónico (ácido o éster) en 2 ml de 1,4-dioxano, 0,4 mmoles de carbonato de cesio en 0,5 ml de agua, bajo argón 0,02 mmoles de

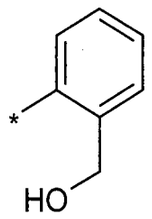
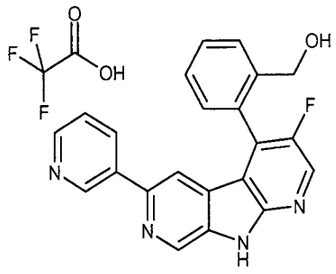
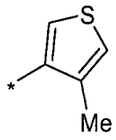
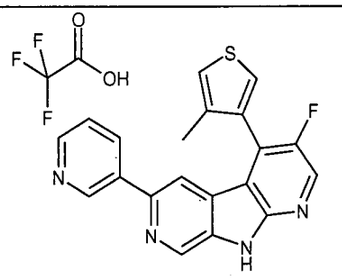
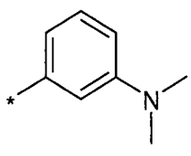
tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en 0,5 ml de dimetilformamida, se sella el tubo y se agita a 110 °C durante 18 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con 6 ml de 1,4-dioxano, 2 ml de metanol y 0,1 ml de ácido trifluoroacético y se trata durante 4 h a temperatura ambiente con 150 mg de resina de tipo propanotiol injertada sobre sílice. La mezcla de reacción se filtra y se lava 2 veces con una mezcla 1,4-dioxano : metanol 4:1. Después de evaporar bajo presión reducida, el resto se disuelve en 2 ml de dimetilformamida y 0,1 ml de ácido trifluoroacético, se filtra y se purifica por HPLC preparativa eluyendo con un gradiente agua + 0,1 % de ácido trifluoroacético / acetonitrilo + 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 / 10 a 5 / 95.

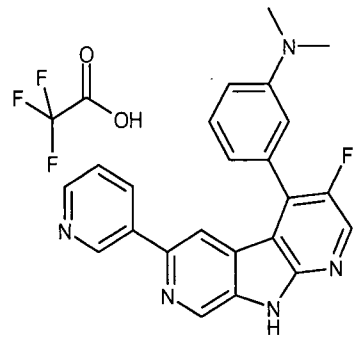
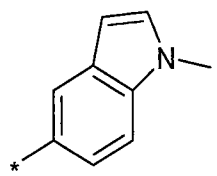
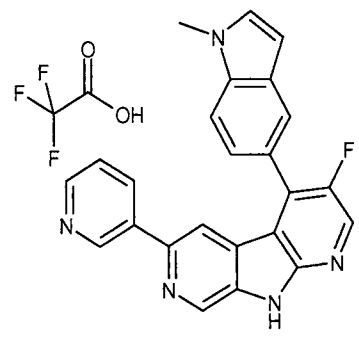
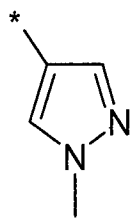
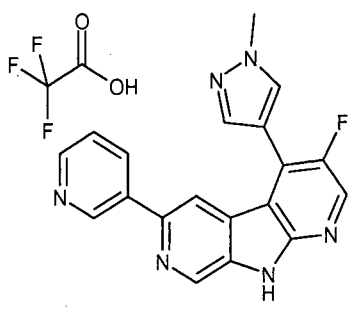
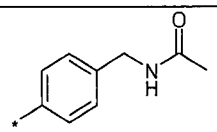
Los productos **71a** a **71x** se detallan en la tabla 6.

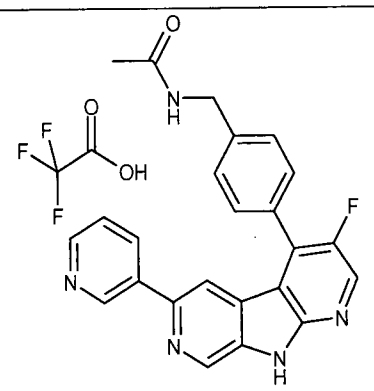
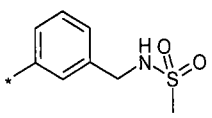
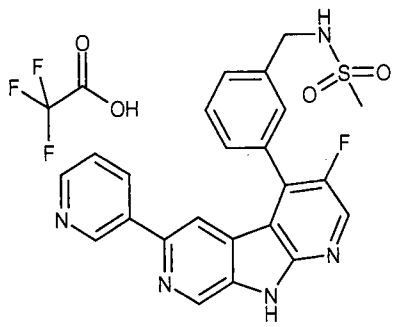
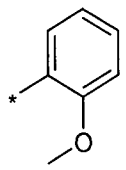
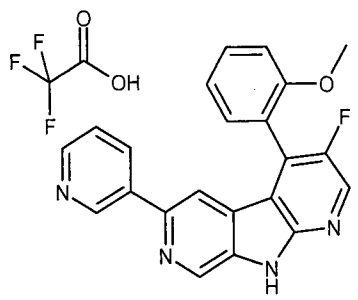
Reactivo Ácido o éster borónico	Estructura obtenida	Nombre del compuesto neutro	Análisis
	 **71a**	ácido 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}propanoico	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** : 2,71 (t, *J*=7,3 Hz, 2 H); 2,97 a 3,13 (m, 2 H); 7,59 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H); 7,63 a 7,71 (m, 3 H); 7,74 (s, 1 H); 8,28 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,59 a 8,68 (m, *J*=5,9 Hz, 1 H); 8,75 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,07 (s ancho, 1 H); 9,08 (s, 1 H); 12,63 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,50 ; [M+H]+: m/z = 413
	 **71b**	3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** : 4,02 (s, 3 H); 7,20 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 7,65 (dd, *J*=5,4 y 8,3 Hz, 1 H); 7,89 (s, 1 H); 8,17 (dd, *J*=2,7 y 8,6 Hz, 1 H); 8,38 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,60 (s, 1 H); 8,64 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H); 8,77 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,07 a 9,10 (m, 1 H); 9,11 (s, 1 H); 12,67 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,43 ; [M+H]+: m/z = 372
		N-{3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** : 3,08 (s, 3 H); 7,47 a 7,57 (m, 3 H); 7,63 a 7,72 (m, 2 H); 7,86 (s, 1 H); 8,39 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,65 (dd, *J*=0,7 y 5,1 Hz, 1 H); 8,77 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H);

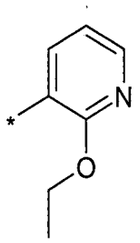
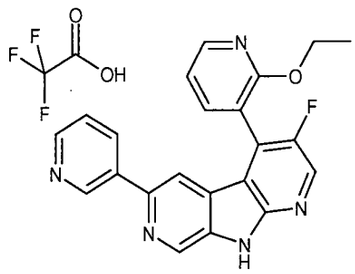
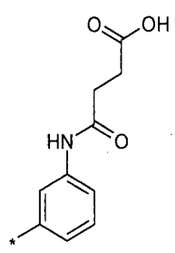
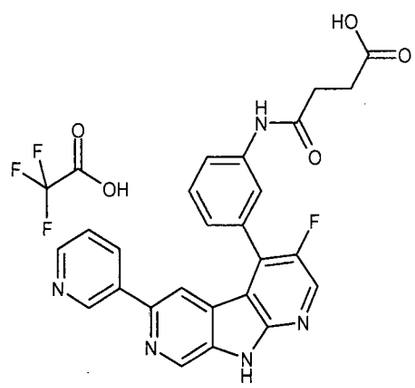
	 **71c**		9,08 (s, 1 H); 9,10 (s, 1 H); 10,09 (s, 1 H); 12,69 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,43 ; [M+H]+: m/z = 434 (ES+)
	 **71d**	3-fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** : 2,43 (s, 3 H); 7,61 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H); 7,64 (s, 1 H); 7,68 (dd, *J*=5,0 y 8,2 Hz, 1 H); 8,23 (s, 1 H); 8,42 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,66 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H); 8,75 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H); 9,10 (s, 1 H); 9,13 (s ancho, 1 H); 12,69 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,67 ; [M+H]+: m/z = 361 (ES+)
	 **71e**	3-fluoro-4-(1H-indol-6-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** : 6,62 a 6,66 (m, 1 H); 7,40 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,58 (t, *J*=2,8 Hz, 1 H); 7,64 (dd, *J*=5,0 y 8,2 Hz, 1 H); 7,82 (s, 1 H); 7,88 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,94 (s, 1 H); 8,31 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,61 (dd, *J*=1,7 y 4,9 Hz, 1 H); 8,75 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H); 8,96 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 9,09 (s, 1 H); 11,44 (s ancho, 1 H); 12,63 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,60 ; m/z = 380 (ES+)

333

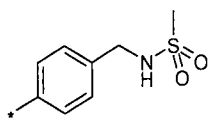
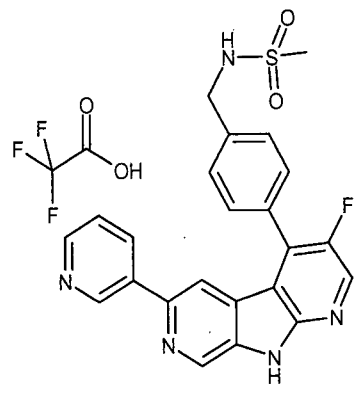
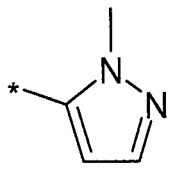
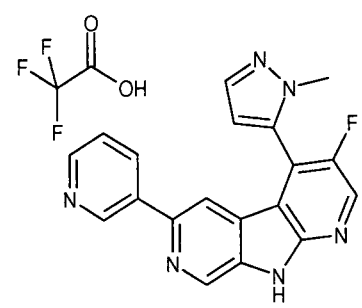
	 **71f**	{2-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanol	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** : 4,21 a 4,29 (m, 1 H); 4,31 a 4,39 (m, 1 H); 7,23 (s, 1 H); 7,48 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H); 7,57 (td, *J*=1,2 y 7,5 Hz, 1 H); 7,65 (dd, *J*=5,0 y 8,2 Hz, 1 H); 7,71 (td, *J*=1,5 y 7,6 Hz, 1 H); 7,82 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H); 8,22 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H); 8,77 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) ; 8,90 (s, 1 H); 9,08 (s, 1 H); 12,64 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,30 ; [M+H]+: m/z = 371 (ES+)
	 **71g**	3-fluoro-4-(4-metiltiofen-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 2,06 (s, 3 H); 7,60 (s, 1 H); 7,62 (dd, *J*=1,1 y 3,3 Hz, 1 H); 7,69 (dd, *J*=4,8 y 8,2 Hz, 1 H); 7,96 (d, *J*=3,2 Hz, 1 H); 8,36 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); 8,66 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H); 8,77 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,05 (s, 1 H); 9,10 (s, 1 H); 12,65 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,57 ; [M+H]+: m/z = 361 (ES+)
		3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-N,N-dimetilanilina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 2,97 (s, 6 H); 6,96 a 7,10 (m, 3 H); 7,53 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,70 (dd, *J*=5,3 y 8,2 Hz, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 8,34 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,66 (d, *J*=4,9 Hz,

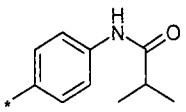
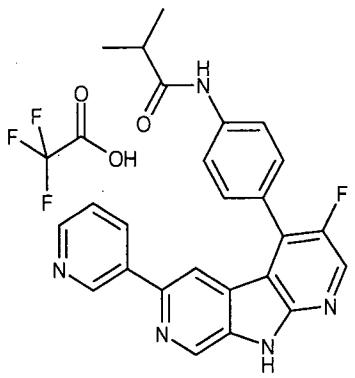
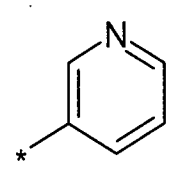
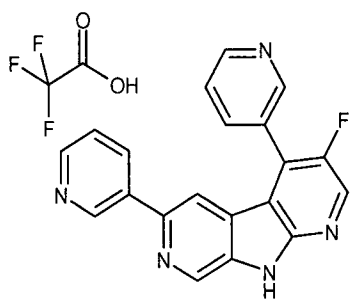
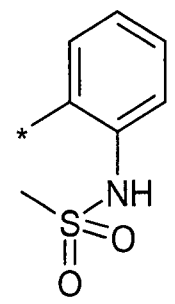
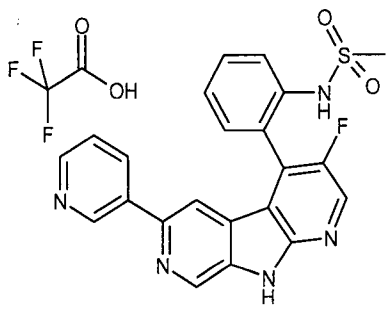
	 **71h**		1 H); 8,74 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,02 (s ancho, 1 H); 9,09 (s, 1 H); 12,63 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,32 ; [M+H]+: m/z = 384 (ES+)
	 **71i**	3-fluoro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 3,94 (s, 3 H); 6,65 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H); 7,45 a 7,61 (m, 3 H); 7,77 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,89 (s, 1 H); 8,01 (s, 1 H); 8,22 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,56 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H); 8,73 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H); 8,91 (s, 1 H); 9,07 (s, 1 H); 12,57 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,67 ; m/z = 394 (ES+)
	 **71j**	3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 4,07 (s, 3 H); 7,69 a 7,81 (m, *J*=6,2 y 7,0 Hz, 1 H); 8,12 (s, 1 H); 8,46 (s, 1 H); 8,48 (s, 1 H); 8,60 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,69 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H); 8,71 (s ancho, 1 H); 9,09 (s, 1 H); 9,27 (s ancho, 1 H); 12,60 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,30 ; [M+H]+: m/z = 345 (ES+)
		N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-	**1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 1,95 (s, 3 H); 4,44 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H);

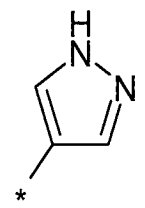
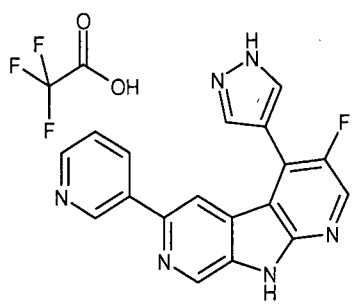
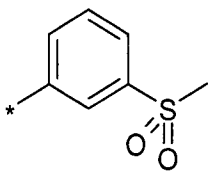
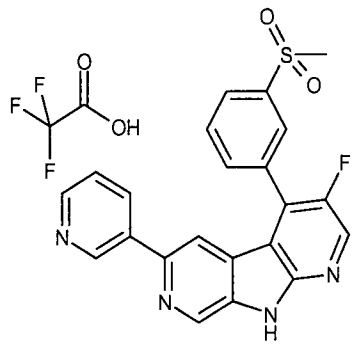
	 **71k**	c']dipiridin-4-il]bencil}acetamida	7,60 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H); 7,67 a 7,70 (m, 1 H); 7,72 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H); 7,76 (s, 1 H); 8,32 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H); 8,52 (t, *J*=5,9 Hz, 1 H); 8,66 (s ancho, 1 H); 8,76 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,03 a 9,13 (m, 2 H); 12,66 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,32 ; [M+H]+: m/z = 412 (ES+)
	 **71l**	N-{3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}metanosulfonamida	**1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 2,90 (s, 3 H); 4,34 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H); 7,50 a 7,80 (m, 7 H); 8,28 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H); 8,59 a8,65 (m, *J*=5,6 Hz, 1 H); 8,77 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) ; 9,02 (s ancho, 1 H); 9,09 (s, 1 H); 12,66 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,40 ; [M+H]+: m/z = 448 (ES+)
	 **71m**	3-fluoro-4-(2-metoxifenil)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 3,72 (s, 3 H); 7,27 (t, *J*=7,3 Hz, 1 H); 7,39 (d, *J*=8,1Hz, 1 H); 7,49 (s, 1 H); 7,56 (dd, *J*=1,3 y 7,9 Hz, 1 H); 7,58 a7,64 (m, 1 H); 7,70 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,24 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H); 8,61 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 8,72 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 8,95 (s, 1 H); 9,07 (s, 1 H); 12,57 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,50 ; [M+H]+: m/z = 371

			(ES+)
	 **71n**	4-(2-etoxipiridin-3-il)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 1,03 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H); 4,23 a4,42 (m, 2 H); 7,32 (dd, *J*=4,9 y 7,3 Hz, 1 H); 7,59 (s, 1 H); 7,65 (t, *J*=7,3 Hz, 1 H); 8,09 (dd, *J*=2,1 y 7,2 Hz, 1 H); 8,32 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,51 (dd, *J*=2,0 y 4,9 Hz, 1 H); 8,63 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H); 8,77 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 8,99 a ,05 (m, 1 H); 9,10 (s, 1 H); 12,64 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,48 ; [M+H]+: m/z = 386 (ES+)
	 **71o**	ácido 4-({3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}amino)-4-oxobutanoico	**1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 2,53 a 2,57 (m, 2 H); 2,59 a 2,65 (m, *J*=6,6 Hz, 2 H); 7,42 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,61 a 7,68 (m, 2 H); 7,77 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 8,12 (s, 1 H); 8,34 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,62 (s ancho, 1 H); 8,77 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H); 9,04 (s ancho, 1 H); 9,10 (s, 1 H); 10,30 (s, 1 H); 12,67 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,37 ; [M+H]+: m/z = 456 (ES+)

337

	 **71p**	N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}metanosulfonamida	**1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 2,97 (s, 3 H); 4,37 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H); 7,63 a 7,72 (m, 3 H); 7,76 (d, *J*=8,1 Hz, 4 H); 8,30 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,66 (s ancho, 1 H); 8,76 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,09 (s, 2 H); 12,67 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,39 ; [M+H]+: m/z = 448 (ES+)
	 **71q**	3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 3,74 (s, 3 H); 6,86 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 7,61 (s ancho, 1 H); 7,68 (s, 1 H); 7,84 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 8,31 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H); 8,59 a 8,66 (m, 1 H); 8,85 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 9,07 (s ancho, 1 H); 9,13 (s, 1H) ; 12,76 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,25 ; [M+H]+: m/z = 345 (ES+)

	 **71r**	N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-2-metilpropanamida	**1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 1,17 (d, *J*=6,8 Hz, 6 H); 2,69 (quin, *J*=6,9 Hz, 1 H); 7,63 (dd, *J*=5,0 y 8,2 Hz, 1 H); 7,73 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H); 7,91 (s, 1 H); 7,94 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H); 8,36 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,63 (dd, *J*=1,6 y 5,0 Hz, 1 H); 8,73 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H); 9,04 (s, 1 H); 9,09 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H); 10,17 (s, 1 H); 12,63 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,54 ; [M+H]+: m/z = 426 (ES+)
	 **71s**	3-fluoro-4,6-di(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 7,58 a 7,67 (m, 1 H); 7,71 (s, 1 H); 7,74 a 7,84 (m, 1H);8,20 a 8,38 (m, 2 H); 8,55 a 8,74 (m, 2 H); 8,82 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H); 8,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 9,02 a 9,06(m, 1 H); 9,12 (s, 1 H); 12,73 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,04 ; [M+H]+: m/z = 342 (ES+)
		N-{2-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida	**1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 2,93 (s, 2 H); 6,72 a 6,81 (m, 1 H); 6,85 a 6,91 (m, 1 H); 6,98 a 7,07 (m, 1 H); 7,18 (dd, *J*=1,7 y 7,8 Hz, 1 H); 7,42 (s, 1 H); 7,57 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H);

	71t		8,26 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 8,56 a 8,66 (m, 2 H); 8,73 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 8,93 a 9,01 (m, 1 H); 9,06 (s, 1 H); 12,53 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,30 ; [M+H]+: m/z = 434 (ES+)
	 **71u**	3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,12 ; [M+H]+: m/z = 331 (ES+)
	 **71v**	3-fluoro-4-[3-(metilsulfonil)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 3,25 a 3,39 (m, 3 H); 7,62 (dd, *J*=5,4 y 8,3 Hz, 1 H); 7,78 (s, 1 H); 8,01 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,17 (dd, *J*=1,3 y 7,9 Hz, 1 H); 8,25 (dt, *J*=1,6 y 7,9 Hz, 1 H); 8,40 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,43 (s, 1 H); 8,63 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H); 8,83 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,10 (s, 1 H); 9,13 (s, 1H) ; 12,75 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,34 ; [M+H]+: m/z = 419 (ES+)

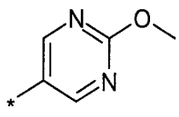
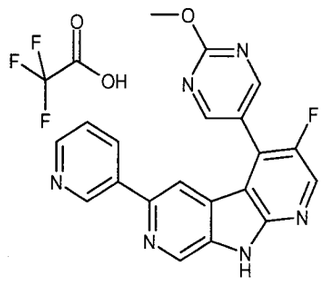
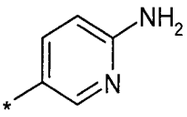
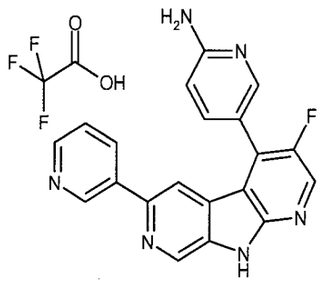
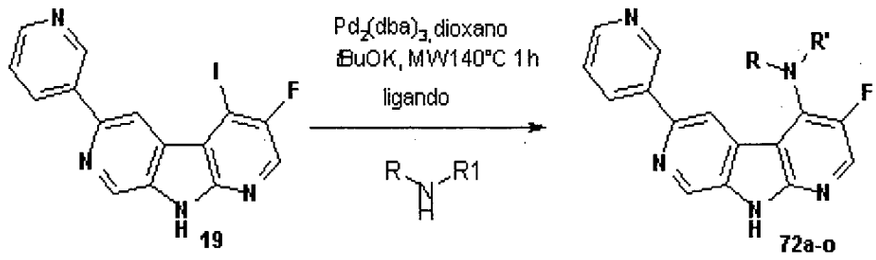
	 **71w**	3-fluoro-4-(2-metoxipirimidin-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 4,10 (s, 3 H); 7,65 a 7,73 (m, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 8,51(d,*J*=8,3 Hz, 1 H); 8,64 a 8,68 (m, 1 H); 8,81 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H); 9,08 (d, *J*=1,2 Hz, 2 H); 9,12 (s, 1 H); 9,19 (s ancho, 1 H); 12,74 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,25 ; [M+H]+: m/z = 373 (ES+)
	 **71x**	5-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piridin-2-amina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm** : 7,18 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H); 7,49 a 7,64 (m, 1 H); 8,13 (s, 1 H); 8,21 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H); 8,40 a 8,52 (m, 2 H); 8,56 a 8,69 (m, *J*=4,6 Hz, 1 H); 8,78 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H); 9,11 (s, 1 H); 9,20 (s ancho, 1 H); 12,69 (s, 1 H) **LC-TOF-MS**: Tr (min) = 2,23 ; [M+H]+: m/z = 357 (ES+)

Tabla 6

Ejemplos 75 a 89 **(72a – 72o) :**

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REACCIÓN DE AMINACIÓN DE ARILO (HARTWIG-BUCHWALD)

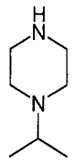
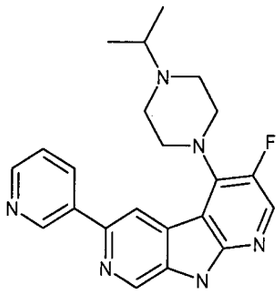
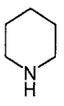
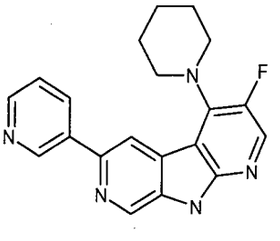


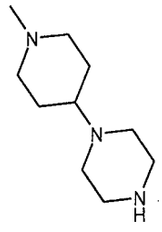
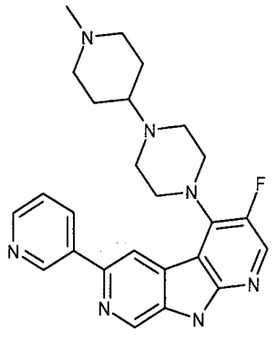
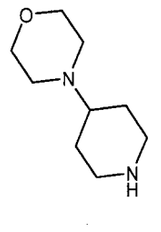
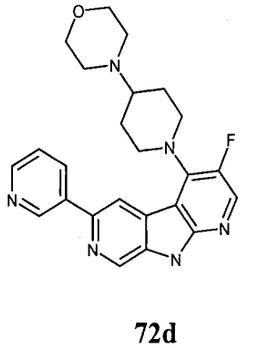
En un tubo, se ponen 19 mg de R-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 6,0 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) en 1,25 ml de 1,4-dioxano anhidro, bajo atmósfera de argón.

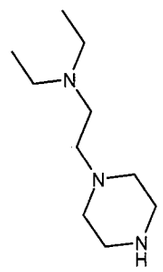
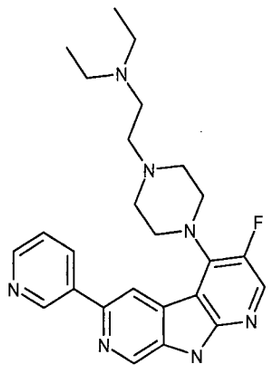
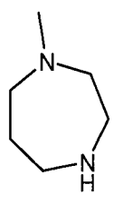
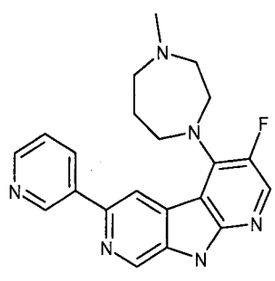
En un reactor para microondas, se ponen, bajo argón, 100 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19**, 65 mg de terbutilato de potasio, 5 equivalentes de amina todo en 1,25 ml de 1,4-dioxano anhidro, se añade la disolución preparada anteriormente, se sella el reactor y se somete a irradiación microondas durante 1 h a 140 °C.

La mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de 150 ml de acetato de etilo, 75 ml de agua y 75 ml de disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol, 100 : 0 a 80 : 20 según los sustratos.

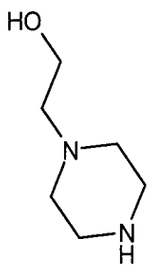
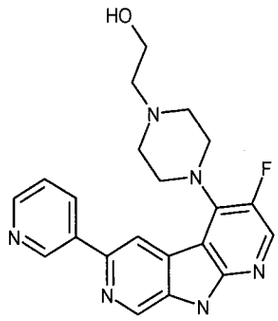
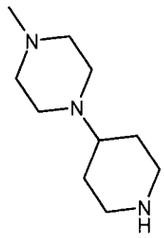
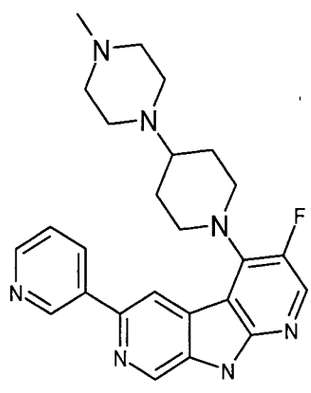
Los productos se detallan en la tabla 7 (rendimiento entre 31 y 75 % según los reactivos).

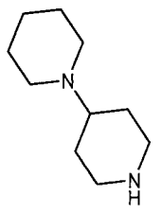
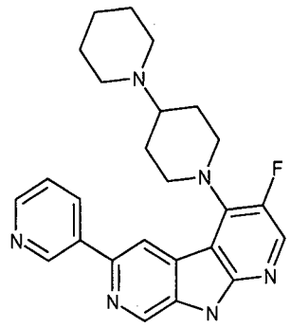
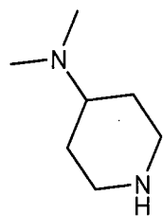
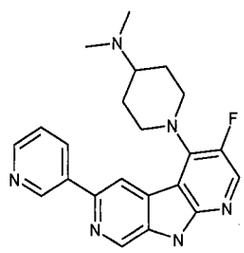
Amina	Estructura obtenida	Nombre	Análisis
	 **72a**	3-fluoro-4-[4-(propan-2-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,31; [M+H]+: m/z 391 ; [M-H]$^-$: m/z 389 **1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm :** 1,08 (d, *J*=6,5 Hz, 6 H) 2,74 - 2,86 (m, 5 H) 3,53 (br. s., 4 H) 7,55 (dd, *J*=8,1, 4,8 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,41 - 8,48 (m, 2 H) 8,60 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 9,27 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) 12,36 (br. s., 1 H)
	 **72b**	3-fluoro-4-(piperidin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,31; [M+H]+: m/z 391 ; [M-H]$^-$: m/z 389 **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm :** 1,75 (br, s,, 2 H) 1,85 (br, s,, 4 H) 3,50 (br, s,, 4 H) 7,55 (dd, *J*=7,9, 4,6 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,41 - 8,47 (m, 2 H) 8,60 (dd, *J*=4,8, 1,5 Hz, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 9,28 (d,*J*=1,8 Hz, 1 H) 12,21 (br. s., 1 H)

	 **72c**	3-fluoro-4-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,26; [M+H]+: m/z 446 ; [M-H]$^-$: m/z 444 **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6)** **δ ppm :** 1,47 - 1,58 (m, 2 H) 1,80 (d, *J*=10,1 Hz, 2 H) 1,89 (t, *J*=11,5 Hz, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,25 - 2,32 (m, 1 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 2,82 (br, s,, 4 H) 3,53 (br, s,, 4 H) 7,54 (dd, *J*=7,6, 4,7 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,41 - 8,47 (m, 2 H) 8,59 (dd, *J*=4,8, 1,3 Hz, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 9,27 (d,*J*=2,0 Hz, 1 H)
	 **72d**	3-fluoro-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,47; [M+H]+: m/z 433 ; [M-H]$^-$: m/z 431 **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6)** **δ ppm :** 1,68 - 1,83 (m, 1 H) 2,05 (d, *J*=12,1 Hz, 2 H) 2,57 (t, *J*=3,9 Hz, 4 H) 3,34 - 3,46 (m, 4 H) 3,63 (t, *J*=4,4 Hz, 4 H) 3,75 (d, *J*=12,5 Hz, 2 H) 7,54 (dd, *J*=7,9, 4,8 Hz, 1 H) 8,33 (d, *J*=0,4 Hz, 1 H) 8,40 - 8,47 (m, 2 H) 8,60 (dd, *J*=4,8, 1,5 Hz, 1 H) 8,99 (d, *J*=0,7 Hz, 1 H) 9,27 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,28 (br. s., 1 H)

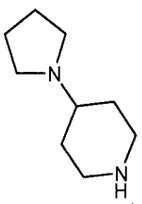
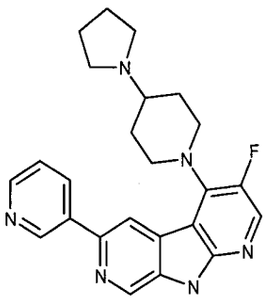
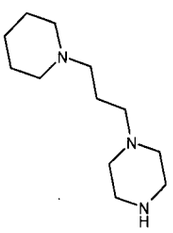
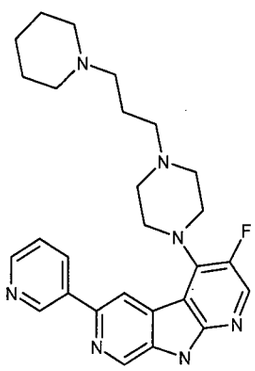
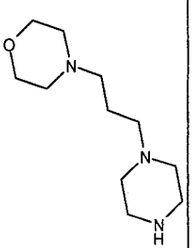
	 **72e**	N,N-dietil-2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperacin-1-il}etanamina	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,56; [M+H]+: m/z 448 ; [M-H]$^-$: m/z 446 **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6)** **δ ppm :** 0,98 (t, *J*=7,1 Hz, 6 H) 2,51 - 2,62 (m, 8 H) 2,76 (br. s., 4 H) 3,53 (br. s., 4 H) 7,54 (dd, *J*=7,9, 4,8 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,41 - 8,47 (m, 2 H) 8,60 (dd, *J*=4,8, 1,5 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,28 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 12,36 (br. s., 1 H)
	 **72f**	3-fluoro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,41; [M+H]+: m/z 377; [M-H]$^-$: m/z 375 **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6)** **δ ppm :**1,99 (quin, *J*=5,4 Hz, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 2,72 - 2,80 (m, 4 H) 3,69 (t, *J*=4,8 Hz, 4 H) 7,54 (dd, *J*=8,0, 4,7 Hz, 1 H) 8,44 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H) 8,49 (dt, *J*=8,0, 1,9 Hz, 1 H) 8,58(s, 1 H) 8,59 (dd, *J*=4,8, 1,5 Hz, 1 H) 8,98 (d, *J*=0,7 Hz, 1 H) 9,34 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,26 (br. s.,1 H)

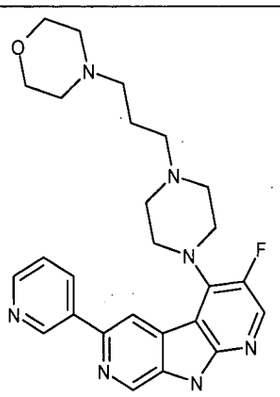
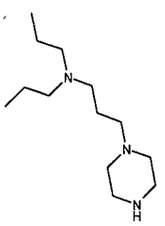
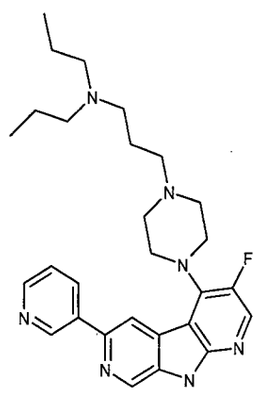
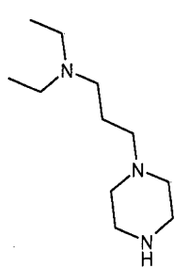
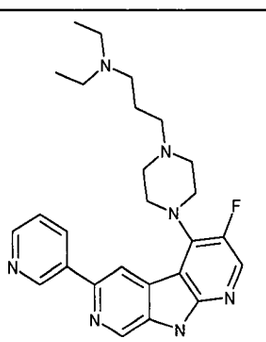
345

	 **72g**	2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperacin-1-il}etanol	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,33; [M+H]+: m/z 393 ; [M-H]$^-$: m/z 391 **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm :** 2,56 (t, *J*=6,4 Hz, 2 H) 2,77 (br. s., 4 H) 3,54 (br. s., 4 H) 3,60 (q, *J*=5,9 Hz, 2 H) 4,48 (t, *J*=5,5 Hz, 1 H) 7,55 (dd, *J*=8,0, 4,7 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,42 - 8,47 (m, 2 H) 8,60 (dd, *J*=4,8, 1,5 Hz, 1 H) 9,00 (d, *J*=0,7 Hz, 1 H) 9,28 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,30 (br. s., 1 H)
	 **72h**	3-fluoro-4-[4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,31; [M+H]+: m/z 446 **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm :** 1,69 - 1,85 (m, 2 H) 2,01 (d, *J*=11,8 Hz, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,36 (br. s., 4 H) 2,50 (s, 2 H) 2,59 (br. s., 4 H) 3,35 - 3,48 (m, 1 H) 3,74 (d, *J*=11,8 Hz, 2 H) 7,54 (dd, *J*=8,1, 4,6 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,40 - 8,48 (m, 2 H) 8,60 (dd, *J*=4,8, 1,5 Hz, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 9,27 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,24 (br. s., 1 H)

	 **72i**	4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,61; [M+H]+: m/z 431 **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6* + CD3COOD) δ ppm :** 1,61 (br. s., 2 H) 1,83 (br. s., 4 H) 1,93 - 2,08 (m, 2 H) 2,29 (d, *J*=11,8 Hz, 2 H) 3,28 (br. s., 4 H) 3,40 - 3,56 (m, 3 H) 3,85 (d, *J*=12,5 Hz, 2 H) 7,55 (dd, *J*=8,1, 4,8 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H) 8,50 (dt, *J*=8,2, 1,8 Hz, 1 H) 8,60 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H) 9,02 (s, 1 H) 9,30 (s, 1 H)
	 **72j**	1-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-N,N-dimetilpiperidin-4-amina	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,46; [M+H]+: m/z 391 **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** : 1,66 - 1,81 (m, 2 H) 2,01 (d, *J*=11,2 Hz, 2 H) 2,28 (s, 6 H) 2,37 - 2,47 (m, 1 H) 3,35 - 3,43 (m, 2 H) 3,73 (d, *J*=12,3 Hz, 2 H) 7,54 (dd, *J*=8,0, 4,7 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,41 - 8,47 (m, 2 H) 8,60 (dd, *J*=4,7, 1,4 Hz, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 9,27 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 12,27 (br. s., 1 H)

347

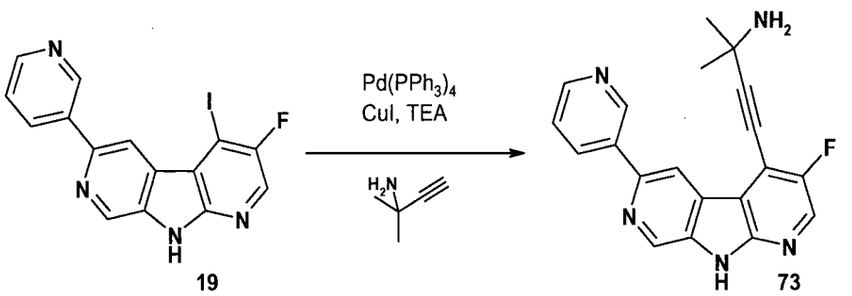
	 **72k**	3-fluoro-6-(piridin-3-il)-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,53; [M+H]+: m/z 417 ; [M-H]$^-$: m/z 415 **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm :** 1,72 - 1,87 (m, 6 H) 2,15 (d, *J*=12,1 Hz, 2 H) 2,72 (br. s., 4 H) 3,42 (br. s., 3 H) 3,73 (d, *J*=12,1 Hz, 2 H) 7,56 (dd, *J*=8,0, 4,7 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,42 - 8,49 (m, 2 H) 8,61 (d, *J*=4,2 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H) 12,30 (s, 1 H)
	 **72l**	3-fluoro-4-{4-[3-(piperidin-1-il)propil]piperacin-1-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,25; [M+H]+: m/z 474 ; [M-H]$^-$: m/z 472 **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm :** 1,33 - 1,42 (m, 2 H) 1,49 (quin, *J*=5,5 Hz, 4 H) 1,65 (quin, *J*=7,3 Hz, 2 H) 2,25 - 2,37 (m, 6 H) 2,44 (t, *J*=7,3 Hz, 2 H) 2,70 (br. s., 4 H) 3,54 (br. s., 4 H) 7,55 (dd, *J*=7,8, 4,5 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,41 - 8,48 (m, 2 H) 8,60 (dd, *J*=4,6, 1,5 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,27 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H) 12,33 (br. s., 1 H)
		3-fluoro-4-{4-[3-(morfolin-4-il)propil]piperacin-1-il}-6-(piridin-3-il)-9H-	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 1,43; [M+H]+: m/z 490 ; [M-H]$^-$: m/z 488 **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6)**

	 **72m**	pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**δ ppm :** 1,67 (quin, *J*=7,1 Hz, 2 H) 2,30 - 2,40 (m, 6 H) 2,43 - 2,49 (m, 2 H) 2,71 (br. s., 4 H) 3,54 (br. s., 4 H) 3,58 (t, *J*=4,6 Hz, 4 H) 7,55 (dd, *J*=7,9, 4,6 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,41 - 8,48 (m, 2 H) 8,60 (dd, *J*=4,7, 1,4 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,27 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 12,30 (br. s., 1 H)
	 **72n**	3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperacin-1-il}-N,N-dipropilpropan-1-amina	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,31; [M+H]+: m/z 391 ; $[M-H]^-$: m/z 389 **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 0,85 (t, *J*=7,3 Hz, 6 H) 1,40 (sxt, *J*=7,3 Hz, 4 H) 1,61 (quin, *J*=7,1 Hz, 2 H) 2,32 (t, *J*=7,1 Hz, 4 H) 2,40 - 2,48 (m, 4 H) 2,69 (br. s., 4 H) 3,54 (br. s., 4 H) 7,54 (dd, *J*=7,8, 4,7 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,40 - 8,47 (m, 2 H) 8,60 (dd, *J*=4,7, 1,4 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,27 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,31 (br. s., 1 H)
		N,N-dietil-3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperacin-1-il}propan-1-	**UPLC-MS-DAD-ELSD :** Tr (min) = 0,31; [M+H]+: m/z 391 ; $[M-H]^-$: m/z 389 **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm :** 0,98 (t, *J*=6,9 Hz, 6 H) 1,58 - 1,68 (m, 2 H) 2,42 - 2,49

	72o	amina	(m, 8 H) 2,70 (br. s., 4 H) 3,54 (br. s., 4 H) 7,55 (dd, *J*=7,8, 4,7 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,42 - 8,48 (m, 2 H) 8,60 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H) 12,31 (br. s., 1 H)

Tabla 7

Ejemplo 90 : 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-amina **73**

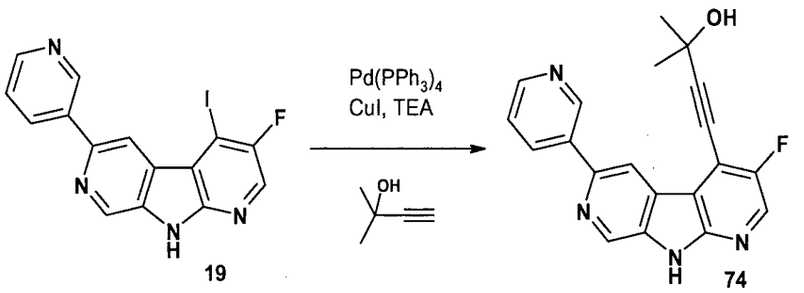


En un reactor, se ponen 158 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19**, 50 mg de 1,1-dimetil-prop-2-inilamina, 23 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 3,86 mg de yoduro de cobre (I) en 10 ml de trietilamina, se sella el tubo y se somete a irradiación microondas durante 1 h a 120 °C. Después de 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se disuelve en una mezcla diclorometano : metanol 50 : 50 y a la que se han añadido 5 g de sílice. Después de concentrar bajo presión reducida, el depósito sólido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol 100 : 0 a 90 : 10 para proporcionar 28 mg de 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-amina **73** en forma de un polvo beige.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 2,10; [M+H]+: m/z 346 ; [M-H]$^-$: m/z 344.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1,59 (s, 6 H) 7,53 (dd, *J*=7,9, 4,8 Hz, 1 H) 8,48 (dt, *J*=8,1, 2,0 Hz, 1 H) 8,60 (dd, *J*=4,6, 1,5 Hz, 1 H) 8,70 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,83 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,10 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H)9,31 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) 12,56 (br. s., 1 H).

Ejemplo 91 : 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-ol **74**

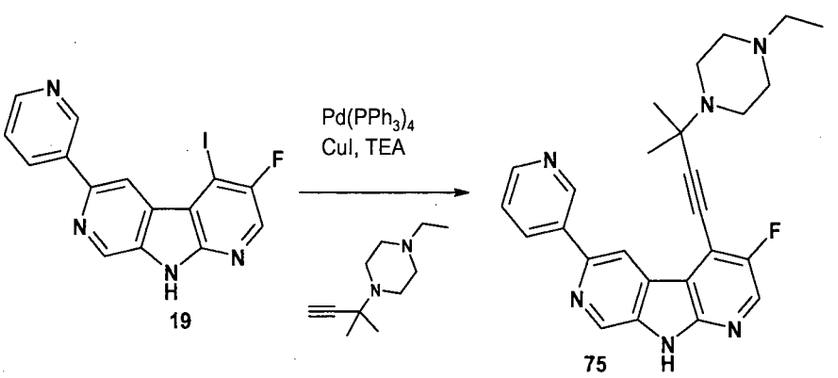


De forma análoga al compuesto **73**, se obtienen 38 mg de 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-ol **74** a partir de 158 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19** y 51 mg de 2-metil-3-butin-2-ol.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 2,80; $[M+H]^+$: m/z 347 ; $[M-H]^-$: m/z 345.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 1,68 (s, 6 H) 6,05 (s, 1 H) 7,54 (dd, *J*=8,0, 4,6 Hz, 1 H) 8,48 (d,*J*=8,0 Hz, 1 H) 8,62 (br. s., 1 H) 8,72 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,87 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,11 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 9,34 (br. s., 1 H) 12,59 (s, 1 H).

Ejemplo 92 : 4-[3-(4-etilpiperacin-1-il)-3-metilbut-1-in-1-il]-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **75**



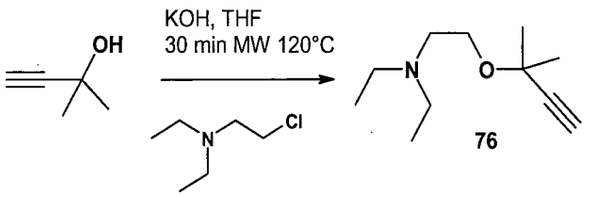
De forma análoga al compuesto **73**, se obtienen 29 mg de 4-[3-(4-etilpiperacin-1-il)-3-metilbut-1-in-1-il]-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **75** a partir de 158 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19** y 109 mg de 1-(1,1-dimetil-2-propinil)-4-etilpiperacina.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 2,42; $[M+H]^+$: m/z 443 ; $[M-H]^-$: m/z 441.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 0,90 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H) 1,62 (s, 6 H) 2,25 (q, *J*=7,2 Hz, 2 H) 2,41 (br. s., 4 H) 2,77 (br. s., 4 H) 7,55 (dd, *J*=7,8, 4,9 Hz, 1 H) 8,39 (dt, *J*=8,1, 1,8 Hz, 1 H) 8,61 (dd, *J*=4,8,1,1 Hz, 1 H) 8,71 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 8,73 (d, *J*=0,7 Hz, 1 H) 9,12 (d, *J*=0,7 Hz, 1 H) 9,23 (d, *J*=1,5 Hz, 1H) 12,60 (br. s., 1 H).

Ejemplo 93 : N,N-dietil-2-({4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-il}oxi)etanamina 77

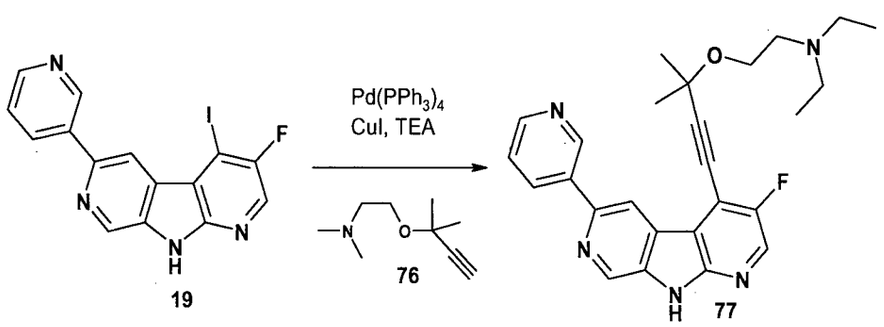
Etapa 1 : N,N-dietil-2-[(2-metilbut-3-in-2-il)oxi]etanamina **76**



En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 1,42 g de 2-metil-3-butil-2-ol, 2,91 g de hidrocloruro de 2-clorotrietilamina, 4,75 g de potasa y 17 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita 5 min a 25 °C y se irradia 30 min a 120 °C. El medio se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y se trata con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se alcaliniza mediante la adición de sosa acuosa y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran ;el producto se recoge en éter etílico, la suspensión se filtra y el filtrado se concentra para proporcionar 525 mg de N,N-dietil-2-[(2-metilbut-3-in-2-il)oxi]etanamina **76** en forma de un líquido amarillo.

UPLC - SQD : Tr (min) = 0,30 ; $[M+H]^+$: m/z 184.

Etapa 2 :



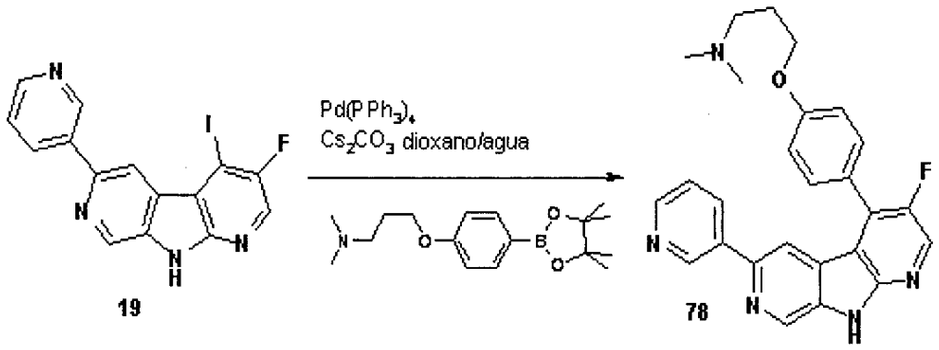
En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 103 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19**, 35 mg de N,N-dietil-2-[(2-metilbut-3-in-2-il)oxi]etanamina **76** preparada en la etapa 1, 16 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0), 3 mg de yoduro de cobre, 1,5 ml de trietilamina y 0,5 ml de DMF. La mezcla se irradia durante 1 h a 120 °C. Se vuelven a añadir 3 mg de yoduro de cobre, 10 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0), 35 mg del mismo alquino que anteriormente y 0,5 ml de DMF y se irradia de nuevo durante 1 h a 120 °C. La suspensión obtenida se diluye con acetato de etilo y con agua y se filtra. La fase orgánica se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol, 90 : 10 a 80 : 20 para proporcionar 44 mg de N,N-dietil-2-({4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-

pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-il}oxi)etanamina **77** en forma de un sólido amarillo.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,63 a 1,33 (m extendido, 6 H) ; 1,75 (s, 6 H) ; 2,18 a 3,44 (m extendido parcialmente enmascarado, 6 H) ; 3,71 a 3,99 (m extendido, 2 H) ; 7,55 (dd, *J*=4,9 y 8,0 Hz, 1 H) ; 8,41 (dt, *J*=1,8 y 8,0 Hz, 1 H) ; 8,59 a 8,65 (m ancho, 1 H) ; 8,68 (s ancho, 1 H) ; 8,76 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 9,13 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 9,20 a 9,28 (m ancho, 1 H); 12,67 (s ancho, 1 H).

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,67 ; $[M+H]^+$: m/z 446 ; $[M+2H]^{2+}$: m/z 223,5 (pico base) ; $[M-H]^-$: m/z 444.

Ejemplo 94 : 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N-dimetilpropan-1-amina **78**



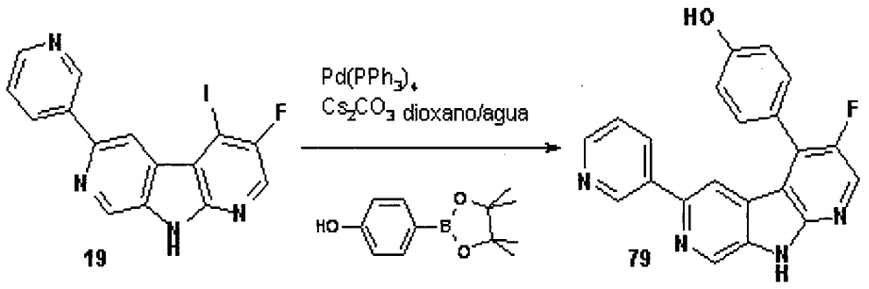
19 78

En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 75 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19**, 176 mg de boronato, 22 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0), 125 mg, 1,25 ml, de dioxano y 02,5 ml de disolución acuosa 1,5 M de carbonato de cesio. La mezcla se irradia 45 min a 150 °C. La suspensión obtenida se diluye con acetato de etilo y se lava tres veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol, 90 : 10 a 80 : 20 para proporcionar 39 mg de 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N-dimetilpropan-1-amina **78** en forma de un sólido amarillo.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,90 a 1,98 (m, 2 H) ; 2,18 (s, 6 H) ; 2,42 (t, *J*=6,6 Hz, 2 H) ; 4,17 (t, *J*=6,6 Hz, 2 H) ; 7,27 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H) ; 7,48 (ddd, *J*=0,8 y 4,8 y 8,1 Hz, 1 H) ; 7,70 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H) ; 7,84 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 8,17 (ddd, *J*=1,7 y 2,2 y 8,1 Hz, 1 H) ; 8,55 (dd, *J*=1,7 y 4,8Hz, 1 H) ; 8,70 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) ; 8,97 (dd, *J*=0,8 y 2,2 Hz, 1 H) ; 9,06 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 12,21 a 12,69 (m extendido, 1 H).

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,41 ; $[M+H]^+$: m/z 442 ; $[M+2H]^{2+}$: m/z 221,5 (pico base) ; $[M-H]^-$: m/z 440.

Ejemplo 95 : 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenol **79**



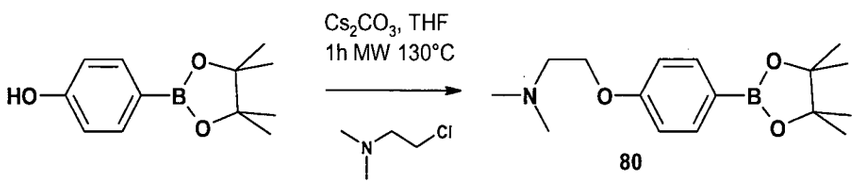
De forma análoga al compuesto **78**, a partir de 200 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19** y 339 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, se obtienen 32 mg de 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenol **79** en forma de un sólido amarillo.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 7,10 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H) ; 7,49 (ddd, *J*=0,8 y 4,8 y 8,1 Hz, 1 H) ; 7,60 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H); 7,89 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 8,19 (ddd, *J*=1,7 y 2,2 y 8,1 Hz, 1 H) ; 8,55 (dd, *J*=1,7 y 4,8Hz, 1 H) ; 8,68 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) ; 8,97 (dd, *J*=0,8 y 2,2 Hz, 1 H) ; 9,06 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 9,91 a 10,10 (m extendido, 1 H) ; 12,03 a 12,72 (m extendido, 1 H).

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,74 ; $[M+H]^+$: m/z 357 ; $[M-H]^-$: m/z 355.

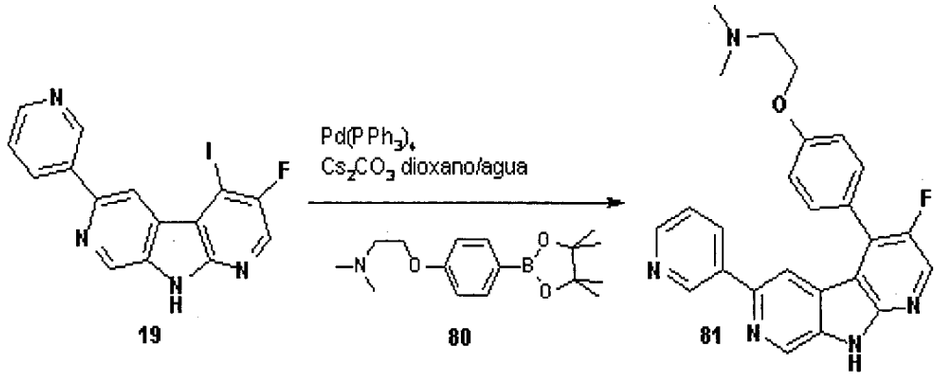
Ejemplo 96 : 2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N-dimetiletanamina **81**

Etapa 1 : N,N-dimetil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etanamina **80**



En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 220 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, 164 mg de hidrocloruro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo, 1,3 g de carbonato de cesio y 4 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se irradia 1 h a 130 °C. El medio se diluye con acetato de etilo y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se trata con negro de carbono, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 244 mg de N,N-dimetil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etanamina **80** en forma de un aceite marrón y utilizado en bruto en la etapa siguiente.

Etapa 2 :



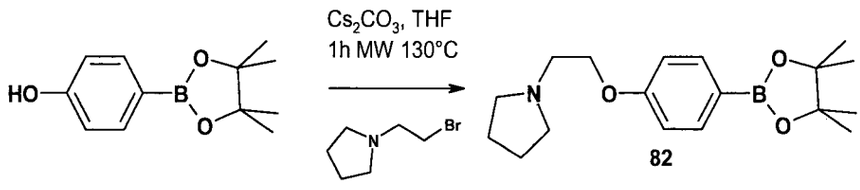
De forma análoga al compuesto **78**, a partir de 75 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19** y 176 mg de N,N-dimetil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etanamina preparada en la etapa 1, se obtienen 43 mg de 2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N-dimetiletanamina **81** en forma de un sólido marrón.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2,42 (s, 6 H) ; 2,84 a 2,98 (m, 2 H) ; 4,29 (t, *J*=5,6 Hz, 2 H) ; 7,31 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H) ; 7,48 (dd, *J*=4,8 y 8,1 Hz, 1 H) ; 7,72 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H) ; 7,84 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 8,18 (dt, *J*=2,0 y 8,1 Hz, 1 H) ; 8,55 (dd, *J*=2,0 y 4,8 Hz, 1 H) ; 8,71 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) ; 8,96 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H); 9,07 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 12,54 (s, 1 H).

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,42 ; $[M+H]^+$: m/z 428 ; $[M+2H]^{2+}$: m/z 214,5 (pico base) ; $[M-H]^-$: m/z 426.

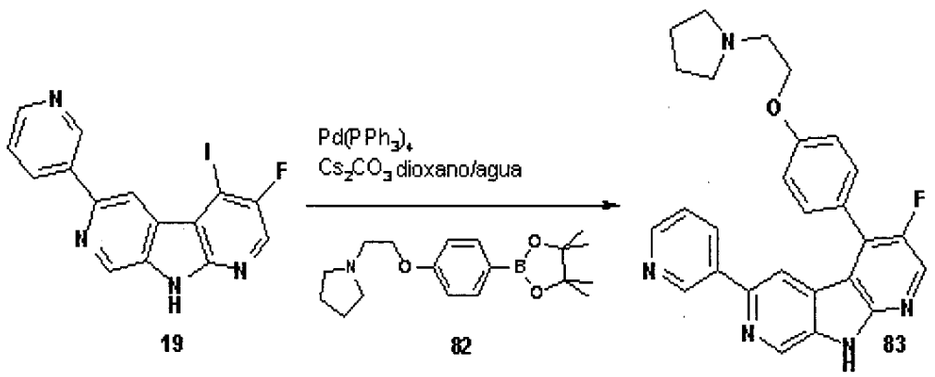
Ejemplo 97 : 3-fluoro-6-(piridin-3-il)-4-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **83**

Etapa 1 : 1-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil}pirrolidina **82**



De forma análoga al compuesto **80**, a partir de 220 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol y 244 mg de hidrocloruro de bromuro de 2-pirrolidinoetilo, se obtienen 239 mg de 1-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil}pirrolidina **82** en forma de un aceite ocre y utilizado en bruto en la etapa siguiente.

Etapa 2 :



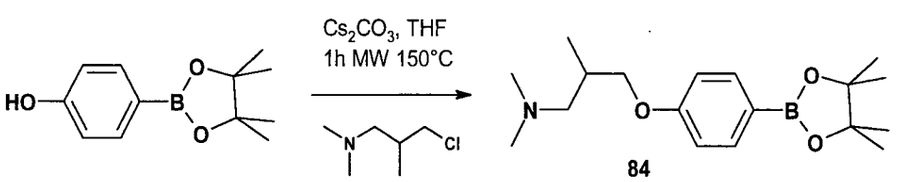
De forma análoga al compuesto **78**, a partir de 75 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19** y 183 mg de 1-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil}pirrolidina preparada en la etapa 1, se obtienen 32 mg de 3-fluoro-6-(piridin-3-il)-4-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **83** en forma de un sólido amarillo.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,83 a 1,88 (m ancho, 4 H) ; 2,76 a 3,59 (m extendido parcialmente enmascarado, 6 H) ; 4,33 a 4,39 (m ancho, 2 H) ; 7,33 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) ; 7,48 (dd, *J*=4,7 y 8,1 Hz, 1 H) ; 7,74 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) ; 7,84 (s, 1 H) ; 8,20 (dt, *J*=1,7 y 8,1 Hz, 1 H) ; 8,55 (dd, *J*=1,7 y 4,7 Hz, 1 H) ; 8,72 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H) ; 8,95 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) ; 9,07 (s, 1 H); 12,56 (s ancho, 1 H).

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,47 ; $[M+H]^+$: m/z 454 ; $[M-H]^-$: m/z 452.

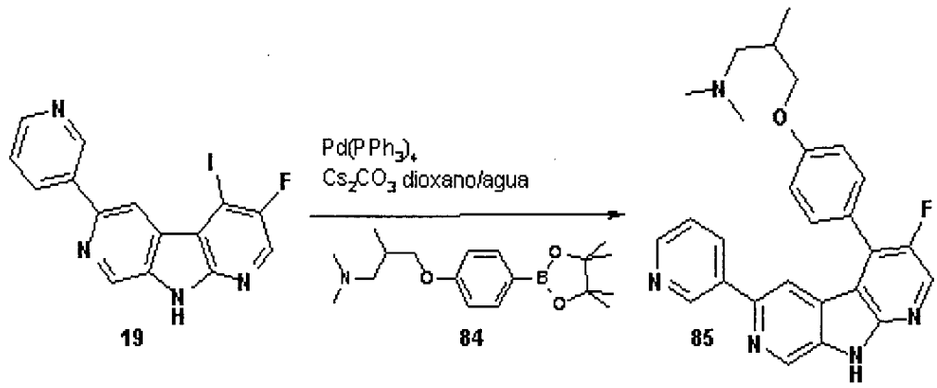
Ejemplo 98 : 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N,2-trimetilpropan-1-amina **85**

Etapa 1 : N,N,2-trimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propan-1-amina **84**



De forma análoga al compuesto **80**, a partir de 440 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol y 344 mg de hidrocloruro de cloruro de 3- dimetilamino-2-metilpropilo (irradiación microondas durante 1 h a 150 °C), se obtienen 594 mg de N,N,2-trimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propan-1-amina **84** en forma de un aceite incoloro y utilizado en bruto en la etapa siguiente.

Etapa 2 :



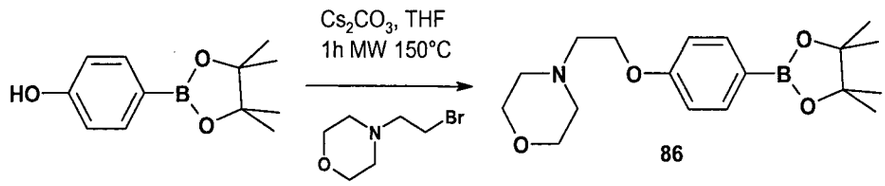
De forma análoga al compuesto **78**, a partir de 75 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19** y 184 mg de N,N,2-trimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propan-1-amina preparada en la etapa 1, se obtienen 26 mg de 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N,2-trimetilpropan-1-amina **85** en forma de un sólido amarillo.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,09 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H) ; 1,99 a 2,92 (m extendido parcialmente enmascarado, 9 H) ; 3,96 a 4,06 (m, 1 H) ; 4,11 (dd, *J*=5,6 y 9,5 Hz, 1 H) ; 7,29 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) ; 7,48 (dd, *J*=4,7 y 8,1 Hz, 1 H) ; 7,72 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H) ; 7,84 (s ancho, 1 H) ; 8,19 (dt, *J*=1,7 y 8,1 Hz, 1 H) ; 8,55 (dd, *J*=1,7 y 4,7 Hz, 1 H) ; 8,71 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H) ; 8,95 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) ; 9,07 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 12,54 (s ancho, 1 H).

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,50 ; $[M+H]^+$: m/z 456 ; $[M+2H]^{2+}$: m/z 228,5 (pico base) ; $[M-H]^-$: m/z 454.

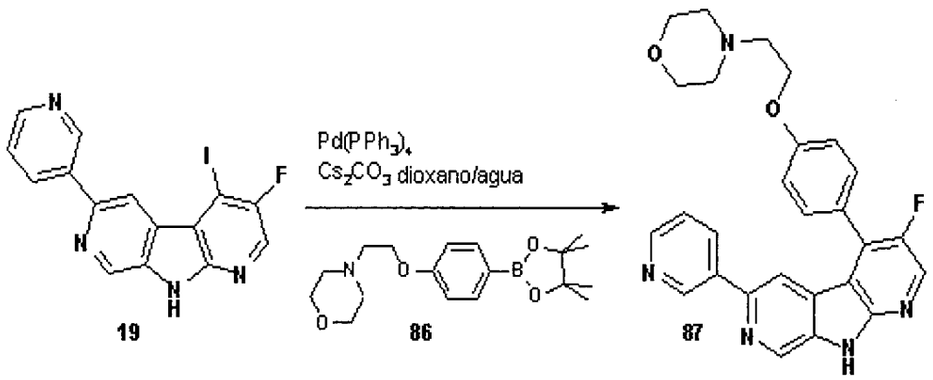
Ejemplo 99 : 3-fluoro-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **87**

Etapa 1 : 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil}morfolina **86**



De forma análoga al compuesto **84**, a partir de 220 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol y 372 mg de hidrocloruro de 4-(2-cloroetil)morfolina (irradiación microondas durante 1 h a 150 °C), se obtienen 356 mg de 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil}morfolina **86** en forma de un sólido blanco y utilizado en bruto en la etapa siguiente.

Etapa 2 :

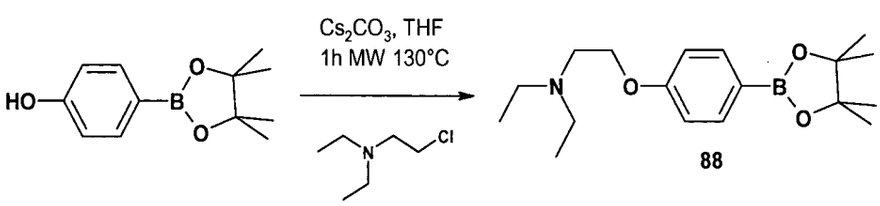


De forma análoga al compuesto **78**, a partir de 75 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19** y 160 mg de 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil}morfolina preparada en la etapa 1, se obtienen 40 mg de 3-fluoro-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **87** en forma de un sólido amarillo.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 2,51 a 2,56 (m, 4 H) ; 2,79 (t, *J*=5,6 Hz, 2 H) ; 3,58 a 3,64 (m, 4 H) ; 4,27 (t, *J*=5,6 Hz, 2 H) ; 7,30 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) ; 7,48 (dd, *J*=4,7 y 8,1 Hz, 1 H) ; 7,70 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) ; 7,83 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) ; 8,18 (dt, *J*=2,0 y 8,1 Hz, 1 H) ; 8,55 (dd, *J*=1,7 y 4,7 Hz, 1 H) ; 8,71 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) ; 8,96 (d ancho, *J*=2,0 Hz, 1 H) ; 9,06 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) ; 12,19 a 12,72 (m extendido, 1 H).

Ejemplo 100 : N,N-dietil-2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}etanamina **89**

Etapa 1 : N,N-dietil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etanamina **88**

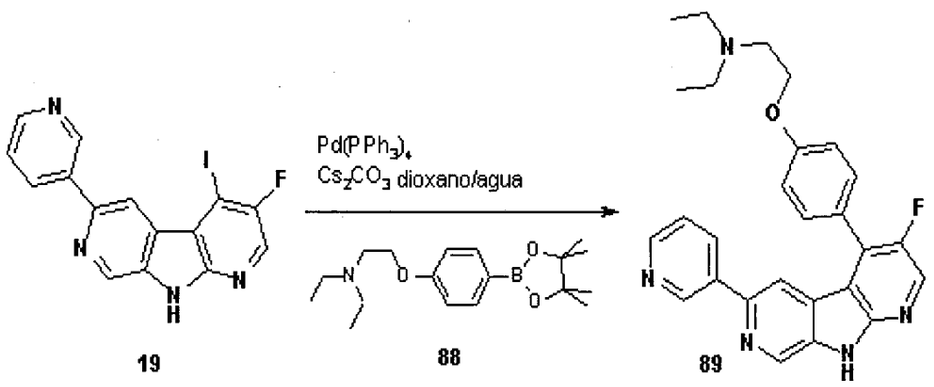


En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 440 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, 688 mg de hidrocloruro de 2-clorotrietilamina, 2,6 g de carbonato de cesio y 8 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se irradia 1 h a 150 °C. El medio se diluye con acetato de etilo y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 640 mg de N,N-dietil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etanamina **88** en forma de un aceite incoloro y utilizado en bruto en la etapa siguiente.

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,95 ; $[M+H]^+$: m/z 320.

Etapa 2 :

358



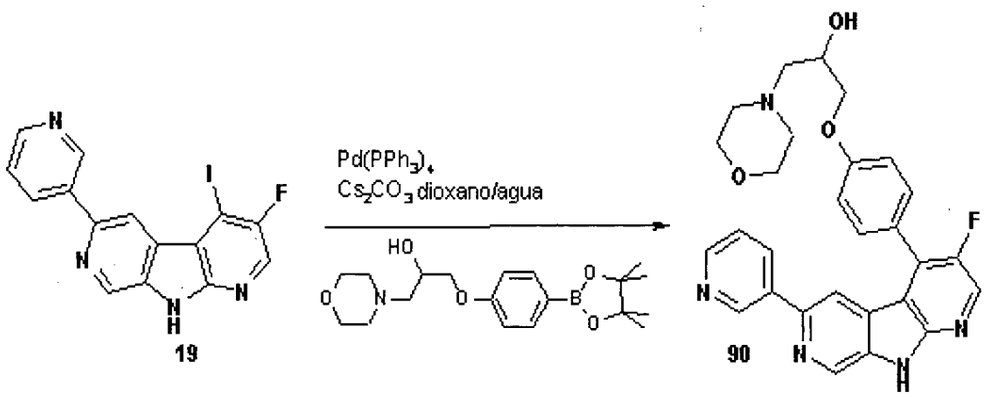
19 88 89

De forma análoga al compuesto **78**, a partir de 75 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19** y 184 mg de N,N-dietil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etanamina preparada en la etapa 1, se obtienen 20 mg de N,N-dietil-2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}etanamina **89** en forma de un sólido beige.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,80 a 1,53 (m extendido, 6 H) ; 2,19 a 3,71 (m extendido parcialmente enmascarado, 6 H) ; 4,05 a 4,46 (m extendido, 2 H) ; 7,31 (d ancho, *J*=8,5 Hz, 2 H) ; 7,47 (dd, *J*=4,8 y 8,1 Hz, 1 H) ; 7,73 (d ancho, *J*=8,5 Hz, 2 H) ; 7,84 (s, 1 H) ; 8,19 (d ancho, *J*=8,1 Hz, 1 H) ; 8,55 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H) ; 8,71 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H) ; 8,93 a 8,98 (m ancho, 1 H) ; 9,07 (s, 1 H); 12,52 (s ancho, 1 H).

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,43 ; $[M+H]^+$: m/z 456 ; $[M+2H]^{2+}$: m/z 228,5 (pico base) ; $[M-H]^-$: m/z 454.

Ejemplo 101 : 1-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-3-(morfolin-4-il)propan-2-ol **90**



19 90

De forma análoga al compuesto **78**, a partir de 75 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19** y 210 mg de boronato, se obtienen 48 mg de 1-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-3-(morfolin-4-il)propan-2-ol **90**.

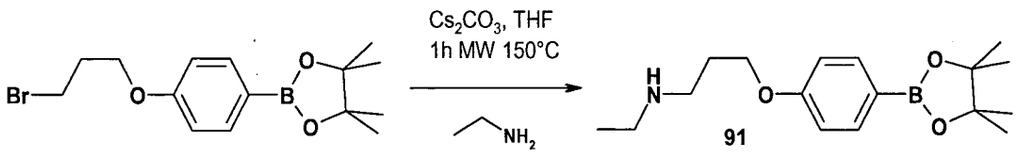
1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2,42 a 2,52 (m parcialmente enmascarado, 6 H) ; 3,55 a 3,60 (m, 4 H) ; 4,02 a 4,11 (m, 2 H) ; 4,13 a 4,20 (m, 1 H) ; 4,94 a 5,00 (m ancho, 1 H) ; 7,30 (d, *J*=8,6

Hz, 2 H) ; 7,48 (ddd, *J*=0,8 y 4,9 y 8,1 Hz, 1 H) ; 7,71 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H) ; 7,85 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 8,18 (dt, *J*=1,7 y 8,1 Hz, 1 H) ; 8,55 (dd, *J*=1,7 y 4,9 Hz, 1 H) ; 8,71 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) ; 8,97 (d ancho, *J*=2,0 Hz, 1 H) ; 9,06 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 12,43 (s, 1 H).

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,44 ; $[M+H]^+$: m/z 500 ; $[M-H]^-$: m/z 498.

Ejemplo 102 : N-etil-3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}propan-1-amina **92**

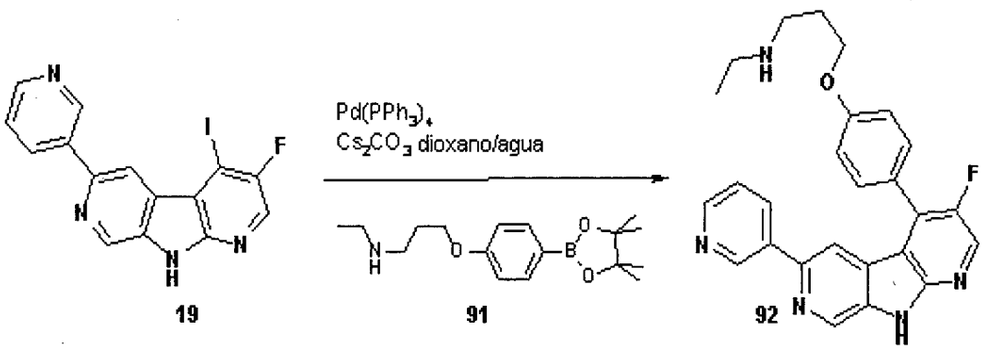
Etapa 1 : N-etil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propan-1-amina **91**



En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 682 mg de pinacolato de ácido 4-(3-bromopropoxi)bencenoborónico, 2,0 ml de disolución de etilamina 2 M en tetrahidrofurano, 2,6 g de carbonato de cesio y 6 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se irradia 1 h a 150 °C. El medio se diluye con acetato de etilo y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 525 mg de N-etil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propan-1-amina **91** en forma de un aceite marrón y utilizado en bruto en la etapa siguiente.

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,68 ; $[M+H]^+$: m/z 306.

Etapa 2 : N-etil-3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}propan-1-amina **92**



De forma análoga al compuesto **78**, a partir de 125 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19** y 293 mg de boronato preparado en la etapa 1, se obtienen 107 mg

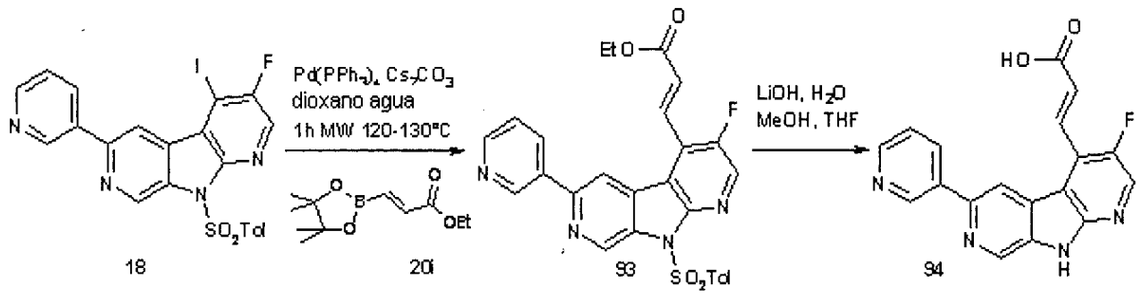
de N-etil-3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}propan-1-amina **92** en forma de un sólido amarillo.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,16 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H) ; 2,03 a 2,14 (m, 2 H) ; 2,82 a 2,93 (m, 3 H) ; 3,02 (t, *J*=7,2 Hz, 2 H) ; 4,24 (t, *J*=6,1 Hz, 2 H) ; 7,30 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H) ; 7,49 (dd, *J*=4,8 y 8,0 Hz, 1 H) ; 7,73 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H) ; 7,85 (d, *J*=0,5 Hz, 1 H) ; 8,22 (dt, *J*=2,0 y 8,0 Hz, 1 H) ; 8,56 (dd, *J*=2,0 y 4,8 Hz, 1 H) ; 8,72 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H); 8,95 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) ; 9,07 (d, *J*=0,5 Hz, 1 H).

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,50 ; $[M+H]^+$: m/z 442 ; $[M+2H]^{2+}$: m/z 221,5 ; $[M-H]^-$: m/z 440.

Ejemplo 103 (**94**) y ejemplo 104 : (2E)-N-[4-(dimetilamino)butil]-3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]prop-2-enamida **95**

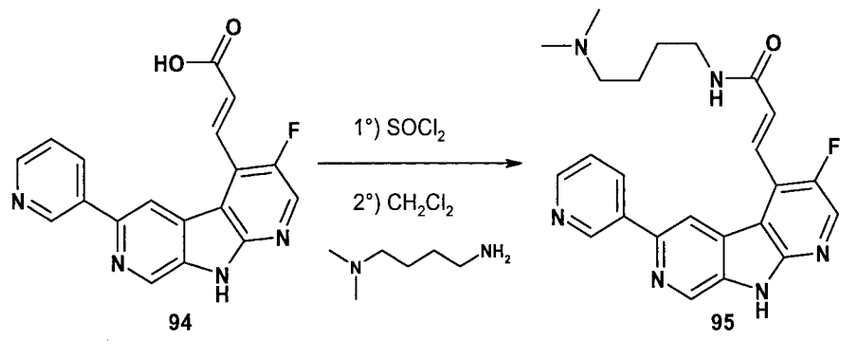
Etapa 1



En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introduce 1 g de 3-fluoro-4-yodo-6-piridin-3-il-9-(tolueno-4-sulfonil)-9*H*-pirrolo[2,3-*b*:5,4-*c*']dipiridina **18**, 1,24 g del boronato **20i** , 212 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0), 898 mg de carbonato de cesio, 20 ml de dioxano y 5 ml de agua. La mezcla se irradia 1 hora a 120. El medio de reacción se vierte sobre una mezcla de acetato de etilo y de agua con agitación fuerte. Después de separar las fases, la fase orgánica se seca sobre MgSO4, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se disuelve en 10 mL de THF y 10 mL de metanol y se añaden 1,065 g de litina monohidratada disueltos en 5 mL de agua. Después de una noche con agitación, se añaden 100 mL de agua y el pH se lleva a 5 mediante la adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico. El compuesto esperado se recupera por filtración. Se obtienen 552 mg (80%) de ácido (2E)-3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]prop-2-enoico **94**.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,56; (M+H)(+) : 335(+); (M-H)(-) : 333(-).

Etapa 2



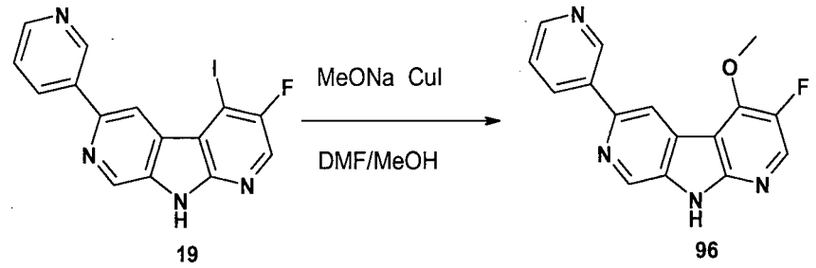
94 95

En un matraz de una boca, se cargan 110 mg de ácido (2E)-3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]prop-2-enoico **94** así como 10 mL de cloruro de tionilo. La mezcla se calienta una noche a reflujo con agitación y se concentra bajo presión reducida. El producto bruto se recoge en 10 mL de diclorometano y se añaden 456 µL de 4-dimetilaminobutilamina. Después de 1 hora, el medio de reacción se concentra en vacío. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice (25 g de sílice gradiente diclorometano/metanol amoniacal 2N 100/0 a 90/10), se obtienen 82 mg (58%) del compuesto esperado (2E)-N-[4-(dimetilamino)butil]-3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]prop-2-enamida **95**.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1,45 a 1,58 (m, 4 H) ; 2,21 (m, 6 H) ; 2,30 a 2,38 (m, 2 H) ; 3,25 a 3,33 (m enmascarado, 2 H) ; 7,15 (d, J=15,9 Hz, 1 H) ; 7,56 (ddd, J=1,0 y 4,7 y 8,1 Hz, 1 H) ; 8,14 (d, J=15,9 Hz, 1 H) ; 8,41 (dt, J=2,2 y 8,1 Hz, 1 H); 8,50 (d, J=1,0 Hz, 1 H) ; 8,59 (t, J=6,1 Hz, 1 H) ; 8,62 (dd, J=1,5 y 4,7 Hz, 1 H) ; 8,71 (d, J=2,9 Hz, 1 H) ; 9,10 (d, J=1,0 Hz, 1 H) ; 9,26 (d ancho, J=2,2 Hz, 1 H) ; 12,08 a 13,05 (m extendido, 1 H)

UPLC - SQD : Tr (min) = 0,36 ; $[M+H]^+$: m/z 433 ; $[M-H]^-$: m/z 431

Ejemplo 105 : 3-fluoro-4-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **96**



19 96

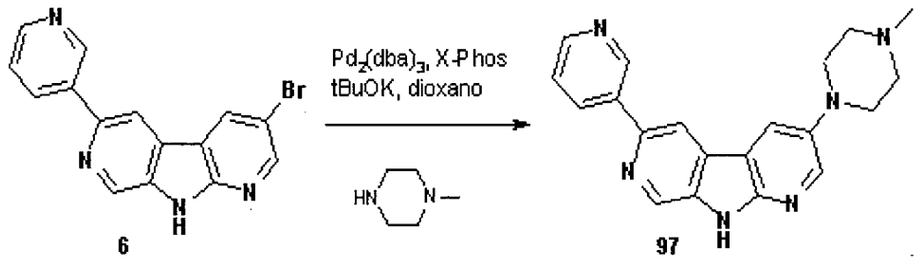
En un reactor, se ponen 30 mg de 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **19,** 166 mg de metilato de sodio y 37 mg de yoduro de cobre (I) en 0,75 ml de dimetilformamida y 0,45 ml de metanol, se sella el tubo y se somete a irradiación 1 h a 60 °C. La mezcla de reacción se vierte sobre 50ml de acetato de etilo y una mezcla de 15 ml de agua y 15 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de decantar, la fase acuosa se extrae 30 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavan con 40 ml de agua destilada, se secan sobre sulfato de sodio, se

filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol 100 : 0 a 95 : 5 para proporcionar 12 mg de 3-fluoro-4-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **96.**

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 2,48; $[M+H]^+$: m/z 295 ; $[M-H]^-$: m/z 293.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 4,43 (d, *J*=5,0 Hz, 3 H) 7,52 (dd, *J*=8,0, 4,7 Hz, 1 H) 8,49 (d,*J*=7,9 Hz, 1 H) 8,55 - 8,61 (m, 3 H) 9,00 (s, 1 H) 9,33 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 12,31 (br. s., 1 H).

Ejemplo 106 : 3-(4-metilpiperacin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **97**



En un reactor, se ponen 28,2 mg de tris(dibecilidenacetona)dipaladio(0), 36,7 mg de 2-diciclohexilfosfino 2',4',6'-triisopropilbifenilo y 86,3g de de terbutilato de potasio en 6 ml de 1,4-dioxano. Después de 5 min de agitación bajo argón, se añaden 100 mg de 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** y 1 ml de 1-metilpiperacina. La mezcla de reacción se agita 5 min a temperatura ambiente y se irradia con microondas 1 h a 140 °C. Se añaden de nuevo 28,2 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 36,7 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y 86,3g de de terbutilato de potasio y la mezcla se irradia con microondas 1h a 140 °C.

La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se vierte sobre 10 ml de agua y 5 ml de acetato de etilo. Después de decantar, la fase acuosa se extrae 4 veces con 5 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución acuosa de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida.

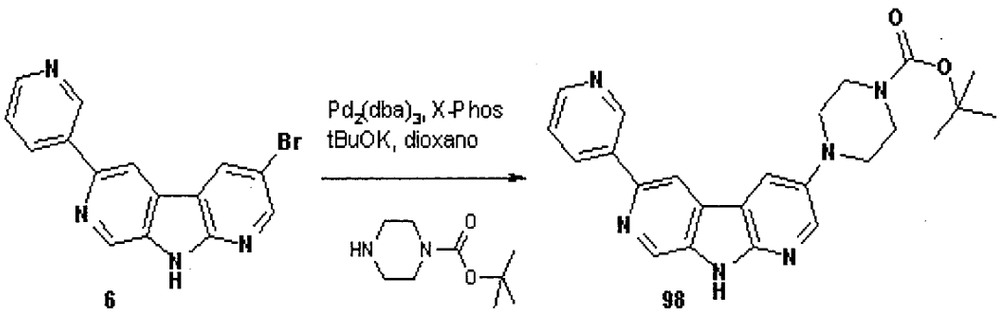
El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : isopropanol 100 : 0 a 50 : 50 para proporcionar 50 mg de 3-(4-metilpiperacin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **97** en forma de sólido amarillo.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 0,82; $[M+H]^+$: m/z 345 ; $[M-H]^-$: m/z 343.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 2,27 (s, 3 H) 2,56 (t, *J*=5,1 Hz, 4 H) 3,22 (t, *J*=4,6 Hz, 4 H) 7,52(dd, *J*=7,9, 4,5 Hz, 1 H) 8,33 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) 8,46 - 8,50 (m, 2 H) 8,57 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H) 8,88 (s,1 H) 8,95 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,34 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 11,94 (s, 1 H).

Ejemplo 107 (**98**) y ejemplo 108 : 3-(piperacin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **99**

Etapa 1 : 4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]piperacina-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo **98**

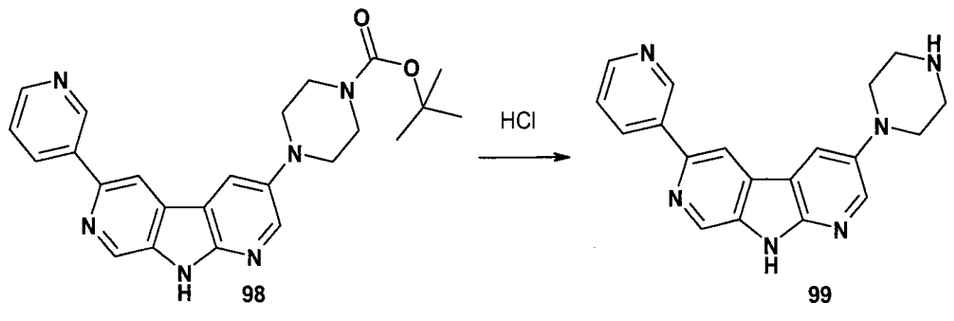


De forma análoga a **97**, se obtienen 40 mg de 4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]piperacina-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo **98** a partir de 200 mg de 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** y 0,468 g de 1-Boc-piperacina. El ligando utilizado para este experimento es 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 3,08; $[M+H]^+$: m/z 431 ; $[M-H]^-$: m/z 429.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 1,45 (s, 9 H) 3,17 (t, *J*=4,9 Hz, 4 H) 3,56 (t, *J*=4,6 Hz, 4 H) 7,53 (ddd, *J*=8,0, 4,7, 0,7 Hz, 1 H) 8,37 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) 8,46 - 8,51 (m, 2 H) 8,58 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 8,97 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,34 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 12,00 (s, 1 H).

Etapa 2 : 3-(piperacin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **99**



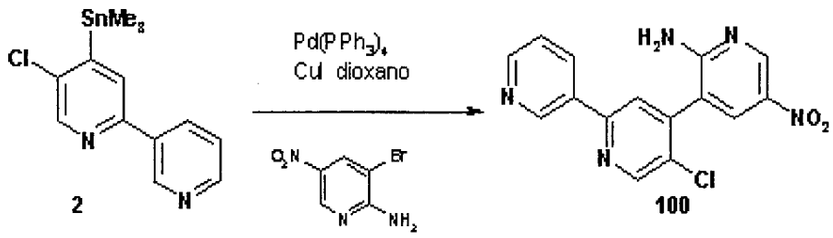
Una mezcla de 40 mg de **98** y de 4 ml de disolución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano se agita 1 h a temperatura ambiente. Después de concentrar, la mezcla de reacción se diluye con 100 µl de ácido acético y 350 µl de agua y se purifica por LCMS preparativa para proporcionar 8,8 mg de 3-(piperacin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina en forma de sal de ácido trifluoroacético **99**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 0,28; $[M+H]^+$: m/z 331.

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 3,40 (m enmascarado, 8 H) 7,63 (dd, *J*=7,8, 4,9 Hz, 1 H) 8,41 (d,*J*=2,6 Hz, 1 H) 8,55 (d, *J*=2,8 Hz, 1 H) 8,58 (dt, *J*=8,1, 2,0 Hz, 1 H) 8,64 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H) 8,79(br, s,, 2 H) 8,91 (s, 1 H) 9,00 (d, *J*=1,1 Hz, 1 H) 9,36 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 12,13 (s, 1 H).

Ejemplo 109 : 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina **102**

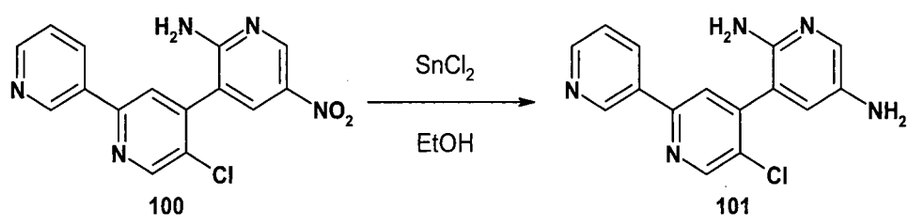
Etapa 1 : 5'-cloro-5"-nitro-3,2':4',3"-terpiridin-2"-amina **100**



En un reactor, se ponen, bajo argón, 4 g de 2-amino-3-bromo-5-nitropiridina, 6 ,8 g de 5-cloro-4-trimetilestannil-2-(3'-piridinil)-piridina **2**, 1,49 g de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y 734 mg de yoduro de cobre (I) en 80 ml de 1,4-dioxano y se sella el tubo. Después de 5 min de agitación bajo argón, el reactor se somete a irradiación microondas 2 h a 120 °C. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida, se recoge en una mezcla 50 : 50 de diclorometano : metanol y se filtra sobre clarcel. Después de concentrar bajo presión reducida, se obtienen 7,11 g de 5'-cloro-5"-nitro-3,2':4',3"-terpiridin-2"-amina **100** en forma de un polvo amarillo-marrón.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,88; (M+H)(+) : 328(+)/...; (M-H)(-) : 326(-)/... (presencia de un átomo de cloro).

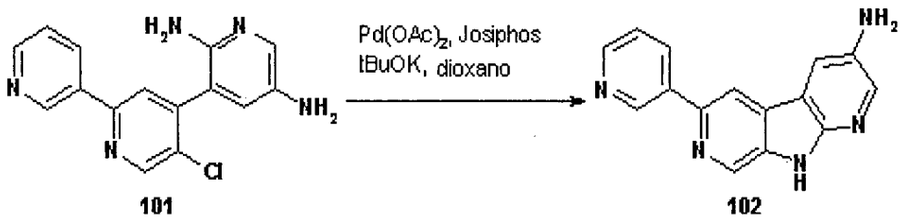
Etapa 2 : 5'-cloro-3,2':4',3"-terpiridina-2",5"-diamina **101**



Una mezcla de 7,11 g de 5'-cloro-5"-nitro-3,2':4',3"-terpiridin-2"-amina **100** y de 24,48 g de cloruro de estaño (II) dihidrato en 300 ml de etanol se lleva a reflujo durante 2,5 h. Después de concentrar bajo presión reducida, la mezcla de reacción se diluye con 1 l de acetato de etilo y 1 l de agua y se agita 18 h a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre Clarcel, la mezcla se decanta, la fase acuosa se lleva a pH 8 con una disolución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae 5 veces con 1 l de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se evaporan bajo presión reducida para proporcionar 3,67 g de 5'-cloro-3,2':4',3"-terpiridina-2",5"-diamina **101** en la forma de un polvo negro.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,32; (M+H)(+) : 298(+)/...(presencia de un átomo de cloro).

Etapa 3 : 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina **102**



101 **102**

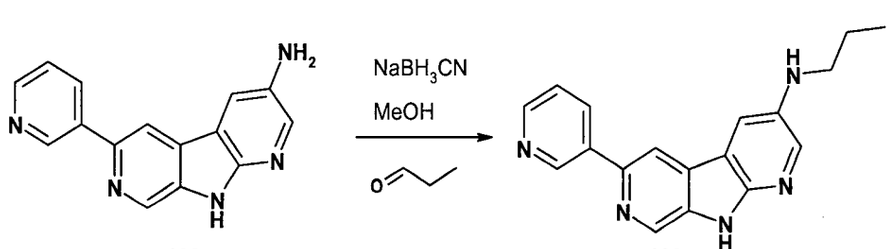
En un tubo, se ponen 752 mg de (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etilditerbutilfosfina y 277 mg de acetato de paladio (II) en 3 ml de 1,4-dioxano anhidro, bajo atmósfera de argón y se agita durante 10 min a 40 °C.

En un reactor, se ponen bajo argón 3,97 g de 5'-cloro-3,2':4',3"-terpiridina-2",5"-diamina **101** y 2,1 g de terbutilato de potasio en 35 ml de 1,4-dioxano anhidro, se añade la disolución preparada anteriormente, se sella el tubo y se somete a irradiación microondas durante 2 h a 125 °C. Después de 18 h de reposo a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre 500 ml de agua y 500 ml de acetato de etilo, apareciendo un precipitado verde. Éste se filtra con succión en vacío y se recoge con 50 ml de agua acidificada con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N y se neutraliza con hidrógenocarbonato de sodio en polvo. Después de filtrar y de secar en vacío, el sólido obtenido se recoge en una mezcla diclorometano : metanol 50 : 50, a la que se han añadido 15 g de sílice, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol 100 : 0 a 90 : 10 para proporcionar 911 mg de 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina **102** en forma de un polvo amarillo.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 5,10 (s, 2 H) 7,50 (dd, *J*=7,9, 4,8 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,50 (dt, *J*=8,0, 1,9 Hz, 1 H) 8,56 (dd, *J*=4,8, 1,3 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,90 (s, 1H) 9,36 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 11,68 (s, 1 H).

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,24 ; $[M+H]^+$: m/z 262.

Ejemplo 110 : N-propil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina **103**



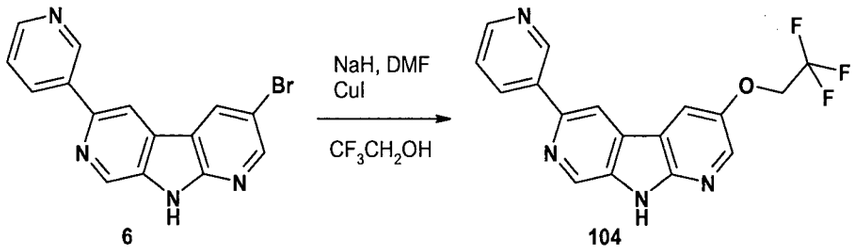
102 **103**

Una mezcla de 100 mg de 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina **102,** 55,8 µl de propionaldehído y 29 mg de cianoborohidruro de sodio en 5 ml de metanol se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se añaden 55,8 µl de propionaldehído y 29 mg de cianoborohidruro de sodio y se agita durante 4 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añaden de nuevo 55,8 µl de propionaldehído y 29 mg de cianoborohidruro de sodio y ésta se agita durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 10ml de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Ésta se recoge con 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua. Después de decantar, la fase orgánica se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se recoge en una mezcla diclorometano : metanol 50 : 50, a la que se han añadido 2 g de sílice, se concentra bajo presión reducida para proporcionar un depósito sólido que se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol 100 : 0 a 95 : 5 para proporcionar 65 mg de N-propil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina **103** en forma de un polvo beige.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 1,02 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 1,67 (sxt, *J*=7,2 Hz, 2 H) 3,10 (q, *J*=6,8 Hz, 2 H) 5,66 (t, *J*=5,5 Hz, 1 H) 7,50 (ddd, *J*=8,0, 4,7, 0,7 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) 8,50 (dt, *J*=8,1, 1,7 Hz, 1 H) 8,56 (dd, *J*=4,6, 1,7 Hz, 1 H) 8,81 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 8,90 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 9,35 (dd, *J*=2,2, 0,7 Hz, 1 H) 11,70 (br. s., 1 H).

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,28 ; $[M+H]^+$: m/z 304.

Ejemplo 111 : 6-(piridin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **104**



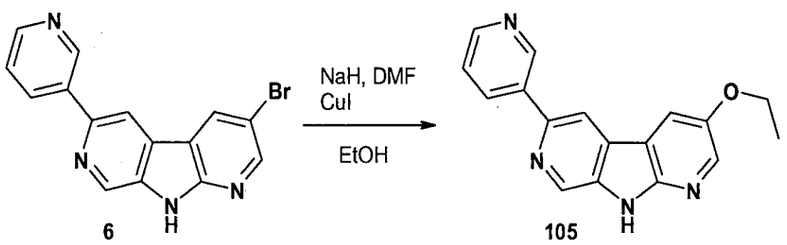
En un tubo, se ponen 5 ml de trifluoroetanol en 0,5 ml de dimetilformamida y se añaden a 0 °C 115 mg de hidruro de sodio al 60 % en aceite. Después de 1h de agitación a temperatura ambiente, esta disolución se vierte en un reactor que contiene una mezcla de 160 mg de 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** y 290 mg de yoduro de cobre (I), se sella el tubo y se somete a irradiación microondas 30 min a 140 °C. La mezcla de reacción se diluye con 5 ml de dimetilformamida, se filtra sobre celite y se lava con 20 ml de dimetilformamida. Después de concentrar bajo presión reducida, el resto se purifica por HPLC preparativa para proporcionar, después de liofilizar, 17,5 mg de 6-(piridin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **104** en forma de sal de ácido trifluoroacético y de un liofilizado amarillo claro.

367

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 4,94 (q, *J*=8,8 Hz, 2 H) 7,74 - 7,80 (m, 1 H) 8,54 (s, 2 H) 8,68 - 8,77 (m, 2 H) 8,94 (s, 1 H) 9,05 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,42 (br. s., 1 H) 12,34 (s, 1 H).

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,59 ; $[M+H]^+$: m/z 345 ; $[M-H]^-$: m/z 343.

Ejemplo 112 : 3-etoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **105**

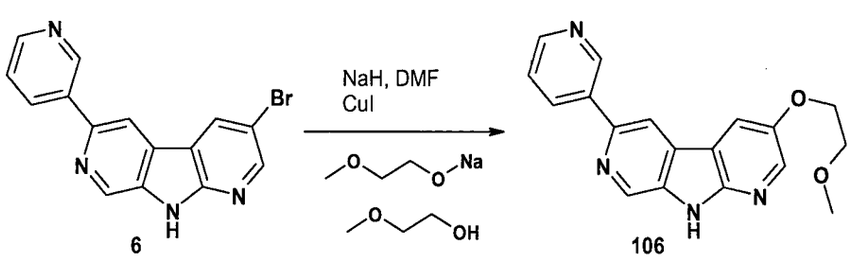


En un matraz, se ponen 492 mg de hidruro de sodio al 60 % en aceite lavados previamente 3 veces con 2 ml de pentano, 1,3 ml de etanol. Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, esta disolución se vierte en un reactor que contiene 100 mg de 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6,** 146 mg de yoduro de cobre(I) y 0,65 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se somete a irradiación microondas durante 1h a 120 °C y se vierte sobre una mezcla de 50 ml de acetato de etilo y de una disolución acuosa de cloruro de amonio con agitación fuerte. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol 100 : 0 a 95 : 5 para proporcionar 21 mg de 3-etoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **105.**

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,43 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H) 4,21 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H) 7,53 (dd, *J*=7,9, 4,8 Hz, 1 H) 8,38 (s, 2 H) 8,48 (dt, *J*=8,1, 2,0 Hz, 1 H) 8,58 (dd, *J*=4,6, 1,5 Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 8,98 (d, *J*=0,7 Hz, 1 H) 9,34 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,07 (br. s., 1 H).

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,53 ; $[M+H]^+$: m/z 291 ; $[M-H]^-$: m/z 289.

Ejemplo 113 : 3-(2-metoxietoxi)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **106**



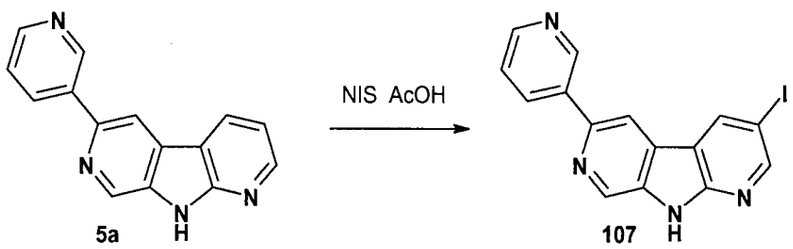
En un reactor, se ponen 180 mg de 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6,** 169 mg de yoduro de cobre(I), 4,1 ml de metoxietanoato de sodio al 21 % en disolución en metoxietanol y 0,4 ml de dimetilformamida, se sella el tubo y se somete a irradiación microondas durante 45 min a 120 °C.

La parte siguiente del protocolo es la misma que para el compuesto **105.** Se obtienen, después de purificar, 17 mg de 3-(2-metoxietoxi)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **106.**

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 3,36 (s, 3 H) 3,76 (t, *J*=4,9 Hz, 2 H) 4,27 (t, *J*=4,4 Hz, 2 H) 7,53 (dd, *J*=7,9, 4,8 Hz, 1 H) 8,39 - 8,41 (m, 2 H) 8,48 (dt, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1 H) 8,58 (dd, *J*=4,6, 1,7 Hz, 1 H) 8,87 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 8,99 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,34 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 12,11 (br. s., 1 H).

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,31 ; $[M+H]^+$: m/z 321 ; $[M-H]^-$: m/z 319.

Ejemplo 114 : 3-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **107**

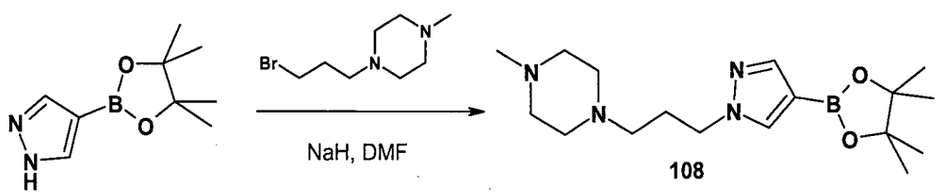


Una mezcla de 500 mg de 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **5a** en 5 ml de ácido acético y de 502 mg de N-yodosuccinimida se agita a temperatura ambiente 4 h y se calienta 1 h a 80 °C. Después de concentrar bajo presión reducida, el resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla heptano : acetato de etilo 100 : 0 a 0 : 100 para proporcionar 150 mg de 3-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **107** en forma de sólido marrón oscuro.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,54 (dd, *J*=8,2, 4,8 Hz, 1 H) 8,48 (dt, *J*=7,9, 1,8 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=4,6, 1,5 Hz, 1 H) 8,77 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 8,92 (d, *J*=0,5 Hz, 1 H) 9,03 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,13 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,33 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 12,38 (br. s., 1 H).

Ejemplos 115 a 127 **(111a – 111m) :**

Etapa 1 : 1-metil-4-{3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperacina **108**

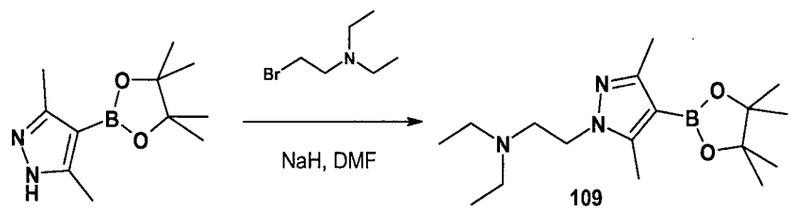


En un reactor situado bajo atmósfera de argón, se ponen 330 mg de hidruro de sodio al 60 % en aceite en 1 ml de dimetilformamida y 500 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol disueltos en 4 ml de dimetilformamida gota a gota (temperatura al final de la adición cercana a 32°C). Al final de la liberación gaseosa, se añaden 987 mg de dihidrobromuro de bromuro de 3-(N-

metilpiperacina)-propilo en suspensión en 20 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita 24 h a temperatura ambiente y se vierte sobre una mezcla de 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. Después de decantar, la fase acuosa se extrae 4 veces con 100 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavan una vez con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 2 g de 1-metil-4-{3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propil}piperacina **108** en forma de un aceite incoloro.

LC(4min)-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,76; (M+H)(+): 335(+).

Etapa 1 bis: 2-[3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dietiletanamina **109**

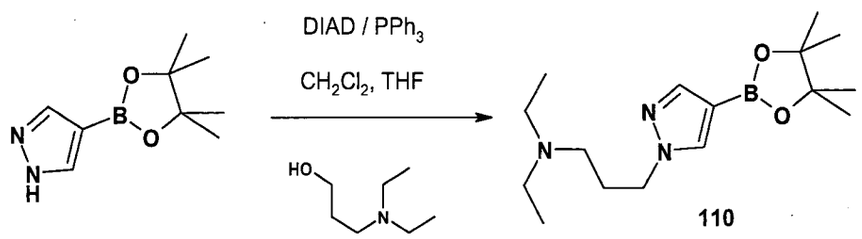


109

De forma análoga a **108**, se obtienen 1,65 g de 2-[3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dietiletanamina **109** en forma de un aceite incoloro a partir de 1 g de 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 1,18 g de hidrobromuro de 2-bromo-N,N-dietiletilamina.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,89 (t, *J*=7,1 Hz, 6 H) 1,24 (s, 12 H) 2,16 (s, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 2,45 (q, *J*=7,2 Hz, 4 H) 2,63 - 2,68 (m, 2 H) 3,92 (t, *J*=7,0 Hz, 2 H).

Etapa 1 ter : N,N-dietil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-amina **110**



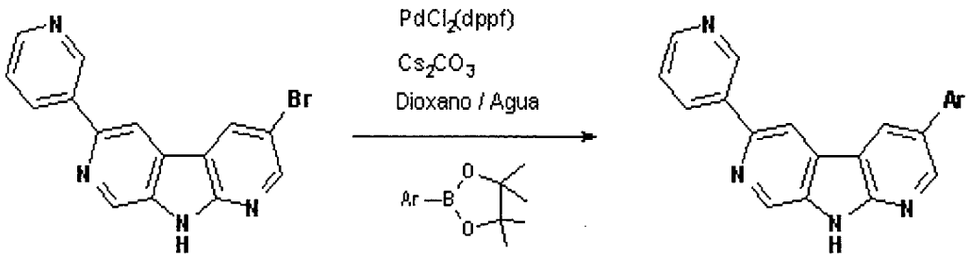
110

En un reactor situado bajo atmósfera de argón, se ponen 500 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 338 mg de 3-dietilamino-1-propanol, 1,91 g de trifenilfosfina en soporte de resina 1,57 mmoles/g en 10 ml de diclorometano y se añaden gota a gota 0,61 ml de diisopropilazodicarboxilato (temperatura al final de la adición cercana a 32°C). Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente y de añadir 5 ml de tetrahidrofurano seguido de 6 h de reflujo, la mezcla de reacción se filtra en vacío, se lava con tetrahidrofurano y se concentra bajo presión reducida

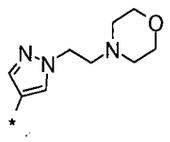
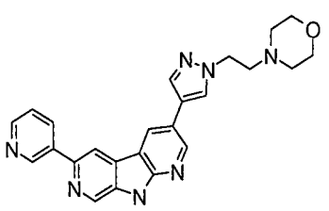
para proporcionar 1,42 g de N,N-dietil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-amina **110** en forma de un aceite amarillo utilizado en bruto para lo que sigue de la síntesis.

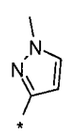
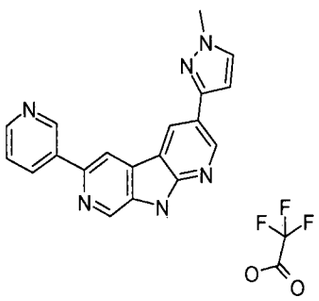
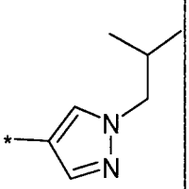
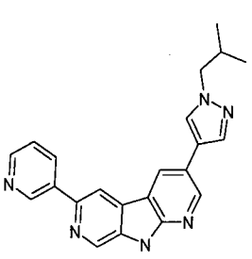
LC(4min)-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,95; (M+H)(+) : 308(+).

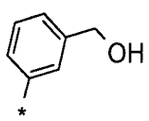
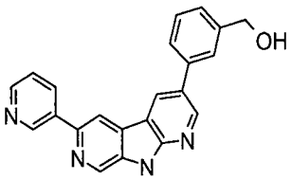
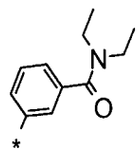
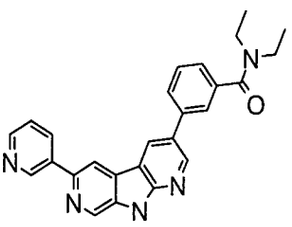
PROCEDIMIENTO GENERAL - ACOPLAMIENTO DE SUZUKI EN POSICIÓN 3



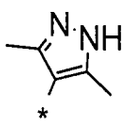
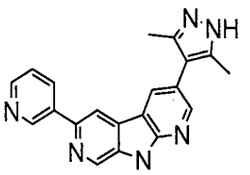
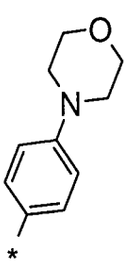
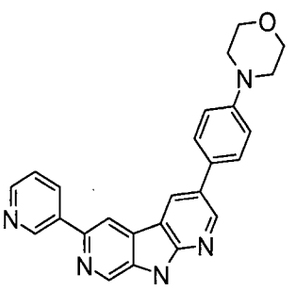
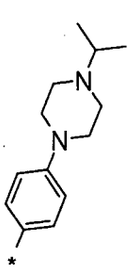
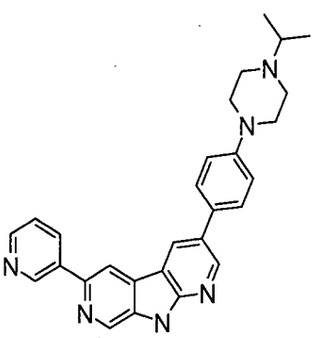
En un reactor, se ponen 145 mg de 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** en 0,5 ml de 1,2-dimetoxietano, 1,45 ml de disolución acuosa de carbonato de sodio 2 N, 0,03 equivalentes de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) ó 0,15 equivalentes de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) y 1,6 equivalentes de boronato (comercial o preparado durante la etapa 1), se sella el tubo y se somete a irradiación microondas de 10 a 30 min de 120 a 180 °C. Después de concentrar bajo presión reducida, la mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol 100 : 0 a 90 : 10. El producto **111b** se purificó igualmente por HPLC preparativa en medio ácido utilizando un gradiente agua + 0,07 % de ácido trifluoroacético / acetonitrilo + 0,07 % de ácido trifluoroacético, 95 / 5 a 40 / 60. Los productos **111a** a **111m** obtenidos se detallan en la tabla 8 (rendimiento entre 8 y 55 % según los reactivos).

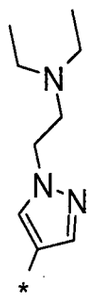
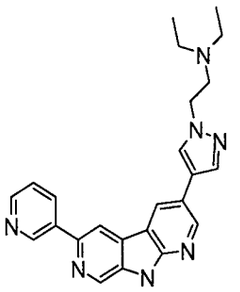
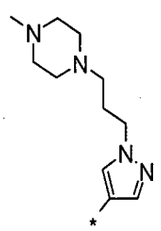
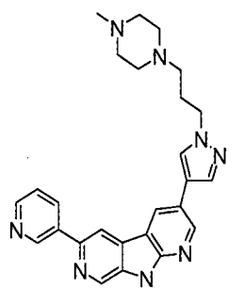
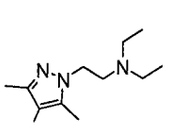
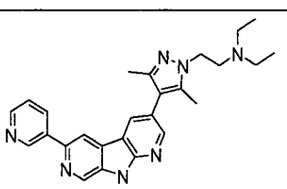
Reactivo Ácido o éster borónico	Estructura obtenida	Nombre del compuesto neutro	Análisis
	 **111a**	3-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm** 2,43 - 2,47 (m, 4 H) 2,79 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H) 3,55 - 3,60 (m, 4 H) 4,30 (t, *J*=6,6 Hz, 2 H) 7,54 (dd, *J*=8,1, 4,9 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,50 (dt, *J*=8,1, 1,9 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=4,6, 1,5 Hz, 1 H) 8,86 -8,89 (m, 2 H) 8,91

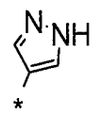
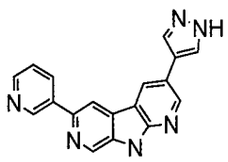
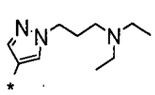
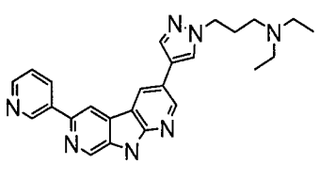
			(d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 9,02 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,35 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) 12,24 (br. s., 1 H).
	 **111b**	3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**UPLC-SQD** : Tr (min) = 0,59 ; $[M+H]^+$: m/z 345 ; $[M-H]^-$: m/z 343. **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*)** **δ ppm** 3,96 (s, 3 H) 6,57 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J*=7,8, 4,9 Hz, 1 H) 8,71 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 8,92 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 9,10 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,42 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,59 (s, 1 H).
	 **111c**	3-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**UPLC-SQD** : Tr (min) = 0,61 ; $[M+H]^+$: m/z 369 ; $[M-H]^-$: m/z 367. **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*)** **δ ppm** 0,91 (d, *J*=6,6 Hz, 6 H) 2,19 (spt, *J*=6,6 Hz, 1 H) 3,99 (d, *J*=6,6 Hz, 2 H) 7,54 (dd, *J*=8,1, 4,6 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,50 (dt, *J*=8,0, 1,9 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H) 8,87 (d, *J*=0,7 Hz, 1 H) 8,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 8,92 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 9,02 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,35 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) 12,23 (br. s., 1 H).

	 **111d**	{3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenil}metanol	**UPLC-SQD** : Tr (min) = 0,50 ; $[M+H]^+$: m/z 353 ; $[M-H]^-$: m/z 351. **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6)** **δ ppm** 4,63 (d, *J*=4,4 Hz, 2 H) 5,28 (t, *J*=5,1 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 2 H) 7,70 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,52 (dt, *J*=8,1, 1,9 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H) 8,94 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 9,02 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,05 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,06 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 9,38 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) 12,34 (br. s., 1 H).
	 **111e**	N,N-dietil-3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]benzamida	**LC-MS (7 min)** : Tr (min) = 2,96 ; $[M+H]^+$: m/z 422 ; $[M-H]^-$: m/z 420. **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6)** **δ ppm** 1,06 - 1,28 (m, 6 H) 3,21 - 3,32 (m, 2 H) 3,42 - 3,56 (m, 2 H) 7,38 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H) 7,55 (dd, *J*=7,7, 4,8 Hz, 1 H) 7,61 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 8,51 (dt, *J*=8,1, 1,8 Hz, 1 H) 8,60 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H) 9,00 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 9,03 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,05 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,14 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 9,37 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H) 12,42 (br. s., 1 H).

373

	 **111f**	3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**UPLC-SQD** : Tr (min) = 0,41 ; $[M+H]^+$: m/z 341. **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6)** **δ ppm** 2,28 (br. s., 6 H) 7,54 (dd, *J*=7,7, 5,0 Hz, 1 H) 8,51 (dt, *J*=7,9, 1,9 Hz, 1 H) 8,54 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=4,6, 1,7 Hz, 1 H) 8,65 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 8,98 (d, *J*=0,7 Hz, 1 H) 9,03 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,37 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) 12,31 (br. s., 1 H) 12,42 (br. s., 1 H).
	 **111g**	3-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6)** **δ ppm** 3,18 - 3,22 (m, 4 H) 3,76 - 3,80 (m, 4 H) 7,12 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H) 7,54 (dd, *J*=8,1, 4,6 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H) 8,51 (dt, *J*=8,1, 2,0 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H) 8,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 8,96 - 8,99 (m, 2 H) 9,02 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,37 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 12,26 (br. s., 1 H).
	 **111h**	3-{4-[4-(propan-2-il)piperacin-1-il]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6)** **δ ppm** 1,03 (d, *J*=6,6 Hz, 6 H) 2,59 - 2,63 (m, 4 H) 2,65 - 2,74 (m, 1 H) 3,19 - 3,23 (m, 4 H) 7,09 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H) 7,54 (dd, *J*=8,1, 4,6 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H) 8,51 (dt, *J*=8,1, 2,0 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H) 8,88 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 8,95 - 8,99 (m, 2 H) 9,02 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,37 (d, *J*=2,2 Hz,

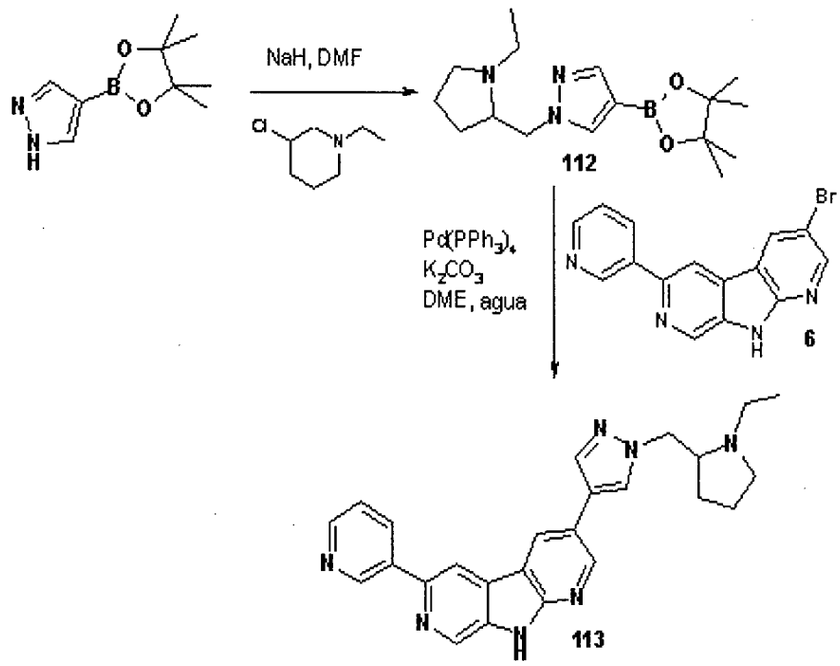
			1 H) 12,25 (s, 1 H).
	 **111i**	N,N-dietil-2-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]-1H-pirazol-1-il}etanamina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6)** **δ ppm** 0,95 (t, *J*=7,1 Hz, 6 H) 2,51 - 2,57 (m, 4 H) 2,85 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H) 4,21 (t, *J*=6,6 Hz, 2 H) 7,54 (dd, *J*=7,9, 4,8 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,50 (dt, *J*=8,1, 1,8 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H) 8,87 - 8,89 (m, 2 H) 8,91 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,02 (d, *J*=0,7 Hz, 1 H) 9,35 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 12,23 (br. s., 1 H).
	 **111j**	3-{1-[3-(4-metilpiperacin-1-il)propil]-1H-pirazol-4-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**UPLC-SQD :** Tr (min) = 0,32; $[M+H]^+$: m/z 453 ; $[M-H]^-$: m/z 451. **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6)** **δ ppm** 1,99 (quin, *J*=6,8 Hz, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,25 - 2,43 (m, 10 H) 4,19 (t, *J*=7,1 Hz, 2 H) 7,54 (dd, *J*=7,9, 4,8 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=0,5 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,50 (dt, *J*=8,1, 1,8 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H) 8,86 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 8,88 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 8,91 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 9,02 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,35 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) 12,24 (br. s., 1 H).
	 **111k**	2-{3,5-dimetil-4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]-1H-pirazol-1-il}-N,N-	**UPLC-SQD** : Tr (min) = 0,39 ; $[M+H]^+$: m/z 440 ; $[M-H]^-$: m/z 438. **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6)** **δ ppm** 0,95 (t, *J*=7,1 Hz, 6 H) 2,21 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,51 -

		dietiletanamina	2,57 (m, 4 H) 2,76 (t, *J*=7,0 Hz, 2 H) 4,08 (t, *J*=6,8 Hz, 2 H) 7,54 (dd, *J*=7,9, 4,8 Hz, 1 H) 8,48 - 8,54 (m, 2 H) 8,59 (dd, *J*=4,6, 1,5 Hz, 1 H) 8,63 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 9,03 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 9,37 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) 12,33 (s, 1 H).
	 **111l**	3-(1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina	**UPLC-SQD** : Tr (min) = 0,39 ; $[M-H]^-$: m/z 311. **1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm** 7,54 (ddd, *J*=7,9, 4,8, 0,7 Hz, 1 H) 8,05 (br. s., 1 H) 8,30 (br. s., 1 H) 8,50 (dt, *J*=8,1, 2,0 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=4,6, 1,5 Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 8,93 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 8,94 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 9,01 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,36 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) 12,22 (s, 1 H) 13,03 (br. s., 1 H).
	 **111m**	N,N-dietil-3-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]-1H-pirazol-1-il}propan-1-amina	**1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm** 0,95 (t, *J*=7,1 Hz, 6 H) 1,97 (quin, *J*=7,0 Hz, 2 H) 2,38 - 2,49 (m, 6 H) 4,19 (t, *J*=7,0 Hz, 2 H) 7,54 (ddd, *J*=8,1, 4,6, 0,7 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J*=0,5 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,50 (dt, *J*=8,1, 2,2 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=4,6, 1,5 Hz, 1 H) 8,87 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 8,88 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 8,91 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 9,02 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 9,35 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 12,24 (br. s., 1 H).

			UPLC-SQD : Tr (min) = 0,37 ; $[M+H]^+$: m/z 426 ; $[M-H]^-$: m/z 424.

Tabla 8

Ejemplo 128 : 3-{1-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **113**



A 96 mg de hidruro de sodio al 60 % en aceite en 5 ml de dimetilformamida bajo argón a 25 °C se añade gota a gota una disolución de 500 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en 7 ml de dimetilformamida. Después de 30 min de agitación a 25 °C, se añade una disolución de 222 mg de hidrocloruro de N-etil-3-cloropiperidina en 7 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita 2 h a 25 °C, 1 h a 70 °C y 8 h a reflujo. El medio de reacción se trata con 20 ml de agua y se extrae 3 veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan una vez con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 0,8 g de un aceite marrón utilizado en bruto en la reacción siguiente (**112**).

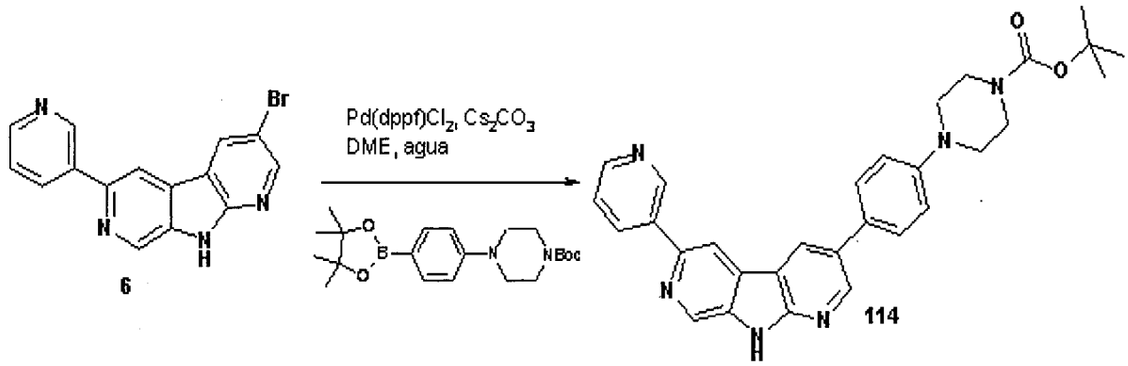
En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se ponen 524 mg de 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** y 786 mg de boronato **112** en 24 ml de 1,2-dimetoxietano, se añaden 6,5 ml de disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M y 65 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y se somete a irradiación microondas 10 min a 150 °C. Se vuelven a añadir 40 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y se irradia 5 min a 180 °C. La mezcla de reacción se filtra, se lava con etanol y se concentra el filtrado. El producto bruto se purifica por

cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol 100 : 0 a 80 : 20 y por HPLC preparativa en medio ácido utilizando un gradiente agua + 0,07 % de ácido trifluoroacético / acetonitrilo + 0,07 % de ácido trifluoroacético, 95 / 5 a 20 / 80, para proporcionar 7 mg de 3-{1-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **113** en forma de sal de ácido trifluoroacético y de un sólido amarillo.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1,22 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H) ; 1,68 a 2,28 (m, 4 H) ; 3,02 a 3,30 (m, 4 H) ; 3,61 a 3,72 (m, 1 H) ; 4,55 (dd, *J*=6,2 y 14,7 Hz, 1 H) ; 4,68 (dd, *J*=6,6 y 14,7 Hz, 1 H) ; 7,68 a 7,76 (m, 1 H) ; 8,16 (s, 1 H) ; 8,43 (s, 1 H); 8,67 a 8,73 (m, 2 H) ; 8,89 a 8,99 (m, 3 H) ; 9,06 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 9,40 (s ancho, 1 H) ; 9,48 a 9,59 (m extendido, 1 H) ; 12,38 (s ancho, 1 H).

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,02 ; $[M+H]^+$: m/z 424 ; $[M-H]^-$: m/z 422.

Ejemplo 129 : 4-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenil}piperacina-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo **114**

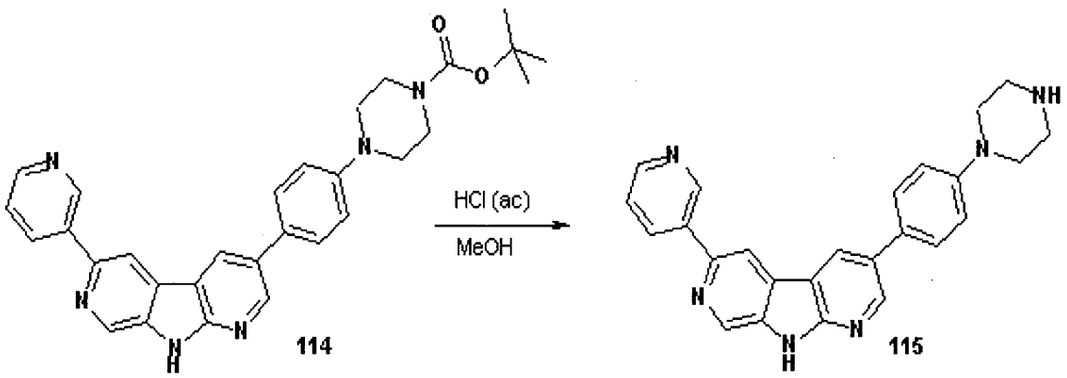


En un tubo sellado, se pone 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** (1,5 g, 4,62 mmoles), éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperacina-1-carboxílico (2,1 g, 6,86 mmoles), $PdCl_2$(dppf) (190 mg, 0,233 mmoles) y carbonato de cesio (3,0 g, 9,21 mmoles). El tubo se barre con una corriente de nitrógeno antes de añadir 1,2-dimetoxietano (25 ml) y agua (2,5 ml). El tubo se sella y se calienta a 110 °C durante 7 h. La reacción se enfría, se diluye con agua y se extrae con una mezcla de cloruro de metileno al 10 % de tetrahidrofurano (60 ml) y de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). Las fases orgánicas se evaporan a sequedad y se cromatografían en sílice con una mezcla diclorometano/metanol. El sólido amarillo-marrón obtenido se tritura con metanol frío para proporcionar, después de secar, un sólido amarillo claro **114** (1,75 g, 75 %).

MS : m/z = 507 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 9,37 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,13 (d, 2H), 3,50 (t, 4H), 3,28 (t, 4H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 130 : 3-[4-(piperacin-1-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **115**



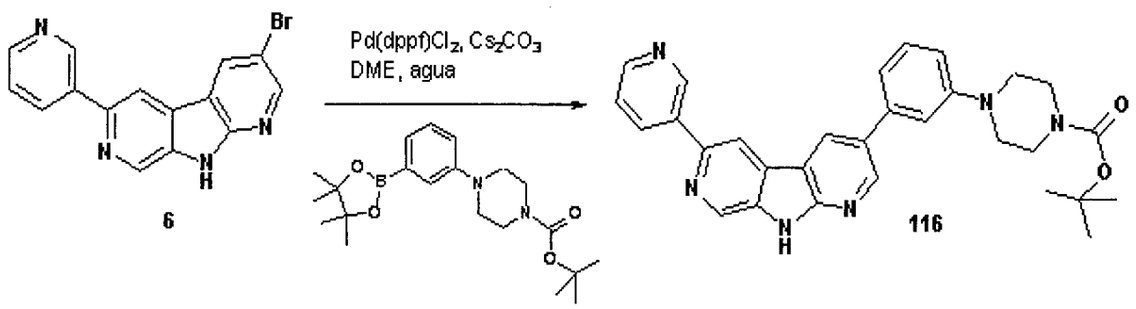
114 **115**

El compuesto **114** (600 mg, 1,19 mmoles) en suspensión en metanol (18 ml) con HCl (4 N, 12 ml) se calienta a 55 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfría a 0 ~ 4 °C durante una noche. La suspensión se filtra y el sólido se lava con un poco de metanol frío. El sólido naranja se seca a 50 °C bajo presión reducida para proporcionar el compuesto **115** en forma de hidrocloruro (563 mg, 92 %).

MS: m/z = 407 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,73 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,24 (s, 3H), 9,11 (s, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,99 (d, 2H), 8,87 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 3,48 (t, 4H), 3,22 (m, 4H).

Ejemplo 131 : 4-{3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenil}piperacina-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo **116**



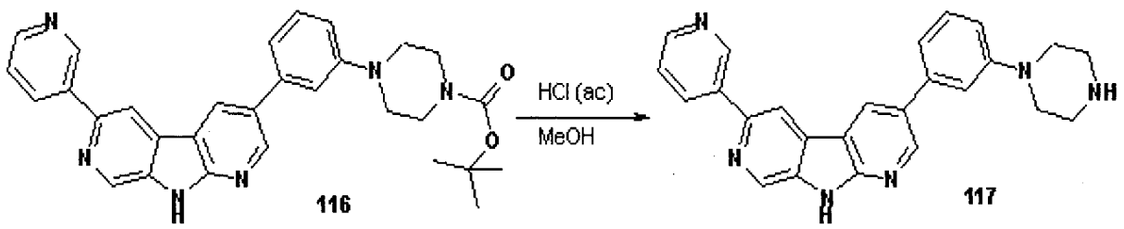
6 **116**

El compuesto **116** se prepara de la misma manera que el compuesto **114** a partir de 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** (600 mg, 1,85 mmoles) y de éster terc-butílico del ácido 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperacina-1-carboxílico (930 mg, 2,39 mmoles) para proporcionar **116** en forma de un sólido marrón (824 mg, 80 %).

MS: m/z = 507 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12,37 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,51 (t, 4H), 3,25 (t, 4H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 132 : 3-[3-(piperacin-1-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **117**

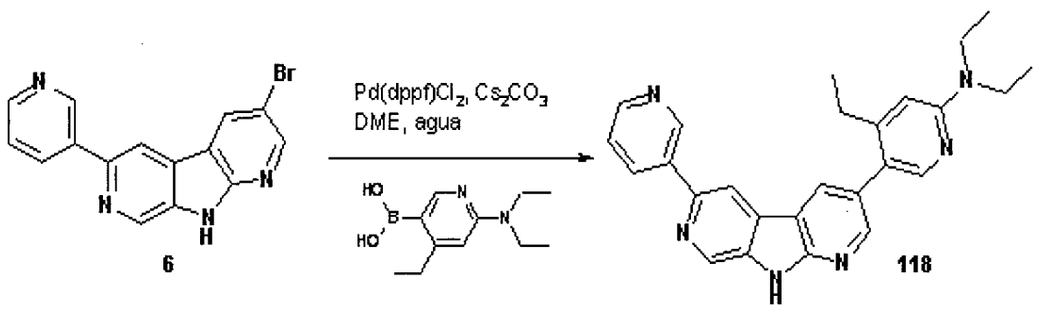


El compuesto **117** se prepara a partir de **116** (670 mg, 1,32 mmoles) como para el compuesto **115** para proporcionar un sólido amarillo en forma de hidrocloruro (636 mg, 93 %).

MS: m/z = 407 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12,63 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,52 (t, 4H), 3,27 (m, 4H).

Ejemplo 133 : N,N-4-trietil-5-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]piridin-2-amina **118**

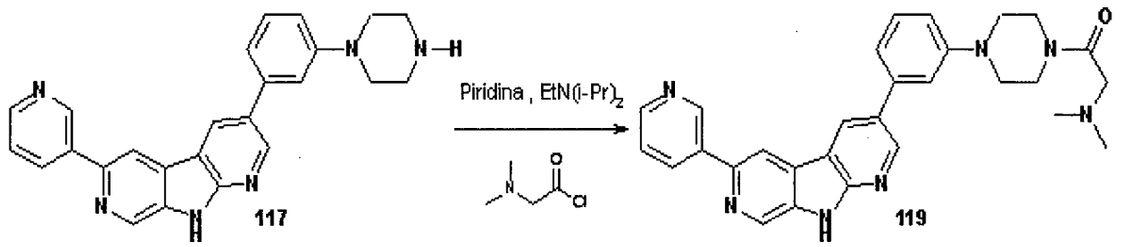


El compuesto **118** se prepara según el procedimiento del compuesto **114** a partir de 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** (120 mg, 0,369 mmoles) y ácido 6-dietilamino-4-etil-piridin-3-il borónico (160 mg, 0,721 mmoles). Después de purificar por HPLC preparativa (acetonitrilo / H_2O al 0,1 % de ácido trifluoroacético) se obtienen 50 mg de producto **118** en forma de sal de ácido trifluoroacético.

MS: m/z = 423 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 12,58 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (dd,1H), 7,09 (s, 1H), 3,65 (q, 4H), 2,72 (q, 2H), 1,23 (t, 6H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 134 : 2-(dimetilamino)-1-(4-{3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenil}piperacin-1-il)etanona **119**

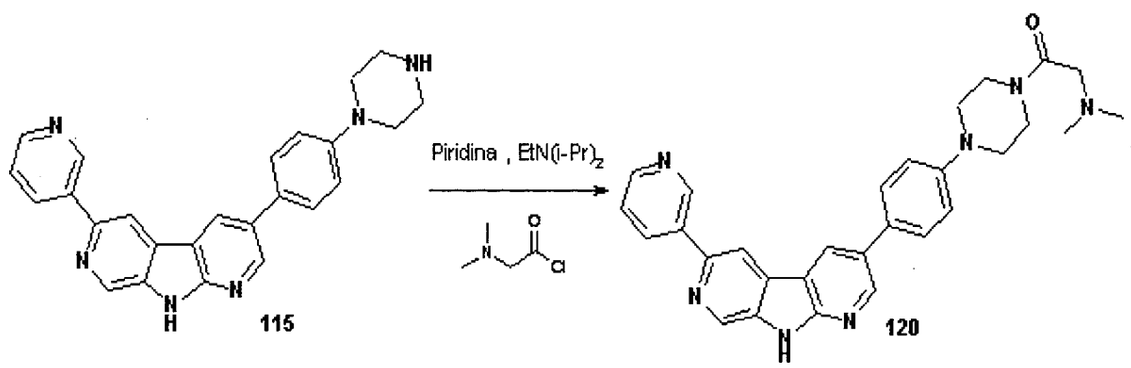


En un keller se pone el compuesto **117** (70 mg, 0,136 mmoles) e hidrocloruro de cloruro de N,N-dimetilglicilo (49 mg, 0,310 mmoles). Se añade piridina anhidra (1 ml) bajo nitrógeno y N,N-diisopropiletilamina (148 mg, 1,15 mmoles). La suspensión naranja se agita durante 1,5 h, se diluye con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano al 10 % de tetrahidrofurano (30 ml x 5). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a sequedad. El sólido obtenido se seca bajo presión reducida a 50 °C para proporcionar el compuesto **119** en forma de un sólido blanco-crema (56 mg, 84 %).

MS: m/z = 492 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12,37 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,52 (dt, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,41 (s, 6H).

Ejemplo 135 : 2-(dimetilamino)-1-(4-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenil}piperacin-1-il)etanona **120**

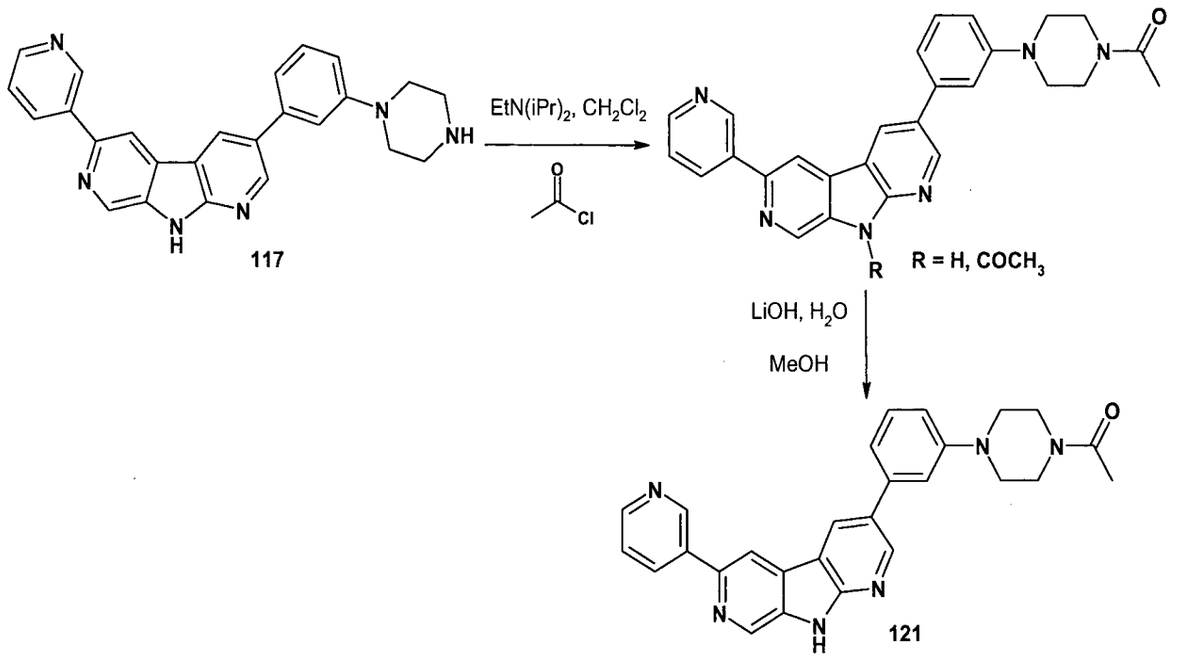


El compuesto **120** se prepara como **119** utilizando el compuesto **115** (70 mg, 0,136 mmoles) para proporcionar un sólido blanco brillante (42 mg, 63 %).

MS: m/z = 492 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12,30 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,03 (s, 2H), 8,99(s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,15 (d, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,22 (s, 2H), 2,25 (s, 6H).

Ejemplo 136 : 1-(4-{3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenil}piperacin-1-il)etanona **121**

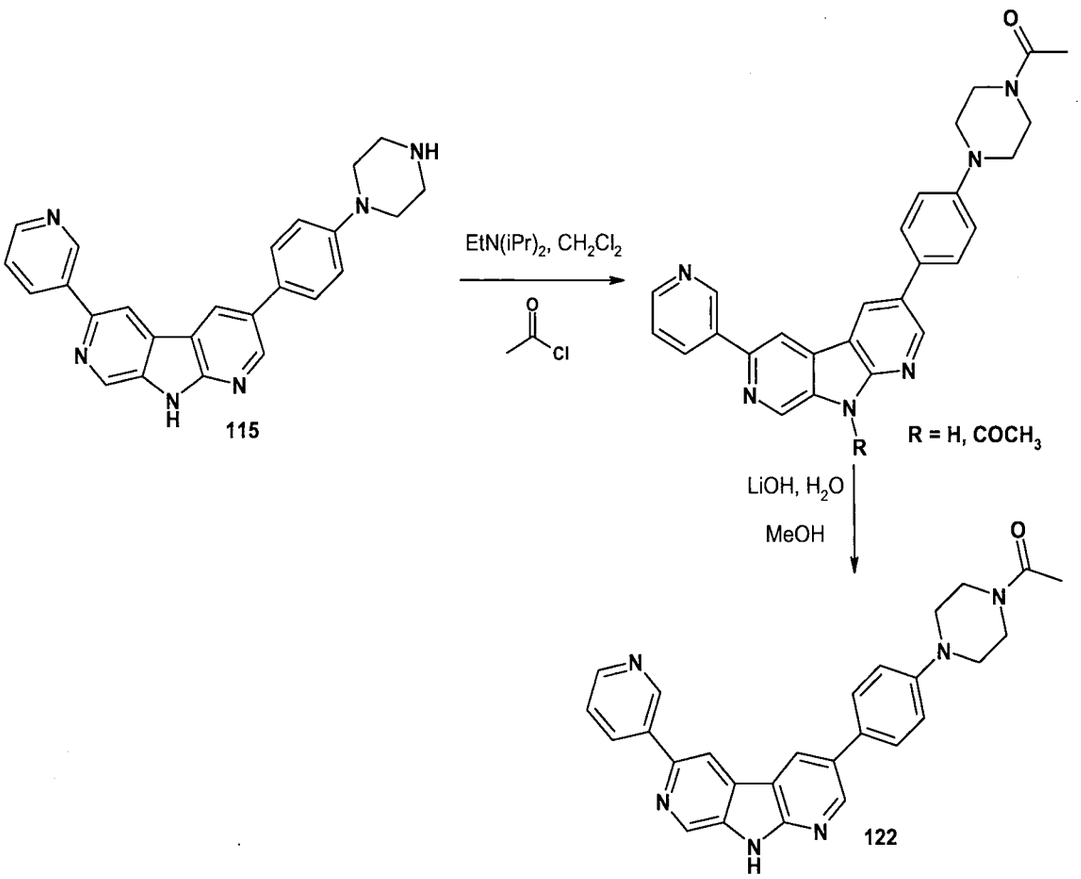


A una suspensión del compuesto **117** (70 mg, 0,136 mmoles) en diclorometano (1,5 ml) se añade N,N-diisopropiletilamina (74 mg, 0,1 ml, 0,574 mmoles). La reacción se agita a 25 °C durante 15 min y se añade cloruro de acetilo (22 mg, 0,28 mmoles). Después de agitar a 25 °C durante 1 h se vuelve a añadir cloruro de acetilo (22 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,2 ml). Después de 15 minutos suplementarios, se añade metanol (0,5 ml) y se concentra a sequedad. El resto se reparte entre una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano y la fase acuosa se vuelve a extraer con diclorometano (30 ml x 5). Las fases orgánicas se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a sequedad. El resto se agita con LiOH (5 mg) en metanol (5 ml + algunos % de agua) durante 30 min. La disolución se evapora a sequedad y el resto obtenido se reparte de nuevo entre una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano y la fase acuosa se vuelve a extraer con diclorometano. Las fases orgánicas se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a sequedad y el sólido obtenido se seca bajo presión reducida a 50 °C para proporcionar el compuesto **121** en forma de un sólido rojo-anaranjado (38 mg, 62 %).

MS: m/z = 449 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 9,38 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 137 : 1-(4-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenil}piperacin-1-il)etanona **122**



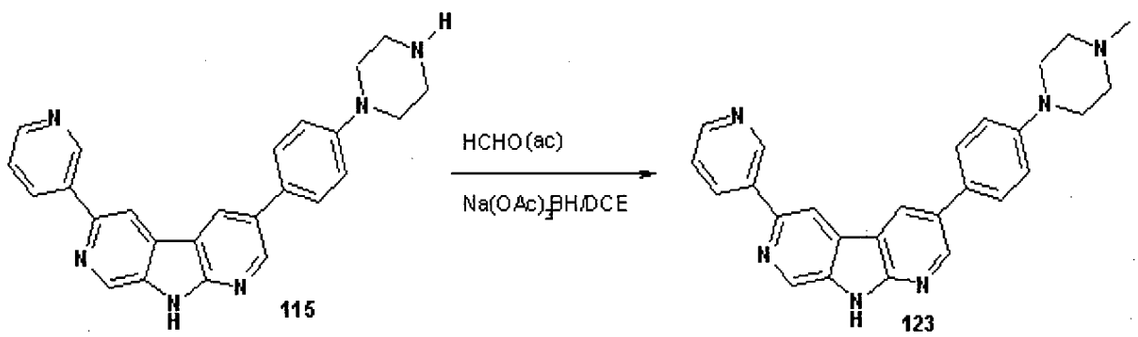
El compuesto **122** se prepara según el procedimiento del compuesto **121** a partir del compuesto **115** (70 mg, 0,136 mmoles). El producto bruto (26 mg) se purifica por cromatografía SPE (cartucho SCX eluido con una disolución amoniacal 7 N / metanol en diclorometano) y se tritura en metanol para proporcionar 9 mg (15 %) de producto en forma de sólido anaranjado.

MS: m/z = 449 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12,30 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,14 (d, 2H), 3,60 (t, 4H), 3,26 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,07 (s, 3H).

383

Ejemplo 138 : 3-[4-(4-metilpiperacin-1-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **123**

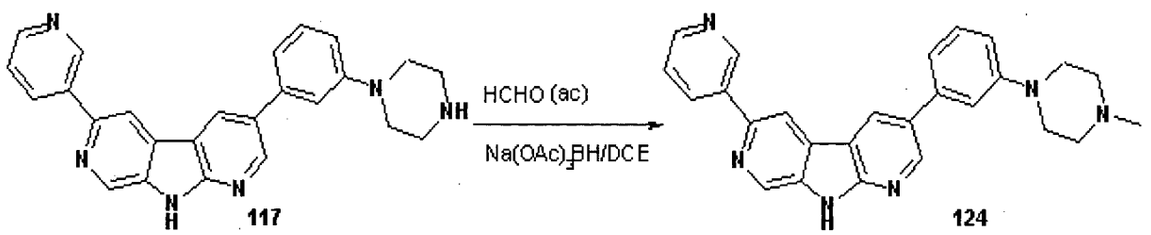


El compuesto **115** (70 mg, 0,136 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (370 mg, 1,75 mmoles) en dicloro-1,2 etano (4 ml) se agitan a 25 °C durante 20 min y se añade una disolución acuosa de HCHO (0,026 ml, 37 %, 0,347 mmoles). La mezcla se agita una noche y se diluye con una mezcla de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. Las fases acuosas se vuelven a extraer con diclorometano (30 ml x 12). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre $MgSO_4$, se concentran y se secan a 50 °C bajo presión reducida para proporcionar el compuesto **123** en forma de un sólido amarillo (54 mg, 74 %).

MS: m/z = 421 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,32 (br, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,52 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,55 (dt, 1H), 7,11 (d, 2H), 3,24 (m, 8H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 139 : 3-[3-(4-metilpiperacin-1-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **124**

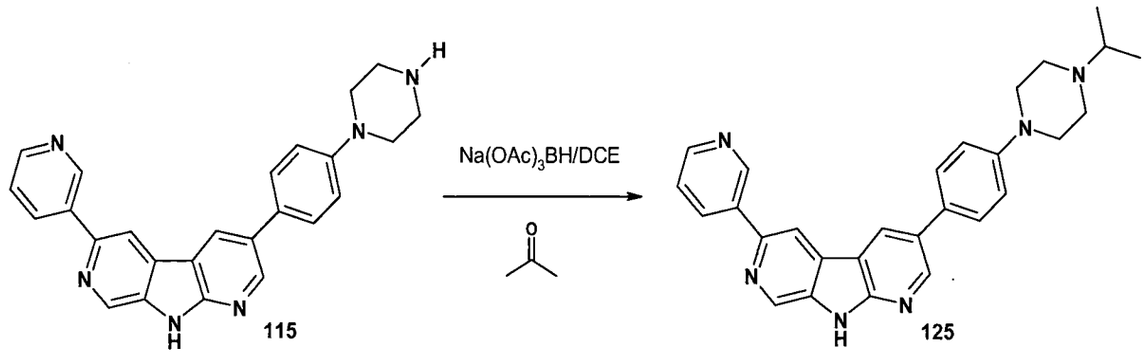


El compuesto **124** se prepara según el procedimiento del compuesto **123** a partir del compuesto **117** (70 mg, 0,136 mmoles) para proporcionar un sólido blanco (49 mg, 86 %).

MS: m/z = 421 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,35 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,28 (m, 8H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 140 : 3-{3-[4-(propan-2-il)piperacin-1-il]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **125**

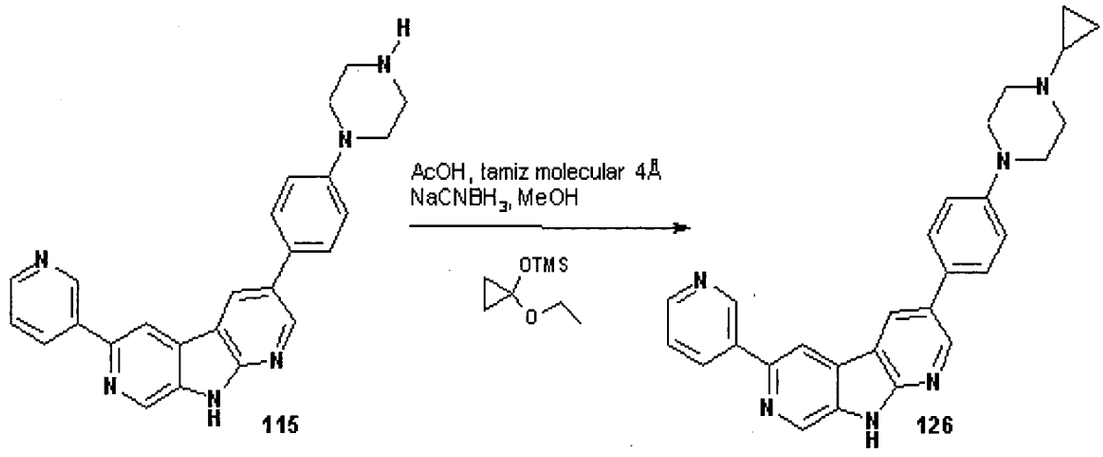


El compuesto **125** se prepara según el procedimiento del compuesto **123** a partir del compuesto **115** (70 mg, 0,136 mmoles) y de acetona (78 mg, 1,35 mmoles) para proporcionar un sólido blanco (52 mg, 85 %).

MS: m/z = 449 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12,36 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,26 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 2,63 (m, 4H), 1,08 (t, 6H).

Ejemplo 141 : 3-[4-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **126**



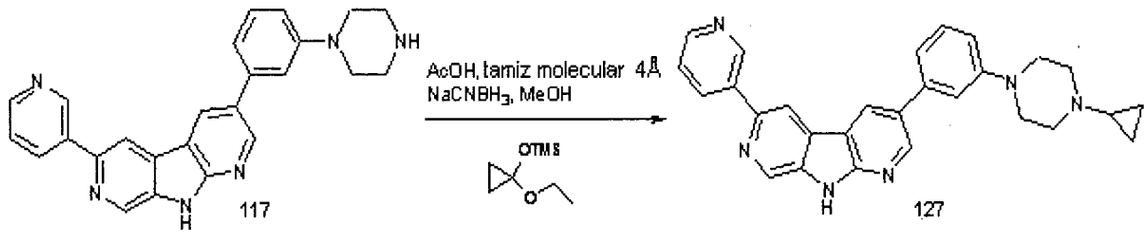
A una suspensión del compuesto **115** (100 mg, 0,194 mmoles) y de tamiz molecular 4 Å triturado (200 mg) en metanol (5 ml), se añaden (1-etoxi-ciclopropoxi)-trimetil-silano (200 mg, 1,15 mmoles), ácido acético (115 mg, 1,92 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (disolución 1 M en tetrahidrofurano, 0,87 ml, 0,87 mmoles). Después de haber calentado a 60 °C durante 7 h, la reacción se enfría y se reparte entre una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. Las fases

acuosas se vuelven a extraer con diclorometano (30 ml x 6). Las fases orgánicas reunidas se concentran a sequedad y se secan a 50 °C bajo presión reducida para proporcionar 66 mg de un sólido beige. Este sólido se purifica por cromatografía SPE (SCX 10% 7N NH_3 /metanol en diclorometano). Se obtienen 44 mg de un sólido amarillo que se tritura en metanol para proporcionar 40 mg de un sólido amarillo **126** (29 %).

MS: m/z = 447 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12,28 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,10 (d, 2H), 3,19 (t, 4H), 2,71 (t, 4H), 1,68 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,37 (m, 2H).

Ejemplo 142 : 3-[3-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **127**

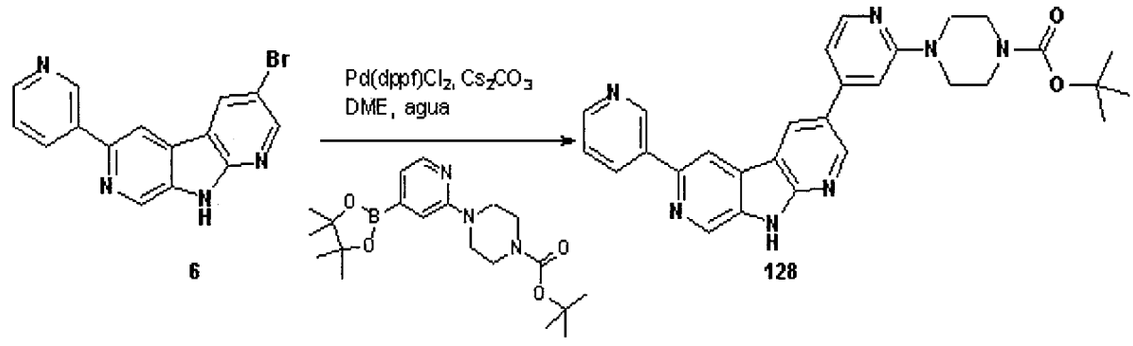


El compuesto **127** se prepara según el procedimiento del compuesto **126** a partir del compuesto **117** (100 mg, 0,194 mmoles). El producto bruto obtenido (97 mg) se purifica por cromatografía SPE (SCX, 10% de disolución amoniacal 7 N en metanol en diclorometano) para proporcionar 58 mg (42 %) de un sólido blanco hueso.

MS: m/z = 447 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12,35 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,24 (t, 4H), 2,73 (t, 4H), 1,70 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,38 (m, 2H).

Ejemplo 143 : 4-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]piridin-2-il}piperacina-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo **128**

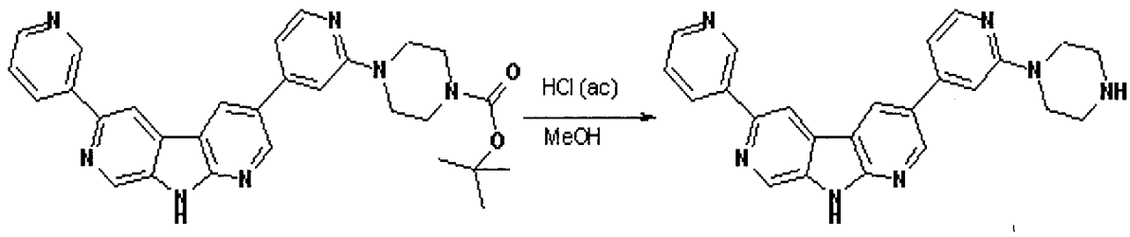


El compuesto **128** se prepara según el procedimiento del compuesto **116** a partir de 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** (150 mg, 0,462 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]piperacina-1-carboxílico (270 mg, 0,694 mmoles), para proporcionar un sólido blanco (160 mg, 68 %).

MS: m/z = 508 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12,50 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 144 : 3-[2-(piperacin-1-il)piridin-4-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **129**

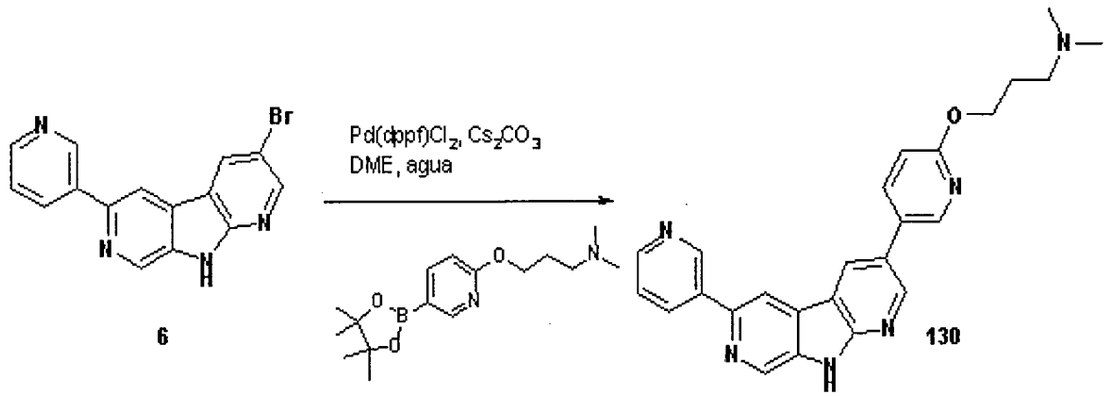


El compuesto **129** se preparó según el procedimiento del compuesto **117** a partir del compuesto **128** (108 mg, 0,213 mmoles), para proporcionar el compuesto esperado (hidrocloruro, 4 HCl, 100 mg, 86 %) en forma de un sólido amarillo.

MS: m/z = 408 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12,95 (s, 1H), 9,63 (br, 2H), 9,53 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,16 (t, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 4,10 (br, 4H), 3,30 (br, 4H).

Ejemplo 145 : N,N-dimetil-3-({5-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]piridin-2-il}oxi)propan-1-amina **130**

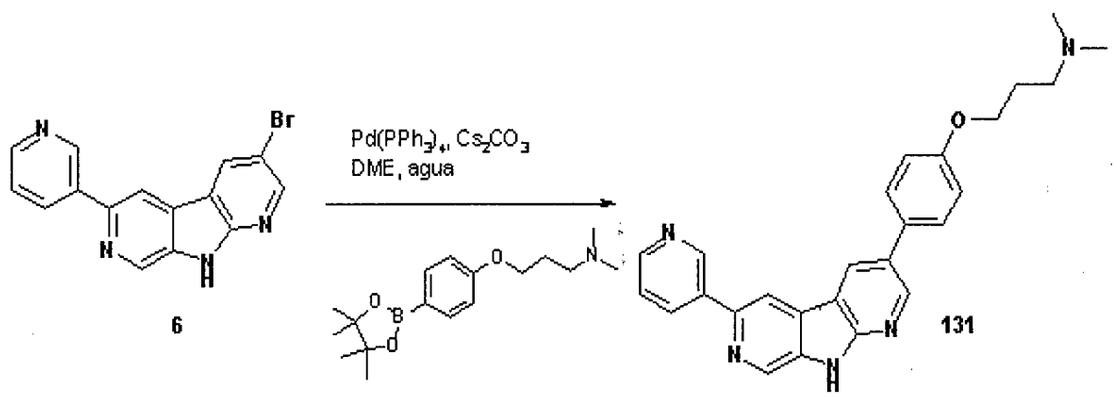


El compuesto **130** se prepara según el procedimiento del compuesto **114** a partir de 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** (150 mg, 0,462 mmoles) y dimetil-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-iloxi]-propil}-amina (184 mg, 0,60 mmoles), para proporcionar un sólido beige (80 mg, 41 %).

MS: m/z = 425 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,40 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,36 (t, 2H), 2,38 (t, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,90 (m, 2H).

Ejemplo 146 : N,N-dimetil-3-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}propan-1-amina **131**



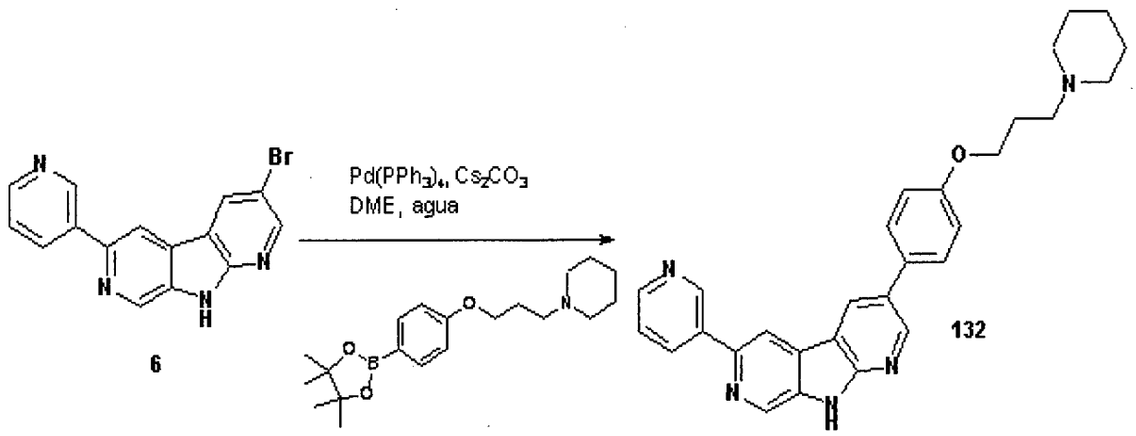
Una suspensión de 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** (250 mg, 0,77 mmoles), dimetil-{3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propil}-amina (250 mg, 0,82 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (44 mg, 0,039 mmoles) y carbonato de cesio (627 mg, 1,9 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (2,5 ml) y agua (0,25 ml) se calienta a 105 °C bajo nitrógeno en un tubo sellado durante 23 h. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano / tetrahidrofurano /metanol y se filtra

sobre celite. El filtrado se concentra a sequedad y el resto se cromatografía (gel de sílice tratada previamente con 1 % de trietilamina en diclorometano y eluyente diclorometano / metanol) para proporcionar el producto **131** en forma de un sólido blanco (41 mg, 13 %).

MS: m/z = 424 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12,32 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,08 (t, 2H), 2,39 (t, 2H), 2,17(s, 6H), 1,89 (t, 2H).

Ejemplo 147 : 3-{4-[3-(piperidin-1-il)propoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **132**

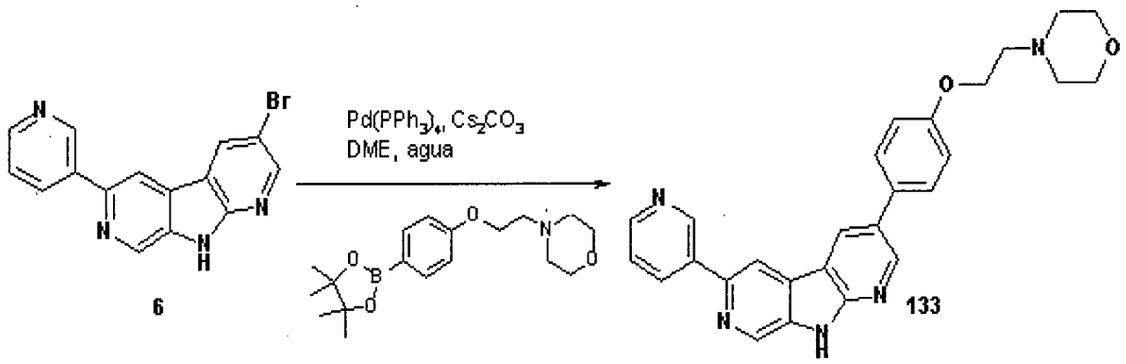


El compuesto **132** se prepara según el procedimiento del compuesto **131** a partir de 1-{3-[4-(4, 4, 5, 5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propil}-piperidina (397 mg, 1,15 mmoles) y 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** (250 mg, 0,77 mmoles), para proporcionar el producto esperado (92 mg, 26 %) en forma de un sólido blanco.

MS: m/z = 464 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12,32 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,08 (t, 2H), 2,42-2,36 (m, 6H), 1,90 (p, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,39 (m, 2H).

Ejemplo 148 : 3-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **133**

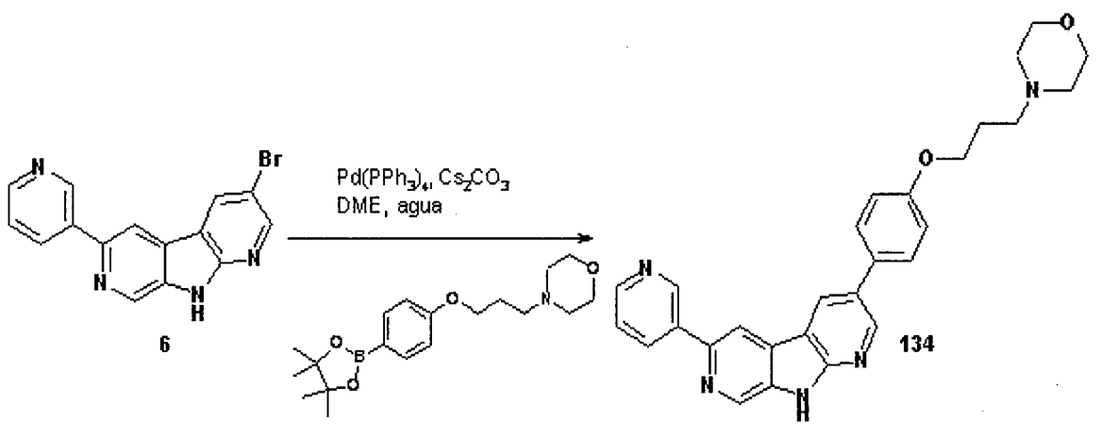


El compuesto **133** se prepara según el procedimiento del compuesto **131** a partir de 4-{2-[4-(4, 4, 5, 5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etil}-morfolina (383 mg, 1,15 mmoles) y 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** (250 mg, 0,77 mmoles), para proporcionar el producto esperado (45 mg, 13 %) en forma de un sólido blanco.

MS: m/z = 452 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,36 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,20-2,50 (m, 6H).

Ejemplo 149 : 3-{4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **134**

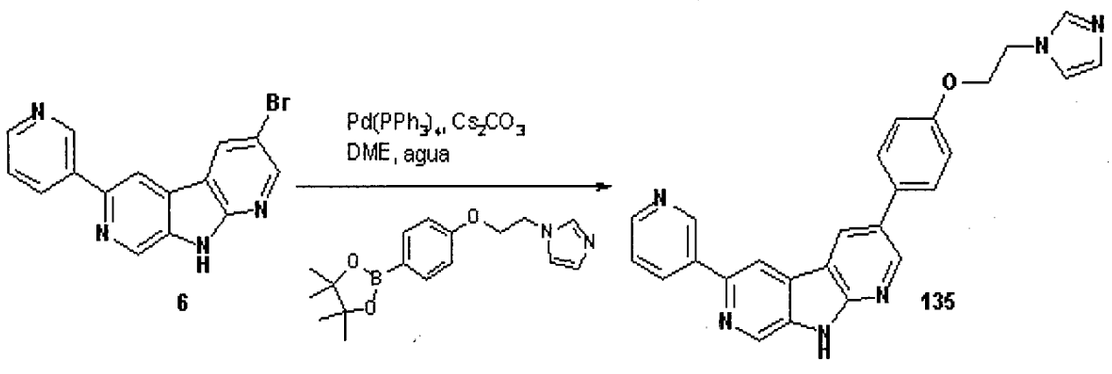


El compuesto **134** se prepara según el procedimiento del compuesto **131** a partir de 4-{3-[4-(4,4,5,-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propil}-morfolina (399 mg, 1,15 mmoles) y 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** (250 mg, 0,77 mmoles), para proporcionar el producto esperado (125 mg, 35 %) en forma de un sólido blanco.

MS: m/z = 466 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,32 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,11 (d, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,60 (t, 4H), 2,47-2,40 (m, 6H), 1,92 (p, 2H).

Ejemplo 150 : 3-{4-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **135**

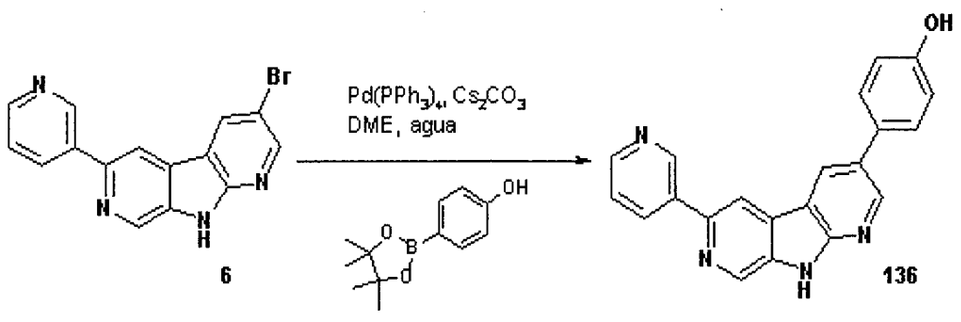


El compuesto **135** se prepara según el procedimiento del compuesto **131** a partir de 1-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etil}-1H-imidazol (250 mg, 1,08 mmoles) y 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** (250 mg, 0,77 mmoles), para proporcionar el producto esperado (72 mg, 22 %) en forma de un sólido blanco.

MS: m/z = 433 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,30, 9,37 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,34 (t, 2H).

Ejemplo 151 : 4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenol **136**



El compuesto **136** se prepara según el procedimiento del compuesto **131** a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (305 mg, 1,39 mmoles) y 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-

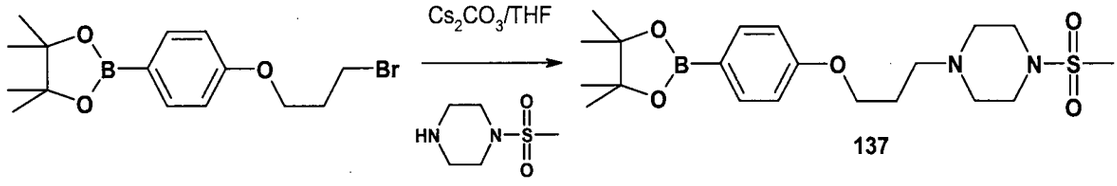
pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** (200 mg, 0,62 mmoles), para proporcionar el producto esperado (37 mg, 18 %) en forma de un sólido blanco.

MS: m/z = 339 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,27 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 6,93 (d, 2H).

Ejemplo 152 : 3-(4-{3-[4-(metilsulfonil)piperacin-1-il]propoxi}fenil)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **138**

Etapa 1 : 1-(metilsulfonil)-4-{3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propil}piperacina **137**

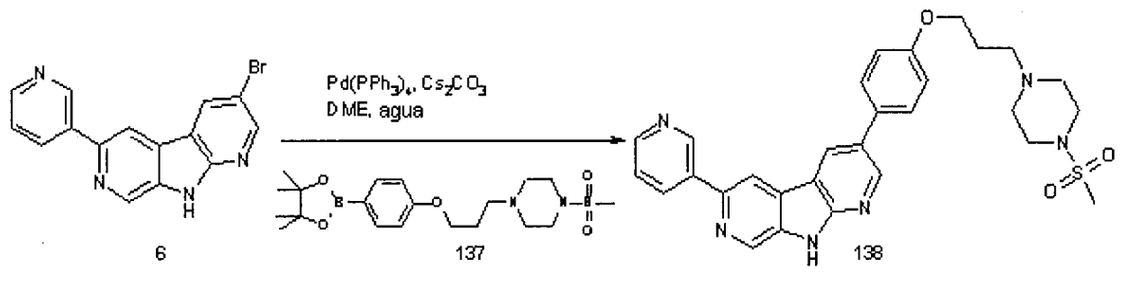


Una suspensión de 2-[4-(3-bromo-propoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (350 mg, 1,03 mmoles), 1-(metilsulfonil)piperacina (185 mg, 1,13 mmoles) y carbonato de cesio (336 mg, 1,03 mmoles) en tetrahidrofurano (3,0 ml) se calienta a 150 °C bajo microondas durante 1 h. La reacción se concentra a sequedad y el resto se lava con agua, se tritura con tolueno y con éter para proporcionar el producto esperado **137** (520 mg) en forma de un gel blanquecino.

MS: m/z = 424,2 (ES+).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,75 (d, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,85 (d, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,25 (t, 4H), 2,79 (s, 3H), 3,62-3,50 (m, 6H), 1,94 (p, 2H), 1,32 (s, 12H).

Etapa 2 :



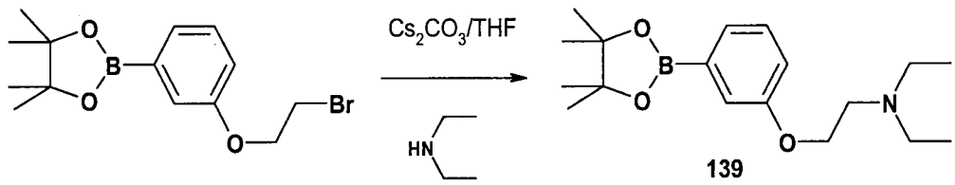
El compuesto **138** se prepara según el procedimiento del compuesto **131** a partir de **137** (utilizado en bruto, 520 mg, 1,03 mmoles) y 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** (250 mg, 0,77 mmoles), para proporcionar el producto esperado (118 mg, 28 %) en forma de un sólido blanco.

MS: m/z = 543 (ES+).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$ + metanol-d_4) δ ppm 9,21 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,29 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,65 (m, 6H), 2,05 (t, 2H).

Ejemplo 153 : N,N-dietil-2-{3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}etanamina **140**

Etapa 1 : N,N-dietil-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etanamina **139**

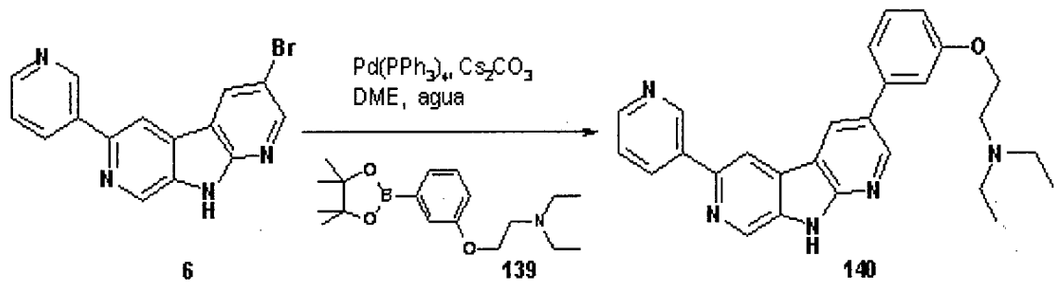


139 se prepara según el procedimiento del compuesto **137** a partir de 2-[3-(2-bromo-etoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (300 mg, 0,92 mmoles) y dietilamina (104 mg, 1,43 mmoles), para proporcionar el producto esperado **139** (262 mg, 89 %) en forma de un aceite amarillo.

MS: m/z = 320 (ES+).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,46-7,26 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 4,10 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,64 (q, 4H), 1,35 (s, 12H), 1,10 (t, 6H).

Etapa 2 :



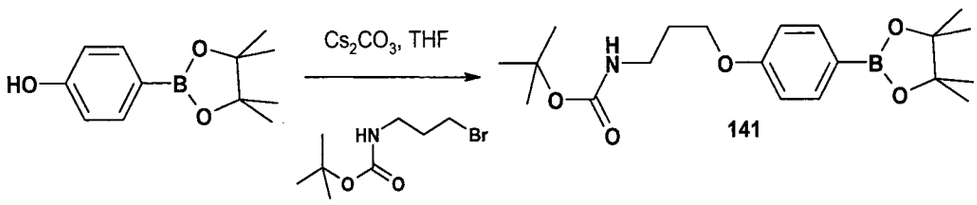
El compuesto **140** se prepara según el procedimiento del compuesto **131** a partir de **139** (utilizado en bruto, 259 mg, 0,81 mmoles) y 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** (200 mg, 0,62 mmoles), para proporcionar el producto esperado (56 mg, 21 %) en forma de un sólido blanco.

MS: m/z = 438 (ES+).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$ + metanol-d_4) δ ppm 9,24 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H), 4,58 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,28 (q, 4H), 1,45 (t, 6H).

Ejemplo 154 (**142**) y ejemplo 155 : 3-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}propan-1-amina **143**

Etapa 1 : {3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo **141**

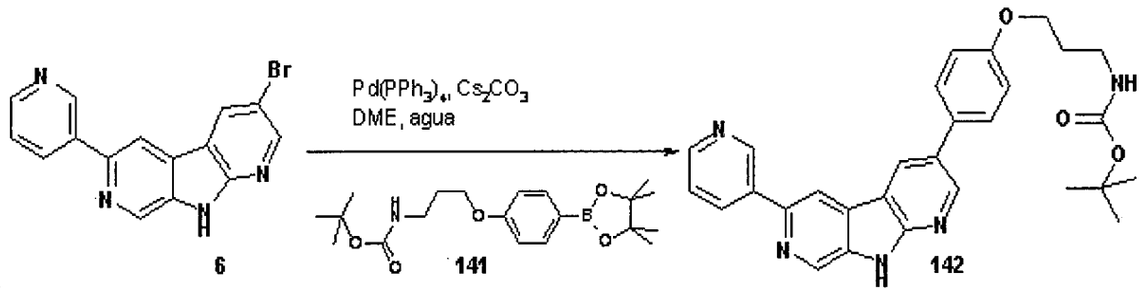


141 se prepara según el procedimiento de **137** a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (264 mg, 1,2 mmoles) y (3-bromopropil)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo (450 mg, 1,89 mmoles), para proporcionar un aceite marrón (500 mg).

MS: m/z = 378 (ES+).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,75 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,33 (q, 2H), 1,99 (p, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,35 (s, 12H).

Etapa 2 : (3-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}propil)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo **142**



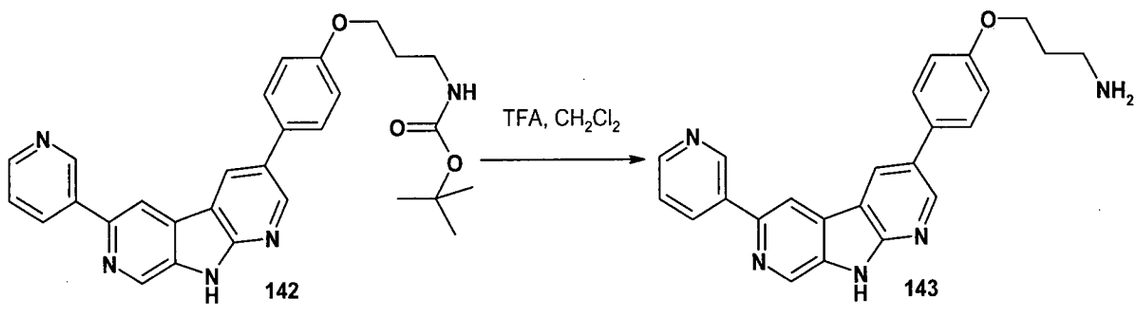
142 se prepara según el procedimiento del compuesto **131** a partir de **141** (utilizado en bruto, 500 mg, 1,32 mmoles) y 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** (200 mg, 0,62 mmoles), para proporcionar el producto esperado (46 mg, 15 %) en forma de un sólido amarillo claro.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,31 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,05 (d, 2H), 4,82 (br, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,39 (q, 2H), 2,04 (p, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 3 :

El compuesto **142** (45 mg, 0,09 mmoles) se trata con 0,5 ml de ácido trifluoroacético en diclorometano (3 ml) a 0 °C y se agita a 25 °C durante una noche. La mezcla se enfría a 0 °C y se neutraliza con una

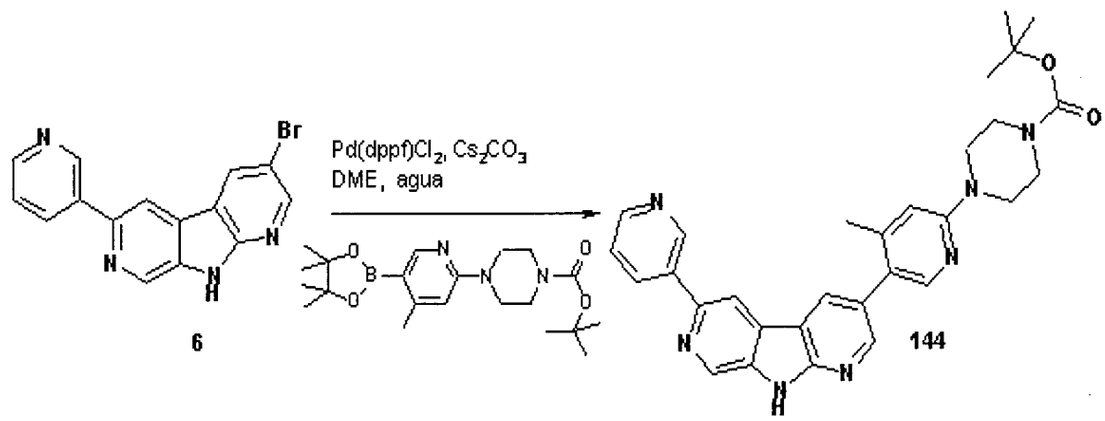
disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para proporcionar una suspensión que se filtra ; el precipitado se lava con agua, con diclorometano y se seca para proporcionar 3-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}propan-1-amina **143** (35 mg, 97 %) en forma de un sólido amarillo ambarino.



MS: m/z = 396 (ES+)

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 9,37 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,73 (br, 1H), 1,86 (m, 2H).

Ejemplo 156 : 4-{4-metil-5-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]piridin-2-il}piperacina-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo **144**

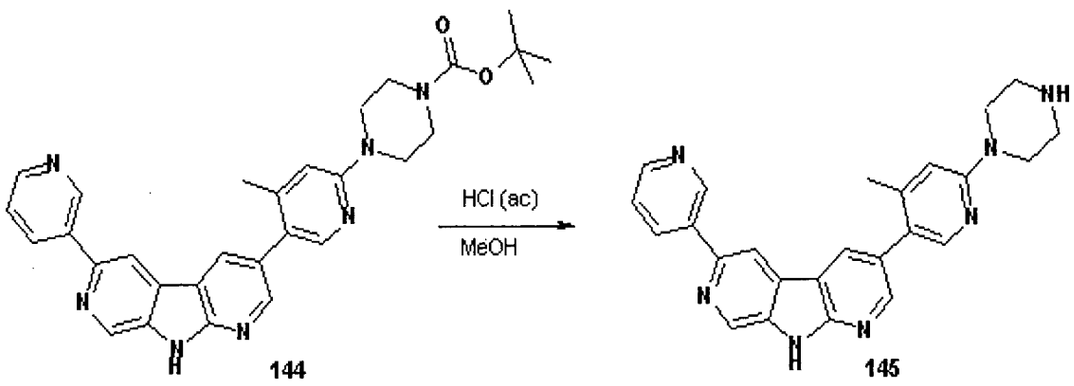


El compuesto **144** se preparó según el procedimiento del compuesto **114** a partir de 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** (150 mg, 0,462 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-[4-metil-5(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-piperacina-1-carboxílico (242 mg, 0,60 mmoles), para proporcionar el compuesto esperado (120 mg, 50 %) en forma de un sólido marrón.

MS: m/z = 522 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,37 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,46 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 157 : 3-[4-metil-6-(piperacin-1-il)piridin-3-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **145**



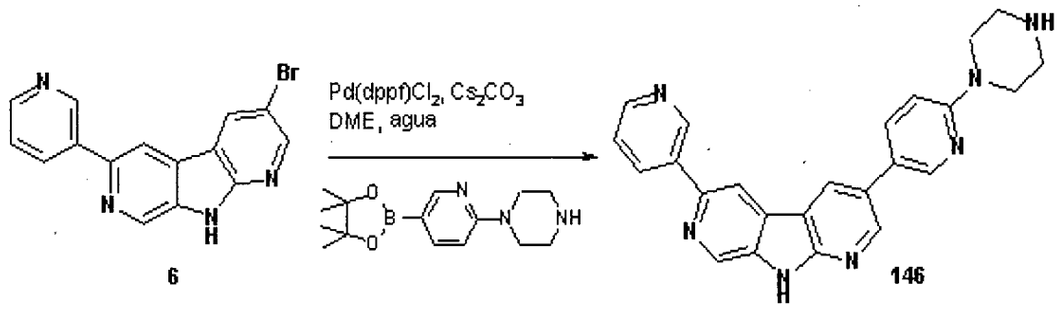
144 145

El compuesto **145** se preparó según el procedimiento del compuesto **115** a partir del compuesto **144** (60 mg, 0,115 mmoles), para proporcionar el producto esperado (hidrocloruro, 4 HCl), 65 mg, 100 %) en forma de un sólido amarillo.

MS: m/z = 422 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,78 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,45 (br, 2H), 9,26 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,12 (t, 2H), 7,23 (s, 1H), 3,93 (br, 4H), 3,25 (br, 4H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo 158 : 3-[6-(piperacin-1-il)piridin-3-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **146**



6 146

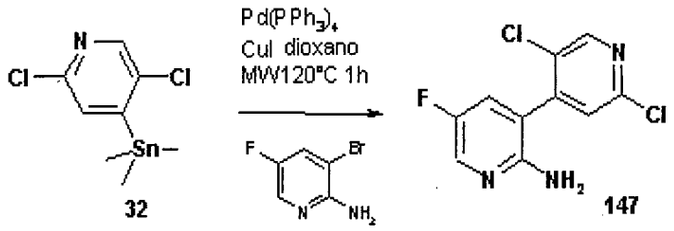
El compuesto **146** se preparó según el procedimiento del compuesto **114** a partir de 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **6** (150 mg, 0,462 mmoles) y de 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-piperacina (175 mg, 0,605 mmoles), para proporcionar el compuesto esperado (172 mg, 92 %) en forma de un sólido marrón.

MS: m/z = 408 (ES+).

1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,32 (br, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,49 (t, 4H), 2,81 (t, 4H).

Ejemplo 159 : 3-fluoro-6-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **152**

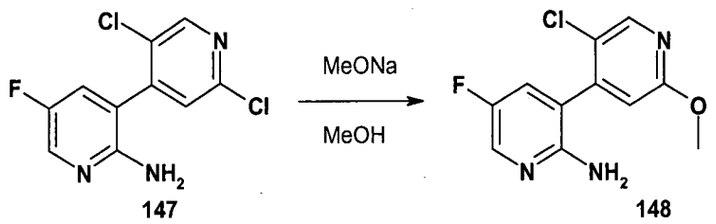
Etapa 1 : 2',5'-dicloro-5-fluoro-[3,4']bipiridinil-2-ilamina **147**



En un reactor, se ponen 580 mg de 2-amino-3-bromo-5-fluoropiridina, 1,04 g de 2,5-dicloro-4-trimetilestannil-piridina **32**, 246 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y 122 mg de yoduro de cobre (I) en 10 ml de 1,4-dioxano, se sella el tubo y se somete a irradiación microondas 1 h a 125 °C. La mezcla de reacción se filtra sobre frita 0,45 µm y se lava con diclorometano. Después de concentrar bajo presión reducida, el resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con mezcla diclorometano : metanol 100 : 0 a 95 : 5 y se recoge en acetato de etilo. Después de filtrar sobre frita 0,45µm y de lavar con éter dietílico, se obtienen 712 mg de 2',5'-dicloro-5-fluoro-[3,4']bipiridinil-2-ilamina **147** en forma de sólido beige.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,96; (M+H)(+) : 258(+)/260(+)/...(presencia de 2 átomos de cloro).

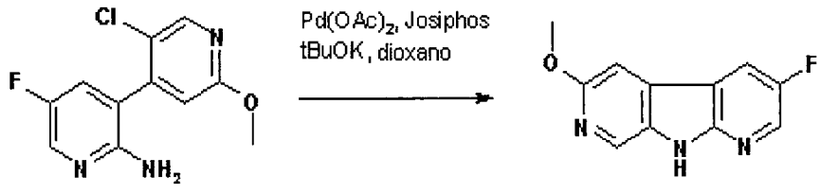
Etapa 3 : 5'-cloro-5-fluoro-2'-metoxi-[3,4']bipiridinil-2-ilamina **148**



En un reactor, se ponen 1,6 g de 2',5'-dicloro-5-fluoro-[3,4']bipiridinil-2-ilamina **147** en 10 ml de metanol y 670 mg de metilato de sodio, se sella el tubo y se somete a irradiación microondas 1 h a 100 °C. La mezcla de reacción se filtra sobre frita 0,45 µm, se lava con diclorometano y se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge en diclorometano y en agua. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 1,3 g de 5'-cloro-5-fluoro-2'-metoxi-[3,4']bipiridinil-2-ilamina **148.**

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,93; (M+H)(+) : 254(+)/... (presencia de un átomo de cloro).

Etapa 4 : 3-fluoro-6-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **149**



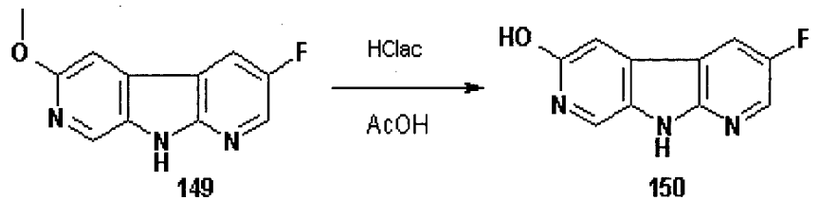
148 **149**

En un tubo, se ponen 99 mg de (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etilditerbutilfosfina y 36,3 mg de acetato de paladio (II) en 1 ml de 1,4-dioxano anhidro, bajo atmósfera de argón y se agita 10 min a 40 °C.

En un reactor, se ponen bajo argón 410 mg de 5'-cloro-5-fluoro-2'-metoxi-[3,4']bipiridinil-2-ilamina **148** y 725 mg de terbutilato de potasio en 4 ml de,4-dioxano anhidro, se añade la disolución preparada anteriormente, se sella el tubo y se somete a irradiación microondas 2 h a 120 °C. La mezcla de reacción se filtra sobre frita 0,45 µm, se lava con diclorometano y el filtrado obtenido se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en acetato de etilo y en agua. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Después de triturar en acetato de etilo seguido de una filtración en vacío, se obtienen 350 mg de 3-fluoro-6-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **149** en forma de sólido amarillo.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,75; (M+H)(+) : 218(+); (M-H)(-) : 216(-).

Etapa 5: 3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ol **150**

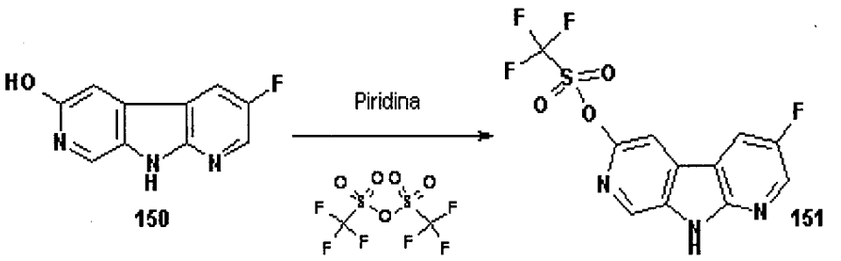


149 **150**

En un reactor, se ponen 900 mg de 3-fluoro-6-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **149** en 6 ml de ácido acético y 4 ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 37 %, se sella el tubo y se somete a irradiación microondas 3 h a 130 °C. La mezcla de reacción se filtra en vacío y se lava con éter dietílico para proporcionar, después de secar, 1,0 g de 3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ol **150** en forma de sólido amarillo.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,41 ; (M+H)(+) : 204(+); (M-H)(-) : 202(-).

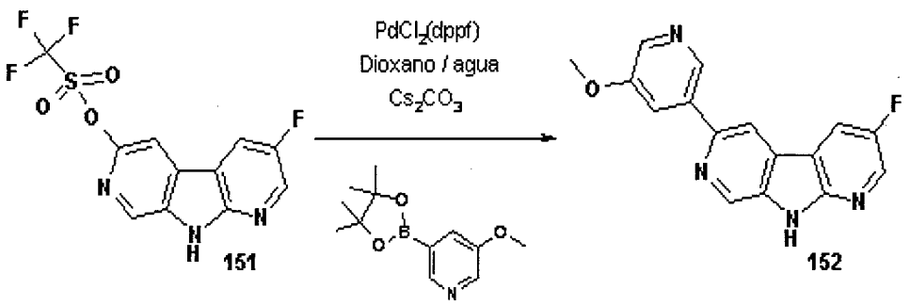
Etapa 6: trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ilo **151**



Una mezcla de 1 g de 3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ol **150** en 20 ml de piridina y 5,8 ml de anhídrido tríflico se agita 45 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre acetato de etilo y una disolución acuosa de bicarbonato saturada. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla heptano : acetato de etilo 100 : 0 a 0 : 100 para proporcionar 828 mg de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ilo **151** en forma de sólido beige.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 1,22; (M+H)(+) : 336(+); (M-H)(-) : 334(-).

Etapa 7: 3-fluoro-6-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **152**

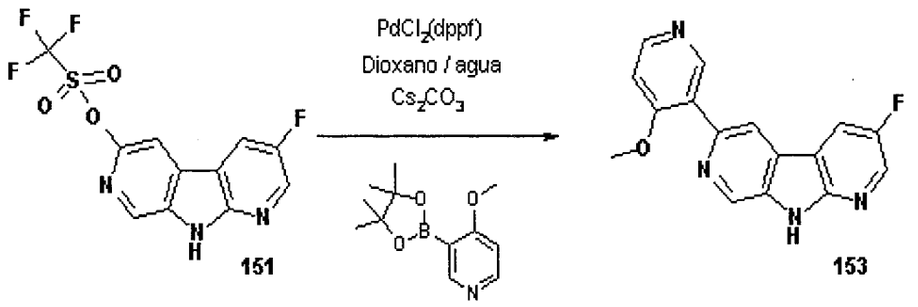


En un reactor, se ponen 100 mg de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ilo **151**, 105 mg de éster pinacol del ácido 3-metoxi-5-piridinaborónico, 292 mg de carbonato de cesio, 11 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) en 8 ml de 1,4-dioxano y 2 ml de agua, se sella el tubo y se somete a irradiación microondas 30 min a 125 °C. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y acetato de etilo. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con acetato de etilo puro para proporcionar 65 mg de 3-fluoro-6-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **152** en forma de sólido amarillo.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 3,95 (s, 3 H) 8,05 (dd, *J*=2,8, 1,8 Hz, 1 H) 8,31 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) 8,64 - 8,66 (m, 2 H) 8,93 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 8,95 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H) 9,05 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 12,39 (br. s., 1 H).

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,68 ; $[M+H]^+$: m/z 295 ; $[M-H]^-$: m/z 293.

Ejemplo 160 : 3-fluoro-6-(4-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **153**

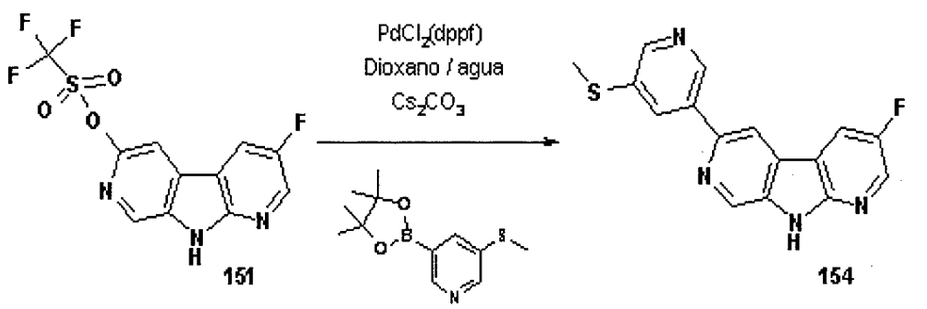


De forma análoga al compuesto **152**, se obtienen 10 mg de 3-fluoro-6-(4-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **153** a partir de 100 mg de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ilo **151** y 68 mg de ácido 4-metoxi-3-piridinaborónico.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 3,97 (s, 3 H) 7,22 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H) 8,47 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H) 8,62 - 8,64 (m, 2 H) 8,73 (dd, *J*=8,9, 2,8 Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,03 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 12,31 (br. s., 1 H).

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,19 ; $[M+H]^+$: m/z 295 ; $[M-H]^-$: m/z 293.

Ejemplo 161 : 3-fluoro-6-[5-(metilsulfanil)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **154**

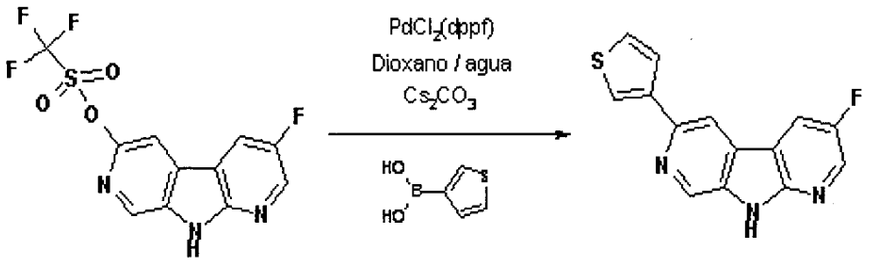


De forma análoga al compuesto **152**, se obtienen 50 mg de 3-fluoro-6-[5-(metilsulfanil)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **154** a partir de 100 mg de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ilo **151** y 141 mg de ácido 5-(metiltio)piridina-3-borónico.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2,64 (s, 3 H) 8,36 (t, *J*=2,1 Hz, 1 H) 8,49 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H) 8,62 - 8,67 (m, 2 H) 8,94 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,05 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 9,11 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,37 (br. s., 1 H).

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,67 ; $[M+H]^+$: m/z 311 ; $[M-H]^-$: m/z 309.

Ejemplo 162 : 3-fluoro-6-(tiofen-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **155**



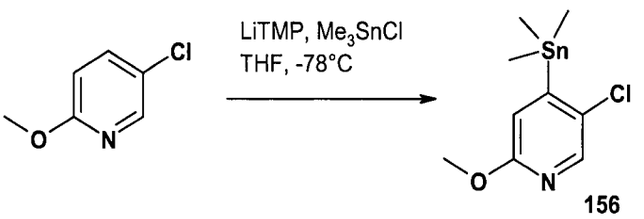
De forma análoga al compuesto **152**, se obtienen 89 mg de 3-fluoro-6-(tiofen-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **155** a partir de 150 mg de trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ilo **151** y 86 mg de ácido tiofenil-3-borónico.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,67 (dd, *J*=3,1 y 5,1 Hz, 1 H) ; 7,80 (dd, *J*=1,3 y 5,1 Hz, 1 H) ; 8,05 (dd, *J*=1,3 y 3,1 Hz, 1 H) ; 8,61 (dd, *J*=2,8 y 7,7 Hz, 1 H) ; 8,62 (d, *J*=2,8 Hz, 1 H) ; 8,67 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) ; 8,93 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) ; 12,25 (s ancho, 1 H)

LC-MS-DAD-ELSD : 268(-)=(M-H)(-) ; 270(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 2,79

Ejemplo 163 : 3-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **161**

Etapa 1 : 5-cloro-2-metoxi-4-(trimetilestannanil)piridina **156**



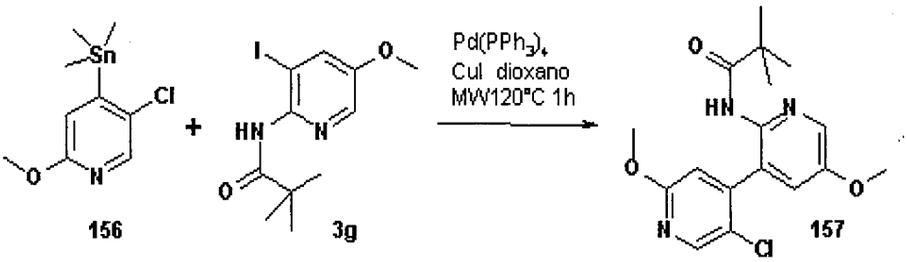
156

Una mezcla de 10 g de 5-cloro-2-metoxipiridina y 220 ml de tetrahidrofurano se enfría a -78 °C y se añade progresivamente una disolución preparada en el momento a partir de 14,1 ml de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina en 50 ml de tetrahidrofurano y 36,4 ml de n-butil litio 2,3 N en hexano. Después de 4 h de agitación a -78 °C, se añaden a la mezcla de reacción 17,3 g de cloruro de trimetilestaño disueltos en 30 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h, se trata con 200 ml de agua y 200 ml de disolución acuosa de cloruro de amonio al 10 % y se extrae con 500 ml y 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar 17,7 g de 5-cloro-2-metoxi-4-(trimetilestannanil)piridina **156** en forma de un aceite incoloro.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min)= 1,24 ; [M+H]+: m/z 308.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 0,16 (t, *J*=29,6 Hz, 9 H) 3,62 (s, 3 H) 6,61 (t, *J*=20,5 Hz, 1 H) 7,90 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H).

Etapa 2 : N-(5'-cloro-2',5-dimetoxi-3,4'-bipiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanamida **157**

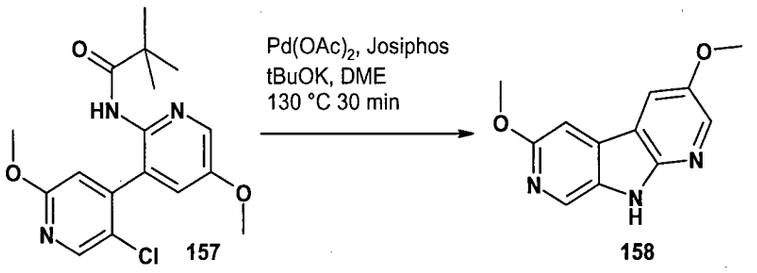


En un reactor, se ponen bajo argón 1,67 g de N-(3-yodo-5-metoxipiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanamida **3g**, 2,00 g de 5-cloro-2-metoxi-4-(trimetilestannanil)piridina **156**, 404 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y 200 mg de yoduro de cobre en 15 ml de 1,4-dioxano y se somete a irradiación microondas durante 1 h a 120 °C. Se vuelven a añadir 202 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y 100 mg de yoduro de cobre y se somete de nuevo a irradiación microondas durante 1 h a 120 °C. Después de 60 h a 25 °C, se vuelven a añadir 100 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 50 mg de yoduro de cobre y 0,50 g de derivado estannilado y se somete a irradiación microondas durante 1 h a 120 °C.

La mezcla de reacción se vierte sobre agua y acetato de etilo y la suspensión obtenida se filtra sobre celite. Después de decantar, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla heptano : acetato de etilo, 50 : 50 a 0 : 100 para proporcionar 1,28 g de N-(5'-cloro-2',5-dimetoxi-3,4'-bipiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanamida **157** en forma de un sólido amarillo claro.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 1,11; (M+H)(+) : 350(+)/352(+), presencia de un átomo de cloro.

Etapa 3 : 3,6-dimetoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **158**



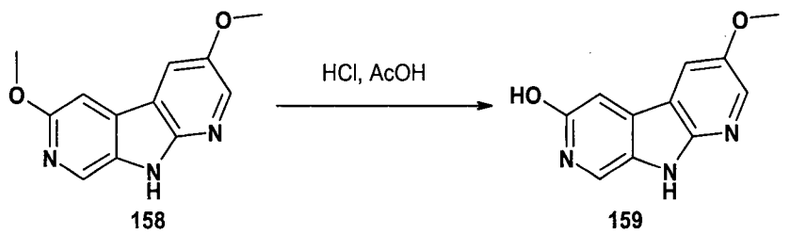
En un tubo, se ponen bajo argón 54 mg de acetato de paladio y 152 mg de (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etilditerbutilfosfina en 2 ml de 1,4-dioxano y se agita durante 10 min a

40 °C la disolución que se añade a la suspensión de 1,20 g de N-(5'-cloro-2',5-dimetoxi-3,4'-bipiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanamida **157** y 770 mg de terbutilato de potasio en 1,75 ml de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se somete a irradiación microondas durante 30 min a 130 °C.

La mezcla de reacción se recoge en acetato de etilo y se filtra sobre celite y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla heptano : acetato de etilo 50 : 50 a 0 : 100 para proporcionar 417 mg de 3,6-dimetoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina en forma de un sólido amarillo **158**.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,73; (M+H)(+) : 230(+).

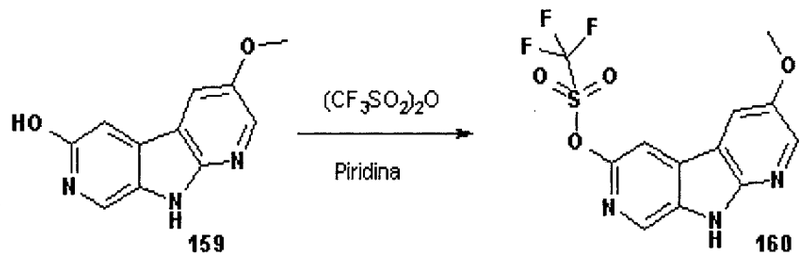
Etapa 4 : 3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ol **159**



En un reactor, se ponen 700 mg de 3,6-dimetoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **158** en 8,1 ml de ácido acético y 2,7 ml de ácido clorhídrico concentrado y se somete a irradiación microondas durante 2,5 h a 130 °C. El medio de reacción se deja durante 16 h a 25 °C y se filtra para proporcionar 810 mg de 3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ol en forma de un sólido ocre **159**.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 0,46; (M+H)(+) : 216(+).

Etapa 5 : trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ilo **160**

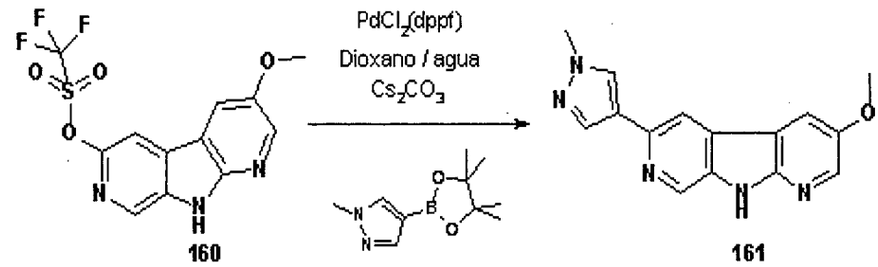


A una disolución de 860 mg de 3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ol **159** en 40 ml de piridina bajo argón se añaden 0,65 ml de anhídrido trifluorometanosulfónico. Después de 30 min a 25 °C, se añaden 0,65 ml de anhídrido trifluorometanosulfónico, se agita 30 min y se concentra el medio de reacción. Éste se recoge en acetato de etilo y se lava 3 veces con una disolución acuosa amoniacal al 5 %. Las fases acuosas combinadas se extraen 2 veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se tratan con negro de carbono, se filtran sobre

celite y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 941 mg de trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ilo **160** en forma de un sólido ocre.

UPLC-MS-DAD-ELSD (LS) : Tr (min) = 1,26; (M+H)(+) : 348(+).

Etapa 6 : 3-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **161**



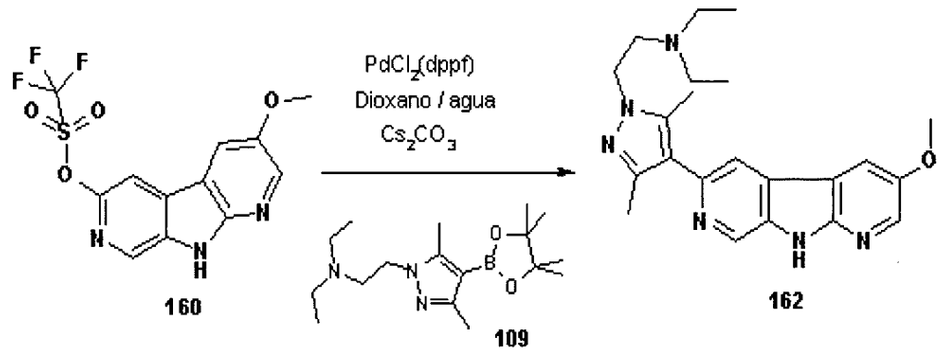
En un reactor, se ponen bajo argón 66 mg de trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ilo **160**, 29 mg de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 5 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) en 0,69 ml de 1,4-dioxano y 0,275 ml de disolución acuosa 1,5 M de carbonato de cesio y se somete a irradiación microondas durante 30 min a 150 °C.

La mezcla de reacción se recoge en acetato de etilo y se filtra sobre celite y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se trata con negro de carbono, se filtra sobre celite y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 12 mg de 3-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **161** en forma de un sólido marrón.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 3,91 (s, 3 H) ; 3,93 (s, 3 H) ; 7,97 (s, 1 H) ; 8,18 (s, 1H) ; 8,26 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) ; 8,35 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) ; 8,40 (s ancho, 1 H) ; 8,80 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) ; 11,83 (s ancho, 1 H).

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,42 ; $[M+H]^+$: m/z 280 ; $[M-H]^-$: m/z 278.

Ejemplo 164 : N,N-dietil-2-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]etanamina **162**



En un reactor, se ponen bajo argón 52 mg de trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ilo **160**, 53 mg de éster borónico **109**, 6,5 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) en 0,75 ml de 1,4-dioxano y 0,30 ml de disolución acuosa 1,5 M de carbonato de cesio y se somete a irradiación microondas durante 30 min a 150 °C.

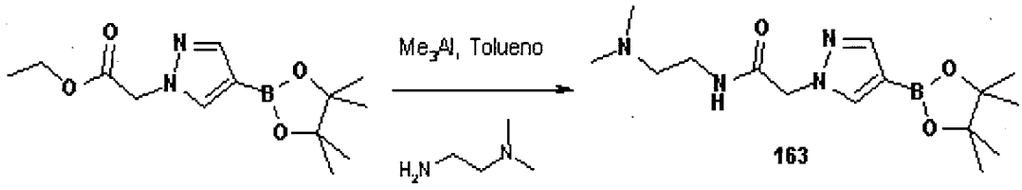
La mezcla de reacción se trata con agua y se extrae con una mezcla acetato de etilo : THF, 80 : 20. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se tratan con negro de carbono, se filtran sobre celite y se concentran bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol, 80 : 20 para proporcionar 6 mg de N,N-dietil-2-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]etanamina **162**.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,95 (t, *J*=7,1 Hz, 6 H) ; 2,30 (s, 3 H) ; 2,42 (s, 3 H) ; 2,50 a 2,55 (m parcialmente enmascarado, 4 H) ; 2,75 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H) ; 3,92 (s, 3 H) ; 4,06 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H) ; 8,10 (s, 1 H) ; 8,34 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) ; 8,39 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) ; 8,89 (s, 1 H) ; 11,84 (s ancho, 1 H).

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,36 ; $[M+H]^+$: m/z 393 ; $[M-H]^-$: m/z 391.

Ejemplo 165 : N-[2-(dimetilamino)etil]-2-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]acetamida **164**

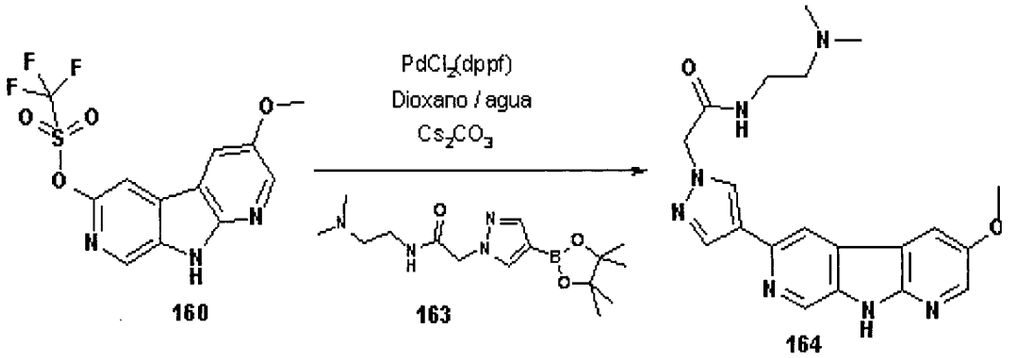
Etapa 1 : N-[2-(dimetilamino)etil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetamida **163**



A una disolución de 120 µl de N,N-dimetiletilendiamina en 3 ml de tolueno bajo argón a 15 °C se añaden gota a gota 0,5 ml de disolución de trimetilaluminio 2 M en tolueno. Después de 5 min a 20 °C, se añade al medio de reacción una disolución de 280 mg de ácido 1-(etoxicarbonilmetil)-1H-pirazol-4-borónico, éster pinacol, en 1,5 ml de tolueno. El medio de reacción se agita 1 h a 20 °C, se vierte en 15 ml de disolución acuosa 1 M de tartrato de sodio y de potasio y se extrae 2 veces con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, se concentran y se secan bajo presión reducida para proporcionar 125 mg de N-[2-(dimetilamino)etil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetamida **163** en forma de un aceite amarillo claro.

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 2,22 ; $[M+H]^+$: m/z 323.

Etapa 2



160 163 164

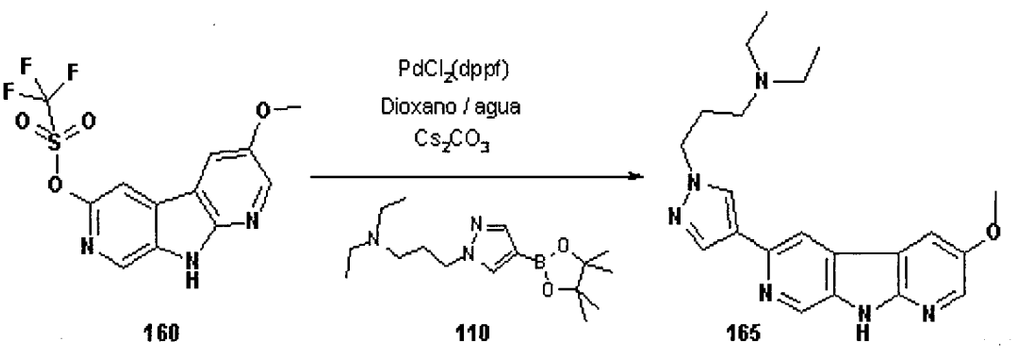
En un reactor, se ponen bajo argón 52 mg de trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ilo **160**, 53 mg de N-[2-(dimetilamino)etil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetamida **163**, 7 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) en 0,75 ml de 1,4-dioxano y 0,30 ml de disolución acuosa 1,5 M de carbonato de cesio y se somete a irradiación microondas durante 45 min a 150 °C. La mezcla de reacción se concentra, el resto obtenido se recoge en DMF, al que se ha añadido sílice, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un depósito sólido que se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol : amoniaco concentrado, 80 : 20 : 1 para proporcionar 25 mg de N-[2-(dimetilamino)etil]-2-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]acetamida **164** en forma de un sólido marrón.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2,56 a 2,69 (m extendido, 6 H) ; 2,86 a 3,04 (m extendido, 2 H) ; 3,37 a 3,45 (m extendido, 2 H) ; 3,93 (s, 3 H) ; 4,90 (s, 2H); 8,02 (s, 1 H) ; 8,23 (s, 1 H); 8,28 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) ; 8,29 a 8,33 (m extendido, 1 H) ; 8,36 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 8,44 (s, 1 H) ; 8,80 (s, 1 H) ; 9,58 a 10,29 (m extendido, 1 H) ; 11,89 (s ancho, 1 H).

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,31 ; $[M+H]^+$: m/z 394 ; $[M-H]^-$: m/z 392

Ejemplo 166 : N,N-dietil-3-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-amina **165**

Etapa 1



160 110 165

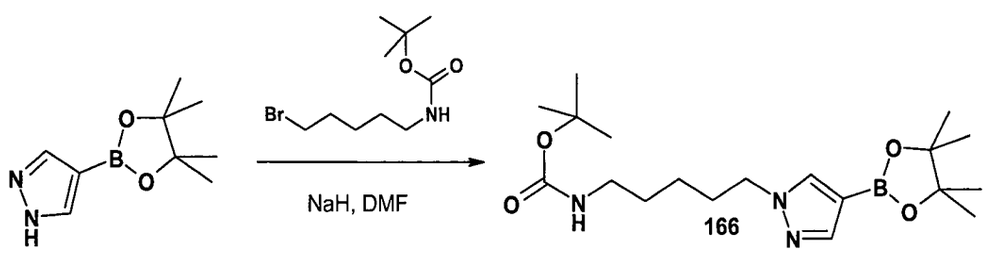
En un reactor, se ponen bajo argón 37 mg de trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ilo **160**, 36 mg de N,N-dietil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-amina **110**, 5 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) en 0,50 ml de 1,4-dioxano y 0,21 ml de disolución acuosa 1,5 M de carbonato de cesio y se somete a irradiación microondas durante 45 min a 150 °C. La mezcla de reacción se concentra, el resto obtenido se recoge en DMF, al que se ha añadido sílice, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un depósito sólido que se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol : amoniaco concentrado, 80 : 20 : 1 para proporcionar 18 mg de N,N-dietil-3-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-amina **165**.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,90 a 1,13 (m extendido, 6 H) ; 1,92 a 2,09 (m extendido, 2 H) ; 2,35 a 3.20 (m extendido parcialmente enmascarado, 6 H) ; 3,93 (s, 3 H) ; 4,15 a 4,25 (m ancho, 2 H) ; 8,02 (s, 1 H) ; 8,24 (s, 1 H) ; 8,27 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) ; 8,35 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) ; 8,42 (s ancho, 1 H) ; 8,81 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H); 11,85 (s ancho, 1 H).

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,36 ; $[M+H]^+$: m/z 379.

Ejemplo 167 : {5-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]pentil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo **167**

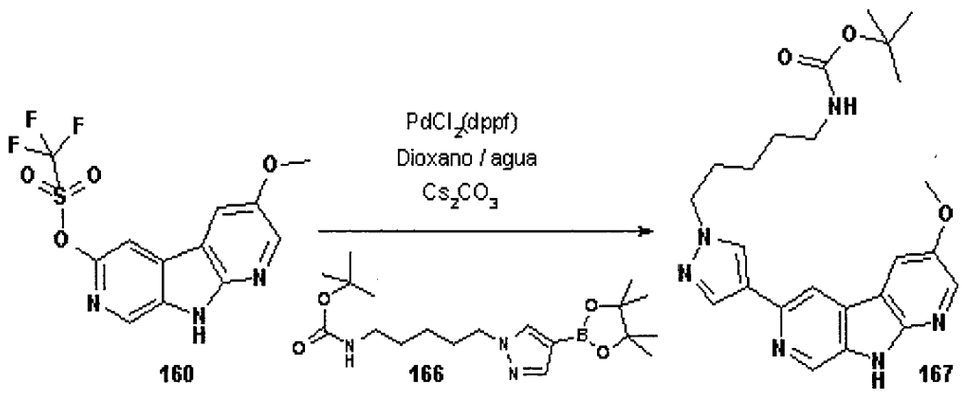
Etapa 1 : {5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]pentil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo **166**



En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 100 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 137 mg de N-(5-bromopentil)-2,2-dimetilpropanamida, 671 mg de carbonato de cesio y 2,0 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se irradia 1 h a 130 °C. El medio de reacción se concentra, se recoge con acetato de etilo y se lava 2 veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 145 mg de {5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]pentil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo **166** en forma de un aceite incoloro y utilizado en bruto en la etapa siguiente.

UPLC-SQD : Tr (min) = 1,03 ; $[M+H]^+$: m/z 380.

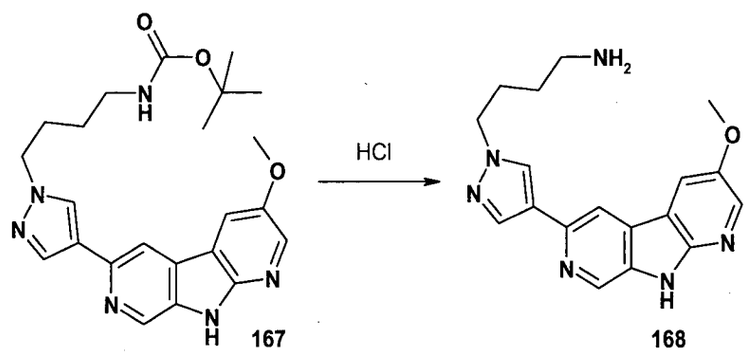
Etapa 2 : {5-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]pentil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo **167**



En un reactor, se ponen bajo argón 70 mg de trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ilo **160**, 91 mg de {5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]pentil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo **166**, 9 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) en 1,0 ml de 1,4-dioxano y 0,4 ml de disolución acuosa 1,5 M de carbonato de cesio y se somete a irradiación microondas durante 45 min a 150 °C. La mezcla de reacción se concentra, el resto obtenido se recoge en DMSO y se purifica por HPLC en medio ácido para proporcionar 32 mg de {5-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]pentil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo **167** en forma de sal con el ácido trifluoroacético.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,19 a 1,29 (m, 2 H) ; 1,35 (s, 9 H) ; 1,37 a 1,46 (m, 2 H) ; 1,78 a 1,88 (m, 2 H) ; 2,87 a 2,93 (m, 2 H) ; 3,95 (s, 3 H) ; 4,19 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H) ; 6,81 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H) ; 8,05 a 8,17 (m, 1 H) ; 8,30 a 8,42 (m, 2 H) ; 8,45 a 8,58 (m, 1 H) ; 8,60 a 8,79 (m extendido, 1 H) ; 8,85 a 8,95 (m, 1 H) ; 11,85 a 12,74 (m extendido, 1 H).

Ejemplo 168 : 5-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]pentan-1-amina **168**



A 150 mg de producto del compuesto **167** se añaden 2 ml de disolución 4 N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano. El medio de reacción se agita bajo ultrasonidos a 25 °C durante 1 h y se filtra ; el sólido

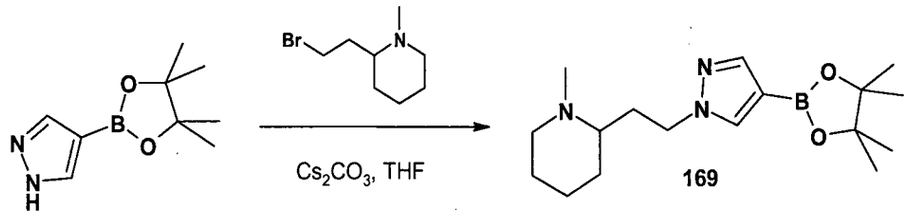
obtenido se lava 3 veces con acetato de etilo para proporcionar 135 mg de 5-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]pentan-1-amina **168** en forma de un hidrocloruro y de sólido ocre.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,29 a 1,41 (m, 2 H) ; 1,55 a 1,68 (m, 2 H) ; 1,79 a 1,94 (m, 2 H); 2,72 a 2,84 (m, 2 H) ; 3,97 (s, 3 H) ; 4,25 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H) ; 7,72 a 7,92 (m extendido, 3 H) ; 8,26 a 8,34 (m ancho, 1 H) ; 8,42 a 8,47 (m, 1 H) ; 8,56 a 8,63 (m, 1 H) ; 8,63 a 8,72 (m extendido, 1 H) ; 8,89 a 8,93 (m, 1 H) ; 8,95 a 9,10 (m extendido, 1 H) ; 12,41 a 13,03 (m extendido, 1 H).

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,35 ; $[M+H]^+$: m/z 351.

Ejemplo 169 : 3-metoxi-6-{1-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **170**

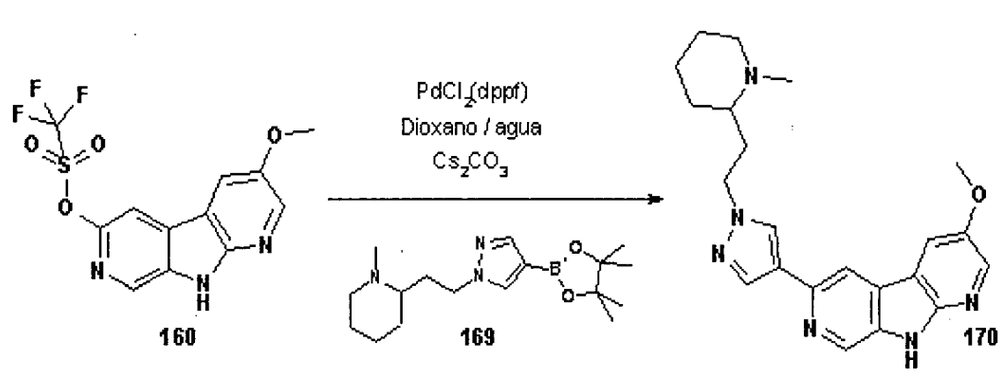
Etapa 1 : 1-metil-2-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]etil}piperidina **169**



En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 388 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 412 mg de 2-(2-bromoetil)-1-metilpiperidina, 2,6 g de carbonato de cesio y 8 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se irradia 1 h a 130 °C. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 482 mg de 1-metil-2-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]etil}piperidina **169** en forma de un aceite incoloro y utilizada en bruto en la etapa siguiente.

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,51 ; $[M+H]^+$: m/z 320.

Etapa 2



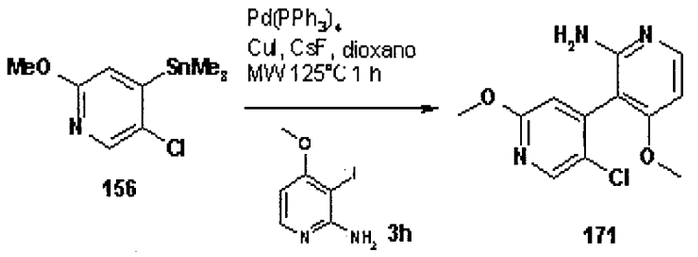
En un reactor, se ponen bajo argón 70 mg de trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-ilo **160**, 91 mg de 1-metil-2-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]etil}piperidina **169**, 9 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) en 1,0 ml de 1,4-dioxano y 0,4 ml de disolución acuosa 1,5 M de carbonato de cesio y se somete a irradiación microondas durante 45 min a 150 °C. La mezcla de reacción se concentra, el resto obtenido se recoge en DMSO y se purifica por HPLC en medio ácido para proporcionar 32 mg de 3-metoxi-6-{1-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **170**.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,04 a 3,58 (m, 14 H) ; 3,93 (s, 3 H) ; 4,24 (m, 2 H) ; 8,02 (s, 1 H) ; 8,26 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) ; 8,30 (s, 1 H) ; 8,36 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 8,41 (s ancho, 1 H) ; 8,81 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H); 11,86 (s, 1 H).

UPLC-SQD : Tr (min) = 0,36 ; $[M+H]^+$: m/z 391 ; $[M+2H]^{2+}$: m/z 196 (pico base).

Ejemplo 170 : 4-{6-[1-(prop-2-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}benzoato de metilo **177**

Etapa 1 : 5'-cloro-2',4-dimetoxi-3,4'-bipiridin-2-amina **171**

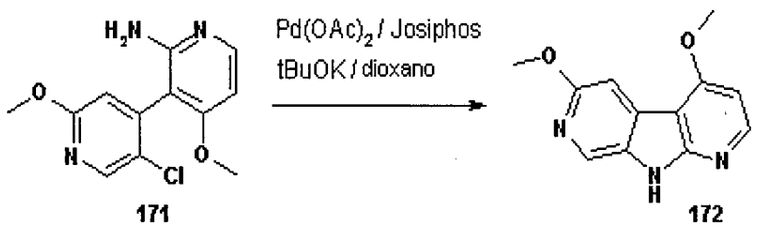


En un tubo, se ponen 368 mg de 5-cloro-2-metoxi-4-(trimetilestannanil)piridina **156,** 250 mg de 3-yodo-4-metoxi-piridin-2-ilamina **3h**, 304 mg de fluoruro de cesio, 38 mg de yoduro de cobre en 2 ml de dimetilformamida, se añaden 116 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y 2 ml de dimetilformamida, se sella el tubo y se somete a irradiación microondas a 125 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtra sobre celite, se lava con 10 ml de acetato de etilo y se lava 2 veces con 10 ml de agua. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla heptano : acetato de etilo : 50/50 a 0/100 para proporcionar 125 mg de 5'-cloro-2',4-dimetoxi-3,4'-bipiridin-2-amina **171** en forma de un sólido blanco.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 0,44 ; [M+H]+: m/z 266.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3,68 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 5,40 (s, 2 H) 6,42 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H)6,72 (d, *J*=0,5 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=0,5 Hz, 1 H).

Etapa 2 : 4,6-dimetoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **172**



171 **172**

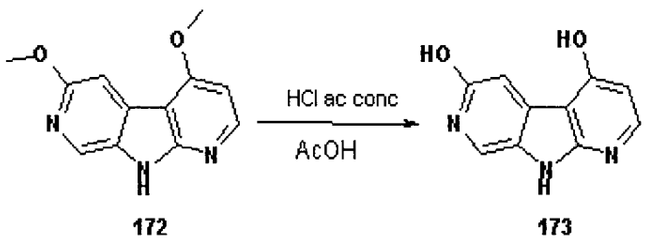
En un tubo de 2 ml, se ponen bajo atmósfera de argón, 10,3 mg de (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etilditerbutilfosfina y 3,8 mg de acetato de paladio (II) en 0,35 ml de 1,4-dioxano anhidro y se agita 10 min a 35 °C.

En un reactor de 2 ml, se ponen bajo argón 45 mg de 5'-cloro-2',4-dimetoxi-3,4'-bipiridin-2-amina **171** y 38 mg de terbutilato de potasio en 0,35 ml de 1,4-dioxano anhidro, se añade la disolución preparada anteriormente y 0,20 ml de 1,4-dioxano, se sella el tubo y se somete a irradiación microondas durante 1 h a 130 °C. La mezcla de reacción se diluye con una mezcla diclorometano : metanol 90 : 10 y se filtra. Después de concentrar bajo presión reducida, el resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol 98 : 2 a 94 : 6 para proporcionar 28,5 mg de 4,6-dimetoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **172** en forma de un sólido amarillo.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 0,40 ; [M+H]+: m/z 230.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3,89 (s, 3 H) 4,09 (s, 3 H) 6,85 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=1,0Hz, 1 H) 8,39 - 8,42 (m, 2 H) 11,70 (br. s., 1 H).

Etapa 3 : hidrocloruro de 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-4,6-diol **173**



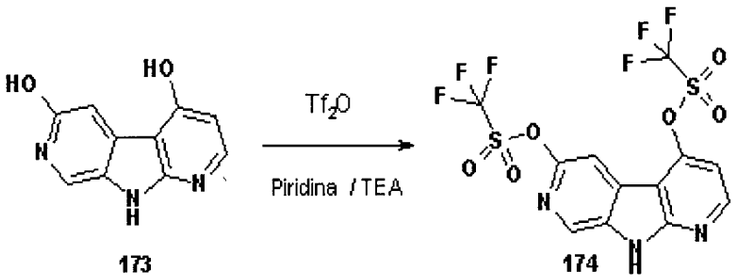
172 **173**

En un reactor de 20 ml, se ponen 1,52 g de 4,6-dimetoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **172** en 22,1 ml de ácido acético y 7,3 ml de una disolución de ácido clorhídrico al 37%, se sella el tubo y se somete a irradiación microondas 2 h a 140 °C. Después de concentrar la mezcla de reacción, se empasta el sólido obtenido 2 veces en 25 ml de éter dietílico y se seca bajo presión reducida 18 h para proporcionar 1,72 g de hidrocloruro de 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-4,6-diol **173** en forma de sólido beige oscuro.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 0,14 ; [M+H]+: m/z 202 ; $[M-H]^-$: m/z 200.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 6,48 (m, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 8,06 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 12,48 (br. s, 1 H)

Etapa 4 : bis(trifluorometanosulfonato) de 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-4,6-diilo **174**



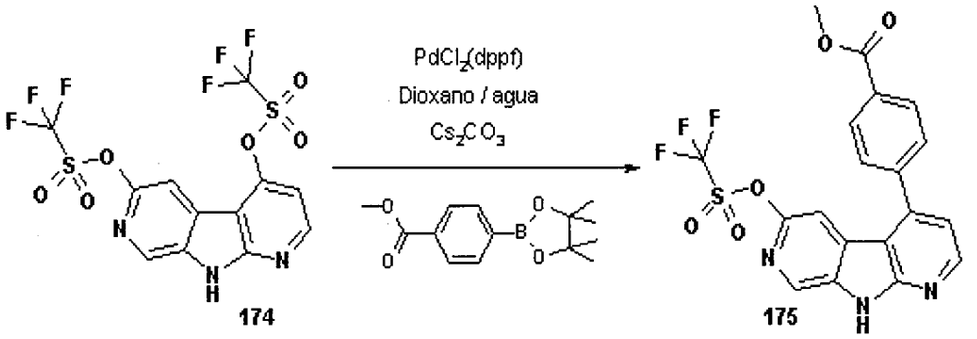
173 174

Una mezcla de 1,72 g de hidrocloruro de 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-4,6-diol **173** en 35 ml de piridina y 9,1 ml de trietilamina se enfría a 5 °C y se añaden 2,8 ml de anhídrido trifluorometanosulfónico. La mezcla de reacción se agita a 0-5 °C durante 1 h, se vierte sobre una mezcla de 200 ml de agua y 50 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con 250 ml de acetato de etilo. Después de decantar, la fase acuosa se extrae con 200 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen y se concentran en vacío. El resto se recoge en una mezcla de 100 ml de mezcla de diclorometano : acetato de etilo 80/20, a la que se han añadido 6,0 g de sílice y se concentra bajo presión reducida. El depósito sólido formado se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : acetato de etilo 100 : 0 a 80 : 20 para proporcionar 124 mg de bis(trifluorometanosulfonato) de 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-4,6-diilo **174** en forma de sólido pardo.

UPLC-MS-DAD-ELSD : Tr (min) = 4,81 ; [M+H]+: m/z 466 ; $[M-H]^-$: m/z 464.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 7,59 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,88 (d, *J*=0,7 Hz, 1 H) 8,89 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H) 13,32 (br. s., 1 H).

Etapa 5 :

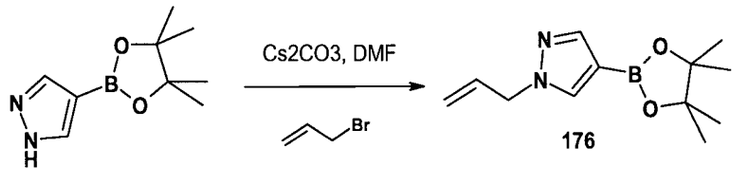


174 175

En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen bajo argón 158 mg de bis(trifluorometanosulfonato) de 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-4,6-diilo **174**, 89 mg de boronato, 166 mg de carbonato de cesio, 1,55 ml de dioxano, 25 mg de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodicloropaladio(II) y 0,15 ml de agua. La mezcla se irradia 15 min a 140 °C. La suspensión obtenida se diluye con acetato de etilo y se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : acetato de etilo, 80 : 20 a 50 : 50 para proporcionar 30 mg de **175** en forma de un sólido amarillo.

UPLC-SQD : Tr (min) = 1,08 ; $[M+H]^+$: m/z 452 ; $[M-H]^-$: m/z 450.

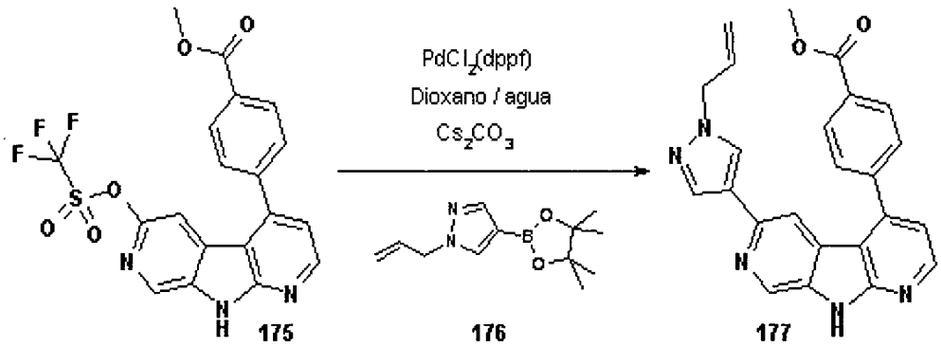
Etapa 6 :



En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 621 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 2,08 g de carbonato de cesio, 16 ml de dimetilformamida y 0,55 ml de bromuro de alilo. La mezcla se irradia 1 hora a 100 °C. La suspensión obtenida se diluye con acetato de etilo y se lava con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 292 mg (39%) de 1-(prop-2-enil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol **176**.

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 3,68 ; $[M+H]^+$: m/z 235.

Etapa 7 :



En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen bajo argón 28 mg de producto de la etapa 5 **175**, 22 mg de boronato preparado en la etapa 6 **176**, 30 mg de carbonato de cesio,

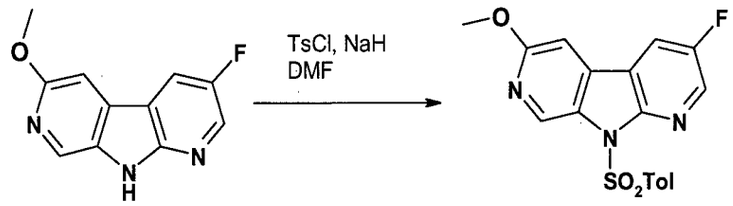
0,45 ml de dioxano, 5 mg de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodicloropaladio(II) y 50 µl de agua. La mezcla se irradia 30 min a 130 °C. Se vuleven a añadir 4 mg de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodicloropaladio(II), 15 mg de boronato preparado en la etapa 6 **176** y 0,1 ml de dioxano y se irradia de nuevo durante 1 h a 140 °C. La suspensión obtenida se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol, 100 : 0 a 96 : 4 para proporcionar 8 mg de 4-{6-[1-(prop-2-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}benzoato de metilo **177** en forma de un sólido ocre.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3,96 (s, 3 H) ; 4,77 (d ancho, *J*=5,7 Hz, 2 H) ; 5,15 (d ancho, *J*=16,9 Hz, 1 H) ; 5,21 (d ancho, *J*=9,8 Hz, 1 H) ; 5,96 a 6,11 (m, 1 H) ; 7,28 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H) ; 7,61 (s, 1 H) ; 7,67 (s, 1 H) ; 7,93 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H) ; 8,00 (s, 1 H) ; 8,27 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H) ; 8,65 (d, *J*=4,9 Hz, 1 H) ; 8,90 (s, 1 H); 12,34 a 12,41 (s ancho, 1 H).

LC-MS (7 min) : Tr (min) = 3,19 ; $[M+H]^+$: m/z 410 ; $[M-H]^-$: m/z 408.

Ejemplo 171 : N-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida **183**

Etapa 1

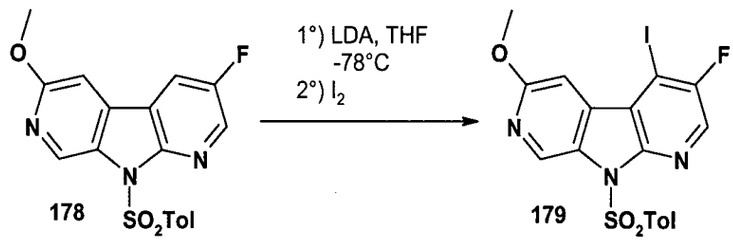


149 **178**

En un reactor de 500 ml, se ponen bajo argón 7,6 g de 3-fluoro-6-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina en 180 ml de dimetilformamida y 2,38 g de hidruro de sodio al 60 % en aceite. Después de 3 h de agitación a temperatura ambiente, se añaden 13,3 g de cloruro de paratoluenosulfonilo disueltos en 20 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita 3 h a temperatura ambiente y se vierte sobre una disolución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio al 5 %. El producto bruto se recupera por filtración y se seca al aire. Después de volverlo a disolver en diclorometano, se añaden 24 g de sílice y se concentra bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol 100 : 0 a 95 : 5 proporciona 11,6 g 3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 372,11(+) =(M+H)(+) Tr (min)=1,35 ;

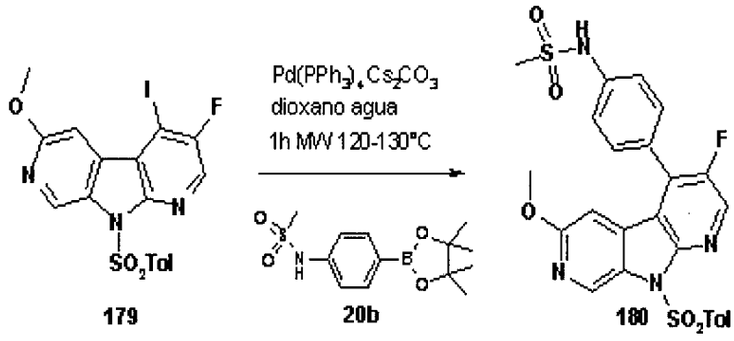
Etapa 2



En un matraz de tres bocas seco y bajo argón, se cargan 3,1 ml de diisopropilamina en 40 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar y de enfriar a -78 °C, se añaden gota a gota 8,1 ml de *n*-butil litio 2,5 N en hexano. La mezcla de reacción se agita 15 min a -78 °C y se añaden 5,0 g de 3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **178** en 250 ml de tetrahidrofurano. Después de 2 h de agitación a -78 °C, se añaden 5,46 g de yodo en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de 1 h de agitación, la mezcla de reacción se vierte en 400 ml de una disolución acuosa de cloruro de amonio al 10 % y 250 ml de agua y se extrae dos veces con 400 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 5 %, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 6,57 g de 3-fluoro-4-yodo-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **179**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 498,01(+) =(M+H)(+) Tr (min)=1,43 ;

Etapa 3



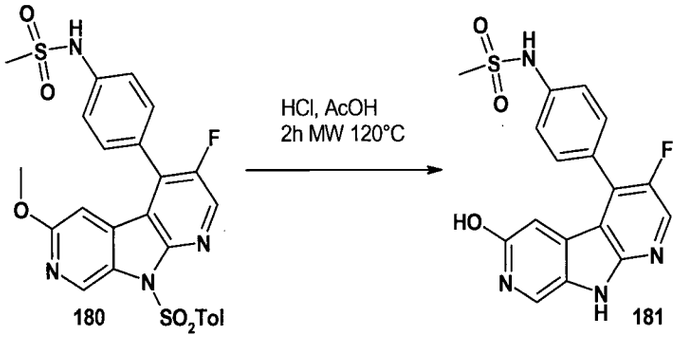
En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 278 mg (0,84 mmoles) de 3-fluoro-4-yodo-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina **179**, 1,67 mmoles del boronato **20b**, 77 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0), 273 mg de carbonato de cesio, 5,5 ml de dioxano y 1,3 ml de agua. La mezcla se irradia 1 hora a 120. Se añaden 3 mL de metanol, la mezcla se vierte en agua (50 mL) y acetato de etilo (100 mL), las fases se separan y la fase acuosa se extrae de nuevo con 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice (60 g de sílice gradiente diclorometano/acetato de etilo 100/0 a 50/50), se obtienen

415

250 mg (83%) del compuesto esperado N-[4-(3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-metanosulfonamida **180**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 541,14(+) =(M+H)(+) Tr (min)=1,31 ;

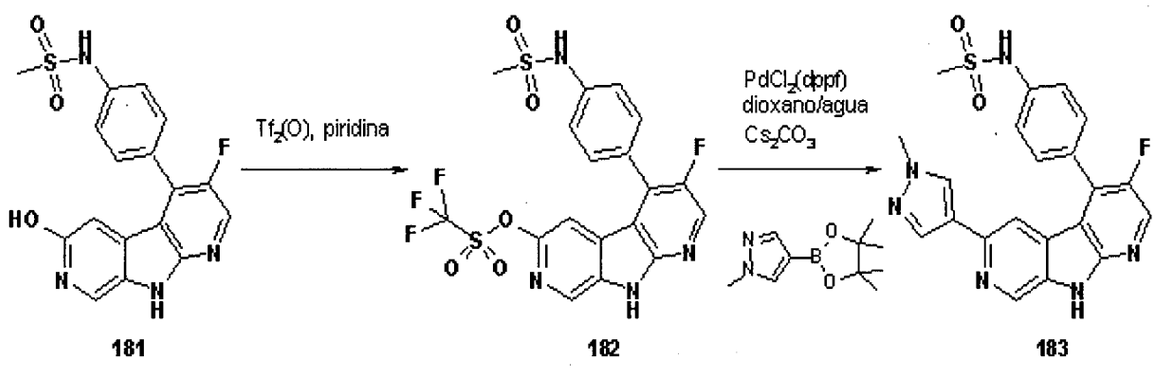
Etapa 4



A una disolución de 305 mg de N-[4-(3-fluoro-9-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-metanosulfonamida **180** en 5,5 ml de ácido acético, se añaden 0,5 ml de una disolución de ácido clorhídrico al 37 %. La mezcla se calienta en horno microondas durante 2 horas a 120 °C y se vierte sobre una mezcla de acetato de etilo y de una disolución acuosa de carbonato de potasio 5% con agitación fuerte. El pH se lleva a 7 mediante la adición de una disolución acuosa de HCl 5N. Después de separar las fases, la fase orgánica se seca sobre MgSO4, se filtra y se concentra bajo presión reducida para suministrar 99 mg de N-[4-(3-fluoro-6-hidroxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-metanosulfonamida **181**.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 373,09(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 0,65 ;

Etapa 5



A una suspensión de 98 mg de N-[4-(3-fluoro-6-hidroxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-metanosulfonamida **181** en 5 ml de piridina, se añaden 0,27 ml de anhídrido trifluorometanosulfónico. El medio de reacción se agita durante 2 horas y se concentra bajo presión reducida. El medio de reacción se vierte sobre una mezcla de acetato de etilo y de una disolución acuosa de bicarbonato de

sodio 5% con agitación fuerte. Después de separar las fases, la fase orgánica se seca sobre MgSO4, se filtra y se concentra bajo presión reducida.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 504=(M+H)(+) Tr (min) = 1,14

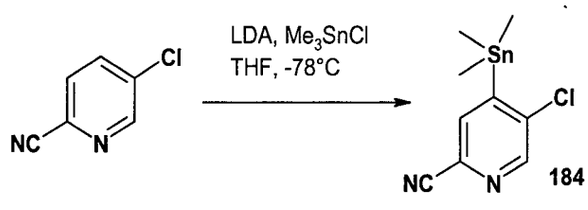
El sólido marrón **182** se carga en un tubo para microondas con 20 µmoles de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodicloro paladio(II), 0,89 mmoles de carbonato de cesio, 4 ml de dioxano y 1 ml de agua y 0,52 mmoles de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2,dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. La mezcla obtenida se irradia 1 hora a 120 °C, se añade 1 mL de metanol, la mezcla se vierte en agua (25 mL) y acetato de etilo (50 mL), las fases se separan y la fase acuosa se extrae de nuevo con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice (30 g de sílice gradiente diclorometano/metanol 100/0 a 90/10), se obtienen 70 mg (62%) del compuesto esperado N-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida **183**.

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 3,17 (s, 3 H) ; 3,85 (s, 3 H) ; 7,40 (d, J=0,9 Hz, 1 H); 7,51 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 7,59 (s, 1 H); 7,69 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 7,91 (s, 1 H); 8,67 (d, J=2,5 Hz, 1 H); 8,87 (d, J=0,9 Hz, 1 H) ; 9,92 a 10,24 (m extendido, 1 H) ; 12,26 (s ancho, 1 H)

UPLC - SQD : Tr (min) = 0,55 ; MH+ = 437+ ; MH- = 435-

Ejemplo 172 (**187**) y ejemplo 173 : (4-metilpiperacin-1-il)(9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)metanona **188**

Etapa 1 : 5-cloro-2-ciano-4-trimetilestanannanil-piridina **184**

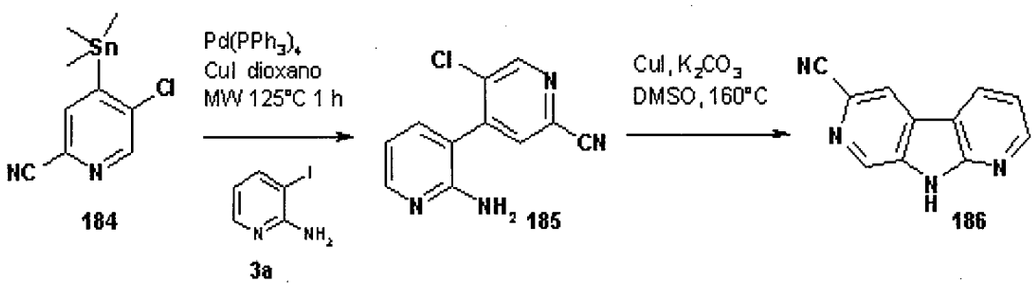


En un matraz de una boca seco y bajo argón se introducen 5 g de 5-cloro-2-cianopiridina, 9,35 g de cloruro de trimetilestaño y 200 mL de THF. La mezcla se agita y se enfría a -78 °C y se añaden 19,85 ml de una disolución comercial de LDA (2N en tolueno) vertidos gota a gota en 45 minutos. El medio se pone amarillo y después marrón. Después de 3h de agitación, el medio de reacción se hidroliza con una disolución de cloruro de amonio y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El resto bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0 % a 2 % de acetato de etilo en heptano. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se

concentran bajo presión reducida para proporcionar 3,4 g (31%) de 5-cloro-2-ciano-4-trimetilestanannanil-piridina **184** en forma de sólido blanco.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 302,97(+)=(M+H)(+) (perfil isotópico correspondiente a un derivado de estaño) Tr (min) = 1,39

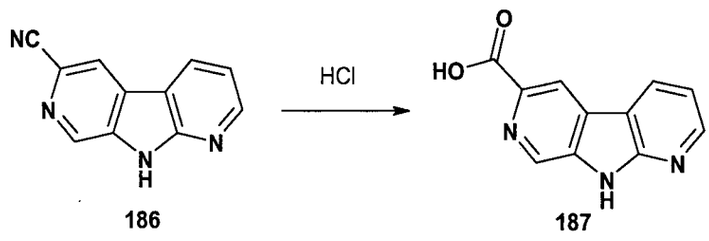
Etapa 2 : 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-6-carbonitrilo **186**



En un reactor para microondas con un tamaño adaptado, se introducen 2,48 g de 2-amino-3-yodopiridina, 3,4 g de 5-cloro-2-ciano-4-trimetilestanannanil-piridina **184**, 912 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 451 mg de yoduro de cobre y 15 ml de dioxano. El medio de reacción se irradia durante 1 hora a 120 °C y se hidroliza con 75 ml de una disolución acuosa al 10 % de bicarbonato de sodio y 5 ml de agua. La fase acuosa se extrae 2 veces con 50 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto bruto se cristaliza por trituración en heptano. El producto **185** recuperado por filtración se disuelve en 80 mL de DMSO y se añaden 1,32 g de yoduro de cobre y 14,3 g de carbonato de potasio. La mezcla se calienta una noche a 160°C. Después de enfriar, el medio de reacción se vierte sobre una mezcla de acetato de etilo y amoniaco 28% con agitación fuerte. Después de una hora con agitación, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre MgSO4, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El producto esperado se cristaliza por trituración en diclorometano, se obtienen 1,1 g (50% en las 2 etapas) de 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-6-carbonitrilo.

UPLC-MS-DAD-ELSD : 195(+)=(M+H)(+) Tr (min) = 0,69

Etapa 3 : ácido 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-6-carboxílico **187**



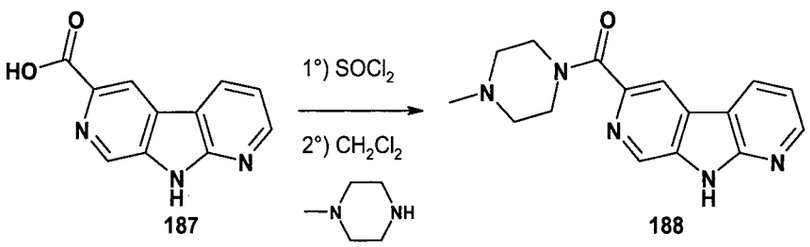
En un tubo para aparato microondas, se disuelven 1,1 g de 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-6-carbonitrilo **186** en 10 mL de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 6N. La mezcla se calienta a

140°C una hora bajo microondas. Después de enfriar, la mezcla se recoge con agua y acetato de etilo y el precipitado se filtra. El pH del filtrado se lleva a 4, y el precipitado formado de nuevo se aísla igualmente por filtración. Los dos sólidos presentan el mismo perfil en UPLC-MS. Se obtienen 1,03 g (86%) de ácido 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-6-carboxílico **187**.

UPLC - SQD : Tr (min) = 0,25 ; MH+ = 214+ ; MH- = 212-

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 7,58 (dd, *J*=4,8 y 8,0 Hz, 1 H) ; 8,86 a 8,93 (m, 1 H) ; 9,08 a 9,17 (m, 2 H) ; 9,48 (s ancho, 1H).

Etapa 4



En un matraz de una boca, se cargan 45 mg de ácido 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-6-carboxílico **187** así como 5 mL de cloruro de tionilo. La mezcla se calienta una noche a reflujo con agitación y se concentra bajo presión reducida. El producto bruto se recoge en 5 mL de diclorometano y se añaden 215 µL de metilpiperacina. Después de 1 hora, el medio de reacción se concentra en vacío. El producto se purifica por HPLC preparativa en medio ácido utilizando un gradiente agua + 0,07 % de ácido trifluoroacético / acetonitrilo + 0,07 % de ácido trifluoroacético, para proporcionar 40 mg (50%) de (4-metilpiperacin-1-il)(9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)metanona **188**.

Espectrometría de Masas : espectro realizado por ionización química (gas reactante : amoniaco) en un aparato WATERS GCTof (introducción directa sin LC) : [M+H]+: m/z 296

1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 2,87 (s, 3 H) ; 3,05 a 3,67 (m extendido, 6 H) ; 4,34 a 4,80 (m extendido, 2 H) ; 7,37 (dd, J=4,9 y 7,9 Hz, 1 H) ; 8,61 (d, J=0,7 Hz, 1 H) ; 8,65 (dd, J=1,8 y 4,9 Hz, 1 H) ; 8,79 (dd, J=1,8 y 7,9 Hz, 1 H) ; 8,89 (d, J=0,7 Hz, 1 H) ; 9,62 a 10,06 (m extendido, 1 H) ; 12,46 (s, 1 H)

La tabla siguiente indica la correspondencia entre los compuestos descritos en los esquemas y preparaciones anteriores y para los compuestos que constituyen los productos de fórmula (I), sus números de ejemplos respectivos de 1 a 173 en la presente invención.

ejemplo n°	compuestos n°	ejemplo n°	compuestos n°	ejemplo n°	compuestos n°
Ejemplo 1	**5a**	Ejemplo 59	**71i**	Ejemplo 117	**111c**
Ejemplo 2	**5b**	Ejemplo 60	**71j**	Ejemplo 118	**111d**
Ejemplo 3	**5c**	Ejemplo 61	**71k**	Ejemplo 119	**111e**
Ejemplo 4	**5d**	Ejemplo 62	**71l**	Ejemplo 120	**111f**
Ejemplo 5	**5e**	Ejemplo 63	**71m**	Ejemplo 121	**111g**
Ejemplo 6	**5f**	Ejemplo 64	**71n**	Ejemplo 122	**111h**
Ejemplo 7	**5 g**	Ejemplo 65	**71o**	Ejemplo 123	**111i**
Ejemplo 8	**5h**	Ejemplo 66	**71p**	Ejemplo 124	**111j**
Ejemplo 9	**6**	Ejemplo 67	**71q**	Ejemplo 125	**111k**
Ejemplo 10	**9a**	Ejemplo 68	**71r**	Ejemplo 126	**111l**
Ejemplo 11	**9b**	Ejemplo 69	**71s**	Ejemplo 127	**111m**
Ejemplo 12	**9c**	Ejemplo 70	**71t**	Ejemplo 128	**113**
Ejemplo 13	**10**	Ejemplo 71	**71u**	Ejemplo 129	**114**
Ejemplo 14	**11**	Ejemplo 72	**71v**	Ejemplo 130	**115**
Ejemplo 15	**12**	Ejemplo 73	**71w**	Ejemplo 131	**116**

420

Ejemplo 16	**13**	Ejemplo 74	**71x**	Ejemplo 132	**117**
Ejemplo 17	**14**	Ejemplo 75	**72a**	Ejemplo 133	**118**
Ejemplo 18	**15**	Ejemplo 76	**72b**	Ejemplo 134	**119**
Ejemplo 19	**16**	Ejemplo 77	**72c**	Ejemplo 135	**120**
Ejemplo 20	**19**	Ejemplo 78	**72d**	Ejemplo 136	**121**
Ejemplo 21	**21a**	Ejemplo 79	**72e**	Ejemplo 137	**122**
Ejemplo 22	**21b**	Ejemplo 80	**72f**	Ejemplo 138	**123**
Ejemplo 23	**21c**	Ejemplo 81	**72g**	Ejemplo 139	**124**
Ejemplo 24	**21d**	Ejemplo 82	**72h**	Ejemplo 140	**125**
Ejemplo 25	**21e**	Ejemplo 83	**72i**	Ejemplo 141	**126**
Ejemplo 26	**21f**	Ejemplo 84	**72j**	Ejemplo 142	**127**
Ejemplo 27	**21g**	Ejemplo 85	**72k**	Ejemplo 143	**128**
Ejemplo 28	**21h**	Ejemplo 86	**72l**	Ejemplo 144	**129**
Ejemplo 29	**21i**	Ejemplo 87	**72m**	Ejemplo 145	**130**
Ejemplo 30	**21j**	Ejemplo 88	**72n**	Ejemplo 146	**131**
Ejemplo 31	**21k**	Ejemplo 89	**72o**	Ejemplo 147	**132**

Ejemplo 32	**22**	Ejemplo 90	**73**	Ejemplo 148	**133**
Ejemplo 33	**23**	Ejemplo 91	**74**	Ejemplo 149	**134**
Ejemplo 34	**27a**	Ejemplo 92	**75**	Ejemplo 150	**135**
Ejemplo 35	**27b**	Ejemplo 93	**77**	Ejemplo 151	**136**
Ejemplo 36	**27c**	Ejemplo 94	**78**	Ejemplo 152	**138**
Ejemplo 37	**29**	Ejemplo 95	**79**	Ejemplo 153	**140**
Ejemplo 38	**31**	Ejemplo 96	**81**	Ejemplo 154	**142**
Ejemplo 39	**39a**	Ejemplo 97	**83**	Ejemplo 155	**143**
Ejemplo 40	**39b**	Ejemplo 98	**85**	Ejemplo 156	**144**
Ejemplo 41	**39c**	Ejemplo 99	**87**	Ejemplo 157	**145**
Ejemplo 42	**42**	Ejemplo 100	**89**	Ejemplo 158	**146**
Ejemplo 43	**45**	Ejemplo 101	**90**	Ejemplo 159	**152**
Ejemplo 44	**46**	Ejemplo 102	**92**	Ejemplo 160	**153**
Ejemplo 45	**59**	Ejemplo 103	**94**	Ejemplo 161	**154**
Ejemplo 46	**61**	Ejemplo 104	**95**	Ejemplo 162	**155**
Ejemplo 47	**64**	Ejemplo 105	**96**	Ejemplo 163	**161**

Ejemplo 48	**66**	Ejemplo 106	**97**	Ejemplo 164	**162**
Ejemplo 49	**68**	Ejemplo 107	**98**	Ejemplo 165	**164**
Ejemplo 50	**70**	Ejemplo 108	**99**	Ejemplo 166	**165**
Ejemplo 51	**71a**	Ejemplo 109	**102**	Ejemplo 167	**167**
Ejemplo 52	**71b**	Ejemplo 110	**103**	Ejemplo 168	**168**
Ejemplo 53	**71c**	Ejemplo 111	**104**	Ejemplo 169	**170**
Ejemplo 54	**71d**	Ejemplo 112	**105**	Ejemplo 170	**177**
Ejemplo 55	**71e**	Ejemplo 113	**106**	Ejemplo 171	**183**
Ejemplo 56	**71f**	Ejemplo 114	**107**	Ejemplo 172	**187**
Ejemplo 57	**71g**	Ejemplo 115	**111a**	Ejemplo 173	**188**
Ejemplo 58	**71h**	Ejemplo 116	**111b**		

Procedimientos de ensayo bioquímico *In Vitro*

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención pueden confirmarse por un determinado número de dosificaciones farmacológicas. Los ejemplos de dosificaciones farmacológicas que siguen se han realizado con los compuestos según la invención.

Ejemplo 1

Dosificación TR-FRET

Con el fin de determinar la inhibición de la actividad de las quinasas Pim, los compuestos de la invención se ensayan según una dosificación TR-FRET ("Time Resolved-Fluorescence Resonance Energy Transfer", transferencia de energía de fluorescencia por resonancia en tiempo resuelto) *in vitro* utilizada rutinariamente. La dosificación TR-FRET está basada en la detección de la fosforilación del

resto específico Ser112 en la proteína Bad, que se ha comprobado que es un sustrato natural de las quinasas Pim en las células. Para la dosificación, se utilizan los reactivos siguientes :

Quinasa Pim - proteína Pim-1, Pim-2 o Pim-3 humana de longitud completa recombinante con etiqueta His6 (preparada según J. Mol. Biol. (2005) 348, 183-193) ;

Bad - proteína Bad humana de longitud completa recombinante con etiqueta His6 (preparada según J. Mol. Biol. (2005) 348, 183-193) ;

α-His6-APC – anticuerpo monoclonal de ratón conjugado con aloficocianina SureLight™ dirigido contra la etiqueta His6 (Perkin Elmer, n° AD0059H, Waltham, Massachusetts, Estados Unidos) ;

α-P~Bad-Eu - anticuerpo monoclonal de ratón (Cell Signaling Technology #9296B, Danvers, Massachusetts, Estados Unidos) dirigido contra fosfoBad (Ser112) (7E11) marcado a demanda por Perkin Elmer con el reactivo LANCE™ Eu-W1024.

La dosificación se basa en la tecnología LANCE™ de PerkinElmer : el anticuerpo marcado con Eu se une a fosfo-Ser112 y genera una señal TR-FRET por interacción con el anticuerpo dirigido contra His6 marcado con APC, unido a la etiqueta His6 de Bad. La señal TR-FRET se detecta mediante un lector de placas SpectraMax M5 (Molecular Devices) con los ajustes siguientes : λex = 340 nm, λem1 = 615 nm, λem2 = 665 nm. La relación señal de fluorescencia a 665 nm respecto a señal de fluorescencia a 615 nm se utiliza como lectura de la señal para la CI_{50} (cáculos basados en el modelo logístico con 4 parámetros). La dosificación se aplica en un formato de 384 pocillos ; las manipulaciones de líquidos se realizan mediante un puesto de manipulación de líquidos Beckman 3000. Los compuestos a ensayar se ensayan a 10 puntos de concentración en duplicado ; la concentración de compuesto más elevada es de forma típica igual a 30 μM. La concentración de ATP es igual a 40 μM, lo que equivale al valor de K_M aparente.

Ejemplo 2

Dosificación radiométrica de unión sobre filtro

Con el fin de confirmar su potencia, los compuestos de la invención pueden contra-seleccionarse utilizando una dosificación radiométrica de unión sobre filtro. Esta dosificación mide la fosforilación de un péptido de síntesis (RSRHSSYPAGT) correspondiente a los aminoácidos 107 – 117 de la proteína Bad de ratón, que incluyen el sitio de fosforilación Ser112 (Upstate n°12-542), en presencia de ^{33}P-ATP como segundo sustrato. La reacción se realiza en el mismo formato que la dosificación TR-FRET descrita anteriormente. Durante la reacción, el péptido sustrato básico se une al filtro de fosfocelulosa y se cuantifica el nivel de fosforilación por contaje con centelleo líquido. De nuevo, la concentración de ATP es 40 μM, lo que equivale al valor de K_M aparente.

Ejemplo 3

Dosificación de la viabilidad celular

Los compuestos representativos de la invención se criban igualmente en lo que respecta a sus efectos sobre la proliferación y la viabilidad celulares utilizando una variedad de líneas celulares tumorales que provienen del ser humano, representativas de diferentes indicaciones patológicas. Estas líneas celulares incluyen :

Modelos de cánceres hematológicos :

TF-1 (leucemia mielógena aguda ; AML M6 en el momento del diagnóstico) ;

KG-1 (AML ; eritroleucemia que evoluciona a AML) ;

KG-1a (AML ; subclón derivado de KG-1 inmadura) ;

EOL-1 (AML ; leucemia de eosinófilos) ;

PL-21 (AML ; M3) ;

ML-2 (AML ; T-NHL que evoluciona a T-ALL que evoluciona a AML M4) ;

HL-60 (AML, M3) ;

Kasumi-1 (AML) ;

GDM-1 (AML) ;

K-562 (CML – leucemia mielógena crónica ; crisis blástica) ;

JURL-MK1 (CML ; crisis blástica) ;

DND-41 (T-ALL – leucemia aguda linfoblástica de células T) ;

Jurkat (T-ALL) ; NALM-6 (B-ALL –ALL de células B) ;

CEM (ALL ; linfosarcoma que evoluciona a ALL) ;

Jeko-1 (B-NHL – linfoma no hodgkiniano de células B ; linfoma de células del manto derivadas de una variante de células grandes en transformación leucémica) ;

WSU-DLCL2 (B-NHL ; linfoma difuso de células grandes B) ;

RL (B-NHL ; difuso indiferenciado) ;

OCI-Ly10 (B-NHL) ;

DoHH-2 (B-NHL) ;

RPMI-8226 (MM – mieloma múltiple) ;

JVM-2 (B-CLL – leucemia linfocitaria crónica de células B) ; y

JVM-3 (B-CLL)

MV4-11 (AML)

MOLM13 (AML).

Modelos de tumores sólidos :

HCT-116 (cáncer de colon) ;

HT-29 (cáncer de colon) ;

HC-15 (cáncer de colon) ;

H460 (cáncer de pulmón ; cáncer de pulmón de células no pequeñas) ;

A375 (melanoma) ;

B16F10 (melanoma) ;

MDA-A1 (cáncer de mama) ;

MDA-MB231 (cáncer de mama) ;

MDA-MB231adr (cáncer de mama) ;

PANC-1 (cáncer de páncreas) ; y

PC-3 (cáncer de la próstata).

Con el fin de medir la viabilidad, las células tumorales se incuban en un formato de 96 pocillos o de 384 pocillos durante 48, 72 ó 96 horas, preferentemente 72 horas, con un compuesto de la invención con diluciones de un factor 3 en general con nuevas dosis en total, siendo la dosis más elevada igual a 10 µM ó 30 µM. La viabilidad celular se evalúa mediante la adición de CellTiter-Blue® (Promega, Madison, Wisconsin, Estados Unidos) durante 4 horas y las lecturas del punto final se realizan utilizando un lector de placas SpectraMax Genmini EM (Molecular Devices, Sunnyvale, California, Estados Unidos). La dosificación de viabilidad celular CellTiter-Blue® mide la capacidad de las células en cultivo de efectuar la reducción de resazurina en resorufina, siendo la intensidad de la señal de fluorescencia directamente proporcional al número de células vivas. La CE_{50} representa la concentración de compuesto que da lugar a una reducción del 50 % de la viabilidad/expansión proliferativa de las células.

426

RESULTADOS BIOQUÍMICOS

Los resultados bioquímicos se expresan según la clasificación siguiente :

Clase **A** : CI50 comprendida entre 1 nM y 100 nM

Clase **B** : CI50 comprendida entre 100 nM y 1.000 nM (ó 1µM)

Clase **C** : CI50 comprendida entre 1 µM y 5 µM

Clase **D** : CI50 superior a 5µM

Ejemplo n°	Compuesto n°	CI50 Pim1	CI50 Pim2	CI50 Pim3	CI50 PLK1	CI50 PI3K
Ejemplo 1	5a	A	C	B	B	
Ejemplo 2	5b	B			B	
Ejemplo 3	5c	B				
Ejemplo 4	5d	A	C	B		
Ejemplo 5	5e	A	D	B	D	
Ejemplo 6	5f	B	C	C	D	
Ejemplo 7	5 g	A	B	A	B	
Ejemplo 8	5h	A	C	B	B	
Ejemplo 9	6	B	C	B		
Ejemplo 10	9a	A	C	A	B	
Ejemplo 11	9b	C				
Ejemplo 12	9c	B				
Ejemplo 13	10	B	C	B		
Ejemplo 14	11	A	C	A	D	
Ejemplo 15	12	A	B	A	D	
Ejemplo 16	13	C	C	B		
Ejemplo 17	14	B	D	B		
Ejemplo 18	15	A	D	B		
Ejemplo 19	16	B				
Ejemplo 20	19	A				

Ejemplo 21	**21a**	**A**	**D**	**B**	**A**	**C**
Ejemplo 22	**21b**	**A**	**B**	**A**	**A**	**B**
Ejemplo 23	**21c**	**A**	**D**	**B**	**C**	**D**
Ejemplo 24	**21d**	**B**	**D**	**C**		
Ejemplo 25	**21e**	**A**	**D**	**B**		
Ejemplo 26	**21f**	**A**	**C**	**B**		**B**
Ejemplo 27	**21g**	**A**	**D**	**B**		**D**
Ejemplo 28	**21h**	**A**	**D**	**B**	**A**	**C**
Ejemplo 29	**21i**	**B**	**D**	**B**		
Ejemplo 30	**21j**	**A**	**C**	**B**		
Ejemplo 31	**21k**	**B**	**D**	**C**		
Ejemplo 32	**22**	**A**	**C**	**A**	**A**	
Ejemplo 33	**23**	**A**	**B**	**B**		
Ejemplo 34	**27a**	**A**	**D**	**C**	**B**	
Ejemplo 35	**27b**	**B**	**D**	**C**		
Ejemplo 36	**27c**	**B**	**D**	**C**	**C**	
Ejemplo 37	**29**	**B**	**D**	**C**		
Ejemplo 38	**31**	**B**	**D**	**B**		
Ejemplo 39	**39a**	**A**	**C**	**B**	**C**	
Ejemplo 40	**39b**	**B**	**D**	**C**	**D**	
Ejemplo 41	**39c**	**C**	**D**	**D**		
Ejemplo 42	**42**	**C**				
Ejemplo 44	**46**	**A**	**A**	**A**	**A**	**A**
Ejemplo 45	**59**	**A**	**C**	**A**	**A**	
Ejemplo 46	**61**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo 47	**64**	**A**	**C**	**A**	**B**	
Ejemplo 48	**66**	**A**	**B**	**A**	**B**	
Ejemplo 49	**68**	**A**	**A**	**A**	**B**	

Ejemplo 51	**71a**	**A**	**C**	**B**		
Ejemplo 52	**71b**	**B**	**D**	**B**		
Ejemplo 53	**71c**	**A**	**C**	**B**		
Ejemplo 54	**71d**	**A**	**D**	**B**		
Ejemplo 55	**71e**	**A**	**C**	**B**		
Ejemplo 56	**71f**	**C**	**D**	**B**		
Ejemplo 57	**71g**	**C**	**C**	**B**		
Ejemplo 58	**71h**	**C**	**D**	**C**		
Ejemplo 59	**71i**	**A**	**D**	**B**		
Ejemplo 60	**71j**	**A**	**C**	**B**		
Ejemplo 61	**71k**	**A**	**C**	**A**		
Ejemplo 62	**71l**	**A**	**C**	**A**	**A**	
Ejemplo 63	**71m**	**A**	**D**	**B**	**A**	
Ejemplo 64	**71n**	**B**	**D**	**C**		
Ejemplo 65	**71o**	**B**	**D**	**C**		
Ejemplo 66	**71p**	**A**	**B**	**A**	**A**	
Ejemplo 67	**71q**	**C**	**D**	**C**		
Ejemplo 68	**71r**	**A**	**C**	**B**		
Ejemplo 69	**71s**	**B**	**D**	**B**		
Ejemplo 70	**71t**	**C**	**D**	**D**		
Ejemplo 71	**71u**	**A**	**B**	**B**		
Ejemplo 72	**71v**	**B**	**D**	**C**		
Ejemplo 73	**71w**	**B**	**D**	**C**		
Ejemplo 74	**71x**	**B**	**C**	**B**		
Ejemplo 75	**72a**	**A**	**C**	**B**		
Ejemplo 76	**72b**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo 77	**72c**	**B**	**D**	**B**		
Ejemplo 78	**72d**	**A**	**D**	**B**		

Ejemplo 79	**72e**	**A**	**C**	**A**	**B**	**C**
Ejemplo 80	**72f**	**B**	**D**	**B**		
Ejemplo 81	**72g**	**A**	**C**	**B**		
Ejemplo 82	**72h**	**A**	**C**	**B**		
Ejemplo 83	**72i**	**B**	**D**	**B**		
Ejemplo 84	**72j**	**B**	**C**	**B**		
Ejemplo 85	**72k**	**A**	**C**	**B**		
Ejemplo 86	**72l**	**A**	**B**	**A**	**B**	**D**
Ejemplo 87	**72m**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo 88	**72n**	**A**	**B**	**A**	**C**	
Ejemplo 89	**72o**	**A**	**C**	**B**	**C**	
Ejemplo 90	**73**	**B**	**D**	**B**		
Ejemplo 91	**74**	**A**	**C**	**A**		
Ejemplo 92	**75**	**A**	**C**	**A**	**B**	
Ejemplo 94	**78**	**A**	**B**	**A**	**A**	
Ejemplo 95	**79**	**A**	**B**	**B**	**A**	
Ejemplo 96	**81**	**A**	**B**	**A**	**B**	
Ejemplo 97	**83**	**A**	**B**	**A**	**A**	
Ejemplo 98	**85**	**A**	**A**	**A**	**B**	
Ejemplo 99	**87**	**A**	**C**	**B**	**B**	
Ejemplo 100	**89**	**A**	**B**	**A**	**A**	
Ejemplo 101	**90**	**A**	**B**	**A**	**A**	
Ejemplo 105	**96**	**A**	**D**	**B**		
Ejemplo 106	**97**	**A**	**D**	**A**		
Ejemplo	**99**	**A**	**D**	**A**		

108						
Ejemplo 109	**102**	**A**	**D**	**B**		
Ejemplo 110	**103**	**A**	**C**	**B**	**C**	
Ejemplo 111	**104**	**A**	**C**	**B**		
Ejemplo 112	**105**	**A**	**B**	**A**	**B**	
Ejemplo 113	**106**	**A**	**C**	**A**	**C**	
Ejemplo 114	**107**	**B**	**C**	**B**		
Ejemplo 115	**111a**	**A**	**C**	**A**	**C**	
Ejemplo 116	**111b**	**A**	**D**	**A**	**C**	
Ejemplo 117	**111c**	**A**	**C**	**A**		
Ejemplo 118	**111d**	**A**	**B**	**A**	**B**	
Ejemplo 119	**111e**	**A**	**B**	**A**	**B**	
Ejemplo 120	**111f**	**A**	**D**	**A**	**B**	
Ejemplo 121	**111g**	**A**	**C**	**A**	**C**	
Ejemplo 122	**111h**	**A**	**B**	**A**	**C**	
Ejemplo 123	**111i**	**A**	**B**	**A**	**C**	
Ejemplo	**111j**	**A**	**B**	**A**	**B**	

124						
Ejemplo 125	**111k**	**A**		**A**	**C**	
Ejemplo 126	**111l**	**A**	**D**	**B**	**C**	
Ejemplo 127	**111m**	**A**	**B**	**A**	**C**	
Ejemplo 129	**114**	**B**		**B**		
Ejemplo 130	**115**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo 131	**116**	**B**		**B**		
Ejemplo 132	**117**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo 133	**118**	**A**		**B**		
Ejemplo 134	**119**	**A**	**D**	**A**		
Ejemplo 135	**120**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo 136	**121**	**A**	**D**	**A**		
Ejemplo 137	**122**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo 138	**123**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo 139	**124**	**A**	**C**	**A**		
Ejemplo 140	**125**	**A**	**C**	**A**		
Ejemplo	**126**	**A**	**C**	**A**		

141						
Ejemplo 142	**127**	**A**	**D**	**A**		
Ejemplo 143	**128**	**B**		**B**		
Ejemplo 144	**129**	**A**	**D**	**A**		
Ejemplo 145	**130**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo 146	**131**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo 147	**132**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo 148	**133**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo 149	**134**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo 150	**135**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo 151	**136**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo 152	**138**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo 153	**140**	**A**	**C**	**A**		
Ejemplo 155	**143**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo 156	**144**	**A**	**D**	**B**		
Ejemplo 157	**145**	**A**	**B**	**A**		
Ejemplo	**146**	**A**	**B**	**A**		

158						
Ejemplo 159	**152**	**C**	**D**	**C**		
Ejemplo 160	**153**	**B**	**D**	**C**		
Ejemplo 161	**154**	**B**	**D**	**B**		
Ejemplo 162	**155**	**D**		**D**	**C**	
Ejemplo 163	**161**	**A**	**B**	**A**	**C**	
Ejemplo 165	**164**	**B**	**D**	**B**	**D**	
Ejemplo 166	**165**	**B**	**D**	**C**		
Ejemplo 167	**167**	**B**	**C**	**B**	**D**	
Ejemplo 168	**168**	**B**	**D**	**B**		
Ejemplo 169	**170**	**B**	**D**	**B**		
Ejemplo 170	**177**	**A**	**B**	**B**		
Ejemplo 171	**183**	**A**	**A**	**A**		
Ejemplo 172	**187**	**D**	**D**		**D**	

RESULTADOS BIOQUÍMICOS DE LOS COMPARADORES

Compuesto n°	CI50 Pim1	CI50 Pim2	CI50 Pim3
51	D	D	D
56	D	D	D

RESULTADOS CELULARES

Los resultados de proliferación celulares se expresan según la clasificación siguiente :

Clase **A** : CI50 comprendida entre 1 nM y 100 nM

Clase **B** : CI50 comprendida entre 100 nM y 1.000 nM (ó 1µM)

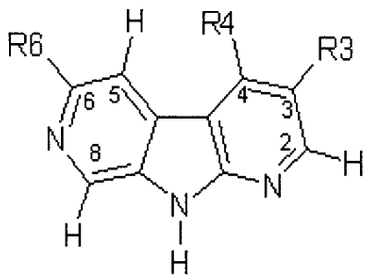
Clase **C** : CI50 comprendida entre 1 µM y 5 µM

Ejemplo n°	Compuesto n°	CE50 EOL-1 µM (linfoma)	CE50 KG-1a µM (leucemia)	CI50 MV4-11 µM (mieloma)	CI50 MOLM-13 µM (mieloma)	CE50 HCT116 µM (colon)	CE50 B16F10 µM (melanoma)	CE50 H460 µM (pulmón)
1	5a	C	C	C				
5	5e	B	B	B				
7	5 g	B		B	B			
8	5h	B		B	B			
10	9a	B	B	B				
14	11	B	C	B				
15	12	B	B	B				
22	21b	A		A	A	A	A	A
33	23	B		C	B			
39	39a	B	B	C	C			
44	46	A		A	A			
49	68	A		A				

86	**72l**	**B**		**B**				
92	**75**	**B**		**C**				
94	**78**	**A**		**A**	**B**			
96	**81**	**A**		**B**	**B**			
97	**83**	**B**		**B**	**B**			
98	**85**	**A**		**B**	**B**			
100	**89**	**A**		**B**	**B**			
119	**111e**	**A**		**B**	**B**			
120	**111f**	**A**		**A**	**B**			
122	**111h**	**A**		**A**				
123	**111i**	**A**		**A**	**A**			
127	**111m**	**A**		**A**				
128	**113**	**A**		**A**	**A**			
130	**115**	**A**		**A**	**A**			
163	**161**	**B**		**B**				

REIVINDICACIONES

1 Compuestos de fórmula general (I) siguiente :



fórmula (I)

en la que

- R3, R4 pueden ser independientemente el uno del otro :

1. H
2. halógeno ;
3. CF_3 ;
4. oxi sustituido ;
5. alcoxi opcionalmente sustituido ;
6. amino opcionalmente sustituido;
7. carbonilo sustituido;
8. carboxilo opcionalmente sustituido ;
9. amida opcionalmente sustituida ;
10. azufre con diferentes grados de oxidación (II o IV o VI) tales como los sulfuros, sulfóxidos o sulfonas opcionalmente sustituidos ;
11. alquilo C_1-C_{10} lineal, ramificado o cíclico que contiene opcionalmente un heteroátomo opcionalmente sustituido ;
12. alquenilo C_2-C_7 lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido ;
13. alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido ;
14. arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido ;
15. heterocicloalquilo opcionalmente sustituido ;

- siendo R6 un heteroarilo (5 ó 6 eslabones con 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, S o O) unido al resto azacarbolina bien con un C bien con un N que pertenece a R6, estando R6 opcionalmente sustituido ;pudiendo igualmente representar R6 C(O)NR1aR1b o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -C(O)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, tal que R1a y R1b pueden ser independientemente el uno del otro :

1. H ;
2. alquilo C1-C10 lineal o ramificado o cíclico (C3-C7) opcionalmente mono o di sustituido;
3. alquenilo C2-C6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido;
4. alquinilo C2-C6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido;
5. arilo opcionalmente mono o di sustituido;
6. heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
7. bencilo opcionalmente mono o di sustituido;
8. COalquilo opcionalmente mono o di sustituido;
9. COarilo opcionalmente mono o di sustituido;
10. COheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
11. CO2alquilo opcionalmente mono o di sustituido;
12. CO2arilo opcionalmente mono o di sustituido;
13. CO2heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
14. CONH2,
15. CONHalquilo opcionalmente mono o di sustituido;
16. CONHarilo opcionalmente mono o di sustituido;
17. CONHheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
18. CON(alquilo)2 opcionalmente mono o di sustituido;
19. CON(arilo)2 opcionalmente mono o di sustituido;
20. CON(heteroarilo)2 opcionalmente mono o di sustituido;

estando dichos productos de fórmula (I) en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

2 Compuestos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1 en la que

- R3, R4 pueden ser independientemente el uno del otro :

448

1. H ;
2. F ;
3. Cl ;
4. Br ;
5. I ;
6. CF_3 ;
7. OR2a ;
8. NR1aR1b ;
9. COR2a ;
10. CO_2R2a ;
11. CO(NR1aR1b) ;
12. SR2a ;
13. SOR2a ;
14. SO_2R2a ;
15. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c;
16. alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c;
17. alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c ;
18. arilo o heteroarilo opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c ;
19. heterocicloalquilo opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c ;

- siendo R6 un heteroarilo (5 ó 6 eslabones con 1 a 4 heteroátomos N, S o O) unido al resto azacarbolina bien con un C o un N que pertenece a R6, pudiendo igualmente representar R6 C(O)NR1aR1b o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -C(O)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido ; estando R6 opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c ;

en los que:

- R1a y R1b pueden ser independientemente el uno del otro :

1. H ;

2. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
3. alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
4. alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
5. arilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
6. heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
7. bencilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
8. COalquilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
9. COarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
10. COheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
11. CO_2alquilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
12. CO_2arilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
13. CO_2heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
14. $CONH_2$,
15. CONHalquilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
16. CONHarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
17. CONHheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
18. $CON(alquilo)_2$ opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
19. $CON(arilo)_2$ opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
20. $CON(heteroarilo)_2$ opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b

en los que R2a, R2b, R2c se eligen independientemente el uno del otro entre :

1. F ;
2. Cl ;
3. Br ;
4. I ;
5. CF_3 ;
6. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

7. cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
8. alquenilo C_2-C_6 opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
9. alquinilo C_2-C_6 opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
10. OH ;
11. O-alquilo(C_1-C_{10}) lineal o ramificado opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
12. O-cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
13. O-arilo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
14. arilo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
15. heteroarilo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
16. heterocicloalquilo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
17. NH_2;
18. NH-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
19. N(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7))$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
20. NH-(arilo o heteroarilo) opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
21. N(arilo o heteroarilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
22. N(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7)) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
23. NHC(O)R3a ;
24. N(alquilo(C_1-C_{10})C(O)R3a ;
25. N(R3a)C(O)R3b ;
26. NHS(O_2)R3a ;
27. N(alquilo(C_1-C_{10})S(O_2)R3a ;
28. N(R3a)S(O)$_2$R3b ;
29. CO_2R3a ;
30. SR3a ;

451

31. SOR3a ;

32. SO_2R3a.

en los que R3a y R3b se eligen entre :

1. halógeno ;
2. CF_3 ;
3. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado
4. cicloalquilo C_3-C_7;
5. alquenilo C_2-C_6;
6. alquinilo C_2-C_6 ;
7. alquil C_1-C_{10} hidroxi
8. alcoxi C_1-C_{10}
9. alquil C_1-C_{10} amino
10. OH ;
11. O-alquilo(C_1-C_{10}) lineal, ramificado o cíclico (C_3-C_7) ;
12. O-arilo;
13. arilo;
14. heteroarilo;
15. heterocicloalquilo ;
16. NH_2;
17. NH-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7));
18. N(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7))$_2$;
19. NH-(arilo o heteroarilo);
20. N(arilo o heteroarilo)$_2$;
21. N(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7)) ;
22. NHC(O)-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;
23. NHC(O)-(arilo o heteroarilo);
24. NHS(O)$_2$-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;

25. $NHS(O)_2$-(arilo o heteroarilo) ;
26. CO(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;
27. CO(alquil C_1-C_{10} amino) ;
28. CO_2(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;
29. C(O)NH(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;
30. C(O)N(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado)$_2$;
31. S(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;
32. SO(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;
33. SO_2(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado)
34. C(O)(heterocicloalquilo).

estando dichos productos de fórmula (I) en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

3 Compuestos según la reivindicación 1 caracterizados porque :

- R3, R4 pueden ser independientemente el uno del otro :

1. H ;
2. F ;
3. Cl ;
4. Br ;
5. I ;
6. CF_3 ;
7. OR2a ;
8. NR1aR1b ;
9. COR2a ;
10. CO_2R2a ;
11. CO(NR1aR1b) ;
12. SR2a ;
13. SOR2a ;
14. SO_2R2a ;

15. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c;

16. alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c;

17. alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c ;

18. arilo o heteroarilo opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c ;

19. heterocicloalquilo opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c ;

- siendo R6 un heteroarilo (5 ó 6 eslabones con 1 a 4 heteroátomos N, S o O) unido al resto azacarbolina bien con un C o un N que pertenece a R6, estando R6 opcionalmente mono o di o tri sustituido con R2a, R2b, R2c ;

en los que:

- R1a y R1b pueden ser independientemente el uno del otro :

1. H ;

2. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado o cíclico (C_3-C_7) opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

3. alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

4. alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

5. arilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

6. heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

7. bencilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

8. COalquilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

9. COarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

10. COheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

11. CO_2alquilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

12. CO_2arilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

13. CO_2heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;

14. $CONH_2$,

15. CONHalquilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
16. CONHarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
17. CONHheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
18. $CON(alquilo)_2$ opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
19. $CON(arilo)_2$ opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b ;
20. $CON(heteroarilo)_2$ opcionalmente mono o di sustituido con R2a R2b

en los que R2a, R2b, R2c se eligen independientemente el uno del otro entre :

1. F ;
2. Cl ;
3. Br ;
4. I ;
5. CF_3 ;
6. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
7. cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
8. alquenilo C_2-C_6 opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
9. alquinilo C_2-C_6 opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
10. OH ;
11. O-alquilo(C_1-C_{10}) lineal o ramificado opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
12. O-cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
13. O-arilo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
14. arilo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
15. heteroarilo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
16. heterocicloalquilo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;
17. NH_2;
18. NH-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

19. N(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7))$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

20. NH-(arilo o heteroarilo) opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

21. N(arilo o heteroarilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

22. N(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7)) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

23. NHC(O)R3a ;

24. N(alquilo(C_1-C_{10})C(O)R3a ;

25. NHC(O)-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

26. NC(O)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

27. NHC(O)-(arilo o heteroarilo) opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

28. NC(O)(arilo o heteroarilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

29. NC(O)(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

30. NHS(O_2)R3a ;

31. N(alquilo(C_1-C_{10})S(O_2)R3a ;

32. NHS(O_2)-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

33. NS(O_2)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

34. NHS(O_2)-(arilo o heteroarilo) opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

35. NS(O_2)(arilo o heteroarilo)$_2$ estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ;

36. NS(O_2)(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) estando cada grupo opcionalmente mono o poli sustituido con diferentes R3a ; COR3a ;

37. CO_2R3a ;

38. SR3a ;

39. SOR3a ;

40. SO_2R3a.

en los que R3a se elige entre :

1. halógeno ;
2. CF_3 ;
3. alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado
4. cicloalquilo C_3-C_7;
5. alquenilo C_2-C_6;
6. alquinilo C_2-C_6 ;
7. OH ;
8. O-alquilo(C_1-C_{10}) lineal, ramificado o cíclico (C_3-C_7) ;
9. O-arilo;
10. arilo;
11. heteroarilo;
12. heterocicloalquilo ;
13. NH_2;
14. NH-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7));
15. N(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7))$_2$;
16. NH-(arilo o heteroarilo);
17. N(arilo o heteroarilo)$_2$;
18. N(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7)) ;
19. NHC(O)-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;
20. NC(O)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo)$_2$;
21. NHC(O)-(arilo o heteroarilo);
22. NC(O)(arilo o heteroarilo)$_2$;
23. NC(O)(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;

24. $NHS(O_2)$-(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;

25. $NS(O_2)$(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo)$_2$;

26. $NHS(O_2)$-(arilo o heteroarilo) ;

27. $NS(O_2)$(arilo o heteroarilo)$_2$;

28. $NS(O_2)$(arilo o heteroarilo)(alquilo(C_1-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_7) o heterocicloalquilo) ;

29. CO(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;

30. CO_2(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;

31. C(O)NH(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;

32. C(O)N(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado)$_2$;

33. S(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;

34. SO(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado) ;

35. SO_2(alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado).

4 Compuestos según la reivindicación 1, elegidos entre :

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;
- N-{4-[3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;
- 4-(3,5-dimetoxifenil)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 4-ciclopropil-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- N-ciclopropil-4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencenosulfonamida ;
- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo ;
- 4-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenol ;
- 4-[(E)-2-ciclopropiletenil]-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 4-(3,5-difluorofenil)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo ;
- 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]butano-1,2-diol ;

- [3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il](fenil)metanona ;

- 3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencenosulfonamida ;

- 3-(morfolin-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(morfolin-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de 2-metilpropilo ;

- N-metil-N-propil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina ;

- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de etilo ;

- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-metil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-cloro-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[(E)-2-feniletenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-cloro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- (2E)-3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]prop-2-enoato de etilo ;

- 3-fluoro-4-[3-(morfolin-4-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- ácido 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxílico ;

- [6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]metanol ;

- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de metilo ;

- N-metil-N-propil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxamida ;

- 3-fluoro-N-metil-N-fenil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-4-carboxamida ;

- 4-{metil[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]amino}-1-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona ;

- 6-(furan-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- [3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il](morfolin-4-il)metanona ;

- 6-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 2-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]propan-2-ol;

459

- 6-(6-fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 3-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-b']dipiridina;

- 3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-c:5,4-c']dipiridina;

- 1-cloro-N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-(4-metilpiperacin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}ciclopropanosulfonamida ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metoxifenil}metanosulfonamida ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-6-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-(4-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 6-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-[5-(metilsulfanil)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-ol ;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-amina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-il}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-[3-metil-3-(piperacin-1-il)but-1-in-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-[3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-ol ;

- 4-[3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-amina ;

- N-{4-[3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-il}metanosulfonamida ;

- 3-metoxi-4-[3-metil-3-(piperacin-1-il)but-1-in-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 2-(4-{1-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperidin-4-il}piperacin-1-il)etanol ;

- 3-fluoro-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[4-(propan-2-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(4-etilpiperacin-1-il)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 2-(4-{1-[3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperidin-4-il}piperacin-1-il)etanol ;

- 3-metoxi-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-metoxi-4-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-metoxi-4-[4-(propan-2-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(4-etilpiperacin-1-il)-3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-metoxi-4-[4-(metilsulfonil)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[4-(metilsulfonil)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- ácido 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}propanoico ;

- 3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(1H-indol-6-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- {2-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanol ;

- 3-fluoro-4-(4-metiltiofen-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-N,N-dimetilanilina ;

- 3-fluoro-4-(5-metilfuran-2-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}acetamida ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-(2-metoxifenil)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(2-etoxipiridin-3-il)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- ácido 4-({3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}amino)-4-oxobutanoico ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}metanosulfonamida ;

- {4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}(morfolin-4-il)metanona ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 1-{2-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-N,N-dimetilmetanamina ;

- 2-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]benzonitrilo.

- 1-cloro-N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-(4-metilpiperacin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}ciclopropanosulfonamida ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metoxifenil}metanosulfonamida ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-6-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-(4-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 6-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-[5-(metilsulfanil)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[4-(propan-2-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(piperidin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-amina ;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-ol ;

- 4-[3-(4-etilpiperacin-1-il)-3-metilbut-1-in-1-il]-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- ácido 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}propanoico ;

- 3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(1H-indol-6-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- {2-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanol ;

- 3-fluoro-4-(4-metiltiofen-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-N,N-dimetilanilina ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}acetamida ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-(2-metoxifenil)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(2-etoxipiridin-3-il)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- ácido 4-({3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}amino)-4-oxobutanoico ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-2-metilpropanamida ;

- 3-fluoro-4,6-di(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N-{2-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida;

- 3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-4-[3-(metilsulfonil)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-4-(2-metoxipirimidin-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 5-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piridin-2-amina;

- 3-fluoro-4-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N,N-dietil-2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperacin-1-il}etanamina;

- 3-fluoro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperacin-1-il}etanol;

- 3-fluoro-4-[4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-N-metilmetanosulfonamida;

- 3-(piperacin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 1-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-N,N-dimetilpiperidin-4-amina;

- 3-fluoro-6-(piridin-3-il)-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-4-{4-[3-(piperidin-1-il)propil]piperacin-1-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-4-{4-[3-(morfolin-4-il)propil]piperacin-1-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperacin-1-il}-N,N-dipropilpropan-1-amina;

- 3-etoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperacin-1-il}propan-1-amina;

- N,N-dietil-2-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]-1H-pirazol-1-il}etanamina;

- 3-fluoro-4-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N-propil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 3-{4-[4-(propan-2-il)piperacin-1-il]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 6-(piridin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-6-carbonitrilo;

- 3-(2-metoxietoxi)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{1-[3-(4-metilpiperacin-1-il)propil]-1H-pirazol-4-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- {3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenil}metanol;

- N,N-dietil-3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]benzamida;

- 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 2-{3,5-dimetil-4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]-1H-pirazol-1-il}-N,N-dietiletanamina;

- 3-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 4-{6-[1-(prop-2-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}benzoato de metilo;

- N,N-dietil-2-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]etanamina;

- N-[2-(dimetilamino)etil]-2-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]acetamida;

- 3-(1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-3-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]-1H-pirazol-1-il}propan-1-amina;

- N,N-dietil-3-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-amina;

- ácido 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-6-carboxílico;

- N-[3-(dimetilamino)propil]-N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida;

- (4-metilpiperacin-1-il)(9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)metanona;

- 5-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]pentan-1-amina;

- {5-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]pentil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo;

- 3-metoxi-6-{1-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N-dimetilpropan-1-amina;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenol;

- 2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N-dimetiletanamina;

- 3-{1-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-6-(piridin-3-il)-4-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-6-(tiofen-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 4-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenil}piperacina-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N,2-trimetilpropan-1-amina;

- 3-fluoro-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}etanamina;

- N-[2-(dimetilamino)etil]-5-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piridina-2-carboxamida;

- 1-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-3-(morfolin-4-il)propan-2-ol;

- N-etil-3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}propan-1-amina;

- 4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenol;

- 3-[4-(piperacin-1-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-6-(isoquinolein-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dimetil-3-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}propan-1-amina;

- 3-{4-[3-(piperidin-1-il)propoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-(4-{3-[4-(metilsulfonil)piperacin-1-il]propoxi}fenil)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-2-{3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}etanamina;

- 4-{3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenil}piperacina-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo;

- N,N,4-trietil-5-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]piridin-2-amina;

- hidrocloruro de 3-[3-(piperacin-1-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-2-({4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-il}oxi)etanamina;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-N-(prop-2-en-1-il)anilina;

- N-(2-metilpropan-2-il)-5-(9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)piridina-3-carboxamida;

- 5-(3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-N-(2-metilpropan-2-il)piridina-3-carboxamida;

- 3-fluoro-6-(1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- (2E)-N-[4-(dimetilamino)butil]-3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]prop-2-enamida;

- 6-cloro-3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}propan-1-amina;

- 3-{1-[3-(4-metilpiperacin-1-il)propil]-1H-pirazol-4-il}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-[3-(4-metilpiperacin-1-il)fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-2-{4-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]-1H-pirazol-1-il}etanamina;

- 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-{4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]fenil}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-2-{3-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}etanamina;

- 3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-{4-[3-(piperidin-1-il)propil]piperacin-1-il}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 4-[3-(4-etilpiperacin-1-il)-3-metilbut-1-in-1-il]-3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N-[3-(dimetilamino)propil]-N-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida;

- N-etil-3-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}propan-1-amina;

- N,N-dietil-2-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}etanamina;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N,2-trimetilpropan-1-amina;

- 1-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-3-(piperidin-1-il)propan-2-ol;

- 1-{4-[3-(2-metoxietoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-3-(piperidin-1-il)propan-2-ol;

- 3-(2-metoxietoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-{4-[3-(piperidin-1-il)propil]piperacin-1-il}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 4-[3-(4-etilpiperacin-1-il)-3-metilbut-1-in-1-il]-3-(2-metoxietoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N-[3-(dimetilamino)propil]-N-{4-[3-(2-metoxietoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida;

- N-etil-3-{4-[3-(2-metoxietoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}propan-1-amina;

- 3-{4-[3-(2-metoxietoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N,2-trimetilpropan-1-amina;

- N,N-dietil-2-{4-[3-(2-metoxietoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}etanamina;

- 1-{4-[3-(2-metoxietoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-3-(piperidin-1-il)propan-2-ol;

- 3-amino-1-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}pirrolidina-2,5-diona;

- 4-({[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]oxi}metil)-N,N-dimetilanilina;

- [4-(dimetilamino)fenil]carbamato de 3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-ilo;

- [3-(dimetilamino)propil]carbamato de 3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-ilo;

- 3-[(3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)carbonil]-1,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona;

- 3-[(3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)carbonil]-1-metilimidazolidina-2,4-diona;

- 3-[(3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)carbonil]-5,5-dimetil-1-(propan-2-il)imidazolidina-2,4-diona;

- 1-[(3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)carbonil]-4,4-dimetil-3-(propan-2-il)imidazolidin-2-ona;

- 1-[(3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)carbonil]-3,4,4-trimetilimidazolidin-2-ona;

- 1-[(3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)carbonil]-3-metilimidazolidin-2-ona;

- 3-fluoro-6-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-6-{1-metil-5-[3-metil-3-(4-metilpiperacin-1-il)but-1-in-1-il]-1H-pirazol-4-il}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 6-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 6-(5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- N-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 6-(piridin-3-il)-N-{[2-(piridin-4-il)ciclopropil]metil}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- N-[3-fluoro-4-(piperacin-1-il)bencil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 6-(piridin-3-il)-N-{[1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2-il]metil}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- N-{4-[(dimetilamino)metil]bencil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 4-metil-N1-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]pentano-1,4-diamina;

- N-(4-metil-4-nitropentil)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- N,N-dimetil-N'-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]butano-1,4-diamina;

- piperacin-1-il[4-({[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]amino}metil)fenil]metanona;

- N-[4-(aminometil)bencil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- [4-({[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]amino}metil)bencil]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo;

- 4-{[4-({[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]amino}metil)fenil]carbonil}piperacina-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo;

- N-[4-(dimetilamino)bencil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- N-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]bencil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-N-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]benzamida;

- N-[4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)bencil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-N-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]propanamida;

- 3-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]-N-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]benzamida;

- N-{3-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]bencil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- N-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carbonitrilo;

- 6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(piridin-3-il)-9H-beta-carbolina;

- 2-{3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}etanamina;

- 3-(4-{[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]oxi}fenil)propan-1-ol;

- N,N-dimetil-2-(4-{[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]oxi}fenil)etanamina;

- 2-(4-{[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]oxi}fenil)acetamida;

- N-metil-2-(4-{[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]oxi}fenil)acetamida;

- N-ciclopropil-2-(4-{[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]oxi}fenil)acetamida;

- N-(propan-2-il)-1-(4-{[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]oxi}fenil)propan-2-amina;

- 6-(piridin-3-il)-3-{4-[2-(pirrolidin-1-il)propil]fenoxi}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-3-(4-{[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]oxi}fenil)propan-1-amina;

- N,N-dietil-2-{[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]oxi}etanamina;

5 Compuestos según la reivindicación 1, elegidos entre :

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- N-{4-[3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 4-(3,5-dimetoxifenil)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-ciclopropil-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-ciclopropil-4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencenosulfonamida ;

- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo ;

- 4-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenol ;

- 4-[(E)-2-ciclopropiletenil]-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(3,5-difluorofenil)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo ;

- 3-fluoro-4-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]butano-1,2-diol ;

- [3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il](fenil)metanona ;

- 3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencenosulfonamida ;

- 3-(morfolin-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 3-fluoro-4-(morfolin-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de 2-metilpropilo ;
- N-metil-N-propil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina ;
- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de etilo ;
- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 3-fluoro-4-metil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 4-cloro-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 3-fluoro-4-[(E)-2-feniletenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 3-cloro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 3-bromo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- (2E)-3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]prop-2-enoato de etilo ;
- 3-fluoro-4-[3-(morfolin-4-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- ácido 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxílico ;
- [6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]metanol ;
- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxilato de metilo ;
- N-metil-N-propil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-3-carboxamida ;
- 3-fluoro-N-metil-N-fenil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-4-carboxamida ;
- 4-{metil[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]amino}-1-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona ;
- 6-(furan-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- [3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il](morfolin-4-il)metanona ;
- 6-(5-fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;
- 2-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]propan-2-ol;
- 6-(6-fluoropiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;
- N,N-dietil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 3-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-b']dipiridina;

- 3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-c:5,4-c']dipiridina;

- 1-cloro-N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-(4-metilpiperacin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}ciclopropanosulfonamida ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metoxifenil}metanosulfonamida ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-6-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-(4-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 6-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-[5-(metilsulfanil)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-ol ;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-amina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-il}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-[3-metil-3-(piperacin-1-il)but-1-in-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-[3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-ol ;

- 4-[3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-amina ;

- N-{4-[3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-il}metanosulfonamida ;

- 3-metoxi-4-[3-metil-3-(piperacin-1-il)but-1-in-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 2-(4-{1-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperidin-4-il}piperacin-1-il)etanol ;

- 3-fluoro-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[4-(propan-2-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(4-etilpiperacin-1-il)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 2-(4-{1-[3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperidin-4-il}piperacin-1-il)etanol ;

- 3-metoxi-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-metoxi-4-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-metoxi-4-[4-(propan-2-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(4-etilpiperacin-1-il)-3-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-metoxi-4-[4-(metilsulfonil)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[4-(metilsulfonil)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- ácido 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}propanoico ;

- 3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(1H-indol-6-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- {2-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanol ;

- 3-fluoro-4-(4-metiltiofen-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-N,N-dimetilanilina ;

- 3-fluoro-4-(5-metilfuran-2-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}acetamida ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-(2-metoxifenil)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(2-etoxipiridin-3-il)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- ácido 4-({3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}amino)-4-oxobutanoico ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}metanosulfonamida ;

- {4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}(morfolin-4-il)metanona ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 1-{2-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-N,N-dimetilmetanamina ;

- 2-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]benzonitrilo.

- 1-cloro-N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-(4-metilpiperacin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}ciclopropanosulfonamida ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metoxifenil}metanosulfonamida ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-6-(5-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-(4-metoxipiridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 6-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-[5-(metilsulfanil)piridin-3-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-6-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[4-(propan-2-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(piperidin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-amina ;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-ol ;

- 4-[3-(4-etilpiperacin-1-il)-3-metilbut-1-in-1-il]-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- ácido 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}propanoico ;

- 3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(1H-indol-6-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- {2-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanol ;

- 3-fluoro-4-(4-metiltiofen-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-N,N-dimetilanilina ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}acetamida ;

- N-{3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-(2-metoxifenil)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 4-(2-etoxipiridin-3-il)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- ácido 4-({3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}amino)-4-oxobutanoico ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]bencil}metanosulfonamida ;

- 3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

476

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-2-metilpropanamida ;

- 3-fluoro-4,6-di(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N-{2-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida;

- 3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-4-[3-(metilsulfonil)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-4-(2-metoxipirimidin-5-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 5-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piridin-2-amina;

- 3-fluoro-4-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- 3-fluoro-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N,N-dietil-2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperacin-1-il}etanamina;

- 3-fluoro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperacin-1-il}etanol;

- 3-fluoro-4-[4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina ;

- N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}-N-metilmetanosulfonamida;

- 3-(piperacin-1-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 1-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-N,N-dimetilpiperidin-4-amina;

- 3-fluoro-6-(piridin-3-il)-4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-4-{4-[3-(piperidin-1-il)propil]piperacin-1-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-4-{4-[3-(morfolin-4-il)propil]piperacin-1-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperacin-1-il}-N,N-dipropilpropan-1-amina;

- 3-etoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-yodo-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piperacin-1-il}propan-1-amina;

- N,N-dietil-2-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]-1H-pirazol-1-il}etanamina;

- 3-fluoro-4-metoxi-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-[4-(morfolin-4-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N-propil-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-amina;

- 3-{4-[4-(propan-2-il)piperacin-1-il]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 6-(piridin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-6-carbonitrilo;

- 3-(2-metoxietoxi)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{1-[3-(4-metilpiperacin-1-il)propil]-1H-pirazol-4-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- {3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenil}metanol;

- N,N-dietil-3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]benzamida;

- 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 2-{3,5-dimetil-4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]-1H-pirazol-1-il}-N,N-dietiletanamina;

- 3-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 4-{6-[1-(prop-2-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il}benzoato de metilo;

- N,N-dietil-2-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]etanamina;

- N-[2-(dimetilamino)etil]-2-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]acetamida;

- 3-(1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-3-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]-1H-pirazol-1-il}propan-1-amina;

- N,N-dietil-3-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-amina;

- ácido 9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina-6-carboxílico;

- N-[3-(dimetilamino)propil]-N-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenil}metanosulfonamida;

- (4-metilpiperacin-1-il)(9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)metanona;

- 5-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]pentan-1-amina;

- {5-[4-(3-metoxi-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-1H-pirazol-1-il]pentil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo;

- 3-metoxi-6-{1-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N-dimetilpropan-1-amina;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenol;

- 2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N-dimetiletanamina;

- 3-{1-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-6-(piridin-3-il)-4-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil}-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-6-(tiofen-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 4-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenil}piperacina-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo;

- 3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-N,N,2-trimetilpropan-1-amina;

- 3-fluoro-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-2-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}etanamina;

- N-[2-(dimetilamino)etil]-5-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]piridina-2-carboxamida;

- 1-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}-3-(morfolin-4-il)propan-2-ol;

- N-etil-3-{4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]fenoxi}propan-1-amina;

- 4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenol;

- 3-[4-(piperacin-1-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-fluoro-6-(isoquinolein-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dimetil-3-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}propan-1-amina;

- 3-{4-[3-(piperidin-1-il)propoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-(4-{3-[4-(metilsulfonil)piperacin-1-il]propoxi}fenil)-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-2-{3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}etanamina;

- 4-{3-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenil}piperacina-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo;

- N,N,4-trietil-5-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]piridin-2-amina;

- hidrocloruro de 3-[3-(piperacin-1-il)fenil]-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- N,N-dietil-2-({4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-2-metilbut-3-in-2-il}oxi)etanamina;

- 4-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]-N-(prop-2-en-1-il)anilina;

- N-(2-metilpropan-2-il)-5-(9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)piridina-3-carboxamida;

- 5-(3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-6-il)-N-(2-metilpropan-2-il)piridina-3-carboxamida;

- 3-fluoro-6-(1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- (2E)-N-[4-(dimetilamino)butil]-3-[3-fluoro-6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-4-il]prop-2-enamida;

- 6-cloro-3-fluoro-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina;

- 3-{4-[6-(piridin-3-il)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridin-3-il]fenoxi}propan-1-amina;

6. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal de adición de este compuesto a un ácido aceptable farmacéuticamente.

7. Composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores así como al menos un excipiente compatible farmacéuticamente.

8 Composiciones farmacéuticas según la reivindicación anterior utilizadas para el tratamiento del cáncer.

9 Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades sensibles a la desregulación de las quinasas PIM.

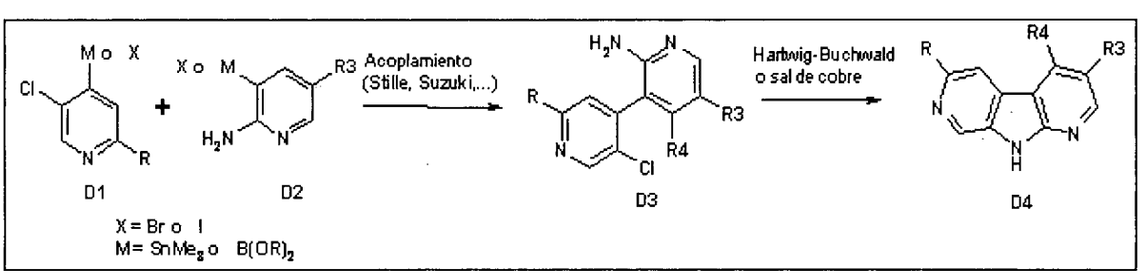
10. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer.

11- Utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

12 Compuestos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como inhibidores de quinasas.

13 Compuestos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como inhibidores de las quinasas PIM.

14 . Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 descrito en el esquema 1 siguiente :

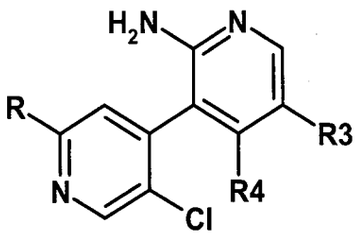


Esquema 1

en el que los sustituyentes R3, R4 tienen los significados indicados anteriormente o posteriormente, y R representa bien los valores de R6 tal como se han definido anteriormente bien los valores siguientes : OH, OCH_3, $OS(O)_2CF_3$, Cl, SCH_3, CN.

481

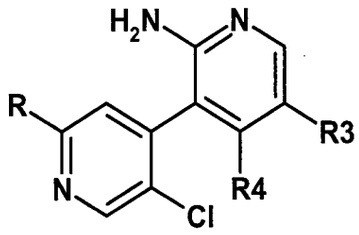
15 Como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis D3 :



D3

en los que los sustituyentes R3, R4 tienen los significados indicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y R representa los valores de R6 tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y los valores siguientes : OH, OCH_3, $OS(O)_2CF_3$, Cl, SCH_3, CN.

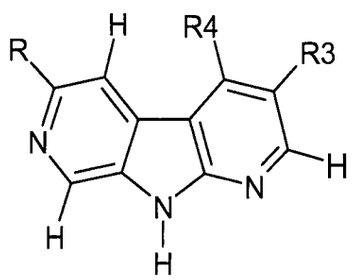
16 Como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis D3 :



D3

en los que el sustituyente R3 representa un átomo de flúor o un radical metoxi, y el sustituyente R4 representa un átomo de hidrógeno, eligiéndose R entre los valores de R6 tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y los valores siguientes : OH, OCH_3, $OS(O)_2CF_3$, Cl, SCH_3, CN.

17 Como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis D4 :



D4

en los que los sustituyentes R3 y R4 tienen los significados indicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y R representa los valores siguientes : OH, OCH_3, $OS(O)_2CF_3$, Cl, SCH_3, CN.

Resumen:

Nuevas azacarbolinas de fórmula (I), en la que : R3, R4 representan independientemente el uno del otro H; hal; CF_3; oxi sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido; carbonilo sustituido; carboxilo opcionalmente sustituido; amida opcionalmente sustituida; azufre tales como sulfuros, sulfóxidos o sulfonas opcionalmente sustituidos; alquilo C_1-C_{10} lineal, ramificado o cíclico que contiene opcionalmente un heteroátomo opcionalmente sustituido; alquenilo C_2-C_7 lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido; alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido; arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; R6 representa heteroarilo, C(O)NR1aR1b, heterocicloalquilo o -C(O)heterocicloalquilo todos opcionalmente sustituidos; en el estado de base o de sal de adición a un ácido. Utilización en terapéutica para el tratamiento del cáncer y procedimientos de síntesis.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2009/051100

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/14 A61K31/437 A61P35/00

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, 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.
A	WO 2007/044779 A (TAKEDA SAN DIEGO INC [US]; DAS SANJIB [US]; BROWN JASON W [US]; DONG Q) 19 April 2007 (2007-04-19) cited in the application the whole document	1-17
A	CHENEY ET AL: "Identification and structure-activity relationships of substituted pyridones as inhibitors of Pim-1 kinase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 17, no. 6, 20 February 2007 (2007-02-20), pages 1679-1683, XP005895389 ISSN: 0960-894X table 2	1-17

[ ] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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
17 December 2009	28/12/2009

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	Gregoire, Ariane

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2009/051100

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007044779 A	19-04-2007	BR PI0616950 A2	24-11-2009
		CA 2624610 A1	19-04-2007
		CN 101356172 A	28-01-2009
		EA 200800725 A1	27-02-2009
		EP 1931669 A1	18-06-2008
		EP 2133349 A1	16-12-2009
		JP 2009511503 T	19-03-2009
		KR 20080051153 A	10-06-2008

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2009/051100

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D471/14 A61K31/437 A61P35/00

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, 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
A	WO 2007/044779 A (TAKEDA SAN DIEGO INC [US]; DAS SANJIB [US]; BROWN JASON W [US]; DONG Q) 19 avril 2007 (2007-04-19) cité dans la demande le document en entier	1-17
A	CHENEY ET AL: "Identification and structure-activity relationships of substituted pyridones as inhibitors of Pim-1 kinase." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 17, no. 6, 20 février 2007 (2007-02-20), pages 1679-1683, XP005895389 ISSN: 0960-894X tableau 2	1-17

☐ 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'appartenant 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
17 décembre 2009	28/12/2009

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	Gregoire, Ariane

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2009/051100

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2007044779 A	19-04-2007	BR PI0616950 A2	24-11-2009
		CA 2624610 A1	19-04-2007
		CN 101356172 A	28-01-2009
		EA 200800725 A1	27-02-2009
		EP 1931669 A1	18-06-2008
		EP 2133349 A1	16-12-2009
		JP 2009511503 T	19-03-2009
		KR 20080051153 A	10-06-2008

487

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

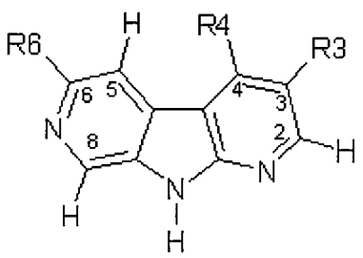
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **C07D 471/014**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** **08/03262** **12/06/2008** **FR**	(72) Inventor(es) **CHRISTOPHER ARENDT Y OTROS**
	(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 12/01/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 11/06/2009 No. de solicitud PCT/FR2009/051100	(87) Publicación internacional Fecha: 17/12/2009 N° publicación: ***WO 2009/150381 A3***

(54) Titulo: **DERIVADOS DE AZACARBOLINAS, SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA COMO INHIBIDORES DE QUINASAS**

Reivindicación(es):

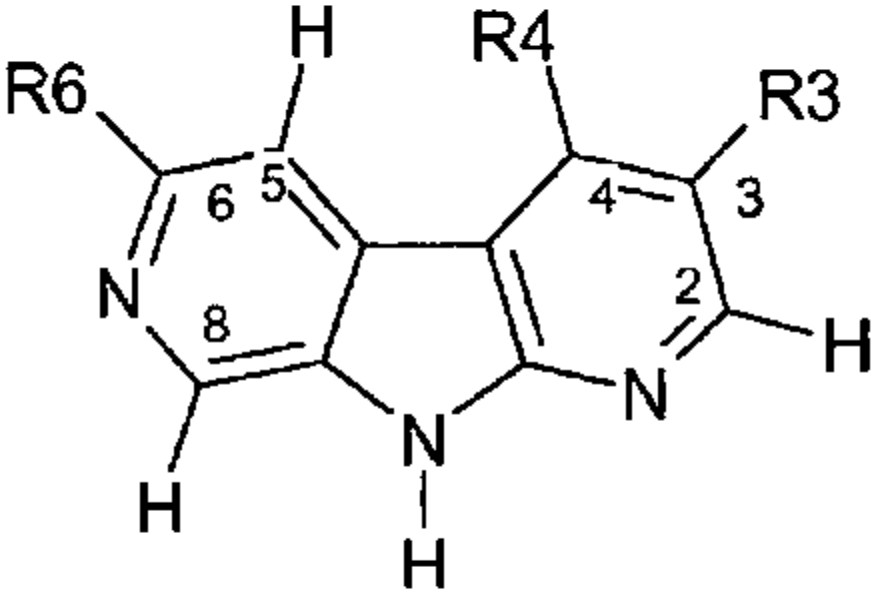
1 Compuestos de fórmula general (I) siguiente :



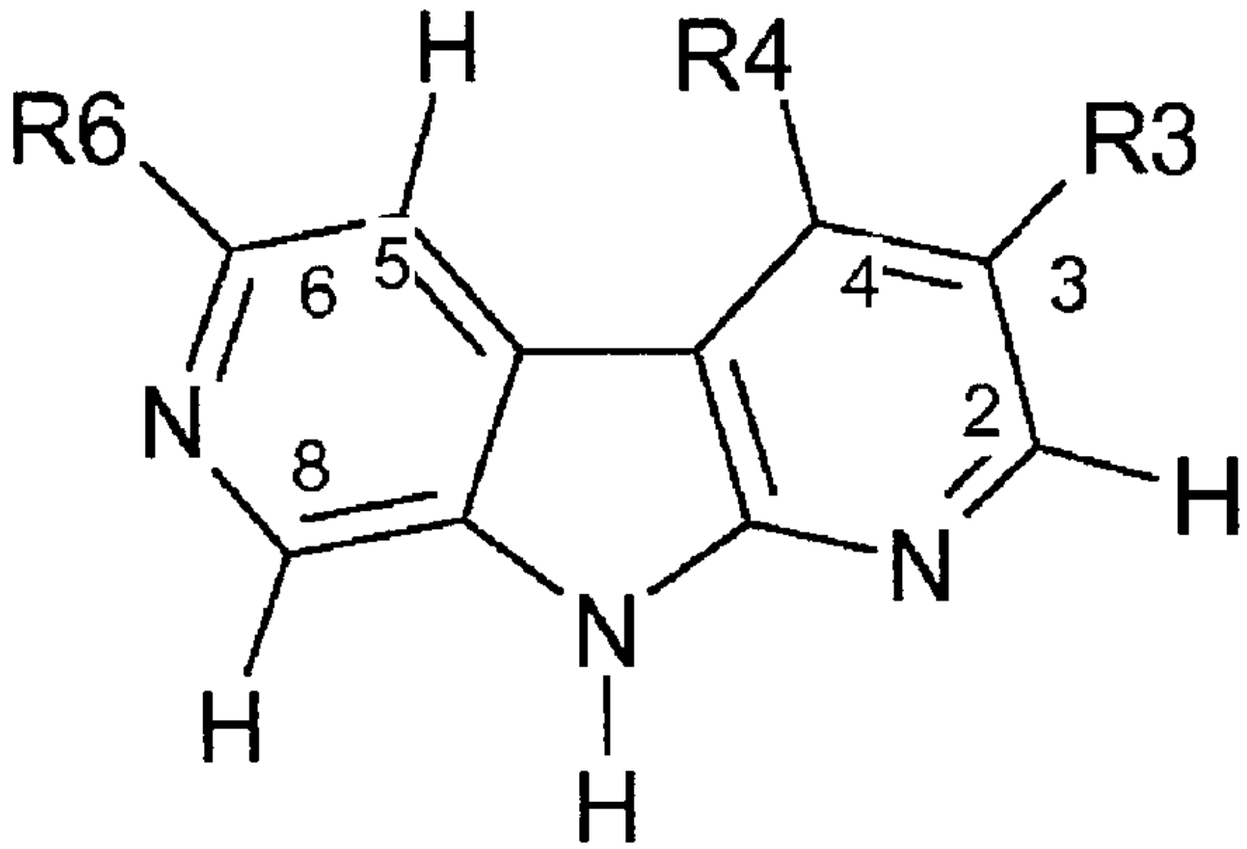
fórmula (I)

en la que
- R3, R4 pueden ser independientemente el uno del otro :
  1. H
  2. halógeno ;
  3. CF_3 ;
  4. oxi sustituido ;
  5. alcoxi opcionalmente sustituido ;
  6. amino opcionalmente sustituido;
  7. carbonilo sustituido;
  8. carboxilo opcionalmente sustituido ;
  9. amida opcionalmente sustituida ;
  10. azufre con diferentes grados de oxidación (II o IV o VI) tales como los sulfuros, sulfóxidos o sulfonas opcionalmente sustituidos ;
  11. alquilo C_1-C_{10} lineal, ramificado o cíclico que contiene opcionalmente un heteroátomo opcionalmente sustituido ;
  12. alquenilo C_2-C_7 lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido ;
  13. alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido ;
  14. arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido ;
  15. heterocicloalquilo opcionalmente sustituido ;
- siendo R6 un heteroarilo (5 ó 6 eslabones con 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, S o O) unido al resto azacarbolina bien con un C bien con un N que pertenece a R6, estando R6 opcionalmente sustituido ;pudiendo igualmente representar R6 C(O)NR1aR1b o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -C(O)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, tal que R1a y R1b pueden ser independientemente el uno del otro :
  1. H ;
  2. alquilo C1-C10 lineal o ramificado o cíclico (C3-C7) opcionalmente mono o di sustituido;
  3. alquenilo C2-C6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido;
  4. alquinilo C2-C6 lineal o ramificado opcionalmente mono o di sustituido;
  5. arilo opcionalmente mono o di sustituido;
  6. heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
  7. bencilo opcionalmente mono o di sustituido;
  8. COalquilo opcionalmente mono o di sustituido;
  9. COarilo opcionalmente mono o di sustituido;
  10. COheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
  11. CO2alquilo opcionalmente mono o di sustituido;
  12. CO2arilo opcionalmente mono o di sustituido;
  13. CO2heteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
  14. CONH2,
  15. CONHalquilo opcionalmente mono o di sustituido;
  16. CONHarilo opcionalmente mono o di sustituido;
  17. CONHheteroarilo opcionalmente mono o di sustituido;
  18. CON(alquilo)2 opcionalmente mono o di sustituido;
  19. CON(arilo)2 opcionalmente mono o di sustituido;
  20. CON(heteroarilo)2 opcionalmente mono o di sustituido;

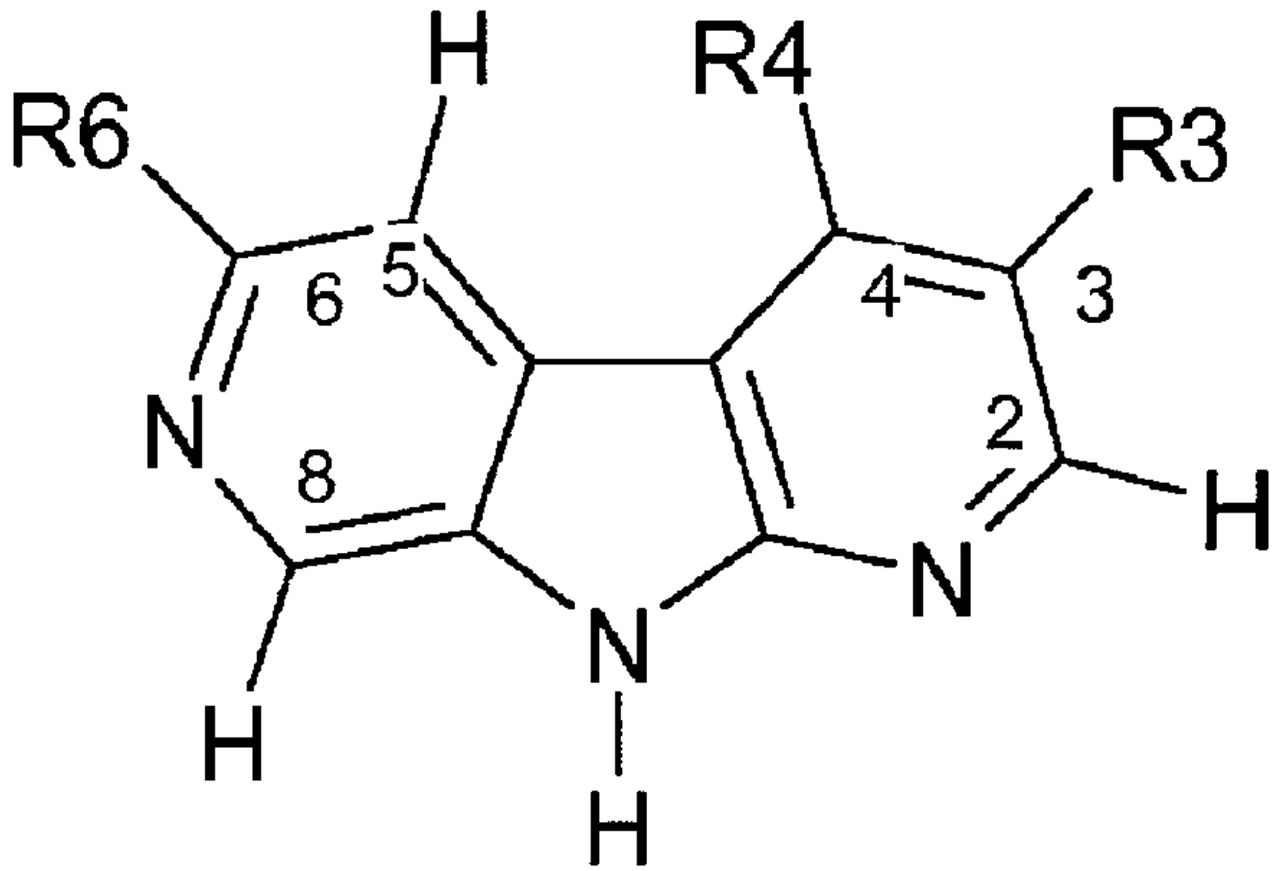
estando dichos productos de fórmula (I) en el estado de base o de sal de adición a un ácido.



(I)



(I)



(I)

489

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-154614- -00000-0000

Fecha: 2010-12-09 11:00:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 492

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101,515
FECHA : NOVIEMBRE 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	146320812	29/11/2010	79,672,000.00

***** 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. _____

COLO: 14775-891-158-0

990

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101,578
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-154614- -00000-0000
Fecha: 2010-12-09 11:00:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 492

**** 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	062754367	1463208I2	29/11/2010	79,672,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	REMISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83	INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	155,000.00
			TOTAL : $	155,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE no._____

COLO: 14775-841-158-0

491

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : [redacted]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-154614- -00000-0000
Fecha: 2010-12-09 11:00:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 492

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101,642
FECHA : NOVIEMBRE 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	062734357	14&320812	29/11/2010	79,672,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cod: 14775-891-758-0

492

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176098-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 101,716
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-154614- -00000-0000
Fecha: 2010-12-09 11:00:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 492

***** 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	062754397	14e3209l2	29/11/2010	79,672,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	PENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS 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.

Codigo: 14775- 841- 158-0

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-154614- -00000-0000

Fecha: 2010-12-09 11:00:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 492

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 494

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	10 154614
	Solicitud internacional	PCT/FR2009/051100
	Fecha inicio fase nacional	12/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	12457
	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,

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

14 MAR. 2011

adpa11