



**Industria y Comercio**

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

06-106510

54. TÍTULO

DERIVADOS DE PERIDOINDOLONA SUSTITUIDOS EN -6. SU  
PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

75013 PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,


**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

**PETITORIO**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-106510- -00000-0000

Fee: 2005-10-20 17:45:01 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra: 11 PATENTE/VI

Evt: 375 FASENACIONAL

Act: 411 PRESENTACION

Folios: 127

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**
**PCT**
**ENTRADA EN FASE NACIONAL**

21. Nov. 06

**SOLICITUD DE:**

1

☒ 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: 75013 Paris  
Francia

**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE**  
**O APODERADO**

 Nombre: **EMILIO FERRERO**  
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35  
Teléfono: 347 36 11  
Fax: 211 86 50  
E-mail: clientes@camyp.com.  
Domicilio: Bogotá, Colombia.

**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

438.019

 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)**  
(72)

 1. **Bernard BOURRIE**  
678, rue de la Colline  
Saint-Gély-du-Fesc 34980  
Francia

 3. **Paola CIAPETTI**  
12, Route des Romains  
Altorf 67120  
Francia

 5. **Samir JEGHAM**  
206, rue des Asphodèles  
Montferrier-sur-Lez 34980  
Francia

 7. **Camille-George WERMUTH**  
3 rue de la Côte d'Azur  
Strasbourg 67100  
Francia

 2. **Pierre CASSELLAS**  
10, rue Carl von Linné  
Montpellier 34090  
Francia

 4. **Jean Marie DEROCC**  
6, rue des Clauzes  
Murviel-les-Montpellier 34570  
Francia

 6. **Yvette MUNEAUX**  
266, chemin des Pérayrols  
Les Matelles 34270  
Francia

5

**PCT (86)**

 Solicitud Internacional No. PCT/FR2005/000971

 Fecha: 20 de abril de 2005

 Publicación Internacional No. WO 2005/108398 A1

 Fecha: 17 de noviembre de 2005

6

**Título (54)**
**DERIVADOS DE PIRIDOINDOLONA SUSTITUIDOS EN -6, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA**

7

**Clasificación Internacional (51) C07D 471/04**

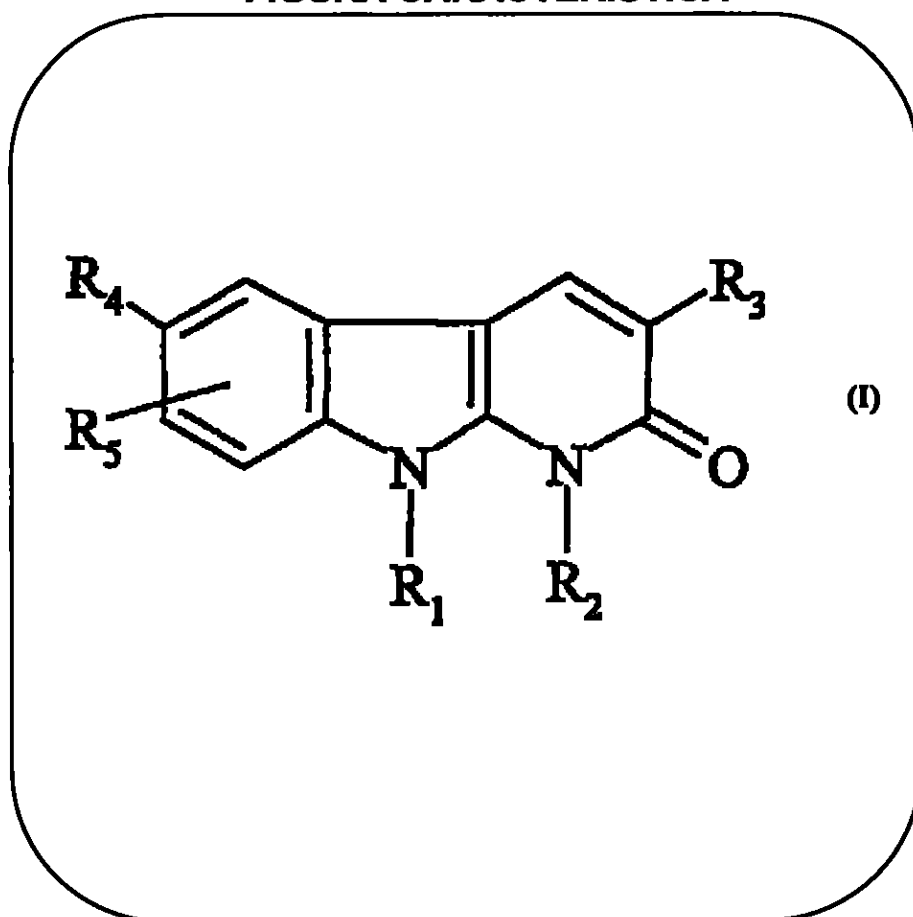
|          |                                                                    |                            |                            |                                 |
|----------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| <b>8</b> | <b>Prioridad</b>                                                   | <b>(33) País de Origen</b> | <b>(32) Fecha</b>          | <b>(31) Número de Solicitud</b> |
|          | SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | <u>FR</u>                  | <u>21 de abril de 2004</u> | <u>0404251</u>                  |

|          |                                                  |                                           |
|----------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>9</b> | <b>Comprobante de pago No.: <u>06-75,962</u></b> | <b>Fecha: <u>3 de octubre de 2006</u></b> |
|----------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|

|                                     |                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10</b>                           | <b>Anexos:</b>                                                                                                                                                                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.                                                                                                                             |
| <input type="checkbox"/>            | Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.                                                                                                                                                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.                                                                                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Poderes, si fuere el caso.                                                                                                                                                                                    |
| <input type="checkbox"/>            | Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.                                                                                                                                              |
| <input type="checkbox"/>            | Declaraciones.                                                                                                                                                                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)                                                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)                                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>            | Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>            | Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.                                                                                                                                                       |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, copia del contrato de acceso.                                                                                                                                                                 |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.                                                                         |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.                                                                                                                                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Arte final 12x12                                                                                                                                                                                              |
| <input type="checkbox"/>            | 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. |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS                                                                                                                                                                          |

11

## FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

  
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/108398 A1
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN  
FASE INTERNACIONAL**

**CAVELIER**

**ABOGADOS**  
EDIFICIO SISO  
CARRERA 4a N° 72-35  
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseño industrial, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblem, domain names, slogans, licenses.

**REPRESENTACION Y PODER**

**REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY**

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

**BAROPI-AVENTIS**

domiciliado (s) en/of 174, avenue de France

**#-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent**

**application No. 05,057,645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and**

por el presente nombro a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4° N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o al tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cuando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (confirimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante 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, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, cruces, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; 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 u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, cancelación de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4° N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate. If any of the appointees were to be definitely absent, the following shall take his place. When the absence of impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on the case. Their mere fact or their exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall be sufficient.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblem, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba demandados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/In

por/by

Firma

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

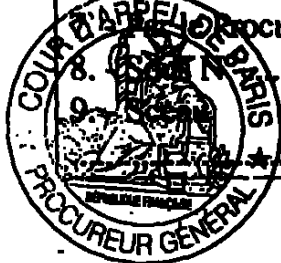
Vu pour certification matérielle de la signature de M. Markus Jacobi apposée ci-dessus.

**APOSTILLE**  
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française  
Le présent acte public
2. - a été signé par M. KARNIG
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de la Cour

**ATTESTE**

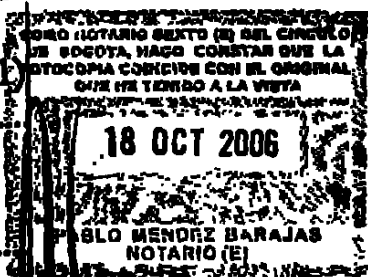
5. - à Paris le **21 JUIN 2005**



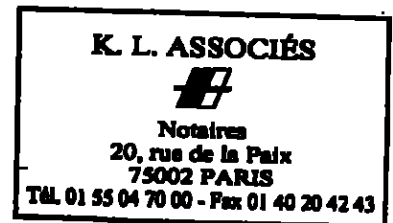
Procureur Général près la Cour d'Appel

81902/2005

Le signature



**CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)**



Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :  
**Markus JACOBI**

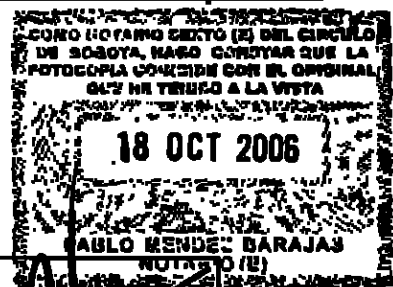
Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations  
Brevets Europe  
De la société sanofi-aventis,  
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français  
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France  
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents  
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris

Le 20/06/05

Le Notaire  
(signature - cachet)



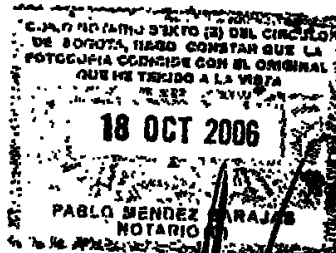
**APOSTILLE**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :  
Le présent acte public
2. a été signé par
3. agissant en qualité de
4. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

5. à
6. le
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :
10. Signature :



**APOSTILLE**  
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française  
Le présent acte public  
2. - a été signé par *M<sup>r</sup> KORNIG*  
3. - agissant en qualité de *notaire*  
4. - est revêtu du sceau de *Ann. ETUDE*

**ATTESTE** **21 JUIN 2005**

5. - à Paris ..... le .....  
7. - Par le Procureur G<sup>l</sup> près la Cour d'Appel  
8. - Sous N° *91903*  
9. - Sceau ..... Le *[Signature]* signature



8

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

#### LEGALIZACIONES

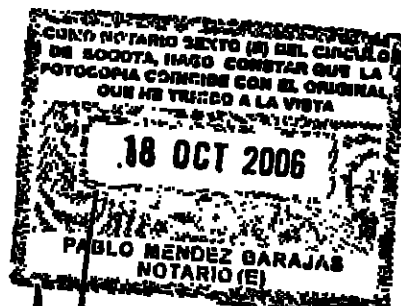
Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI- AVENTIS, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma ilegible)  
Dr. Markus Jacobi  
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma ilegible)  
L ASSOCIES  
Notarios  
20, rue de la Paix  
75002 PARIS

Sello del Notario



#### CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario  
(Firma - sello)

MARIA EUGENIA SANINT  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 671 BIS  
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 4110 DEL  
5 DE SEPT. 2003  
del Ministerio de Justicia

9

(Ilegible)  
Alain Koenig  
NOTARIO  
20, rue de la Paix, París

**APOSTILLA**  
**(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)**

1. País: República Francesa  
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

**Certifica**

5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

**ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.**

Traductora : Maria Eugenia Sanint  
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 671 BIS  
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 118 DEL  
DE SE. ... JO  
del Ministerio de Justicia

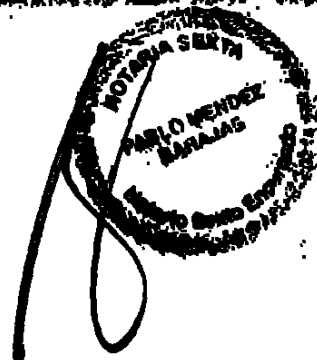
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN FE DE  
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR  
MA(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Sanin

IDENTIFICADOS CON C.D. No. (s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005



NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

LOS  
OFICE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

449243  
Jhon J. Jarama  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (SI DEL CIRCULO  
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL  
QUE ME TENGO A LA VISTA

18 OCT 2006

PAULO MENDEZ BARAJAS  
NOTARIO (E)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
17 novembre 2005 (17.11.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2005/108398 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 471/04, A61K 31/437, 31/407

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2005/000971

(22) Date de dépôt international : 20 avril 2005 (20.04.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0404251 21 avril 2004 (21.04.2004) FR

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

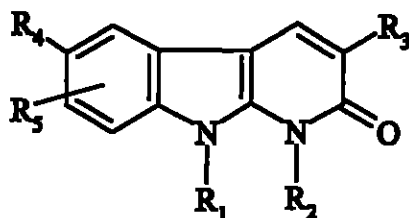
(72) Inventeurs; et  
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BOURRIE,  
Bernard [FR/FR]; 678, rue de la Colline, F-34980 Saint-  
Gély-du-Fesc (FR). CASELLAS, Pierre [FR/FR]; 10, rue  
Carl von Linné, F-34090 Montpellier (FR). CIAPETTI,  
Paola [IT/FR]; 12, Route des Romaines, F-67120 ALTORF  
(FR). DEROCQ, Jean Marie [FR/FR]; 6, rue des Clauzes,  
F-34570 Murviel-les-Montpellier (FR). JEGHAM, Samir  
[TN/FR]; 206, rue des Asphodèles, F-34980 Montferrier-  
sur-Lez (FR). MUNEUX, Yvette [FR/FR]; 266, chemin  
des Pérayrols, F-34270 Les Matelles (FR). WERMUTH,  
Camille-George [FR/FR]; 3 rue de la Côte d'Azur, F-67100  
Strasbourg (FR).

(74) Mandataire : JACOBI, Markus; Sanofi-Aventis, 174 av-  
enue de France, F-75013 Paris (FR).

[Suite sur la page suivante]

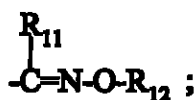
(54) Title: 6-SUBSTITUTED PYRIDOINDOLONE DERIVATIVES PRODUCTION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE PYRIDOINDOLONE SUBSTITUES EN -6, LEUR PREPARATION, LEUR APPLICATION EN THE-  
RAPEUTIQUE

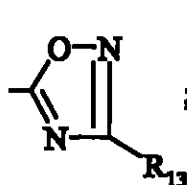


(I)

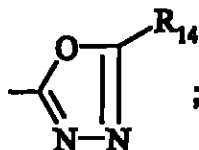
(57) Abstract: The invention relates to com-  
pounds of formula (I), where R<sub>1</sub> = H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN, or -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>,  
R<sub>2</sub> = H, or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, R<sub>3</sub> = phenyl substituted  
by R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, or R<sub>8</sub>, R<sub>4</sub> = a group of formula (a),  
a heterocyclic group selected from formulae  
(b), (c), or (d) and R<sub>5</sub> = H, or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl. The  
invention further relates to a production method  
and therapeutic application thereof.



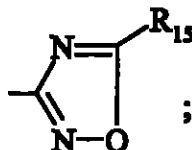
(a)



(b)



(c)



(d)

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet  
des composés répondant à la formule (I) : dans la-  
quelle, - R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ; un  
groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH ; un  
groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> -  
R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; - R<sub>3</sub> représente un phényle substi-  
tué par R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> ; - R<sub>4</sub> représente un groupe (For-  
mule (a)) ; un radical hétérocyclique choisi parmi  
(Formules (b) (c), (d)) : - R<sub>5</sub> représente un atome  
d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle. Procédé  
de préparation et application en thérapeutique.



(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, 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 :**

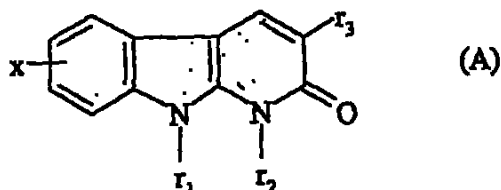
- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

# DERIVES DE PYRIDOINDOLONE SUBSTITUES EN -6, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

La présente invention se rapporte à des dérivés de pyridoindolone substitués en -6, à leur préparation et à leur application en thérapeutique.

Le brevet français n° 97 08409 décrit des composés de formule :



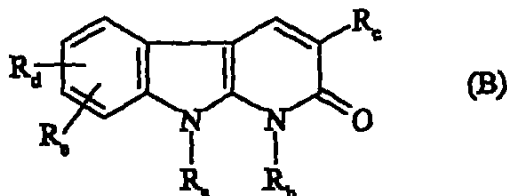
dans laquelle :

- x représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy ;
- r<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle ;
- r<sub>2</sub> représente un groupe méthyle ou éthyle ; ou bien
- r<sub>1</sub> et r<sub>2</sub> forment ensemble un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ;
- r<sub>3</sub> représente, soit un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy, soit un groupe thiényle.

Dans la description de ce brevet, il est mentionné que les composés de formule (A) ayant une affinité pour les sites modulateurs oméga associés aux récepteurs GABA<sub>A</sub>, peuvent être utilisés dans le traitement d'affections liés aux désordres de la transmission gabaergique associés aux sous-types de récepteurs GABA<sub>A</sub>, tels que l'anxiété, les troubles du sommeil, l'épilepsie etc...

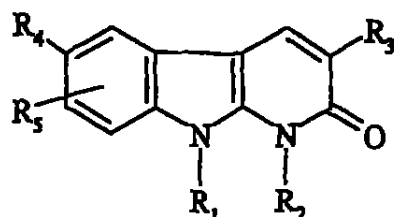
Les demandes de brevet internationales WO 2002/087574 et WO 2002/087575 décrivent l'utilisation des composés de formule (A) comme agents anticancéreux et leur association avec d'autres agents anticancéreux.

La demande de brevet internationale WO 2004/041817 décrit des composés de formule :



dans laquelle R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> et R<sub>e</sub> ont différentes valeurs. Ces composés présentent une activité anticancéreuse.

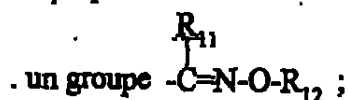
La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule :



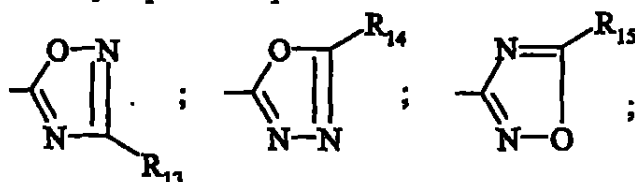
(I)

dans laquelle :

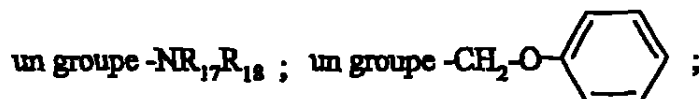
- $R_1$  représente un atome d'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe  $-(CH_2)_mOH$  ; un groupe  $-(CH_2)_mCN$  ; un groupe  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  ;
- $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- $R_3$  représente un phényle substitué par  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  ;
- $R_4$  représente :



un radical hétérocyclique choisi parmi :



- $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un hydroxy ; un cyano ; un groupe  $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$  ; un groupe  $-O-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  ;
- $R_9$  et  $R_{10}$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- ou bien  $R_9$  et  $R_{10}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle, la morpholin-4-yle ou la pipérazin-1-yle non substitué ou substitué en position -4- par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- $R_{11}$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- $R_{12}$  représente un atome d'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe  $-(CH_2)_mCO-R_{16}$  ;
- $R_{13}$  représente un atome d'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un phényle ;



- R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> ;
- R<sub>15</sub> représente un atome d'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> ; un groupe -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 5 - R<sub>16</sub> représente un hydroxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un groupe -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ;
- R<sub>17</sub> et R<sub>18</sub> représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; R<sub>18</sub> peut de plus représenter un groupe -COR<sub>21</sub> ; un groupe -SO<sub>2</sub>R<sub>22</sub> ;
- 10 - R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; R<sub>20</sub> peut de plus représenter un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylméthyle, un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ;
- R<sub>21</sub> représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ;
- 15 - R<sub>22</sub> représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- m est 1, 2 ou 3 ;
- n est 0, 1, 2 ou 3.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs 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 sont avantageusement 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.

Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome, ou un iode ;
- un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle ;

- un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy : un radical O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini.
- un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique de 3 à 6 atomes de carbone tel que le groupe cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.

5 Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer les composés préférés qui se définissent comme suit :

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>3</sub> représente un radical phényle substitué par R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> ;
- 10 - R<sub>4</sub> représente un groupe hydroxyimidoformyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxyimidoformyle, un radical oxadiazolyle non substitué ou substitué par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, phényle ou amino ;
- R<sub>5</sub> représente l'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome
- 15 d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, amino, monométhylamino, diméthylamino.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut aussi citer les composés préférés qui se définissent comme suit :

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un méthyle, un éthyle, un cyanométhyle, un
- 20 2-morpholin-4-yléthyle ;
- et/ou R<sub>2</sub> représente un méthyle ;
- et/ou R<sub>3</sub> représente un phényle, un 3-bromophényle, un 4-bromophényle, un 2-chlorophényle, un 3-chlorophényle, un 4-chlorophényle, un 3-fluorophényle, un 4-fluorophényle, un 3-méthylphényle, un 2-méthoxyphényle, un 3-méthoxyphényle,
- 25 un 4-méthoxyphényle, un 3-cyanophényle, un 4-cyanophényle, un 2,4-dichlorophényle, un 3,5-difluorophényle, un 2,4-diméthylphényle, un 2,4-diméthoxyphényle, un 2-méthyl-5-fluorophényle, un 3-fluoro-4-méthylphényle, un 3-méthyl-4-fluorophényle, un 4-(aminométhyl)phényle, un 4-(morpholin-4-ylméthyl)phényle, un 4-(2-morpholin-4-yléthoxy)phényle ;
- 30 - et/ou R<sub>4</sub> représente :
  - un groupe (hydroxyimino)méthyle, un groupe N-hydroxyéthanimidoyle, un groupe (éthoxyimino)méthyle, un groupe N-éthoxyéthanimidoyle, un groupe (isobutoxyimino)méthyle, un groupe [(carboxyméthoxy)imino]méthyle, un groupe [(2-éthoxy-2-oxoéthoxy)imino]méthyle, un groupe [(2-morpholin-4-yl-
  - 35 2-oxoéthoxy)imino]méthyle ;

5 un 3-méthyl-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-phényl-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-(diméthylamino)-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-[(N,N-diméthylglycyl)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-[(méthylsulfonyl)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-(phénoxyméthyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yle ;

un 5-méthyl-1,3,4-oxadiazol-2-yle, un 5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yle ;  
 un 5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-(diméthylamino)-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-(cyclopropylamino)-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-[(cyclopropylméthyl)amino]-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-(éthoxycarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yle ;

- et/ou R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

15 Parmi les composés de ce dernier groupe, on peut citer les composés de formule (I) pour lesquels :

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un méthyle, un éthyle, un cyanométhyle, un 2-morpholin-4-yléthyle ;

- R<sub>2</sub> représente un méthyle ;

20 - R<sub>3</sub> représente un phényle, un 3-bromophényle, un 4-bromophényle, un 2-chlorophényle, un 3-chlorophényle, un 4-chlorophényle, un 3-fluorophényle, un 4-fluorophényle, un 3-méthylphényle, un 2-méthoxyphényle, un 3-méthoxyphényle, un 4-méthoxyphényle, un 3-cyanophényle, un 4-cyanophényle, un 2,4-dichlorophényle, un 3,5-difluorophényle, un 2,4-diméthylphényle, un 2,4-diméthoxyphényle, un 2-méthyl-5-fluorophényle, un 3-fluoro-4-méthylphényle, un 3-méthyl-4-fluorophényle, un 4-(aminométhyl)phényle, un 4-(morpholin-4-ylméthyl)phényle, un 4-(2-morpholin-4-yléthoxy)phényle ;

- R<sub>4</sub> représente :

30 un groupe (hydroxyimino)méthyle, un groupe N-hydroxyéthanimidoyle, un groupe (éthoxyimino)méthyle, un groupe N-éthoxyéthanimidoyle, un groupe (isobutoxyimino)méthyle, un groupe [(carboxyméthoxy)imino]méthyle, un groupe [(2-éthoxy-2-oxoéthoxy)imino]méthyle, un groupe [(2-morpholin-4-yl-2-oxoéthoxy)imino]méthyle ;

35 un 3-méthyl-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-phényl-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-(diméthylamino)-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-[(N,N-diméthyl

glycyl)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-[(méthylsulfonyl)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-(phénoxyméthyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yle ;

. un 5-méthyl-1,3,4-oxadiazol-2-yle, un 5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yle ;

5 . un 5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-(diméthylamino)-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-(cyclopropylamino)-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-[(cyclopropylméthyl)amino]-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-(éthoxycarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yle ;

10 - R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

Parmi les composés de formule (I), objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

15 - 6-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

- 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbaldéhyde oxime ;

- 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbaldéhyde O-éthylloxime ;

20 - 5-[3-(4-Chlorophényl)-1,9-diméthyl-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-amine ;

- 5-[3-(3-Fluorophényl)-1,9-diméthyl-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-amine ;

25 - 5-[1,9-diméthyl-3-(3-méthylphényl)-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-amine ;

- 3-[4-(Aminométhyl)phényl]-6-(3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

- 5-[1,9-diméthyl-3-[4-(morpholin-4-ylméthyl)phényl]-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-amine ;

30 - 5-[3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-amine ;

- N'-[3-[3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-N,N-diméthyléthane-1,2-diamine ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

35 Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur Gp ou G'p un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une

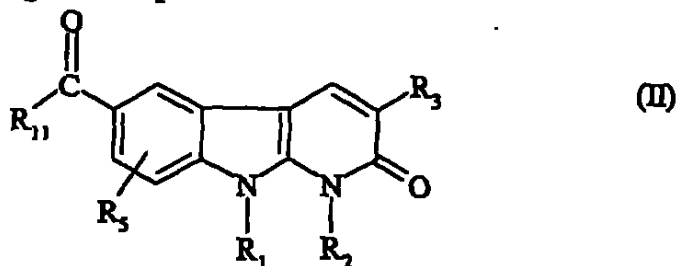
amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de déprotection sont données dans « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et al.*, 2<sup>nd</sup> Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991).

On entend par groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans « Advanced Organic Chemistry », J. March, 3<sup>rd</sup> Edition, Wiley Interscience, p. 310-316, 1985.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon les procédés qui suivent.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) dans laquelle  $R_4$  représente un groupe  $-CR_{11}=N-O-R_{12}$  selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  et  $R_{11}$  sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec un dérivé d'hydroxylamine de formule :



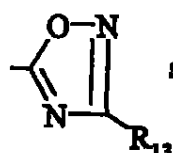
dans laquelle  $R_{12}$  est tel que défini pour un composé de formule (I).

Lorsque  $R_{11} = H$ , la réaction s'effectue dans un solvant polaire tel qu'un alcool comme le méthanol ou l'éthanol à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

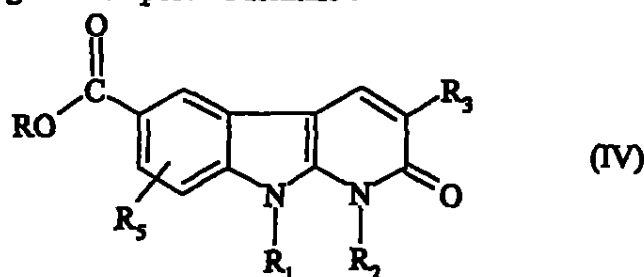
Lorsque  $R_{11} = (C_1-C_4)$ alkyle, la réaction s'effectue dans un solvant polaire tel que l'éthanol, en présence d'une base telle qu'un carbonate d'un métal alcalin, le carbonate de potassium par exemple, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Selon une variante de ce procédé, à condition que  $R_1$  et/ou  $R_2 \neq H$ , on peut préparer un composé de formule (I) dans laquelle  $R_4$  représente un groupe  $-CR_{11} = N-O-R_{12}$  dans lequel  $R_{12}$  représente un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ou un groupe  $-(CH_2)_mCOR_{16}$  par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle  $R_4$  représente un groupe  $-CR_{11} = N-OH$  avec un dérivé halogéné de formule  $Hal-R_{12}$  dans laquelle  $Hal$  représente un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le brome, en présence d'une base telle qu'un hydruure de métal alcalin, comme l'hydruure de sodium par exemple, dans un solvant tel que le  $N,N$ -diméthylformamide et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

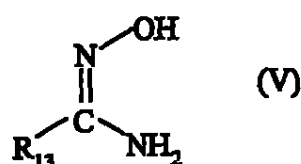
Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) dans

laquelle  $R_4 =$   selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_5$  sont tels que définis pour un composé de formule (I) et  $R$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle, avec un dérivé d'oxime de formule :

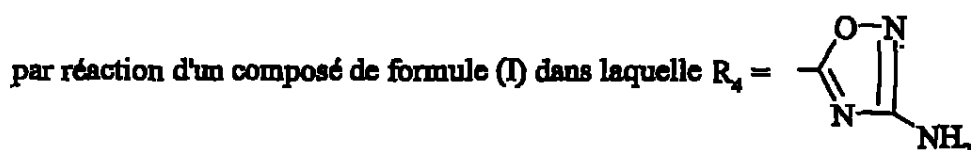
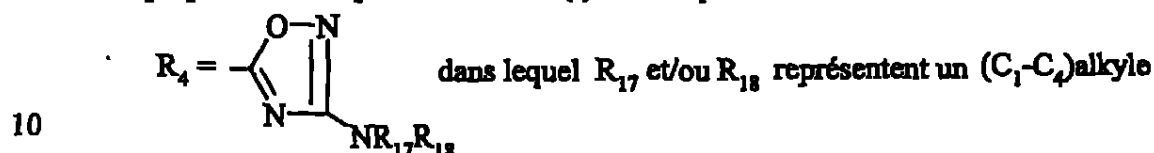


dans laquelle  $R_{13}$  est tel que défini pour un composé de formule (I).

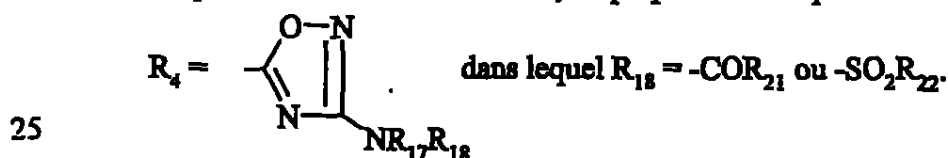
Lorsque dans le composé de formule (IV)  $R$  représente un atome d'hydrogène la réaction s'effectue en présence d'un agent de couplage tel que le dicyclohexylcarbodiimide, le carbonyldiimidazole, l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le  $N,N$ -diméthylformamide et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Lorsque dans le composé de formule (IV) R représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, la réaction s'effectue en présence d'une base telle que l'hydruide de sodium ou l'éthylate de sodium, en présence d'un agent desséchant tel que des zéolithes, dans un solvant tel que le dioxane, le tétrahydrofurane ou l'éthanol et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

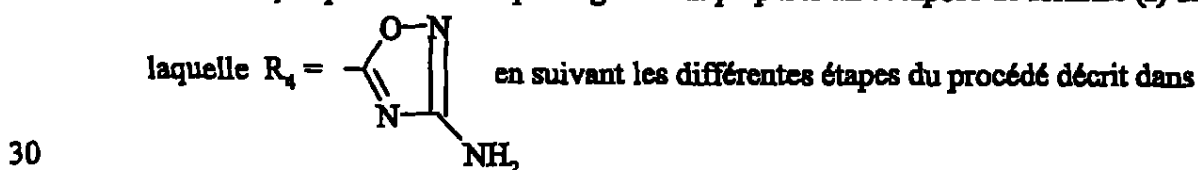
Selon une variante de ce procédé, à condition que R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub> ≠ H, on peut préparer un composé de formule (I) dans laquelle



15 avec un halogénure de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, en présence d'une base telle que l'hydruide de sodium, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant. De même, par réaction avec un composé de formule R<sub>21</sub>COHal ou R<sub>22</sub>SO<sub>2</sub>Hal dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, en présence d'une base telle que la pyridine ou la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le N,N-diméthylformamide, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, on prépare les composés de formule (I) dans laquelle

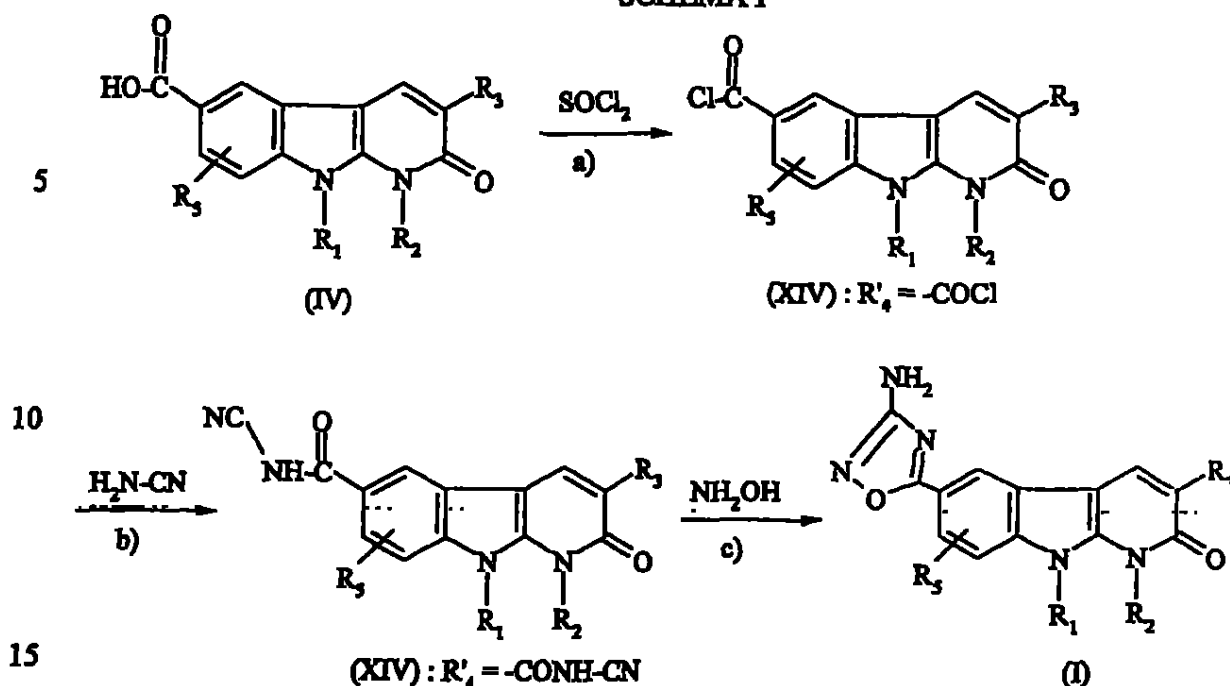


De façon particulière on peut également préparer un composé de formule (I) dans



le SCHEMA I ci-après.

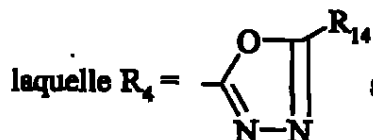
SCHEMA I



A l'étape a) du SCHEMA I, on fait réagir un acide de formule (IV) avec le chlorure de thionyle dans un solvant tel que le tétrahydrofurane à une température comprise entre 0°C et la température ambiante pour obtenir le chlorure d'acide correspondant.

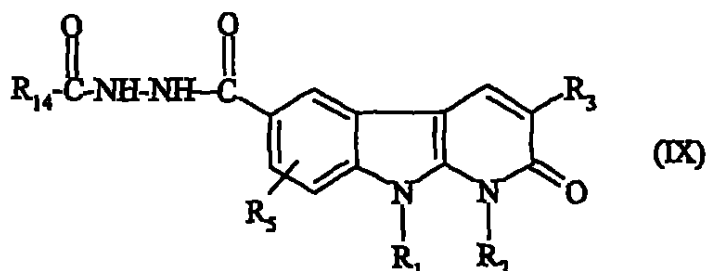
A l'étape b) la réaction du chlorure d'acide avec le cyanamide sans solvant ou dans un solvant tel que le THF à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant ou la température de fusion du cyanamide permet d'obtenir le dérivé N-cyanocarboxamide correspondant qui par réaction, à l'étape c) avec l'hydroxylamine dans un solvant tel que la pyridine, à une température comprise entre la température ambiante et 120°C permet d'obtenir le composé de formule (I) attendu.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) dans



selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

on cyclise un composé de formule :



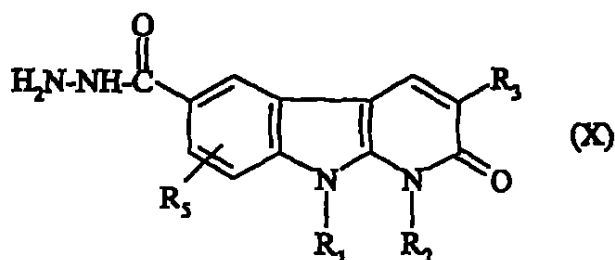
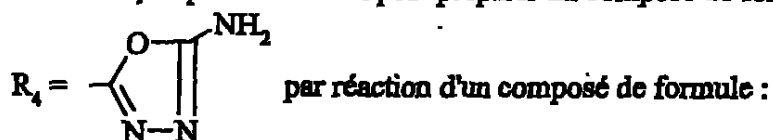
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  et  $R_{14}$  sont tels que définis pour un composé de formule (I).

La réaction de cyclisation s'effectue de façon générale en présence d'une quantité catalytique d'un acide tel que l'acide toluène-4-sulfonique, dans un solvant tel que le toluène, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant et en éliminant l'eau formée par azéotropie.

Selon une variante du procédé, on effectue la cyclisation par réaction du composé de formule (IX) avec le chlorure de toluène-4-sulfonyle, en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

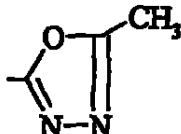
Selon une autre variante du procédé on effectue la cyclisation en présence d'oxychlorure de phosphore selon le procédé décrit dans J. Org. Chem. USSR, 1989, 25 (5), 935-940.

De façon particulière on peut préparer un composé de formule (I) dans laquelle



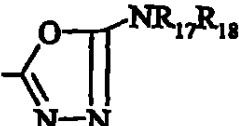
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_5$  sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec du bromure de cyanogène dans un solvant tel que le méthanol, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, suivi d'une hydrolyse en milieu basique.

De façon particulière aussi, on peut préparer un composé de formule (I) dans

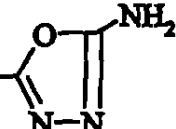
laquelle  $R_4 =$   par réaction d'un composé de formule (X) avec

l'orthoacétate de triéthyle, en présence d'une quantité catalytique d'un acide tel que l'acide toluène-4-sulfonique, à une température comprise entre la température ambiante et 150°C.

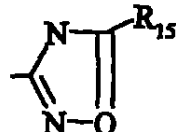
Selon une variante du procédé, à condition que  $R_1$  et/ou  $R_2 \neq H$ , on peut

préparer un composé de formule (I) dans laquelle  $R_4 =$  

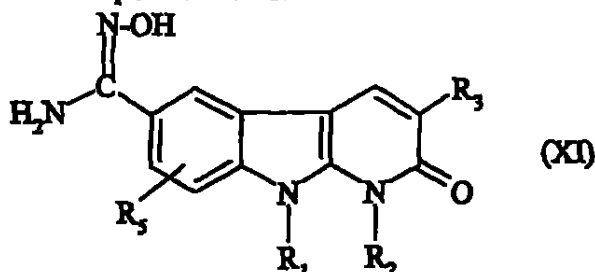
dans lequel  $R_{17}$  et/ou  $R_{18}$  représentent un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, ou  $R_{18}$  peut de plus représenter -COR<sub>21</sub> ou -SO<sub>2</sub>R<sub>22</sub> à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle

$R_4 =$   selon les méthodes précédemment décrites.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) dans

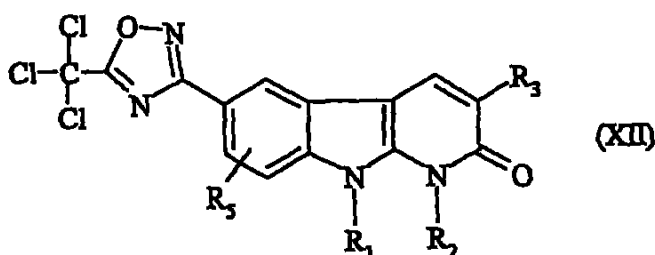
laquelle  $R_4 =$   selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_5$  sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec :

a) -soit le chlorure de trichloroacétyle, en présence d'une base, pour obtenir un composé de formule :



et on fait réagir le composé de formule (XII) ainsi obtenu avec une amine de formule  $\text{HNR}_{19}\text{R}_{20}$ , lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle  $\text{R}_{15} = \text{NR}_{19}\text{R}_{20}$  ;

b) - soit un anhydride de formule  $(\text{R}_{15}\text{CO})_2\text{O}$ , lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle  $\text{R}_{15} = (\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$  ;

c) - soit un dérivé de l'acide oxalique de formule  $\text{Hal}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}$  ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )alkyle dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle  $\text{R}_{15} = \text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$ .

A l'étape a), la réaction s'effectue en présence d'une base telle que la pyridine ou la N-méthylpyrrolidin-2-one, dans un solvant tel que le dioxane et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant. Puis la réaction du composé (XII) avec l'amine s'effectue dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre -78°C et la température ambiante.

A l'étape b) la réaction s'effectue en présence d'un acide tel que l'acide acétique à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel.

A l'étape c) la réaction s'effectue en présence d'une base telle que la pyridine, dans un solvant tel que le 1,2-dichloroéthane et à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

Un composé de formule (I) dans laquelle  $\text{R}_1$  et/ou  $\text{R}_2$  représentent un groupe  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$  peut également être préparé par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle  $\text{R}_1$  et/ou  $\text{R}_2$  représentent un atome d'hydrogène avec un halogénure de  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$ , en présence d'une base telle que l'hydruure de sodium, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Un composé de formule (I) dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$  peut également être préparé par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle  $\text{R}_1 = \text{H}$  avec un composé de formule  $\text{X}-(\text{CH}_2)_m\text{O-Gp}$  dans laquelle X est un groupe

partant tel que défini précédemment et Gp est un groupe O-protecteur, en présence d'une base telle que l'hydru de sodium, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant puis traiter le composé ainsi obtenu pour enlever le groupe O-protecteur selon des méthodes connues.

Un composé de formule (I) dans laquelle  $R_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_mCN$  peut également être préparé par réaction d'un composé de formule (I) Hal- $(CH_2)_mCN$  dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin comme le carbonate de potassium, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

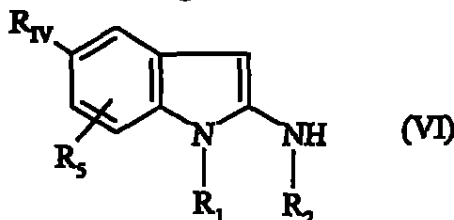
Un composé de formule (I) dans laquelle  $R_1$  représente un groupe  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  peut également être préparé par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle  $R_1 = H$  avec un composé de formule  $X-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  dans laquelle X représente un groupe partant tel que défini précédemment, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin comme le carbonate de potassium, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (I) ainsi obtenus peuvent être ultérieurement séparés du milieu réactionnel et purifiés selon les méthodes classiques, par exemple par cristallisation ou chromatographie.

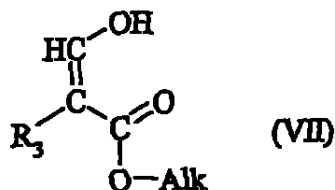
Les composés de formule (I) ainsi obtenus sont isolés sous forme de base libre ou de sel, selon les techniques classiques.

Les composés de formule (II) et (IV) peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le brevet français n° 97 08409 ou dans la demande internationale WO 2004/041817.

Selon cette méthode, on fait réagir un 2-aminoindole de formule :



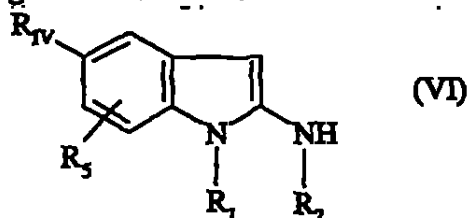
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_5$  sont tels que définis pour un composé de formule (I) et  $R_{IV}$  représente un groupe  $-COR_{11}$  ou  $(C_1-C_4)$ alcoxycarbonyl, avec un ester de formule :



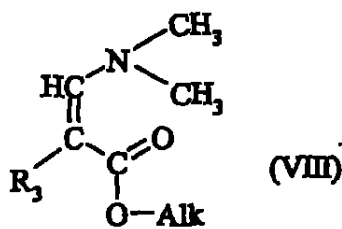
5 dans laquelle  $\text{R}_3$  est tel que défini pour un composé de formule (I), et Alk représente un alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ .

La réaction est effectuée dans un solvant polaire et de préférence basique, par exemple dans la pyridine, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

10 On peut également préparer un composé de formule (II) ou (IV) par un autre procédé en faisant réagir un 2-aminoindole de formule :



15 dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_{\text{IV}}$  et  $\text{R}_5$  sont tels que définis ci-dessus avec un ester de formule :

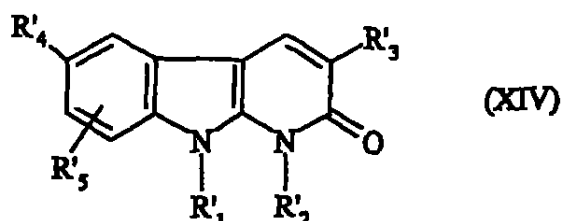


20 dans laquelle  $\text{R}_3$  est tel que défini pour un composé de formule (I) et Alk représente un alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ .

La réaction est effectuée dans un solvant protique et polaire, de préférence en milieu acide, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

30 La préparation du composé de formule (VIII) est effectuée au moyen du diméthoxy-N,N-diméthylméthanamine d'après une méthode similaire à celle décrite dans J. Org. Chem., 1982, 47, 2846-2851 ou au moyen du réactif de Bredereck (*tert*butoxybis(diméthylamino)méthane) selon Liebigs Ann. Chem., 1980, 3, 344-357.

D'une manière générale, on peut également préparer un composé de formule :



dans laquelle les substituants  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$ ,  $R'_4$ ,  $R'_5$  sont des précurseurs des substituants  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  tels que définis pour un composé de formule (I), puis, en utilisant des méthodes connues de l'homme de l'art, transformer ces substituants pour obtenir les substituants  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  désirés pour le composé de formule (I).

Les composés de formule (XIV) dans laquelle  $R'_4$  est un groupe cyano peuvent être transformés en composés de formule (II) dans laquelle  $R_{11} = H$  par action du Nickel de Raney en présence d'hypophosphite de sodium.

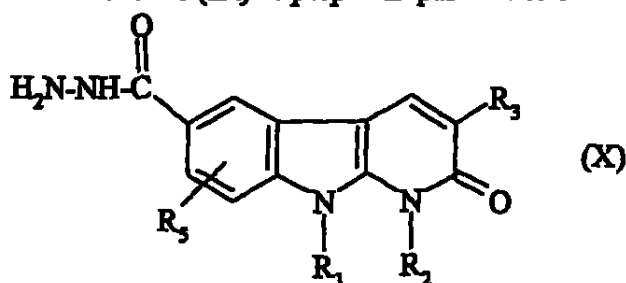
Un composé de formule (II) dans laquelle  $R_{11}$  représente un  $(C_1-C_4)$ alkyle peut également être préparé par réaction d'un composé de formule (XIV) dans laquelle  $R'_4 = H$  avec un composé de formule  $R_{11}COCl$ , en présence de  $AlCl_3$ , dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre  $0^\circ C$  et la température ambiante.

Les composés de formule (III) sont connus ou se préparent selon des méthodes connues.

Les composés de formule (V) sont connus ou se préparent selon des méthodes connues.

Les composés de formule (VII) sont connus ou se préparent selon les méthodes décrites dans WO 2004/041817.

Les composés de formule (IX) se préparent par réaction d'un composé de formule:

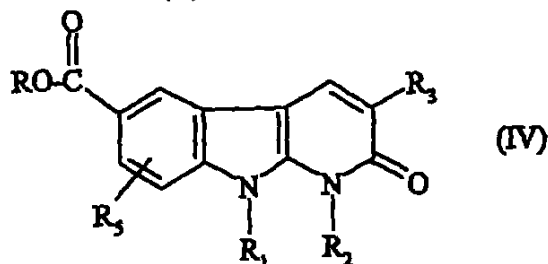


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_5$  sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec un acide ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :



dans laquelle  $R_{14}$  est tel que défini pour un composé de formule (I), selon les méthodes classiques d'acylation.

Les composés de formule (X) se préparent à partir des composés de formule :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis pour un composé de formule (I) et R représente un atome d'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle.

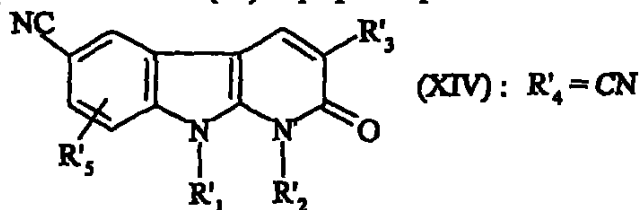
Lorsque  $R = H$ , on fait réagir l'acide de formule (IV) lui-même ou un dérivé fonctionnel de cet acide avec un composé de formule :



dans laquelle Pg représente un groupe N-protecteur tel que le *tert*-butyloxycarbonyl, selon les méthodes classiques du couplage peptidique et le composé intermédiaire obtenu est déprotégé selon les méthodes classiques.

Lorsque R = (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, on fait réagir l'ester de formule (IV) avec l'hydrazine, dans un solvant tel que l'éthanol et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (XI) se préparent par réaction d'un composé de formule:

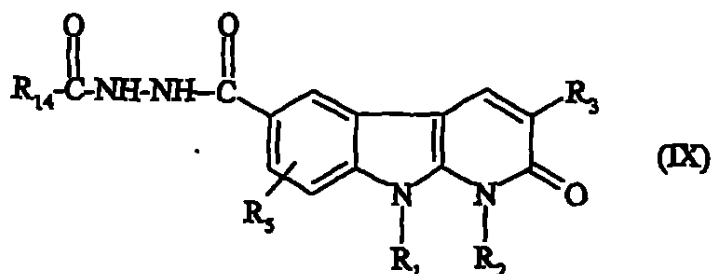


dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis précédemment avec l'hydroxylamine, en présence d'une base telle que le triéthylamine, dans un solvant tel que l'éthanol et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (XIV :  $R'_4 = \text{CN}$ ) sont connus et se préparent selon les méthodes décrites dans WO 2004/041817.

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formule (IX), (X), (XI) et (XII). Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

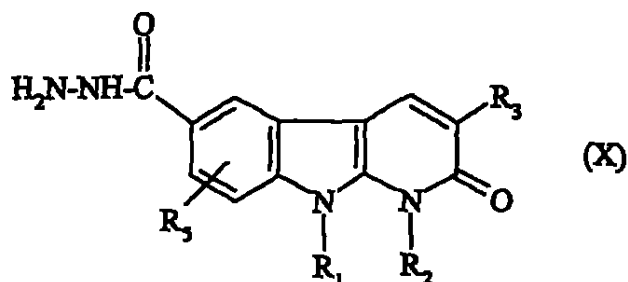
**Ainsi, l'invention a pour objet des composés de formule :**



dans laquelle :

- $R_1$  représente un atome d'hydrogène ; un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ; un groupe  $-(CH_2)_mOH$  ; un groupe  $-(CH_2)_mCN$  ; un groupe  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  ;
- $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $R_3$  représente un phényle substitué par  $R_6, R_7, R_8$  ;
- $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $R_6, R_7$  et  $R_8$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ; un groupe  $(C_1-C_4)$ alcoxy ; un hydroxy ; un cyano ; un groupe  $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$  ; un groupe  $-O-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  ;
- $R_9$  et  $R_{10}$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- ou bien  $R_9$  et  $R_{10}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle, la morpholin-4-yle ou la pipérazin-1-yle non substitué ou substitué en position -4- par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $R_{14}$  représente un atome d'hydrogène ; un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ; un groupe  $-NR_{17}R_{18}$
- $R_{17}$  et  $R_{18}$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ;  $R_{18}$  peut de plus représenter un groupe  $-COR_{21}$  ; un groupe  $-SO_2R_{22}$  ;
- $R_{21}$  représente un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ; un groupe  $(C_3-C_6)$ cycloalkyle ; un groupe  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  ;
- $R_{22}$  représente un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $m$  est 1, 2 ou 3 ;
- $n$  est 0, 1, 2 ou 3.

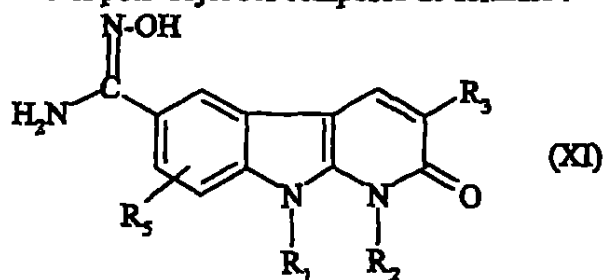
L'invention a aussi pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- $R_1$  représente un atome d'hydrogène ; un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ; un groupe  $-(CH_2)_mOH$  ; un groupe  $-(CH_2)_mCN$  ; un groupe  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  ;
- $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $R_3$  représente un phényle substitué par  $R_6, R_7, R_8$  ;
- $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $R_6, R_7$  et  $R_8$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ; un groupe  $(C_1-C_4)$ alcoxy ; un hydroxy ; un cyano ; un groupe  $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$  ; un groupe  $-O-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  ;
- $R_9$  et  $R_{10}$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- ou bien  $R_9$  et  $R_{10}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle, la morpholin-4-yle ou la pipérazin-1-yle non substitué ou substitué en position -4- par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $m$  est 1, 2 ou 3 ;
- $n$  est 0, 1, 2 ou 3.

L'invention a aussi pour objet des composés de formule :

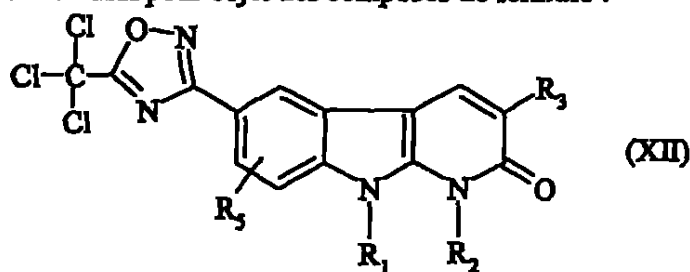


dans laquelle :

- $R_1$  représente un atome d'hydrogène ; un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ; un groupe  $-(CH_2)_mOH$  ; un groupe  $-(CH_2)_mCN$  ; un groupe  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  ;
- $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $R_3$  représente un phényle substitué par  $R_6, R_7, R_8$  ;

- $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un hydroxy ; un cyano ; un groupe  $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$  ; un groupe  $-O-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  ;
- $R_9$  et  $R_{10}$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- ou bien  $R_9$  et  $R_{10}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle, la morpholin-4-yle ou la pipérazin-1-yle non substitué ou substitué en position -4- par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- m est 1, 2 ou 3 ;
- n est 0, 1, 2 ou 3.

L'invention a aussi pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- $R_1$  représente un atome d'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe  $-(CH_2)_mOH$  ; un groupe  $-(CH_2)_mCN$  ; un groupe  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  ;
- $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- $R_3$  représente un phényle substitué par  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  ;
- $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un hydroxy ; un cyano ; un groupe  $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$  ; un groupe  $-O-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  ;
- $R_9$  et  $R_{10}$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- ou bien  $R_9$  et  $R_{10}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle, la morpholin-4-yle ou la pipérazin-1-yle non substitué ou substitué en position -4- par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- m est 1, 2 ou 3 ;
- n est 0, 1, 2 ou 3.

5       Sauf indication contraire, les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN<sup>1</sup>H) du proton sont enregistrés dans DMSO-d<sub>6</sub>, la référence est placée dans le DMSO-d<sub>6</sub> qui se situe à 2,50 ppm du tétraméthylsilane.

Les signaux observés en RMN sont exprimés ainsi : s: singulet ; se : singulet élargi ; d : doublet ; d.d : doublet dédoublé ; t : triplet ; td : triplet dédoublé ; q : quadruplet ; m : massif ; mt : multiplet.

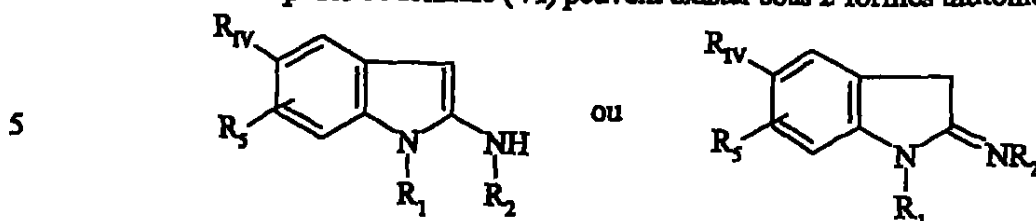
10       Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques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

15       Dans les préparations et exemples qui vont suivre, les abréviations suivantes sont utilisées :

- DIPEA : diisopropyléthylamine
- TEA : triéthylamine
- DMA : diméthylacétamide
- DMF : diméthylformamide
- 20    EP : éther de pétrole
- DMFDMA : diméthylformamide diméthylacétal
- NMP : N-Me pyrrolidin-2-one
- LAH : hydrure de lithium et d'aluminium
- THF : tétrahydrofurane
- 25    Ether : éther diéthylique
- DCM : dichlorométhane
- CDI : carbonyldiimidazole
- AcOEt : acétate d'éthyle
- AcOH : acide acétique
- 30    dppp : 1,3-tris(diphénylphosphino)propane
- iPrOH : alcool isopropylique
- réactif de Bredereck : *tert*butoxybis(diméthylamino)méthane
- DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
- PyBOP : (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphate
- 35    TA : température ambiante
- F : point de fusion

### Préparation des composés de formule (VI).

Les composés de formule (VI) peuvent exister sous 2 formes tautomères :



### Préparation 1.1

#### N-Méthyl-5-bromo-1H-indole-2-amine, chlorhydrate

#### 10 A) N'-(4-Bromophényl)-N-formylhydrazine.

On dissout 10 g de chlorhydrate de 4-bromophénylhydrazine dans 30 ml d'eau ; on ajoute 6,2 g de  $K_2CO_3$  et 36 ml de formate de méthyle puis on chauffe à reflux pendant 1 heure puis à TA pendant 12 heures. Le précipité formé est filtré puis lavé par un mélange isopropanol/EP (50/50 ; v/v). On obtient 10,5 g du composé attendu.

15 RMN  $CDCl_3$  (300 MHz) : 6,73-6,77 ppm : m : 2H ; 7,34-7,41 ppm : m : 2H ; 8,33 ppm : m : 1H.

#### B) N-Méthyl-N'-(4-bromophényl)acétohydrazine.

On chauffe à reflux une solution de 80 ml de LAH dans du THF, on ajoute 10,5 g du composé obtenu à l'étape A, en suspension dans 60 ml de THF puis on chauffe à reflux pendant 15 heures. On refroidit le milieu réactionnel puis on ajoute, goutte à goutte, 12 ml d'eau et 9 ml de NaOH 1N. On filtre sur Célite® pour éliminer l'insoluble puis on lave par AcOEt et évapore à sec le milieu réactionnel. On reprend par 80 ml d'AcOH et on ajoute 17 g de  $K_2CO_3$  dans 80 ml d'eau puis 4 ml d'anhydride acétique et on laisse 1 heure sous agitation à TA. On décante puis on sèche la phase organique sur  $MgSO_4$  et évapore à sec. On ajoute de l'éther de pétrole puis on filtre les cristaux formés et on obtient 9 g du composé attendu.

25 RMN  $CDCl_3$  (300 MHz) : 2,15 ppm : s : 3H ; 3,13 ppm : s : 3H ; 6,57-6,62 ppm : m : 2H ; 7,32-7,40 ppm : m : 2H.

#### C) N-Méthyl-5-bromo-1H-indole-2-amine, chlorhydrate.

30 On dissout 9 g du composé de l'étape précédente dans 50 ml de  $POCl_3$  et on chauffe à 80°C pendant 2 heures. Après retour à TA, on ajoute de l'éther, le précipité formé est filtré puis lavé à l'éther. On obtient 8,2 g du composé attendu.

RMN  $CDCl_3$  (300 MHz) : 4,31 ppm : s : 3H ; 7,14-7,87 ppm : m : 4H ; 10,70 ppm : m : 1H ; 12,62 ppm : s : 1H.

### 35 Préparation 1.2

#### 1-Méthyl-2-(méthylamino)-1H-indole-5-carboxylate de méthyle.

A) 4-(2-Acétylhydrazino)benzoate de méthyle.

On dissout 5,5 g de 4-hydrazinobenzoate de méthyle dans 38,2 ml d'AcOH contenant 2,4 g d'acétate de sodium, on chauffe 18 heures à 80°C. On essore le minéral puis on évapore et on reprend par un minimum d'Et<sub>2</sub>O. On essore pour

B) 4-(2-Acétyl-1,2-diméthylhydrazino)benzoate de méthyle.

On met en suspension 2,95 g de NaH à 95 % dans 90 ml de DMF et on ajoute goutte à goutte 8,135 g du composé de l'étape précédente en solution dans le minimum de DMF, puis après quelques minutes on ajoute goutte à goutte 9,75 ml d'iodure de méthyle. On agite 1 heure à TA. On verse le milieu sur une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl et on extrait par AcOEt. La phase organique est lavée par NaCl, séchée, évaporée pour

C) 1-Méthyl-2-(méthylamino)-1H-indole-5-carboxylate de méthyle.

On mélange 5,4 g du composé de l'étape précédente et 62 ml d'oxychlorure de phosphore et on chauffe 2 heures et demie à 80°C. On évapore le milieu et on reprend par AcOEt. Le solide formé est essoré, lavé par AcOEt, séché pour donner 4 g du composé attendu.

RMN MeOD (250 MHz) : 3,2 ppm : s : 3H ; 3,6 ppm : s : 3H ; 3,9 ppm : s : 3H ; 7,3-7,4 ppm : m : 2H ; 8,1-8,2 ppm : m : 2H.

Préparation 1.3

2-(Méthylamino)-1H-indole-5-carboxylate de méthyle.

A) 4-(2-Acétyl-2-méthylhydrazino)benzoate de méthyle.

On dissout 10 g du composé de la Préparation 1.2, étape A dans 60 ml de DMF anhydre et on refroidit à 0°C. On ajoute par petites fractions 1,9 g de NaH à 60 % et on laisse sous agitation jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux. On ajoute 4,5 ml de CH<sub>3</sub>I et on agite 20 minutes à 0°C. On verse le milieu réactionnel sur une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl puis on extrait par AcOEt. On lave la phase organique sur une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> puis on purifie par chromatographie sur silice en éluant par AcOEt/cyclohexane (50/50 ; v/v) puis (75/25 ; v/v). On obtient 6,2 g du composé attendu.

RMN DMSO (300MHz) : 2,15 ppm : s : 3H ; 3,17 ppm : s : 3H ; 3,89 ppm : s : 3H ; 6,11 ppm : s : 1H ; 6,71 ppm : d : 2H ; 7,98 ppm : d : 2H.

B) 2-(Méthylamino)-1H-indole-5-carboxylate de méthyle.

On dissout 5,3 g du composé de l'étape précédente dans 30 ml de POCl<sub>3</sub> et on chauffe 2 heures à 80°C. Après refroidissement du milieu réactionnel, on ajoute de

l'éther et on agite. On filtre le précipité formé puis on le lave à l'éther pour obtenir 3,2 g du composé attendu.

RMN DMSO (300MHz) : 3,08 ppm : s : 3H ; 3,85 ppm : s : 3H ; 4,25 ppm : s : 2H ; 6,29 ppm : d : 1H ; 8 ppm : m : 2H ; 10,78 ppm : s : 1H ; 12,64 ppm : s : 1H.

5      **Préparation 1.4**

1-Méthyl-2-(méthylamino)-1*H*-indole-5-carbonitrile.

A) N'-(4-Cyanophényl)acétohydrazide.

10      A une solution de 5 g de chlorhydrate de 4-cyanophénylhydrazine dans 40 ml d'acide acétique on ajoute 2,7 g d'acétate de sodium puis chauffe à 80°C pendant 20 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore le solvant sous vide. On triture le résidu dans un mélange EP/AcOEt (90/10 ; v/v) et essore le précipité formé. On obtient 4,8 g du composé attendu.

15      RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 1,92 : s : 3H ; 6,75 : d : 2H ; 7,53 : d : 2H ; 8,25 : s : 1H ; 9,76 : s : 1H.

B) N'-(4-Cyanophényl)-N,N'-diméthylacétohydrazide.

20      A une suspension de 2,8 g de NaH à 60 % dans l'huile dans 50 ml de DMF on ajoute, en goutte à goutte et à TA, une solution de 4,8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de DMF et laisse sous agitation jusqu'à la fin du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 6,8 ml d'iodure de méthyle puis laisse sous agitation pendant 2 heures à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu dans l'EP et

25      essore le précipité formé. On obtient 4,5 g du composé attendu.

RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 2,04 : s : 3H ; 3,03 : s : 3H ; 3,21 : s : 3H ; 6,70 : d : 3H ; 7,57 : d : 2H.

C) 1-Méthyl-2-(méthylamino)-1*H*-indole-5-carbonitrile.

30      On chauffe à 75°C pendant 1 heure 30 minutes une solution de 4,0 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de POCl<sub>3</sub>. Après refroidissement à TA on essore le précipité formé et le lave à l'éther. On obtient 3,4 g du composé attendu.

**Préparation 1.5**

N,1-Diméthyl-1*H*-indol-2-amine.

35      On prépare ce composé selon les modes opératoires décrits dans WO 2004/041817, F = 249°C.

**Préparations des composés de formule (VII) ou (VIII).**

**Préparation 2.1****2-(3-Bromophényl)-3-hydroxy-2-propénoate d'éthyle (VII).****A) 3-Bromophénylacétate d'éthyle.**

On dissout 5 g d'acide 3-bromophénylacétique dans 80 ml d'éthanol, on ajoute 3 ml d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré puis on chauffe à reflux pendant 2 heures. On évapore l'éthanol, neutralise par une solution saturée de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> puis on extrait par AcOEt et sèche sur MgSO<sub>4</sub>. On obtient 5,2 g du composé attendu sous forme liquide.

RMN CDCl<sub>3</sub> (300 MHz) : 1,18 ppm : t : 3H ; 3,50 ppm : s : 2H ; 4,08 ppm : q : 2H ; 7,09-7,37 ppm : m : 4H.

**B) 2-(3-Bromophényl)-3-hydroxy-2-propénoate d'éthyle.**

On dissout 5,2 g du composé de l'étape précédente dans 70 ml de formiate d'éthyle et on ajoute par petites fractions 1,7 g de NaH à 60 %. On laisse sous agitation à TA pendant 5 heures. On verse sur 100 ml d'HCl 1N puis on extrait par AcOEt, sèche sur MgSO<sub>4</sub> puis évapore à sec. On obtient 5,8 g du composé attendu sous forme d'huile.

RMN CDCl<sub>3</sub> (300 MHz) : 1,9 ppm : t : 3H ; 4,20 ppm : q : 2H ; 7,11-7,42 ppm : m : 5H ; 12,06 ppm : d : 1H.

**Préparation 2.2****2-(2,4-Diméthylphényl)-3-diméthylaminoacrylate d'éthyle (VIII).****A) 1-Bromométhyl-2,4-diméthylbenzène.**

On dissout 5 g de (2,4-diméthylphényl)méthanol dans 100 ml d'éther. On refroidit le milieu réactionnel à 0°C. On ajoute, goutte à goutte, 5,2 ml de tribromure de phosphore. On agite à température ambiante pendant une nuit. On verse le milieu réactionnel sur de la glace et on extrait à l'AcOEt. On lave la phase organique avec une solution de NaCl saturée. On sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub>, filtre et évapore à sec. On obtient 7,3 g du composé attendu.

RMN CDCl<sub>3</sub> (300 MHz) : 2,28 ppm : s : 3H ; 2,35 ppm : s : 3H ; 4,48 ppm : s : 2H ; 6,90-7,22 ppm : m : 3H.

**B) (2,4-Diméthylphényl)acétonitrile.**

On dissout 7,3 g du composé de l'étape précédente dans 120 ml d'éthanol et 30 ml d'eau. On ajoute 4,7 g de cyanure de potassium. On chauffe à reflux pendant 5 heures. On évapore l'éthanol et reprend le résidu dans l'eau. On extrait à l'AcOEt puis on lave la phase organique avec une solution saturée de NaCl. On sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub>, on filtre et on évapore à sec. On obtient 5,3 g du composé attendu.

RMN CDCl<sub>3</sub> (300 MHz) : 2,37 ppm : s : 6H ; 3,68 ppm : s : 2H ; 7,00-7,32 ppm : m : 3H.

C) (2,4-Diméthylphényl)acétate d'éthyle.

On dissout 5,3 g du composé 2.2, étape B dans 120 ml d'éthanol et 7 ml d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. On chauffe à reflux pendant 10 jours. On évapore l'éthanol et on reprend le résidu avec une solution de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturée. On extrait à l'AcOEt, on lave la phase organique avec une solution saturée de NaCl. On sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub>, on filtre et on évapore à sec. On obtient 6,0 g d'huile jaune.

RMN CDCl<sub>3</sub> (300 MHz) : 1,25 ppm : t : 3H ; 2,27 ppm : 2s : 6H ; 3,56 ppm : s : 2H ; 4,14 ppm : q : 2H ; 6,91-7,27 ppm : m : 3H.

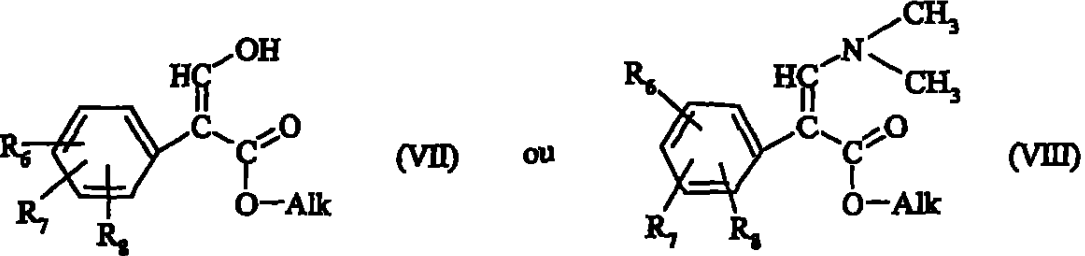
D) 2-(2,4-Diméthylphényl)-3-diméthylaminoacrylate d'éthyle.

On dissout 6,0 g du composé de l'étape précédente dans 9 ml de réactif de Bredereck. On chauffe à 100°C pendant 15 heures. On évapore à sec. On purifie sur colonne de silice éluee avec un mélange AcOEt/cyclohexane (10/90 ; v/v). On obtient 6,7 g d'huile jaune.

RMN CDCl<sub>3</sub> (300 MHz) : 1,21 ppm : t : 3H ; 2,16 ppm : s : 3H ; 2,29 ppm : s : 3H ; 2,60 ppm : s : 6H ; 4,09 ppm : q : 2H ; 6,90-7,57 ppm : m : 4H.

En procédant selon les Préparations décrites ci-dessus, on obtient les intermédiaires de formule (VII) ou (VIII) rassemblés dans le tableau ci-après :

TABLEAU 1



| Préparations | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> | Intermédiaire<br>(VII) ou (VIII)      | Caractérisation                                                                                                                                                              |
|--------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.3          | 2,4-diCl                                         | (VII) : Alk = Et<br>(VIII) : Alk = Me | RMN CDCl <sub>3</sub> (300 MHz) :<br>1,25 ppm : t : 3H ; 4,25 ppm : q :<br>2H ; 7,13-7,44 ppm : m : 4H ;<br>12,03 ppm : m : 1H. F = 73°C                                     |
| 2.4          | 2,4-diOMe                                        | (VIII) : Alk = Me                     | RMN DMSO (300 MHz) :<br>2,62 ppm : s : 6H ; 3,44 ppm : s :<br>3H ; 3,69 ppm : s : 3H ; 3,75 ppm<br>: s : 3H ; 6,40-6,48 ppm : m : 2H ;<br>6,87 ppm : d : 1H ; 7,41 ppm : s : |

25

| Préparations | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> | Intermédiaire<br>(VII) ou (VIII) | Caractérisation                                                                                                                                                                          |
|--------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                                                  |                                  | 1H..                                                                                                                                                                                     |
| 2.5          | H                                                | (VII) : Alk = Me                 | Décrit dans J. Am. Chem. Soc.,<br>1974, <u>96</u> , 2127-2129                                                                                                                            |
| 2.6          | 3-Br                                             | (VIII) : Alk = Me                | RMN DMSO (300 MHz) :<br>2,66 ppm : s : 6H ; 3,50 ppm : s :<br>3H ; 7,10-7,52 : m : 5H.                                                                                                   |
| 2.7          | 2-Cl                                             | (VII) : Alk = Et                 | RMN <sup>1</sup> H : CDCl <sub>3</sub> (300 MHz) : δ<br>(ppm) : 1,24 : t : 3H ; 4,25 : q : 2H<br>; 7,15-7,50 : m : 4H ; 12,0 : d :<br>1H.                                                |
| 2.8          | 4-Cl                                             | (VIII) : Alk = Me                | RMN <sup>1</sup> H : CDCl <sub>3</sub> (300 MHz) : δ<br>(ppm) : 2,57 : s : 6H ; 3,51 : s : 3H<br>; 6,98-7,44 : m : 5H.                                                                   |
| 2.9          | 3-Br                                             | (VIII) : Alk = Et                |                                                                                                                                                                                          |
| 2.10         | 4-Br                                             | (VIII) : Alk = Et                | F = 97°C                                                                                                                                                                                 |
| 2.11         | 3-F                                              | (VIII) : Alk = Me                | RMN <sup>1</sup> H : CDCl <sub>3</sub> (300 MHz) : δ<br>(ppm) : 2,66 : s : 6H ; 3,50 : s : 3H<br>; 6,90-7,31 : m : 4H ; 7,52 : s : 1H.                                                   |
| 2.12         | 4-F                                              | (VIII) : Alk = Et                |                                                                                                                                                                                          |
| 2.13         | 3-Me                                             | (VIII) : Alk = Me                | RMN <sup>1</sup> H : CDCl <sub>3</sub> (300 MHz) : δ<br>(ppm) : 2,33 : s : 3H ; 2,66 : s : 6H<br>; 3,61 : s : 3H ; 7,04-7,25 : m : 4H<br>; 7,54 : s : 1H.                                |
| 2.14         | 3-OMe                                            | (VII) : Alk = Et                 | RMN <sup>1</sup> H : CDCl <sub>3</sub> (300 MHz) : δ<br>(ppm) : 1,35 : t : 3H ; 3,85 : s : 3H<br>; 4,34 : q : 2H ; 6,7-7,0 : m : 2H ;<br>7,2-7,4 : m : 3H ; 12,18 : d : 1H.              |
| 2.15         | 4-OMe                                            | (VII) : Alk = Et                 | RMN <sup>1</sup> H : CDCl <sub>3</sub> (300 MHz) : δ<br>(ppm) : 1,25 : t : 3H ; 3,86 : s : 3H<br>; 4,33 : q : 2H ; 6,92 : d : 2H ;<br>7,23 : d : 2H ; 7,28 : d : 1H ; 12,08<br>: d : 1H. |
| 2.16         | 3-CN                                             | (VIII) : Alk = Et                |                                                                                                                                                                                          |
| 2.17         | 4-CN                                             | (VIII) : Alk = Et                |                                                                                                                                                                                          |

5

10

| Préparations | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> | Intermédiaire<br>(VII) ou (VIII) | Caractérisation                                                                                                                                                                    |
|--------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.18         | 3,5-diF                                          | (VIII) : Alk = Me                | RMN <sup>1</sup> H : DMSO-d <sub>6</sub> (300 MHz) :<br>δ (ppm) : 2,70 : s : 6H ; 3,52 : s :<br>3H ; 6,79-7,08 : m : 3H ; 7,53 : s :<br>1H.                                        |
| 2.19         | 2-OMe                                            | (VII) : Alk = Et                 | RMN <sup>1</sup> H : CDCl <sub>3</sub> (300 MHz) : δ<br>(ppm) : 1,24 : t : 3H ; 3,78 : s : 3H<br>; 4,22 : q : 2H ; 6,85-7,00 : m : 2H<br>; 7,10-7,40 : m : 2H ; 11,91 : d :<br>1H. |

Préparation 2.20

3-(Diméthylamino)-2-[4-(2-morpholin-4-yléthoxy)phényl]acrylate d'éthyle.

15

A) [4-(2-Morpholin-4-yléthoxy)phényl]acétate d'éthyle.

A une solution de 1 g de (4-hydroxyphényl)acétate d'éthyle dans 20 ml d'EtOH on ajoute 2,5 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,68 g de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)morpholine et 0,01 g d'iode de tétrabutylammonium puis chauffe à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement à TA, on filtre le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, le lave à l'EtOH et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore le solvant sous vide. On obtient 1,5 g du composé attendu sous forme d'huile incolore.

20

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 1,17 : t : 3H ; 2,44 : m : 4H ; 2,67 : t : 2H ; 3,53-3,59 : m : 6H ; 4,02-4,09 : m : 4H ; 6,88 : d : 2H ; 7,15 : d : 2H.

B) 3-(Diméthylamino)-2-[4-(2-morpholin-4-yléthoxy)phényl]acrylate d'éthyle.

25

On chauffe à 100°C pendant une nuit un mélange de 1,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 1 ml de réactif de Bredereck. Après refroidissement à TA, on ajoute de l'EtOH et concentre sous vide. On obtient 1,9 g du composé attendu sous forme d'huile orange.

Préparations des composés de formule (XIV), (X) et (XI).

30

Préparation 3.1

3-(2,4-Diméthoxyphényl)-1-méthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-carbaldéhyde.

A) 6-Bromo-3-(2,4-diméthoxyphényl)-1-méthyl-1,9-dihydropyrido[2,3-b]indol-2-one.

35

On dissout 4,0 g de composé de la Préparation 1.1 dans 30 ml d'acide acétique. On chauffe à 100°C pendant 15 minutes puis on rajoute 3,6 g du composé de la

Préparation 2.4. On chauffe à reflux pendant 2 heures 30 minutes. On refroidit le milieu réactionnel puis on filtre le précipité formé. On obtient 3,3 g du composé attendu.

5 RMN DMSO (300 MHz) : 3,58 ppm : s : 3H ; 3,65 ppm : s : 3H ; 3,80 ppm : s : 3H ; 6,53 ppm : dd : 1H ; 6,60 ppm : s : 1H ; 7,10 ppm : d : 1H ; 7,29 ppm : d : 1H ; 7,43 ppm : d : 1H ; 8,04 ppm : s : 2H ; 12,21 ppm : s : 1H.

B) 3-(2,4-Diméthoxyphényl)-1-méthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-carbonitrile.

10 On dissout 3,0 g du composé de l'étape précédente dans 70 ml de NMP. On rajoute 1,3 g de CuCN puis on chauffe à 200°C pendant 24 heures. On verse le milieu réactionnel sur de l'eau, on extrait le produit à l'AcOEt. On purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant à l'AcOEt pur puis par AcOEt/MeOH (98/2 ; v/v) On obtient 0,82 g de poudre beige.

15 RMN DMSO (300 MHz) : 3,66 ppm : s : 3H ; 3,70 ppm : s : 3H ; 3,80 ppm : s : 3H ; 6,55 ppm : dd : 1H ; 6,62 ppm : d : 1H ; 7,13 ppm : d : 1H ; 7,55-7,62 ppm : m : 2H ; 8,10 ppm : s : 1H ; 8,37 ppm : s : 1H ; 12,53 ppm : s : 1H.

C) 3-(2,4-Diméthoxyphényl)-1-méthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-carbaldéhyde.

20 On dissout 0,4 g du composé de l'étape précédente dans 30 ml de pyridine, 10 ml d'acide acétique et 6 ml d'eau. On ajoute 2,6 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub> et 2,0 g de Nickel de Raney. On chauffe à 65°C pendant 40 heures. On filtre le catalyseur à chaud sur Célite, on lave avec du méthanol et on évapore à sec, on reprend le résidu dans de l'AcOEt puis on lave avec une solution de NaCl saturée. On sèche sur MgSO<sub>4</sub> puis on purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant par de l'AcOEt puis AcOEt/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient 160 mg du composé attendu.

25 RMN DMSO (300 MHz) : 3,67 ppm : s : 3H ; 3,70 ppm : s : 3H ; 3,80 ppm : s : 3H ; 6,55 ppm : d : 1H ; 6,62 ppm : s : 1H ; 7,16 ppm : d : 1H ; 7,61 ppm : d : 1H ; 7,75 ppm : d : 1H ; 8,13 ppm : s : 1H ; 8,43 ppm : s : 1H ; 10,00 ppm : s : 1H ; 12,47 ppm : s : 1H.

### 30 Préparation 3.2

3-(2,4-Diméthoxyphényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carboxylate d'éthyle.

A) Acide 3-(2,4-diméthoxyphényl)-1-méthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carboxylique.

35 On dissout 5,0 g de KOH dans 15 ml d'H<sub>2</sub>O puis on ajoute 2,2 g du composé de la Préparation 3.1, étape B et 1,1 ml d'une solution H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 35 % dans l'eau. On

5 chauffe à 130°C pendant 2 jours. On refroidit le milieu réactionnel puis on ajoute de l'eau. On extrait à l'AcOEt puis on acidifie la phase aqueuse avec une solution de HCl 1N. On filtre le précipité formé, on le lave avec de l'eau puis on le reprend avec un mélange AcOEt/MeOH 50/50. On sèche sur MgSO<sub>4</sub> puis on évapore à sec. On obtient 1,1 g du composé attendu sous forme de poudre.

RMN DMSO (300 MHz) : 3,67 ppm : s : 3H ; 3,70 ppm : s : 3H ; 3,80 ppm : s : 3H ; 6,54 ppm : d : 1H ; 6,61 ppm : s : 1H ; 7,19 ppm : d : 1H ; 7,41 ppm : d : 1H ; 7,90-7,96 ppm : m : 2H ; 8,42 ppm : s : 1H.

10 B) 3-(2,4-Diméthoxyphényl)-1-méthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b] indole-6-carboxylate d'éthyle.

On dissout 0,4 g du composé de l'étape précédente dans 30 ml d'éthanol et 0,5 ml d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré. On chauffe à reflux pendant 5 heures. On évapore l'éthanol, on neutralise avec une solution de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturée puis on extrait à l'AcOEt. On purifie par chromatographie sur colonne de silice éluée avec de l'AcOEt. On obtient 0,21 g du composé attendu sous forme de poudre.

RMN DMSO (300 MHz) : 1,36 ppm : t : 3H ; 3,67 ppm : s : 3H ; 3,70 ppm : s : 3H ; 3,80 ppm : s : 3H ; 4,32 ppm : q : 2H ; 6,52-6,56 ppm : dd : 1H ; 6,61 ppm : d : 1H ; 7,16 ppm : d : 1H ; 7,54 ppm : d : 1H ; 8,15 ppm : s : 1H ; 8,49 ppm : s : 1H ; 8,83 ppm : d : 1H ; 12,33 ppm : s : 1H.

20 C) 3-(2,4-Diméthoxyphényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b] indole-6-carboxylate d'éthyle.

On met en suspension 15 mg de NaH à 60% dans 5 ml de DMF. On rajoute 0,1 g du composé de la Préparation 3.2, étape B puis à la fin du dégagement gazeux, 0,03 ml de CH<sub>3</sub>I. On agite à TA pendant 1 heure. On verse le milieu réactionnel sur de l'eau, on filtre le précipité blanc formé, lave avec de l'eau puis on reprend le précipité dans de l'AcOEt et un peu de méthanol. On sèche sur MgSO<sub>4</sub> puis on évapore à sec. On reprend le précipité dans un mélange AcOEt/EP (10/90 ; v/v) et on filtre. On obtient 0,1 g du composé attendu.

30 RMN DMSO (300 MHz) : 1,35 ppm : t : 3H ; 3,70 ppm : s : 3H ; 3,81 ppm : s : 3H ; 3,94 ppm : s : 3H ; 3,99 ppm : s : 3H ; 4,32 ppm : q : 2H ; 6,54-6,57 ppm : dd : 1H ; 6,62 ppm : d : 1H ; 7,16 ppm : d : 1H ; 7,68 ppm : d : 1H ; 7,85-7,89 ppm : dd : 1H ; 8,18 ppm : s : 1H ; 8,49 ppm : s : 1H.

### Préparation 3.3

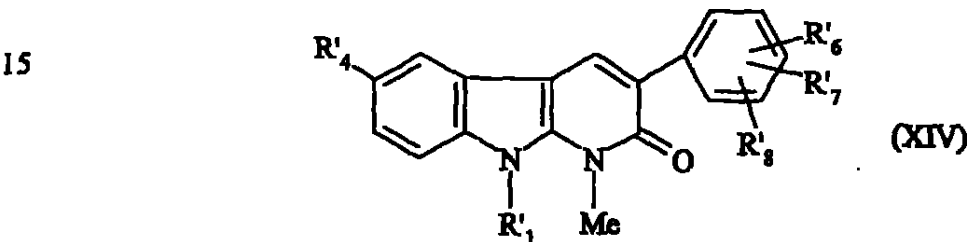
35 3-(2,4-Diméthylphényl)-1-méthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carboxylate de méthyle.

On dissout 1,3 g du composé de la Préparation 1.3 dans 10 ml d'AcOH glacial, on chauffe à 110°C puis on ajoute 1,18 g du composé de la Préparation 2.2 et on maintient le chauffage à 110°C pendant une nuit. On extrait par AcOEt, on sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub>, on filtre et évapore à sec. On chromatographie sur silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (75/25 ; v/v). On obtient 100 mg du composé attendu.

RMN DMSO (300 MHz) : 2,14 ppm : s : 3H ; 2,31 ppm : s : 3H ; 3,70 ppm : s : 3H ; 3,86 ppm : s : 3H ; 7,04 ppm : m : 3H ; 7,55 ppm : d : 1H ; 7,85 ppm : dd : 1H ; 8,18 ppm : s : 1H ; 8,53 ppm : s : 1H ; 12,40 ppm : s : 1H.

En opérant comme décrit dans les Préparations 3 ci-dessus, on prépare les intermédiaires de formule (II') ou (IV') rassemblés dans le tableau ci-après.

TABLEAU 2

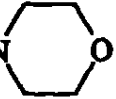


| Préparations | R <sub>1</sub> | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> | R <sub>4</sub> | Caractérisation                                                                                                                                                                                                          |
|--------------|----------------|--------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.4          | H              | H                                                | -CHO           | F = 240°C                                                                                                                                                                                                                |
| 3.5          | H              | 2,4-diCl                                         | -COOMe         | DMSO (300 MHz) :<br>3,69 ppm : s : 3H ; 3,86 ppm : s : 3H ;<br>7,41-7,48 ppm : m : 2H ;<br>7,54 ppm : d : 1H ; 7,66 ppm : s : 1H ;<br>7,85 ppm : d : 1H ; 8,33 ppm : s : 1H ;<br>8,54 ppm : s : 1H ; 12,48 ppm : s : 1H. |
| 3.6          | Me             | 2,4-diMe                                         | -COOMe         | F = 257°C                                                                                                                                                                                                                |
| 3.7          | Me             | H                                                | -COOMe         | F = 128°C                                                                                                                                                                                                                |
| 3.8          | Me             | 2-Me, 5-F                                        | -COOMe         | DMSO-d <sub>6</sub> (300MHz) : δ (ppm)<br>: 2,15 : s : 3H ; 3,87 : s : 3H ;<br>4,03 : s : 3H ; 4,20 : s : 3H ;                                                                                                           |

|    |      |    |           |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                               |
|----|------|----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |      |    |           | 7,02-7,11 : m : 2H ; 7,28 : t : 1H ; 7,73 : d : 1H ; 7,90 : dd : 1H ; 8,35 : s : 1H ; 8,58 : d : 1H. |                                                                                                                                                                                                               |
| 5  | 3.9  | Me | 3-F, 4-Me | -COOMe                                                                                               | DMSO-d <sub>6</sub> (300MHz) : δ (ppm) : 2,27 : s : 3H ; 3,88 : s : 3H ; 4,02 : s : 3H ; 4,18 : s : 3H ; 7,29 : t : 1H ; 7,60-7,72 : m : 3H ; 7,89 : dd : 1H ; 8,66 : d : 1H ; 8,70 : s : 1H.                 |
| 10 | 3.10 | H  | H         | -COOEt                                                                                               | DMSO-d <sub>6</sub> (200MHz) : δ (ppm) : 1,45 : t : 3H ; 3,6 : s : 3H ; 3,8 : s : 3H ; 4,4 : q : 2H ; 7,3-7,5 : m : 3H ; 7,6 : d : 1H ; 7,8-8,0 : m : 3H ; 8,6 : s : 1H ; 8,7 : s : 1H.                       |
| 15 | 3.11 | H  | 3-Me, 4-F | -COOMe                                                                                               | DMSO-d <sub>6</sub> (300MHz) : δ (ppm) : 2,35 : s : 3H ; 3,77 : s : 3H ; 3,93 : s : 3H ; 7,20 : t : 1H ; 7,60 : d : 1H ; 7,70-7,77 : m : 2H ; 7,91 : d : 1H ; 8,60 : s : 1H ; 8,66 : s : 1H ; 12,49 : s : 1H. |
| 20 | 3.12 | Me | 2-Cl      | -COOMe                                                                                               | DMSO-d <sub>6</sub> (300MHz) : δ (ppm) : 3,84 : s : 3H ; 4,00 : s : 3H ; 4,19 : s : 3H ; 7,38 : se : 3H ; 7,50 : se : 1H ; 7,71 : d : 1H ; 7,87 : d : 1H ; 8,35 : s : 1H ; 8,55 : s : 1H.                     |
| 25 | 3.13 | Me | 4-Cl      | -COOMe                                                                                               | DMSO-d <sub>6</sub> (300MHz) : δ (ppm) : 3,87 : s : 3H ; 3,97 : s : 3H ; 4,12 : s : 3H ; 7,42 : d : 2H ; 7,63 : d : 1H ; 7,84 : d : 3H ; 8,57 : s : 1H ; 8,59 : s : 1H.                                       |
| 30 |      |    |           |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                               |
| 35 |      |    |           |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                               |

| Préparations | R' <sub>1</sub> | R' <sub>6</sub> , R' <sub>7</sub> , R' <sub>8</sub> | R' <sub>4</sub> | Caractérisation                                                                                                                                                                                                               |
|--------------|-----------------|-----------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.14         | Me              | 3-Br                                                | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300MHz) : δ (ppm)<br>: 3,88 : s : 3H ; 4,01 : s : 3H ;<br>4,17 : s : 3H ; 7,37 : t : 1H ;<br>7,47 : m : 1H ; 7,70 : d : 1H ;<br>7,81-7,95 : m : 2H ; 8,08 : d :<br>1H ; 8,65 : d : 1H ; 8,72 : s :<br>1H |
| 3.15         | Me              | 4-Br                                                | -COOMe          | F = 227°C                                                                                                                                                                                                                     |
| 3.16         | Me              | 3-F                                                 | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300MHz) : δ (ppm)<br>: 3,88 : s : 3H ; 4,03 : s : 3H ;<br>4,18 : s : 3H ; 7,08-7,14 : m :<br>1H ; 7,40-7,47 : m : 1H ; 7,70-<br>7,75 : m : 3H ; 7,90 : dd : 1H ;<br>8,66 : d : 1H ; 8,73 : s : 1H.       |
| 3.17         | Me              | 4-F                                                 | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300MHz) : δ (ppm)<br>: 3,88 : s : 3H ; 4,02 : s : 3H ;<br>4,17 : s : 3H ; 7,22 : t : 2H ;<br>7,70 : d : 1H ; 7,80-7,95 : m :<br>3H ; 8,62 : t : 2H.                                                      |
| 3.18         | Me              | 3-Me                                                | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300MHz) : δ (ppm)<br>: 2,36 : s : 3H ; 3,86 : s : 3H ;<br>3,97 : s : 3H ; 4,12 : s : 3H ;<br>7,09 : d : 1H ; 7,27 : t : 1H ;<br>7,58-7,65 : m : 3H ; 8,86 : d :<br>1H ; 8,51 : s : 1H ; 8,57 : s :<br>1H |
| 3.19         | Me              | 3-OMe                                               | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300MHz) : δ (ppm)<br>: 3,81 : s : 3H ; 3,87 : s : 3H ;<br>4,01 : s : 3H ; 4,17 : s : 3H ;<br>6,88 : d : 1H ; 7,30 : t : 1H ;<br>7,40 : m : 2H ; 7,68 : d : 1H ;<br>7,88 : d : 1H ; 8,61-8,64 : m :<br>2H |

5  
  
10  
  
15  
  
20  
  
25  
  
30  
  
35

| Préparations | R' <sub>1</sub> | R' <sub>6</sub> , R' <sub>7</sub> , R' <sub>8</sub>                                                                       | R' <sub>4</sub> | Caractérisation                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.20         | Me              | 4-OMe                                                                                                                     | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300MHz) : δ (ppm)<br>: 3,79 : s : 3H ; 3,88 : s : 3H ;<br>4,02 : s : 3H ; 4,17 : s : 3H ;<br>6,95 : d : 2H ; 7,68-7,76 : m :<br>3H ; 7,88 : dd : 1H ; 8,53 : s :<br>1H ; 8,62 : s : 1H.                                              |
| 3.21         | Me              | 3-CN                                                                                                                      | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300MHz) : δ (ppm)<br>: 3,96 : s : 3H ; 4,10 : s : 3H ;<br>4,17 : s : 3H ; 7,41 : d : 1H ;<br>7,53 : m : 1H ; 7,59 : m : 1H ;<br>7,98 : d : 1H ; 8,07 : m : 2H ;<br>8,18 : s : 1H ; 8,50 : s : 1H.                                    |
| 3.22         | Me              | 4-CN                                                                                                                      | -COOMe          | F = 263°C                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 3.23         | Me              | 4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N  | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300MHz) : δ (ppm)<br>: 2,6 : s : 4H ; 2,72 : t : 2H ;<br>3,59 : m : 4H ; 3,93 : s : 3H ;<br>4,01 : s : 3H ; 4,15 : m : 5H ;<br>6,96 : d : 2H ; 7,68-7,73 : m :<br>3H ; 7,88 : d : 1H ; 8,51 : s :<br>1H ; 8,61 : s : 1H.             |
| 3.24         | Me              | 3,5-diF                                                                                                                   | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300MHz) : δ (ppm)<br>: 3,89 : s : 3H ; 4,03 : s : 3H ;<br>4,19 : s : 3H ; 7,08-7,15 : m :<br>1H ; 7,69-7,74 : m : 3H ; 7,92 :<br>dd : 1H ; 8,69 : s : 1H ; 8,88 : s<br>: 1H.                                                         |
| 3.25         | Me              | 2-OMe                                                                                                                     | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300MHz) : δ (ppm)<br>: 3,71 : s : 3H ; 3,86 : s : 3H ;<br>3,99 : s : 3H ; 4,18 : s : 3H ;<br>6,97 : t : 1H ; 7,03 : d : 1H ;<br>7,24 : d : 1H ; 7,31 : t : 1H ;<br>7,70 : d : 1H ; 7,86 : d : 1H ;<br>8,24 : s : 1H ; 8,52 : s : 1H. |

**Préparation 3.26**

3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*b*]indole-6-carboxylate de méthyle.

On chauffe pendant 2 heures à 100°C un mélange de 25,47 g du composé obtenu à la Préparation 1.2 et 27,4 g du composé obtenu à la Préparation 2.3 (VIII) dans 100 ml d'acide acétique. On verse le mélange réactionnel chaud dans 500 ml d'un mélange eau/glace, essore le précipité formé, le lave à l'eau puis à l'éther et le sèche. On obtient 22 g du composé attendu.

**Préparation 3.27**

3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*b*]indole-6-carbaldéhyde.

A) 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*b*]indole-6-carbonitrile.

On chauffe à 100°C pendant 15 minutes un mélange de 0,4 g du composé obtenu à la Préparation 1.4 dans 4 ml d'acide acétique puis ajoute 0,43 g du composé obtenu à la Préparation 2.3 (VIII) et chauffe à 100°C pendant 3 heures. Après refroidissement à TA, on ajoute de l'eau au mélange réactionnel, essore le précipité beige formé et le lave à l'eau. On reprend le précipité dans du MeOH et concentre sous vide le solvant. On obtient 0,5 g du composé attendu.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-*d*<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 4,02 : s : 3H ; 4,21 : s : 3H ; 7,42-7,51 : m : 2H ; 7,66-7,70 : m : 2H ; 7,83 : d : 1H ; 8,31 : s : 1H ; 8,42 : s : 1H.

B) 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*b*]indole-6-carbaldéhyde.

A une solution de 0,45 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de pyridine, 10 ml d'acide acétique et 6 ml d'eau, on ajoute 3,4 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub> et 1,7 ml de nickel de Raney<sup>®</sup> et chauffe à 65°C pendant 36 heures. On filtre le catalyseur, lave au MeOH et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu dans un mélange AcOEt/EP (50/50 ; v/v) et essore le précipité formé. On obtient 0,2 g du composé attendu.

**Préparation 3.28**

3-(2,4-Diméthoxyphényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*b*]indole-6-carboxylate de méthyle.

On chauffe à 110°C pendant 10 minutes une solution de 1,83 g du composé obtenu à la Préparation 1.2 dans 9 ml d'acide acétique, puis ajoute 2 g du composé obtenu à la Préparation 2.4 (VIII) et chauffe à 110°C pendant 12 heures. Après

refroidissement à TA, on ajoute de l'eau, essore le précipité formé, le lave à l'eau puis par un mélange EP/propan-2-ol (50/50 ; v/v) et le sèche sous vide. On obtient 2,76 g du composé attendu.

5 RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300MHz) : δ (ppm) : 3,71 : s : 3H ; 3,81 : s : 3H ; 3,86 : s : 3H ; 3,99 : s : 3H ; 4,19 : s : 3H ; 6,56 : dd : 1H ; 6,62 : d : 1H ; 7,16 : d : 1H ; 7,70 : d : 1H ; 7,87 : dd : 1H ; 8,19 : s : 1H ; 8,51 : d : 1H.

#### Préparation 3.29

3-[4-[[bis(4-Méthoxybenzyl)amino]méthyl]phényl]-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carboxylate de méthyle.

10 A) 3-[4-(Aminométhyl)phényl]-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carboxylate de méthyle.

On hydrogène à 30°C et sous 50 bars de pression un mélange de 1 g du composé de la Préparation 3.22, 0,3 g de nickel de Raney<sup>®</sup>, 5 ml de NaOH concentrée dans 50 ml de MeOH. On filtre le catalyseur, amène le filtrat à pH = 7 par ajout d'HCl concentré et concentre sous vide. On reprend le résidu à l'eau, essore le précipité formé et le sèche. On reprend le produit obtenu dans 10 ml de MeOH, ajoute, goutte à goutte, 0,565 g de chlorure de thionyle et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, sèche et utilise le composé attendu tel quel.

20 B) 3-[4-[[bis(4-Méthoxybenzyl)amino]méthyl]phényl]-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carboxylate de méthyle.

On chauffe pendant 18 heures à 80°C un mélange du composé obtenu à l'étape précédente, 1,48 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 0,841 g de chlorure de 4-méthoxybenzyle dans 10 ml de DMF. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, essore le précipité formé et le sèche. On obtient 0,5 g du composé attendu.

#### 25 Préparation 3.30

1,9-Diméthyl-3-[4-(morpholin-4-ylméthyl)phényl]-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carboxylate de méthyle.

A) 3-(4-Formylphényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b] indole-6-carboxylate de méthyle

30 On chauffe à 65°C pendant 18 heures un mélange de 1,87 g du composé de la Préparation 3.22, 7,53 g d'hypophosphite de sodium et 7 g de nickel de Raney<sup>®</sup> dans 190 ml d'un mélange de pyridine/AcOH/eau (30/10/6 ; v/v/v). On essore le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'eau, essore le précipité formé et le sèche. On obtient 1,6 g du composé attendu, F = 230°C.

35 B) 1,9-Diméthyl-3-[4-(morpholin-4-ylméthyl)phényl]-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carboxylate de méthyle.

A un mélange de 0,374 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,174 ml de morpholine et 0,255 g de triacétoxyborohydride de sodium dans 5 ml de DMF, on ajoute, 1 g de zéolithes 4Å et laisse 18 heures sous agitation à TA. On filtre le mélange réactionnel et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'eau, essore le précipité formé, le lave à l'EtOH et le sèche. On obtient 0,29 g du composé attendu,  $F = 175^{\circ}\text{C}$ .

#### Préparation 3.31

6-Acétyl-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A) 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

On prépare ce composé selon les modes opératoires décrits dans WO 2004/041817, Composé N° 28,  $F = 241^{\circ}\text{C}$ .

B) 6-Acétyl-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

On refroidit à  $0^{\circ}\text{C}$  une solution de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de DCM anhydre, ajoute 0,75 g de chlorure d'aluminium et 0,2 ml de chlorure d'acétyle et laisse 3 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur de la glace, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évapore le solvant sous vide. On obtient 0,6 g du composé attendu.

$\text{RMN}^1\text{H}$  :  $\text{DMSO}-d_6$  (300 MHz) :  $\delta$  (ppm) : 2,63 : s : 3H ; 4,02 : s : 3H ; 4,20 : s : 3H ; 7,43-7,50 : m : 2H ; 7,69-7,73 : m : 2H ; 7,89 : dd : 1H ; 8,38 : s : 1H ; 8,62 : s : 1H.

#### Préparation 3.32

1,9-Diméthyl-2-oxo-3-phényl-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbohydrazide.

A) Acide 1,9-diméthyl-2-oxo-3-phényl-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carboxylique.

A une solution de 1,6 g du composé de la Préparation 3.7 dans 75 ml de MeOH et 18 ml d'eau, on ajoute 0,8 g de LiOH,  $\text{H}_2\text{O}$  puis chauffe à reflux pendant 3 heures. On concentre le MeOH sous vide, acidifie à  $\text{pH} = 1$  par ajout d'HCl 1N et essore le précipité formé. On reprend le précipité dans du MeOH, évapore le solvant sous vide, triture le résidu dans un mélange EP/AcOEt (90/10 ; v/v) et essore. On obtient 1,5 g du composé attendu.

$\text{RMN}^1\text{H}$  :  $\text{DMSO}-d_6$  (300 MHz) :  $\delta$  (ppm) : 4,01 : s : 3H ; 4,16 : s : 3H ; 7,28-7,42 : m : 3H ; 7,62 : d : 1H ; 7,77-7,80 : m : 2H ; 7,89 : dd : 1H ; 8,50-8,57 : m : 2H.

B) 2-[[1,9-Diméthyl-2-oxo-3-phényl-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*b*]indol-6-yl]carbonyl]hydrazinecarboxylate de *tert*-butyle.

A une solution de 1,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 40 ml de DCM et 10 ml de DMF on ajoute 0,66 g d'hydrazinecarboxylate de *tert*-butyle, 2,5 g de PyBOP et 0,9 ml de DIPEA puis laisse 4 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl, extrait au DCM, sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub> et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt puis par un mélange AcOEt/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans un mélange AcOEt/cyclohexane (75/25 ; v/v) et essore le précipité formé. On obtient 1,9 g du composé attendu.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-*d*<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 1,39 : s : 9H ; 4,06 : s : 3H ; 4,17 : s : 3H ; 7,29-7,42 : m : 3H ; 7,67 : d : 1H ; 7,76-7,82 : m : 3H ; 8,40 : s : 1H ; 8,51 : s : 1H ; 8,91 : s : 1H ; 10,11 : s : 1H.

C) 1,9-Diméthyl-2-oxo-3-phényl-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*b*]indole-6-carbohydrazide.

On chauffe à 80°C pendant 2 heures un mélange de 1,9 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de MeOH et 10 ml d'HCl 6*N*. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu dans du MeOH, amène à pH = 7 par ajout de triéthylamine et concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt puis par le mélange AcOEt/MeOH/NH<sub>4</sub>OH à 28 % (90/10/1 ; v/v/v). On obtient le composé attendu.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-*d*<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 4,00 : s : 3H ; 4,14 : s : 3H ; 7,26-7,76 : m : 7H ; 8,39 : s : 1H ; 8,47 : s : 1H ; 9,68 : s : 1H.

#### Préparation 3.33

3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*b*]indole-6-carbohydrazide.

A) 2-[[3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*b*]indol-6-yl]carbonyl]hydrazinecarboxylate de *tert*-butyle.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la Préparation 3.32 à partir du composé obtenu à l'étape A de la variante de l'EXEMPLE 5. On obtient 0,33 g du composé attendu.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-*d*<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 1,44 : s : 9H ; 4,03 : s : 3H ; 4,26 : s : 3H ; 7,43-7,50 : m : 2H ; 7,68-7,72 : m : 2H ; 7,80-7,82 : m : 1H ; 8,23 : s : 1H ; 8,43 : s : 1H ; 8,86 : s : 1H ; 10,08 : s : 1H.

B) 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*b*]indole-6-carbohydrazide.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de la Préparation 3.32 à partir du composé de l'étape précédente.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 4,02 : s : 3H ; 4,18 : s : 3H ; 7,42-7,50 : m : 2H ; 7,65-7,79 : m : 3H ; 8,21 : s : 1H ; 8,38 : d : 1H ; 9,64 : s : 1H.

5 Préparation 3.34

3-(2,4-Diméthoxyphényl)-1-méthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbohydrazide.

A) Acide 3-(2,4-diméthoxyphényl)-1-méthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carboxylique.

10 A une suspension de 0,9 g du composé obtenu à l'étape B de la Préparation 3.1 dans 6 ml d'eau, on ajoute 2 g de KOH puis 0,5 ml d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 35 % et chauffe à 130°C pendant 2 jours. Après refroidissement à TA, on alcalinise par ajout de NaOH concentrée, lave la phase aqueuse à l'AcOEt, acidifie la phase aqueuse par ajout d'HCl 1N. Essore le précipité formé et le lave à l'eau. On reprend le précipité au MeOH et évapore le solvant sous vide. On reprend le précipité dans un mélange propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v), triture et essore le précipité. On obtient 0,9 g du composé attendu.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 3,69-3,80 : m : 9H ; 6,53-6,61 : m : 2H ; 7,20 : d : 1H ; 7,35 : d : 1H ; 7,80 : d : 1H ; 7,94 : s : 1H ; 8,30 : s : 1H.

20 B) 2-[[3-(2,4-Diméthoxyphényl)-1-méthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]carbonyl]hydrazinecarboxylate de *tert*-butyle.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la Préparation 3.32 à partir du composé de l'étape précédente.

25 RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 1,43 : s : 9H ; 3,68 : s : 3H ; 3,71 : s : 3H ; 3,81 : s : 3H ; 6,54-6,63 : m : 2H ; 7,18 : d : 1H ; 7,51 : d : 1H ; 7,69-7,74 : m : 1H ; 7,98 : s : 1H ; 8,27 : s : 1H ; 8,84 : se : 1H ; 10,00 : se : 1H ; 12,23 : se : 1H.

C) 3-(2,4-Diméthoxyphényl)-1-méthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbohydrazide.

30 On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 0,39 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de MeOH et 1 ml d'HCl 6N. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans la triéthylamine et la pyridine jusqu'à dissolution et chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/MeOH/NH<sub>4</sub>OH à 28 % (90/10/1 ; v/v/v). On obtient 0,2 g du composé attendu.

35 Préparation 3.35

3-(2,4-Dichlorophényl)-N'-hydroxy-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carboximidamide.

5 A une suspension de 1 g du composé de la Préparation 3.27 étape A dans 20 ml d'EtOH anhydre, on ajoute 0,91 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 1,82 ml de triéthylamine et chauffe à reflux pendant 3 jours. Après refroidissement à TA, on ajoute au mélange réactionnel du MeOH et de la pyridine et chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/MeOH/triéthylamine (90/10/2 ; v/v/v). On reprend le produit obtenu dans l'eau, triture, essore le précipité formé et le lave avec un mélange propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v). On obtient 0,7 g du composé attendu.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 4,02 : s : 3H ; 4,20 : s : 3H ; 7,41-7,50 : m : 2H ; 7,65-7,68 : m : 2H ; 7,82 : d : 1H ; 8,30 : s : 1H ; 8,41 : s : 1H.

10 Préparations des composés de formule (V).

#### Préparation 4.1

N<sup>o</sup>-Hydroxy-N,N-bis(4-méthoxybenzyl)guanidine (V).

A) bis-(4-Méthoxybenzyl)cyanamide.

15 A une solution de 1 g de cyanamide dans 50 ml de DMF on ajoute 13,1 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 6,5 ml de chlorure de 4-méthoxybenzyle, puis chauffe à 80°C pendant 20 heures. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub> et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (75/25 ; v/v). On obtient 6,5 g du composé attendu sous forme d'huile.

20 RMN CDCl<sub>3</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 3,73 : s : 6H ; 3,95 : s : 4H ; 6,82 : d : 4H ; 7,16 : d : 4H.

B) N<sup>o</sup>-Hydroxy-N,N-bis(4-méthoxybenzyl)guanidine (V).

25 A une solution de 6,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 40 ml d'EtOH on ajoute 3,2 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 6,4 ml de triéthylamine puis laisse 5 heures sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore le solvant sous vide. On obtient 3,6 g du composé attendu.

30 RMN CDCl<sub>3</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 3,80 : s : 6H ; 4,24 : s : 4H ; 6,84 : d : 4H ; 7,16 : d : 4H.

#### Préparation 4.2

N<sup>o</sup>-Hydroxy-2-phénoxyéthanimidamide.

35 On chauffe à reflux pendant 3 heures un mélange de 1 g de phénoxyacétonitrile, 2,4 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 1,2 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 60 ml d'EtOH et 10 ml d'eau. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau et extrait à l'AcOEt. On extrait la phase organique par une solution d'HCl 1N, alcalinise

la phase aqueuse par ajout d'une solution de NaOH 1N, extrait à l'AcOEt, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore le solvant sous vide. On obtient 0,9 g du composé attendu sous forme d'huile incolore qui cristallise.

5 RMN<sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> (300 MHz) :  $\delta$  (ppm) : 4,56 : s : 2H ; 4,90 : s : 2H ; 6,95-7,02 : m : 3H ; 7,26-7,32 : m : 2H.

**EXEMPLE 1** : Composé N° 7 3-(2,4-Diméthoxyphényl)-1-méthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbaldéhyde-O-éthylloxime.

10 On dissout 0,3 g du composé de la Préparation 3.1 dans 20 ml d'éthanol, on ajoute 0,4 g de chlorhydrate de O-éthylhydroxylamine dissous dans 1 ml d'eau et on laisse 2 heures sous agitation à TA. On évapore l'éthanol, reprend par de l'eau puis extrait par AcOEt. On chromatographie sur silice en éluant par AcOEt puis AcOEt/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient 70 mg du composé attendu.

15 RMN<sup>1</sup>H : DMSO (300 MHz) : 1,26 ppm : t : 3H ; 3,66 ppm : s : 3H ; 3,70 ppm : s : 3H ; 3,80 ppm : s : 3H ; 4,13 ppm : q : 2H ; 6,52-6,56 ppm : dd : 1H ; 6,60 ppm : d : 1H ; 7,16 ppm : d : 1H ; 7,48 ppm : s : 2H ; 8 ppm : s : 2H ; 8,26 ppm : s : 1H ; 12,14 ppm : s : 1H.

**EXEMPLE 2** : Composé N° 8

3-(2,4-Diméthoxyphényl)-1-méthyl-6-(3-phényl-1-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

20 On dissout 0,5 g du composé de la Préparation 3.2, étape A dans 10 ml de DMF, on ajoute 0,29 g de CDI puis on agite pendant 30 minutes à TA. On ajoute 0,22 g de N'-hydroxybenzèncarboximidamide dissous dans 4 ml de DMF, on agite à TA pendant 6 heures puis on rajoute 0,26 g de CDI et on chauffe à 115°C pendant 18 heures. On ajoute de l'eau, extrait à l'éther puis sèche sur MgSO<sub>4</sub> et chromatographie sur silice en éluant par AcOEt puis AcOEt/MeOH (98/2 ; v/v). Le résidu obtenu est trituré dans un mélange AcOEt/cyclohexane (50/50 ; v/v) puis filtré. On obtient 0,15 g du composé attendu.

30 RMN<sup>1</sup>H : DMSO (300 MHz) : 3,69 ppm : s : 3H ; 3,72 ppm : s : 3H ; 3,81 ppm : s : 3H ; 6,55-6,59 ppm : dd : 1H ; 6,63 ppm : d : 1H ; 7,18 ppm : d : 1H ; 7,55-7,62 ppm : m : 3H ; 7,68 ppm : d : 1H ; 8,01-8,05 ppm : dd : 1H ; 8,10-8,16 ppm : m : 2H ; 8,25 ppm : s : 1H ; 8,73 ppm : d : 1H ; 12,48 ppm : s : 1H.

**EXEMPLE 3** : Composé N° 3

3-(2,4-Dichlorophényl)-1-méthyl-6-(3-méthyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

35 On met en suspension 0,12 g de NaH à 60 % dans 12 ml de THF anhydre, on ajoute 0,32 g de tamis moléculaire puis 0,22 g de N'-hydroxyéthanimidamide et on

chauffe à 70°C pendant 1 heure et demie. On ajoute 0,4 g du composé de la Préparation 3.5 puis on chauffe à 80°C pendant 2 heures. On ajoute de l'eau, extrait par AcOEt puis on chromatographie sur silice en éluant par AcOEt/cyclohexane (60/40 ; v/v) puis AcOEt pur. On obtient 120 mg du composé attendu.

5        RMN<sup>1</sup>H : DMSO (300 MHz) : 2,47 ppm : s : 3H ; 3,77 ppm : s : 3H ; 7,49-7,56 ppm : m : 2H ; 7,71-7,75 ppm : m : 2H ; 8,01 ppm : d : 1H ; 8,45 ppm : s : 1H ; 8,73 ppm : s : 1H ; 12,64 ppm : s : 1H.

**EXEMPLE 4 : Composé N° 2**

10        3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(3-méthyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

On met en suspension 7 mg de NaH à 60 % dans 2 ml de DMF et on ajoute 50 mg du composé de l'Exemple 3 puis 0,02 ml de CH<sub>3</sub>I puis on laisse sous agitation à TA pendant 2 heures. On verse le mélange réactionnel sur de l'eau puis on filtre le précipité formé. On le lave à l'eau puis avec un mélange AcOEt/cyclohexane (50/50 ; v/v) pour  
15        obtenir 30 mg du composé attendu.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO (300 MHz) : 2,27 ppm : s : 3H ; 4,03 ppm : s : 3H ; 4,22 ppm : s : 3H ; 7,43-7,50 ppm : m : 2H ; 7,69 ppm : s : 1H ; 7,84 ppm : d : 1H ; 7,98 ppm : d : 1H ; 8,44 ppm : s : 1H ; 8,69 ppm : s : 1H.

**EXEMPLE 5 : Composé N° 14**

20        6-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A un mélange de 3 g de tamis moléculaire dans 15 ml d'éthanol on ajoute 0,26 g de sodium et laisse 15 minutes sous agitation à TA. On ajoute ensuite 0,9 g de N"-hydroxyguanidine hémisulfate hémihydrate et laisse 1 heure sous agitation à TA. On  
25        ajoute enfin 0,4 g du composé obtenu à la Préparation 3.26 et chauffe à reflux pendant 4 jours. Après refroidissement à TA, on ajoute de l'eau au mélange réactionnel, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub> et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (75/25 ; v/v). On obtient 0,02 g du produit attendu.

30        RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 4,04 : s : 3H ; 4,22 : s : 3H ; 6,32 : s : 2H ; 7,43-7,51 : m : 2H ; 7,70 : d : 1H ; 7,81 : d : 1H ; 7,90 : dd : 1H ; 8,42 : s : 1H ; 8,5 : d : 1H.

On peut également préparer le composé N°14 en suivant les modes opératoires décrits dans les étapes A, B, C et D ci-après.

35        A) Acide 3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carboxylique.

33

A un mélange de 9,5 g du composé obtenu à la Préparation 3.26 dans 100 ml de MeOH on ajoute une solution de 5,14 g de KOH en pastilles dans 90 ml d'eau et chauffe à reflux pendant 18 heures. Après refroidissement à TA puis au bain de glace, on acidifie le mélange réactionnel à pH = 1 par ajout d'une solution d'HCl 5N, en diluant à l'eau pour permettre l'agitation. On essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche. On obtient 9,1 g du composé attendu.

B) Chlorure de 3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido [2,3-b]indole-6-carbonyle.

On refroidit au bain de glace une suspension de 9,1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de THF anhydre, ajoute, goutte à goutte, une solution de 45 ml de chlorure de thionyle dans 45 ml de THF et laisse 15 minutes sous agitation puis concentre sous vide à TA. On reprend le résidu par 40 ml de DCM et évapore le solvant sous vide. On obtient le composé attendu que l'on utilise tel quel.

C) N-Cyano-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido [2,3-b]indole-6-carboxamide.

A une solution du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de THF anhydre on ajoute une solution de 10 g de cyanamide dans 50 ml de THF et chauffe à 60°C sous atmosphère d'argon. Après 30 minutes, on ajoute 100 ml de THF et concentre sous vide la suspension obtenue. On reprend le résidu dans 200 ml d'EtOH, laisse une nuit sous agitation à TA, essore le précipité formé, le lave à l'EtOH et le sèche sous vide. On reprend le produit obtenu dans l'eau, essore le précipité et le sèche. On obtient 8,3 g du composé attendu.

D) 6-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

On chauffe à 120°C pendant 15 minutes un mélange de 3 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,9 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 60 ml de pyridine. On ajoute ensuite 30 g d'alumine 60 basique et on concentre sous vide jusqu'à siccité. On chromatographie le résidu sur alumine 60 basique en éluant à l'AcOEt puis par le gradient du mélange AcOEt/MeOH jusqu'à (97/3 ; v/v). On obtient 1,2 g du composé attendu.

#### EXEMPLE 6 : Composé N° 20

3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbaldéhyde oxime.

A une solution de 0,2 g du composé obtenu à la Préparation 3.27 dans 15 ml d'EtOH à 96 % on ajoute 0,18 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et laisse 3 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le solvant, reprend le résidu à l'eau et

essore le précipité formé. On dissout le précipité dans un mélange MeOH/pyridine et chromatographie cette solution sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient 0,14 g du composé attendu, F = 287-290°C.

5         $\text{RMN}^1\text{H}$  : DMSO- $\text{d}_6$  (300 MHz) :  $\delta$  (ppm) : 4,01 : s : 3H ; 4,17 : s : 3H ; 5,76 : s : 1H ; 7,42-7,49 : m : 2H ; 7,53-7,57 : dd : 1H ; 7,63-7,69 : m : 2H ; 8,06 : d : 1H ; 8,19-8,23 : m : 2H.

**EXEMPLE 7 : Composé N° 21**

3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*b*]indole-6-carbaldéhyde O-éthylloxime.

10        A une solution de 0,2 g du composé obtenu à la Préparation 3.27 dans 15 ml d'EtOH on ajoute 0,25 g de chlorhydrate de O-éthylhydroxylamine et laisse 20 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau et essore le précipité formé. On reprend le précipité dans un mélange AcOEt/MeOH (50/50 ; v/v) et chromatographie cette solution sur gel de silice en  
15        éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (75/25 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans un mélange AcOEt/cyclohexane (50/50 ; v/v) et essore le précipité formé. On obtient 0,1 g du composé attendu.

$\text{RMN}^1\text{H}$  : DMSO- $\text{d}_6$  (300 MHz) :  $\delta$  (ppm) : 1,27 : t : 3H ; 4,02 : s : 3H ; 4,12-4,22 : m : 5H ; 7,42-8,48 : m : 8H.

20        **EXEMPLE 8 : Composé N° 22**

3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*b*]indole-6-carbaldéhyde O-isobutylloxime.

A une solution de 0,14 g du composé N° 20 dans 4 ml de DMF on ajoute 0,017 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile et laisse 10 minutes sous agitation à TA. On  
25        ajoute ensuite 0,076 ml de bromure d'isobutyle et laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (75/25 ; v/v). On obtient 0,035 g du composé attendu, F = 100-  
30        110°C.

$\text{RMN}^1\text{H}$  : DMSO- $\text{d}_6$  (300 MHz) :  $\delta$  (ppm) : 0,92 : s : 3H ; 0,94 : s : 3H ; 2,02 : m : 1H ; 3,88 : d : 2H ; 4,01 : s : 3H ; 4,17 : s : 3H ; 7,42-7,50 : m : 2H ; 7,54-7,57 : dd : 1H ; 7,65-7,69 : m : 2H ; 8,10 : d : 1H ; 8,26 : s : 1H ; 8,30 : s : 1H.

**EXEMPLE 9 : Composé N° 23**

35        Acide [[[[3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*b*]indol-6-yl]méthylène]amino]oxy]acétique.

A une solution de 0,3 g du composé obtenu à la Préparation 3.27 dans 25 ml d'EtOH à 96 % on ajoute 0,426 g d'hémichlorhydrate de O-(carboxyméthyl)hydroxylamine et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans l'eau, triture et essore le précipité formé. On reprend le précipité dans une solution de NaOH 2N, lave la phase aqueuse à l'AcOEt, acidifie la phase aqueuse à pH = 1 par ajout d'une solution d'HCl 6N, essore le précipité formé et extrait le filtrat à l'AcOEt. On réunit le précipité et la phase organique et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans du propan-2-ol chaud, essore à chaud le précipité formé et le lave à l'éther. On obtient 0,135 g du composé attendu.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 4,01 : s : 3H ; 4,18 : s : 3H ; 4,64 : s : 2H ; 7,42-7,49 : m : 2H ; 7,55 : dd : 1H ; 7,67-7,69 : m : 2H ; 8,12 : d : 1H ; 8,27 : s : 1H ; 8,37 : s : 1H ; 12,8 : se : 1H.

**EXEMPLE 10 : Composé N° 26**

6-(3-Amino-1,2,4-oxodiazol-5-yl)-3-(2,4-diméthoxyphényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A) 6-[3-[bis(4-méthoxybenzyl)amino]-1,2,4-oxodiazol-5-yl]-3-(2,4-diméthoxyphényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A un mélange de 6,3 g de tamis moléculaire dans 63 ml d'EtOH anhydre on ajoute 0,78 g de sodium puis, après dissolution, on ajoute 5,6 g du composé obtenu à la Préparation 4.1 et laisse 2 heures sous agitation à TA et sous atmosphère d'argon. On ajoute, ensuite, 1,2 g du composé obtenu à la Préparation 3.28 et chauffe à reflux pendant une nuit. Après refroidissement à TA, on ajoute du DCM et de l'AcOEt au mélange réactionnel, filtre le tamis moléculaire, le lave au DCM, lave le filtrat par une solution d'HCl 1N, par une solution de NaOH 2N, sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub> et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (97/3 ; v/v). On reprend le produit obtenu au MeOH, triture, essore le précipité formé, le lave au MeOH et le sèche sous vide. On obtient 0,596 g du composé attendu.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 3,71 : m : 9H ; 3,79 : s : 3H ; 3,99 : s : 3H ; 4,20 : s : 3H ; 4,48 : s : 4H ; 6,56 : m : 1H ; 6,61 : s : 1H ; 6,90 : d : 4H ; 7,14 : d : 1H ; 7,23 : d : 4H ; 7,79 : d : 1H ; 7,91 : d : 1H ; 8,24 : s : 1H ; 8,59 : s : 1H.

B) 6-(3-Amino-1,2,4-oxodiazol-5-yl)-3-(2,4-diméthoxyphényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A une solution de 0,593 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de DCM et 2 ml d'eau on ajoute 1 g de DDQ et chauffe à reflux pendant une nuit. Après

refroidissement à TA, on essore le précipité formé, le lave au DCM puis à l'eau. On dissout le précipité dans du MeOH et chromatographie sur gel de silice en éluant à l'AcOEt puis par le mélange AcOEt/MeOH (90/10 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans du MeOH, essore le précipité formé et le lave au MeOH. On obtient 0,094 g du composé attendu, F = 320-322°C.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 3,76 : s : 3H ; 3,86 : s : 3H ; 4,05 : s : 3H ; 4,25 : s : 3H ; 6,39 : s : 2H ; 6,62 : dd : 1H ; 6,68 : d : 1H ; 7,22 : d : 1H ; 7,84 : d : 1H ; 7,93 : dd : 1H ; 8,26 : s : 1H ; 8,57 : s : 1H.

**EXEMPLE 11 : Composé N° 39**

3-[4-(Aminométhyl)phényl]-6-(3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b] indol-2-one.

A) 3-[4-[[bis(4-méthoxybenzyl)amino]méthyl]phényl]-6-[3-[bis(4-méthoxybenzyl)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b] indol-2-one.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de l'Exemple 10 à partir du composé de la Préparation 3.29 et du composé de la Préparation 4.1.

B) 3-[4-(Aminométhyl)phényl]-6-(3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b] indol-2-one.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de l'Exemple 10. On obtient 0,2 g du composé attendu.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub>/IFA (200 MHz) : δ (ppm) : 3,9 : s : 2H ; 4,0 : s : 3H ; 4,2 : s : 3H ; 7,5 : d : 2H ; 7,8-8,0 : m : 4H ; 8,65 : d : 2H.

**EXEMPLE 12 : Composé N° 41**

3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[3-(diméthylamino)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A une solution de 0,09 g du composé N° 14 dans 3 ml de DMF on ajoute 0,025 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile puis 0,04 ml d'iodure de méthyle et laisse 2 heures sous agitation à TA. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, essore le précipité formé, le lave à l'eau puis par un mélange propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v). On obtient 0,07 g du composé attendu, F = 320-324°C.

RMN<sup>1</sup>H : pyridine-d<sub>5</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 2,94 : s : 6H ; 3,80 : s : 3H ; 3,82 : s : 3H ; 7,32 : dd : 1H ; 7,47-7,52 : m : 2H ; 7,58 : d : 1H ; 7,95 : s : 1H ; 8,09 : dd : 1H ; 8,66 : d : 1H.

**EXEMPLE 13 : Composé N° 42**

N-[5-[3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b] indol-6-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]cyclopropane carboxamide.

A une solution de 0,1 g du composé N° 14 dans 5 ml de pyridine on ajoute 0,4 ml de chlorure de cyclopropanecarbonyle et chauffe à 50°C pendant 2 heures. Après refroidissement à TA on extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/MeOH (90/10 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans un mélange AcOEt/cyclohexane (50/50 ; v/v), triture et essore le précipité formé. On obtient 0,065 g du composé attendu, F = 292-295°C.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 0,86 : m : 4H ; 1,99 : m : 1H ; 4,03 : s : 3H ; 4,23 : s : 3H ; 7,43-7,51 : m : 2H ; 7,70 : s : 1H ; 7,86 : d : 1H ; 7,96 : dd : 1H ; 8,45 : s : 1H ; 8,66 : s : 1H ; 11,48 : s : 1H.

**EXEMPLE 14 : Composé N° 44**

N-[5-[3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]méthane sulfonamide.

A une solution de 0,1 g du composé N° 14 dans 10 ml de pyridine et 1 ml de DCM on ajoute 0,08 ml de chlorure de méthanesulfonyle et 0,025 g de DMAP puis laisse 96 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On obtient 0,025 g du composé attendu, F = 263-266°C.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 3,22 : s : 3H ; 4,03 : s : 3H ; 4,23 : s : 3H ; 7,43-7,51 : m : 2H ; 7,69 : d : 1H ; 7,84 : d : 1H ; 7,95 : d : 1H ; 8,47 : s : 1H ; 8,64 : s : 1H ; 11,82 : s : 1H.

**EXEMPLE 15 : Composé N° 49**

[3-(2,4-Dichlorophényl)-1-méthyl-6-(3-méthyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-9H-pyrido[2,3-b]indol-9-yl]acétonitrile.

On chauffe à 80°C pendant 4 jours un mélange de 0,3 g du composé N° 3, 0,195 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 0,1 ml de bromoacétonitrile dans 20 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (75/25 ; v/v). On triture le produit obtenu dans du cyclohexane et essore le précipité formé. On obtient 0,09 g du composé obtenu.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 2,43 : s : 3H ; 4,02 : s : 3H ; 6,01 : s : 2H ; 7,45-7,53 : m : 2H ; 7,71 : d : 1H ; 8,00 : d : 1H ; 8,09 : dd : 1H ; 8,52 : s : 1H ; 8,76 : d : 1H.

**EXEMPLE 16 : Composé N° 50**

5        3-(2,4-Dichlorophényl)-1-méthyl-6-(3-méthyl-1,2,4-oxodiazol-5-yl)-9-(2-morpholin-4-yléthyl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

On chauffe à 80°C pendant 4 jours un mélange de 0,3 g du composé N° 3, 0,39 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 0,263 g de chlorhydrate de 2-chloroéthylmorpholine dans 15 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans une solution saturée de NaCl, essore le précipité formé et le lave à l'eau. On reprend le précipité dans du MeOH et concentre sous vide le solvant. On triture le résidu dans un mélange propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v) et essore le précipité formé. On obtient 0,3 g du composé attendu.

15        RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 2,35-2,42 : m : 7H ; 2,73 : t : 2H ; 3,42-3,44 : m : 4H ; 4,01 : s : 3H ; 4,75-4,79 : m : 2H ; 7,43-7,51 : m : 2H ; 7,69 : d : 1H ; 7,87 : d : 1H ; 8,00 : dd : 1H ; 8,46 : s : 1H ; 8,70 : d : 1H.

**EXEMPLE 17 : Composé N° 53**

3-(2,4-Dichlorophényl)-6-(N-hydroxyéthanimidoyl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

20        A une solution de 0,28 g du composé de la Préparation 3.31 dans 30 ml d'EtOH, on ajoute 0,15 g de chlorhydrate d'hydroxylamine puis 0,3 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et chauffe à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement à TA, on ajoute de l'eau et essore le précipité formé. On dissout le précipité dans un mélange DCM/MeOH et chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (98/02 ; v/v). On obtient 0,13 g du composé attendu.

25        RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 2,23 : s : 3H ; 4,02 : s : 3H ; 4,17 : s : 3H ; 7,43-7,50 : m : 2H ; 7,59-7,70 : m : 3H ; 8,17 : s : 1H ; 8,30 : s : 1H ; 11,06 : s : 1H.

**EXEMPLE 18 : Composé N° 55**

30        6-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,9-diméthyl-3-phényl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A une solution de 1,5 g du composé de la Préparation 3.32 dans 30 ml de MeOH anhydre on ajoute 0,46 g de bromure de cyanogène et chauffe à reflux pendant 2 heures 30 minutes. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, alcalinise par ajout d'une solution de NH<sub>4</sub>OH à 28 % et essore le précipité formé. On reprend le précipité dans un mélange MeOH/AcOEt/pyridine, filtre l'insoluble et chromatographie le filtrat

sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/MeOH (90/10 ; v/v). On obtient 0,5 g du composé attendu, F = 308-309°C.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 4,03 : s : 3H ; 4,18 : s : 3H ; 7,13 : s : 2H ; 7,29-7,43 : m : 3H ; 7,72-7,80 : m : 4H ; 7,40 : s : 1H ; 8,54 : m : 1H.

5 **EXEMPLE 19** : Composé N° 58 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(5-méthyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

10 A une suspension de 0,2 g du composé obtenu à la Préparation 3.33 et 2 ml d'orthoacétate de triéthyle, on ajoute une quantité catalytique d'acide para-toluènesulfonique et chauffe à 140°C pendant une nuit. Après refroidissement à TA, on essore le précipité formé et le lave à l'eau. On reprend le précipité dans un mélange propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v), triture et essore. On obtient 0,13 g du composé attendu, F = 311-316°C.

15 RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 2,58 : s : 3H ; 4,03 : s : 3H ; 4,22 : s : 3H ; 7,43-7,51 : m : 2H ; 7,69 : se : 1H ; 7,81-7,91 : m : 2H ; 8,44 : s : 1H ; 8,55 : se : 1H.

**EXEMPLE 20** : Composé N° 59

3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(5-méthyl-1,2,4-oxodiazol-3-yl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

20 On chauffe à reflux pendant 2 heures un mélange de 0,4 g du composé de la Préparation 3.35, 10 ml d'anhydride acétique et 1 ml d'acide acétique. Après refroidissement à TA, on essore le précipité formé et le lave avec un mélange AcOEt/MeOH (50/50 ; v/v). On obtient 0,24 g du composé attendu, F = 306-307°C.

25 RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 2,67 : s : 3H ; 4,02 : s : 3H ; 4,20 : s : 3H ; 7,43-7,51 : m : 2H ; 7,69 : d : 1H ; 7,78 : d : 1H ; 7,90 : dd : 1H ; 8,41 : s : 1H ; 8,55 : s : 1H.

**EXEMPLE 21** : Composé N° 60

6-(5-Amino-1,2,4-oxodiazol-3-yl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

30 A) 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-[5-(trichlorométhyl)-1,2,4-oxodiazol-3-yl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

35 A une solution de 0,2 g du composé de la Préparation 3.35. dans 5 ml de dioxane anhydre et 0,6 ml de NMP on ajoute 0,107 ml de chlorure de trichloroacétyle puis 0,082 ml de pyridine et laisse 1 heure sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, essore le précipité formé, le lave à l'eau puis au toluène et à l'éther. On obtient 0,19 g du composé attendu.

B) 6-(5-Amino-1,2,4-oxodiazol-3-yl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-*b*]indol-2-one.

On refroidit à -78°C 5 ml de THF anhydre, fait barboter de l'ammoniac pendant 5 minutes puis ajoute une solution de 0,19 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml de THF et laisse 2 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu à l'eau, triture le produit obtenu, essore le précipité formé, le lave avec un mélange propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v) puis à l'éther. On obtient 0,08 g du composé attendu, F = 272-275°C.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-*d*<sub>6</sub> (300 MHz) : δ (ppm) : 4,03 : s : 3H ; 4,21 : s : 3H ; 7,43-7,51 : m : 2H ; 7,67-7,70 : m : 2H ; 7,82-7,86 : m : 1H ; 8,26: s : 1H ; 8,37 : s : 1H ; 12,90 : sc : 1H.

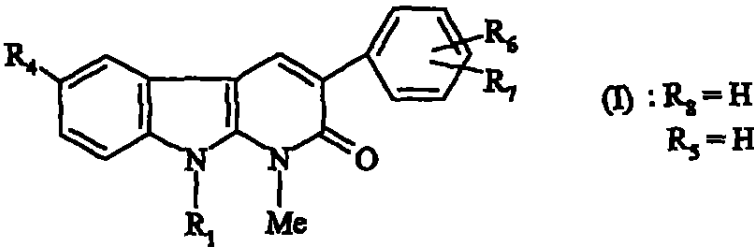
EXEMPLE 22 : Composé N° 66

3-[3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*b*]indol-6-yl]-1,2,4-oxodiazole-5-carboxylate d'éthyle.

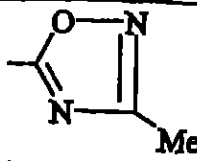
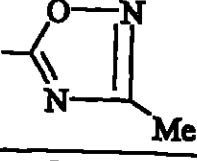
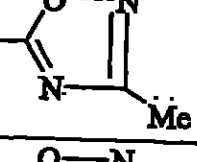
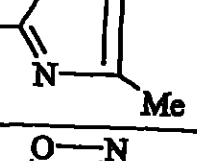
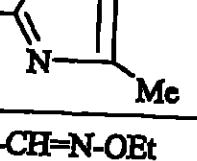
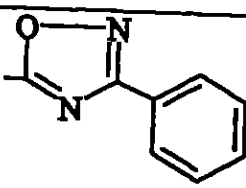
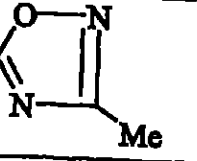
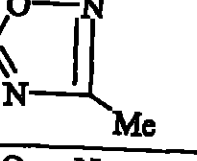
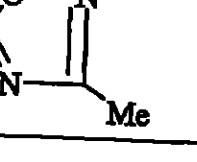
On refroidit à 0°C une solution de 0,17 g du composé de la Préparation 3.35 dans 2 ml de 1,2-dichloroéthane et 0,1 ml de pyridine, ajoute 0,09 ml de chlorure d'éthylloxalyle et laisse 30 minutes sous agitation en laissant remonter la température à TA. On chauffe ensuite à 80°C pendant 2 heures. Après refroidissement à TA, on essore le précipité formé. On dissout le précipité dans du DCM et du MeOH et chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/MeOH (95/05 ; v/v). On obtient 0,14 g du composé attendu.

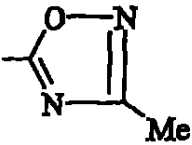
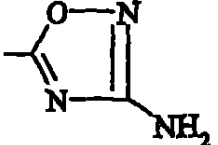
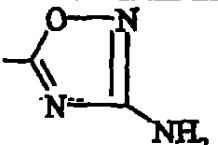
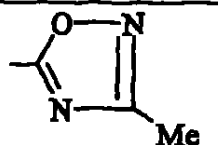
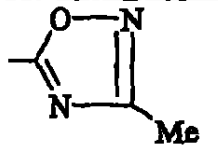
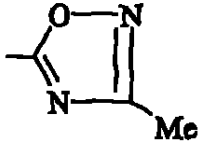
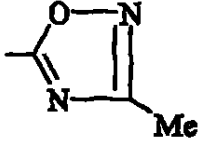
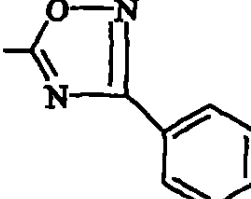
Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention. Dans ce tableau, Me représente méthyle.

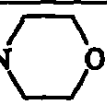
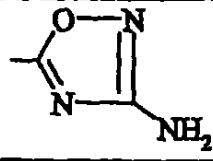
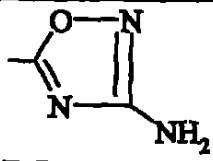
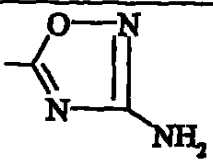
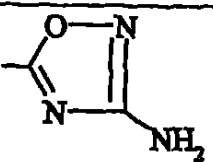
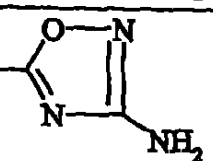
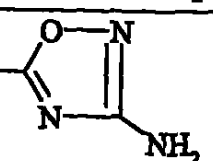
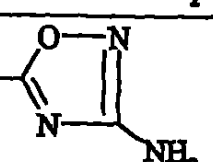
TABLEAU 3

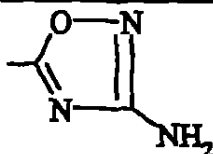
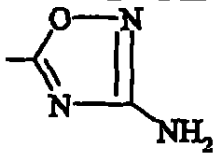
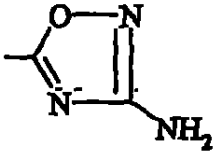
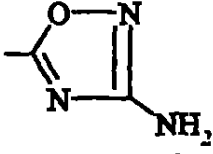
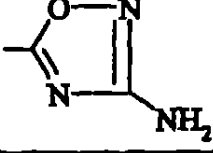
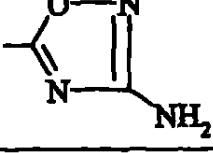
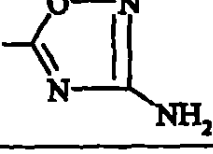
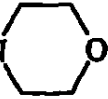
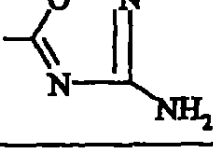
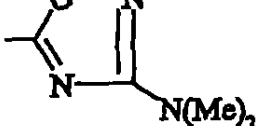


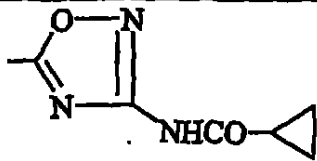
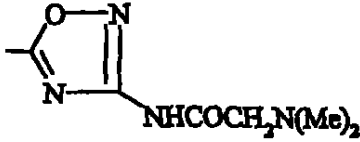
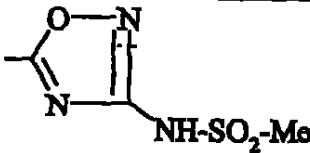
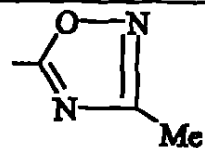
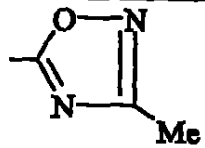
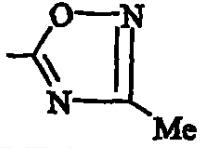
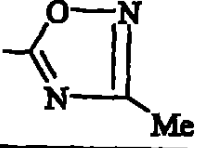
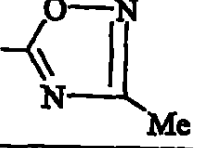
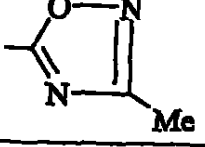
| Composés<br>N° | R <sub>1</sub> | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> | R <sub>4</sub> | Caractérisation |
|----------------|----------------|---------------------------------|----------------|-----------------|
| 1              | H              | H                               | -CH=N-OH       | F = 255°C       |

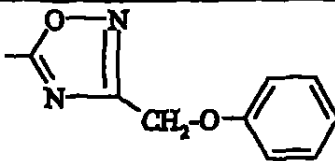
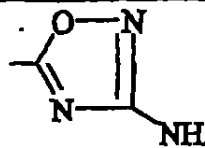
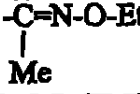
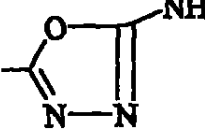
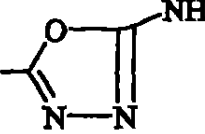
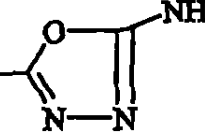
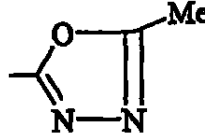
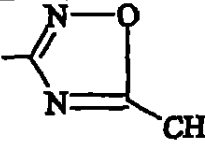
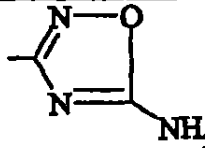
| Composés<br>N° | R <sub>1</sub> | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> | R <sub>4</sub>                                                                       | Caractérisation |
|----------------|----------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 2              | Me             | 2,4-diCl                        |    | F = 286°C       |
| 3              | H              | 2,4-diCl                        |    | F = 279°C       |
| 4              | Me             | 2,4-diMe                        |    | RMN             |
| 5              | Me             | 2,4-diOMe                       |   | F = 241°C       |
| 6              | H              | 2,4-diMe                        |  | F = 340°C       |
| 7              | H              | 2,4-diOMe                       | -CH=N-OEt                                                                            | F = 295°C       |
| 8              | H              | 2,4-diOMe                       |  | RMN             |
| 9              | Me             | H                               |  | F = 233°C       |
| 10             | Me             | 2-Me,5-F                        |  | F = 280°C       |
| 11             | Me             | 3-F,4-Me                        |  | F = 273°C       |

|    |                |                |                                 |                                                                                      |                 |
|----|----------------|----------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|    | Composés<br>N° | R <sub>1</sub> | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> | R <sub>4</sub>                                                                       | Caractérisation |
| 5  | 12             | H              | H                               |    | RMN             |
|    | 13             | H              | 2,4-diCl                        |    | F = 330°C       |
| 10 | 14             | Me             | 2,4-diCl                        |   | F = 293°C       |
| 15 | 15             | Me             | 3-Me,4-F                        |  | F = 130°C       |
|    | 16             | H              | 3-Me,4-F                        |  | F = 325°C       |
| 20 | 17             | H              | 3-F,4-Me                        |  | F = 320°C       |
| 25 | 18             | H              | 2-Me,5-F                        |  | RMN             |
| 30 | 19             | Me             | 2,4-diCl                        |  | F = 319°C       |
|    | 20             | Me             | 2,4-diCl                        | -CH=N-OH                                                                             | F = 287-290°C   |
| 35 | 21             | Me             | 2,4-diCl                        | -CH=N-O-Et                                                                           |                 |
|    | 22             | Me             | 2,4-diCl                        | -CH=N-O-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                            | F = 100-110°C   |

|    | Composés<br>N° | R <sub>1</sub> | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> | R <sub>4</sub>                                                                                                    | Caractérisation |
|----|----------------|----------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|    |                |                |                                 |                                                                                                                   |                 |
| 5  | 23             | Me             | 2,4-diCl                        | -CH=N-O-CH <sub>2</sub> -COOH                                                                                     |                 |
|    | 24             | Me             | 2,4-diCl                        | -CH=N-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et                                                                       | F = 160°C       |
| 10 | 25             | Me             | 2,4-diCl                        | -CH=N-O-CH <sub>2</sub> -CO-N  | RMN             |
|    | 26             | Me             | 2,4-diOMe                       |                                 | F = 320-322°C   |
| 15 | 27             | Me             | 2,4-diMe                        |                                | F = 334°C       |
|    | 28             | Me             | 2-Cl                            |                               | F = 301°C       |
| 20 | 29             | Me             | 4-Cl                            |                               | F = 308-310°C   |
| 25 | 30             | Me             | 3-Br                            |                               | F = 290°C       |
|    | 31             | Me             | 4-Br                            |                               | RMN             |
| 30 |                |                |                                 |                                                                                                                   |                 |
|    | 32             | Me             | 3-F                             |                               | F = 309°C       |
| 35 |                |                |                                 |                                                                                                                   |                 |

| Composés<br>N° | R <sub>1</sub> | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub>                                                                          | R <sub>4</sub>                                                                       | Caractérisation |
|----------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 33             | Me             | 4-F                                                                                                      |    | F = 307-308°C   |
| 34             | Me             | 3-Me                                                                                                     |    | F = 295-296°C   |
| 35             | Me             | 3-OMe                                                                                                    |   | F = 274-278°C   |
| 36             | Me             | 4-OMe                                                                                                    |  | F = 182-185°C   |
| 37             | Me             | 3-CN                                                                                                     |  | F = 290-291°C   |
| 38             | Me             | 4-CN                                                                                                     |  | RMN             |
| 39             | Me             | 4-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                                                        |  | RMN             |
| 40             | Me             | 4-CH <sub>2</sub> -N  |  | RMN             |
| 41             | Me             | 2,4-diCl                                                                                                 |  | F = 320-324°C   |

| Composés<br>N° | R <sub>1</sub>                                                                                                          | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub>                                                                                           | R <sub>4</sub>                                                                       | Caractérisation |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 42             | Me                                                                                                                      | 2,4-diCl                                                                                                                  |    | F = 292-295°C   |
| 43             | Me                                                                                                                      | 2,4-diCl                                                                                                                  |    | F = 260°C       |
| 44             | Me                                                                                                                      | 2,4-diCl                                                                                                                  |    | F = 263-266°C   |
| 45             | Me                                                                                                                      | 3-F                                                                                                                       |   | RMN             |
| 46             | Me                                                                                                                      | 4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N  |  | RMN             |
| 47             | Et                                                                                                                      | 2,4-diCl                                                                                                                  |  | RMN             |
| 48             | Me                                                                                                                      | 3,5-diF                                                                                                                   |  | RMN             |
| 49             | -CH <sub>2</sub> CN                                                                                                     | 2,4-diCl                                                                                                                  |  |                 |
| 50             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N  | 2,4-diCl                                                                                                                  |  |                 |

| Composés<br>N° | R <sub>1</sub> | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> | R <sub>4</sub>                                                                       | Caractérisation      |
|----------------|----------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 51             | Me             | 2,4-diCl                        |    | RMN                  |
| 52             | Me             | 2-OMe                           |    | F = 271-272°C        |
| 53             | Me             | 2,4-diCl                        |   |                      |
| 54             | Me             | 2,4-diCl                        |  | RMN                  |
| 55             | Me             | H                               |  | F = 308-309°C        |
| 56             | Me             | 2,4-diCl                        |  | F = 304-305°C        |
| 57             | H              | 2,4-diOMe                       |  | RMN                  |
| 58             | Me             | 2,4-diCl                        |  | F = 311-316°C        |
| 59             | Me             | 2,4-diCl                        |  | F = 306-307°C        |
| 60             | Me             | 2,4-diCl                        |  | F = 272-275°C<br>déc |

| Composés<br>N°      | R <sub>1</sub> | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> | R <sub>4</sub> | Caractérisation |
|---------------------|----------------|---------------------------------|----------------|-----------------|
| 61                  | Me             | 2,4-diCl                        |                | F = 287-289°C   |
| 62                  | Me             | 2,4-diCl                        |                | F = 279-283°C   |
| 63                  | Me             | 2,4-diCl                        |                | F = 228-230°C   |
| 64                  | Me             | 2,4-diCl                        |                | F = 272-276°C   |
| 65<br>SSR<br>119557 | Me             | 2,4-diCl                        |                | F = 145-150°C   |
| 66                  | Me             | 2,4-diCl                        |                | RMN             |
| 67                  | Me             | 3-Cl                            |                | RMN             |

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : Composé N° 4 : δ (ppm) : 2,15 : s : 3H ; 2,32 : s : 3H ; 2,41 : s : 3H ; 4,02 : s : 3H ; 4,22 : s : 3H ; 7,01-7,1 : m : 3H ; 7,82 : d : 1H ; 7,96 : dd : 1H ; 8,28 : s : 1H ; 8,68 : s : 1H.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : Composé N° 8 : δ (ppm) : 3,69 : s : 3H ; 3,72 : s : 3H ; 3,81 : s : 3H ; 6,55-6,59 : dd : 1H ; 6,63 : d : 1H ; 7,18 : d : 1H ; 7,55-7,62 : m : 3H ; 7,68 : d : 1H ; 8,01-8,05 : dd : 1H ; 8,10-8,16 : m : 2H ; 8,25 : s : 1H ; 8,73 : d : 1H ; 12,48 : s : 1H.

- RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : Composé N° 12 : δ (ppm): 2,48 : s : 3H ; 3,79 : s : 3H ; 7,37 : d : 1H ; 7,44-7,49 : m : 2H ; 7,69 : d : 1H ; 7,72-7,84 : m : 2H ; 7,99 : d : 1H ; 8,67 : s : 1H ; 8,81 : s : 1H ; 12,6 : se : 1H.
- 5 RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : Composé N° 18 : δ (ppm): 2,17 : s : 3H ; 2,40 : s : 3H ; 3,71 : s : 3H ; 7-7,25 : m : 2H ; 7,6 : d : 1H ; 7,25 : d : 1H ; 7,9 : d : 1H ; 8,75 : s : 1H ; 8,65 : s : 1H.
- RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : Composé N° 25 : δ (ppm): 3,44 : se : 4H ; 3,56 : se : 4H ; 4,01 : s : 3H ; 4,17 : s : 3H ; 4,84 : s : 2H ; 7,42-7,49 : m : 2H ; 7,55 : dd : 1H ; 7,66-7,69 : m : 2H ; 8,10 : d : 1H ; 8,26 : s : 1H ; 8,38 : s : 1H.
- 10 RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (200 MHz) : Composé N° 31 : δ (ppm): ; 4,0 : s : 3H ; 4,2 : s : 3H ; 6,3 : s : 2H ; 7,5 : d : 2H ; 7,7-8,0 : m : 4H ; 8,65 : d : 2H.
- RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : Composé N° 32 : δ (ppm): 4,04 : s : 3H ; 4,20 : s : 3H ; 6,33 : s : 2H ; 7,12 : t : 1H ; 7,44 : q : 1H ; 7,70 : m : 2H ; 7,80 : d : 1H ; 7,90 : d : 1H ; 8,69 : s : 1H ; 8,77 : s : 1H.
- 15 RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (200 MHz) : Composé N° 38 : δ (ppm): ; 4,05 : s : 3H ; 4,15 : s : 3H ; 6,3 : s : 2H ; 7,4 : d : 2H ; 7,75-8,0 : m : 4H ; 8,6 : d : 2H.
- RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub>/TFA(200 MHz) : Composé N° 40 : δ (ppm): ; 3,95 : s : 2H ; 3,55-3,7 : m : 8H ; 4,1 : s : 3H ; 4,2 : s : 3H ; 7,55 : d : 2H ; 7,8-7,95 : m : 4H ; 8,6 : d : 2H.
- 20 RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : Composé N° 43 : δ (ppm): 2,30 : s : 6H ; 3,23 : s : 2H ; 4,05 : s : 3H ; 4,25 : s : 3H ; 7,47-7,50 : m : 2H ; 7,72 : s : 1H ; 7,89 : d : 1H ; 7,99 : d : 1H ; 8,39 : s : 1H ; 8,70 : s : 1H ; 10,90 : s : 1H.
- RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : Composé N° 45 : δ (ppm): 2,42 : s : 3H ; 4,04 : s : 3H ; 4,21 : s : 3H ; 7,09-7,15 : m : 1H ; 7,41-7,48 : q : 1H ; 7,71-7,75 : m : 2H ;
- 25 7,83 : d : 1H ; 7,97-8,00 : dd : 1H ; 8,06 : s : 2H.
- RMN<sup>1</sup>H : MeOD-d<sub>4</sub> (300 MHz) : Composé N° 46 : δ (ppm): 2,43 : s : 3H ; 2,63 : t : 4H ; 2,84 : t : 2H ; 3,74 : t : 4H ; 4,07 : s : 3H ; 4,19 : t : 5H ; 7,00 : d : 2H ; 7,63 : d : 3H ; 8,00 : d : 1H ; 8,22 : s : 1H ; 8,47 : s : 1H.
- RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : Composé N° 47 : δ (ppm): 1,47 : t : 3H ; 2,42 : s : 3H ; 3,99 : s : 3H ; 4,72 : q : 2H ; 7,43-7,51 : m : 2H ; 7,69 : d : 1H ; 7,86 : d : 1H ;
- 30 8,01 : d : 1H ; 8,40 : s : 1H ; 8,71 : s : 1H.
- RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : Composé N° 48 : δ (ppm): 2,42 : s : 3H ; 4,03 : s : 3H ; 4,20 : s : 3H ; 7,09-7,16 : m : 1H ; 7,67-7,72 : m : 2H ; 7,82 : d : 1H ; 7,97-8,00 : dd : 1H ; 8,81 : s : 1H ; 8,92 : s : 1H.
- 35

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : Composé N° 51 : δ (ppm): 4,04: s : 3H ; 4,24 : s : 3H ; 5,35 : s : 2H ; 7,01 : t : 1H ; 7,09 : d : 2H ; 7,34 : t : 2H ; 7,43-7,52 : m : 2H ; 7,70 : s : 1H ; 7,87 : d : 1H ; 8,03 : dd : 1H ; 8,49 : s : 1H ; 8,77 : s : 1H.

5 RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : Composé N° 54 : δ (ppm): 1,28 : t : 3H ; 2,26 : s : 3H ; 4,02: s : 3H ; 4,15-4,22 : m : 5H ; 7,42-7,47 : m : 2H ; 7,60-7,70 : m : 3H ; 8,20 : s : 1H ; 8,32 : s : 1H.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : Composé N° 57 : δ (ppm): 3,67 : s : 3H ; 3,71 : s : 3H ; 3,80: s : 3H ; 6,54-6,57 : dd : 1H ; 6,62 : d : 1H ; 7,09 : s : 2H ; 7,17 : d : 1H ; 7,58 : d : 1H ; 7,65-7,69 : dd : 1H ; 8,12 : s : 1H ; 8,21 : s : 1H ; 12,24 : s : 1H.

10 RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : Composé N° 66 : δ (ppm): 1,37 : t : 3H ; 4,02: s : 3H ; 4,21 : s : 3H ; 4,47 : q : 2H ; 7,44-7,47 : m : 2H ; 7,69 : d : 1H ; 7,82 : d : 1H ; 7,96 : dd : 1H ; 8,48 : s : 1H ; 8,64 : s : 1H.

RMN<sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz) : Composé N° 67 : δ (ppm): 4,0 : s : 3H ; 4,2: s : 3H ; 6,33 : s : 2H ; 7,45-7,9 : m : 6H ; 8,6 : s : 1H ; 8,7 : s : 1H.

15 Les composés de formule (I) selon la présente invention ont été testés *in vitro* sur une lignée cellulaire humaine de cancer du sein : la lignée MDA-MB-231 disponible auprès de l'American Type Culture Collection (référence HTB26).

20 L'évaluation de l'effet antiprolifératif est effectuée selon J.M. Derocq et al., FEBS Letters, 1998, 425, 419-425 : on mesure le taux d'incorporation de la [3H]thymidine dans l'ADN des cellules traitées, après 96 heures d'incubation d'un composé de formule (I). La concentration inhibitrice 50 (CI<sub>50</sub>) est définie comme la concentration qui inhibe la prolifération cellulaire de 50 %.

Les composés selon l'invention présentent une CI<sub>50</sub> généralement inférieure à 10 µM sur la lignée MDA-MB-231.

25 Les composés de formule (I) ont également été testés sur une autre lignée cellulaire humaine de cancer du sein, dite lignée multi-résistante MDR, (de l'anglais multi-drug-resistant) et appelée MDA-A<sub>1</sub>. Cette lignée est décrite par E. Collomb, C. Dussert et P.M. Martin dans Cytometry, 1991, 12(1), 15-25.

30 Le terme "multi-résistant" qui qualifie cette lignée, signifie que ladite lignée est peu sensible d'une manière générale aux drogues de chimiothérapie communément utilisée et en particulier aux antimétabolites d'origine naturelle tels que le paclitaxel, la vincristine, la vinblastine.

Les composés selon l'invention présentent une CI<sub>50</sub> généralement inférieure à 10 µM sur la lignée multi-résistante MDA-A<sub>1</sub>.

35 Ainsi, selon la présente invention, il apparaît que les composés de formule (I) inhibent la prolifération des cellules tumorales y compris celle des cellules présentant

une multi-résistance. Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité anticancéreuse.

5 Ainsi selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement ou la prévention des maladies causées ou exacerbées par la prolifération des cellules tumorales.

10 Comme inhibiteur de la prolifération des cellules tumorales, ces composés sont utiles dans le traitement de tous types de néoplasmes, de toutes origines, qu'ils soient solides ou non, bénins ou malins, primaires ou métastatiques, carcinomes, sarcomes, adénomes, adénocarcinomes, en particulier : cancer du sein ; cancer du poumon ; cancer de l'intestin grêle, cancer du colon et du rectum ; cancer des voies respiratoires, de l'oropharynx et de  
15 l'hypopharynx ; cancer de l'œsophage; cancer du foie, cancer de l'estomac, cancer des canaux biliaires, cancer de la vésicule biliaire, cancer du pancréas; cancers des voies urinaires y compris rein, urothélium et vessie; cancers du tractus génital féminin y compris cancer de l'utérus, du col de l'utérus, des ovaires, choriocarcinome et trophoblastome; cancers du tractus génital masculin y compris cancer de la prostate, des  
20 vésicules séminales, des testicules, tumeurs des cellules germinales; cancers des glandes endocrines y compris cancer de la thyroïde, de l'hypophyse, des glandes surrénales ; cancers de la peau y compris hémangiomes, mélanomes, sarcomes, incluant le sarcome de Kaposi ; tumeurs du cerveau, des nerfs, des yeux, des méninges, incluant astrocytomes, gliomes, glioblastomes, rétinoblastomes, neurinomes, neuroblastomes, schwannomes, méningiomes ; tumeurs venant de tumeurs malignes hématopoïétiques incluant  
25 leucémies, chloromes, plasmacytomes, mycosis fongofde, lymphome ou leucémie des cellules T, lymphome non hodgkinien, hémopathies malignes, myélomes.

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

35 Lesdits 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, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou 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.

Les composés de formule (I) ci-dessus peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,002 à 2000 mg par kilogramme de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 300 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,02 à 10000 mg par jour, plus particulièrement de 1 à 3000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

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 ou hydrates ou solvats.

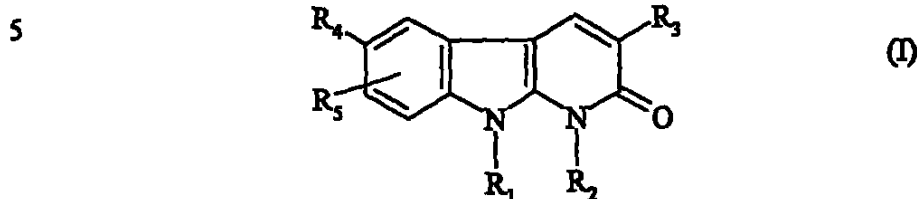
Selon la présente invention, le ou les composés de formule (I) peuvent être administrés en association avec un (ou plusieurs) principe(s) actif(s) anticancéreux, en particulier des composés antitumoraux tels que les agents alkylants tels que les alkylsulfonates (busulfan), la dacarbazine, la procarbazine, les moutardes azotées (chlorméthine, méphalan, chlorambucil), cyclophosphamide, ifosfamide; les nitrosourées tels que la carmustine, la lomustine, la sémustine, la streptozocine; les alcaloïdes antinéoplasiques tels que la vincristine, la vinblastine ; les taxanes tel que le paclitaxel ou le taxotère ; les

antibiotiques antinéoplasiques tels que l'actinomycine; les agents intercalants, les antimétabolites antinéoplasiques, les antagonistes des folates, le méthotrexate ; les inhibiteurs de la synthèse des purines; les analogues de la purine tels que mercaptopurine, 6-thioguanine; les inhibiteurs de la synthèse des pyrimidines, les inhibiteurs d'aromatase, la capécitabine, les analogues de la pyrimidine tels que fluorouracil, gemcitabine, cytarabine et cytosine arabinoside ; le bréquinar ; les inhibiteurs de topoisomérases tels que la camptothécine ou l'étoposide; les agonistes et antagonistes hormonaux anticancéreux incluant le tamoxifène ; les inhibiteurs de kinase, l'imatinib ; les inhibiteurs de facteurs de croissance ; les antiinflammatoires tels que le pentosane polysulfate, les corticostéroïdes, la prednisone, la dexaméthasone, les antracyclines incluant la doxorubicine, la bléomycine, la mitomycine et la méthramycine ; les complexes métalliques anticancéreux, les complexes du platine, le cisplatine, le carboplatine, l'oxaliplatine ; l'interféron alpha, le triphénylthiophosphoramide, l'altrétamine ; les agents antiangiogéniques tel que le bévacizumab ; les inhibiteurs du protéasome tel que le bortézomib ; la thalidomide ; les adjuvants d'immunothérapie ; les vaccins.

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 ou hydrates ou solvats.

## REVENDICATIONS

## 1. Composé répondant à la formule :

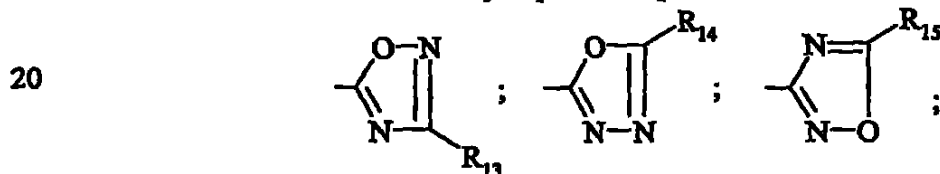


10 dans laquelle :

- $R_1$  représente un atome d'hydrogène ; un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ; un groupe  $-(CH_2)_mOH$  ; un groupe  $-(CH_2)_mCN$  ; un groupe  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  ;
- $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $R_3$  représente un phényle substitué par  $R_6, R_7, R_8$  ;
- $R_4$  représente :

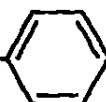
15 . un groupe  $\begin{array}{c} R_{11} \\ | \\ C=N-O-R_{12} \end{array}$  ;

. un radical hétérocyclique choisi parmi :



- $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $R_6, R_7$  et  $R_8$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ; un groupe  $(C_1-C_4)$ alcoxy ; un hydroxy ; un cyano ; un groupe  $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$  ; un groupe  $-O-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  ;
- $R_9$  et  $R_{10}$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- ou bien  $R_9$  et  $R_{10}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle, la morpholin-4-yle ou la pipérazin-1-yle non substitué ou substitué en position -4- par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $R_{11}$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $R_{12}$  représente un atome d'hydrogène ; un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ; un groupe  $-(CH_2)_m-CO-R_{16}$  ;

- R<sub>13</sub> représente un atome d'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un phényle ;

un groupe -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> ; un groupe -CH<sub>2</sub>-O- ;

- 5 - R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> ;
- R<sub>15</sub> représente un atome d'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> ; un groupe -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>16</sub> représente un hydroxy ; un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un groupe -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ;
- 10 - R<sub>17</sub> et R<sub>18</sub> représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; R<sub>18</sub> peut de plus représenter un groupe -COR<sub>21</sub> ; un groupe -SO<sub>2</sub>R<sub>22</sub> ;
- R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; R<sub>20</sub> peut de plus représenter un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylméthyle, un groupe
- 15 - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ;
- R<sub>21</sub> représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle ; un groupe - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ;
- R<sub>22</sub> représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 20 - m est 1, 2 ou 3 ;
- n est 0, 1, 2 ou 3.

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

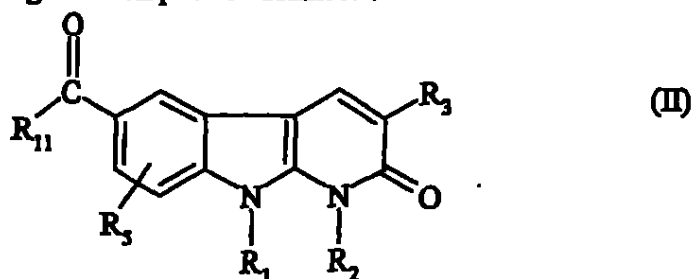
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

- 25 - R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un méthyle, un éthyle, un cyanométhyle, un 2-morpholin-4-yléthyle ;
- R<sub>2</sub> représente un méthyle ;
- R<sub>3</sub> représente un phényle, un 3-bromophényle, un 4-bromophényle, un 2-chlorophényle, un 3-chlorophényle, un 4-chlorophényle, un 3-fluorophényle, un 4-fluorophényle, un 3-méthylphényle, un 2-méthoxyphényle, un 3-méthoxyphényle, un 4-méthoxyphényle, un 3-cyanophényle, un 4-cyanophényle,
- 30 un 2,4-dichlorophényle, un 3,5-difluorophényle, un 2,4-diméthylphényle, un 2,4-diméthoxyphényle, un 2-méthyl-5-fluorophényle, un 3-fluoro-4-méthylphényle, un 3-méthyl-4-fluorophényle, un 4-(aminométhyl)phényle, un 4-(morpholin-4-ylméthyl)phényle, un 4-(2-morpholin-4-yléthoxy)phényle ;
- 35 - R<sub>4</sub> représente :

- 5 . un groupe (hydroxyimino)méthyle, un groupe N-hydroxyéthanimidoyle, un groupe (éthoxyimino)méthyle, un groupe N-éthoxyéthanimidoyle, un groupe (isobutoxyimino)méthyle, un groupe [(carboxyméthoxy)imino]méthyle, un groupe [(2-éthoxy-2-oxoéthoxy)imino]méthyle, un groupe [(2-morpholin-4-yl-2-oxoéthoxy)imino]méthyle ;
- 10 . un 3-méthyl-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-phényl-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-(diméthylamino)-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-[(N,N-diméthylglycyl)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-[(méthylsulfonyl)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-yle, un 3-(phénoxyméthyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yle ;
- 15 . un 5-méthyl-1,3,4-oxadiazol-2-yle, un 5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yle ;
- . un 5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-(diméthylamino)-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-(cyclopropylamino)-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-[(cyclopropylméthyl)amino]-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,2,4-oxadiazol-3-yle, un 5-(éthoxycarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yle ;
- 20 - R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
- 25 3. Composé de formule (I), selon la revendication 1 choisi parmi :
- 6-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.
- 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbaldéhyde oxime ;
- 30 - 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbaldéhyde O-éthylloxime ;
- 5-[3-(4-Chlorophényl)-1,9-diméthyl-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-amine ;
- 5-[3-(3-Fluorophényl)-1,9-diméthyl-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-amine ;
- 35 - 5-[1,9-diméthyl-3-(3-méthylphényl)-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-amine ;
- 3-[4-(Aminométhyl)phényl]-6-(3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b] indol-2-one ;

- 5-[1,9-diméthyl-3-[4-(morpholin-4-ylméthyl)phényl]-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-amine ;
  - 5-[3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-amine ;
  - N'-[3-[3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-N,N-diméthyléthane-1,2-diamine ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

4. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans laquelle  $R_4$  représente un groupe  $-CR_{11} = N-O-R_{12}$ , caractérisé en ce que :  
on fait réagir un composé de formule :

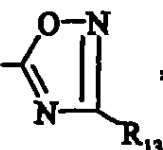


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  et  $R_{11}$  sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, avec un dérivé d'hydroxylamine de formule :

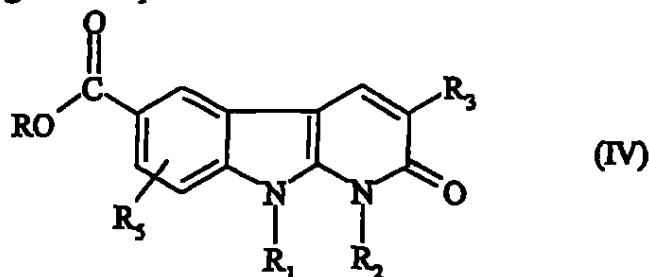


dans laquelle  $R_{12}$  est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1.

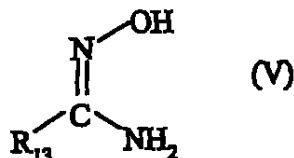
5. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans

laquelle  $R_4 =$  , caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :

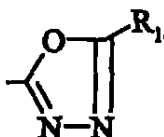


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_5$  sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle, avec un dérivé d'oxime de formule :

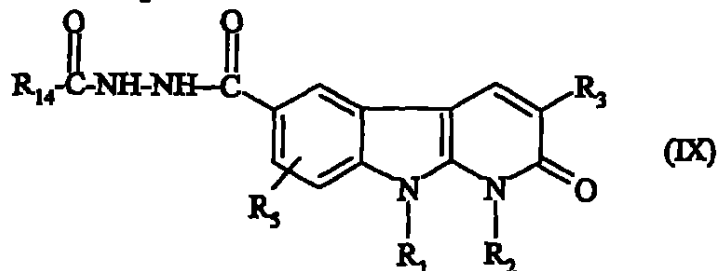


dans laquelle  $R_{13}$  est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1.

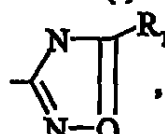
6. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans

laquelle  $R_4 =$  , caractérisé en ce que :

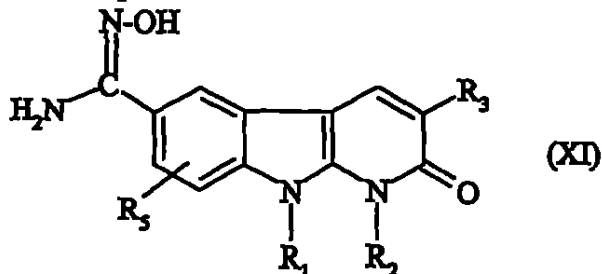
on cyclise un composé de formule :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  et  $R_{14}$  sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1.

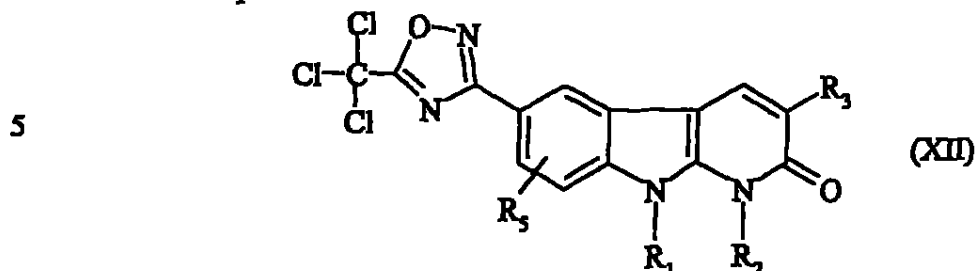
7. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans laquelle  $R_4 =$  , caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_5$  sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, avec :

a) -soit le chlorure de trichloroacétyle, en présence d'une base, pour obtenir un composé de formule :

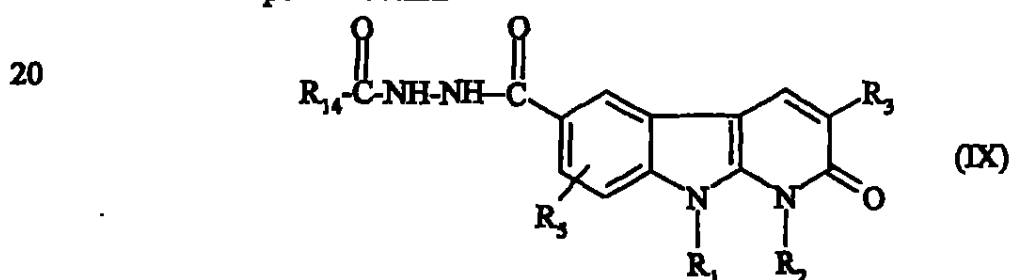


10 et on fait réagir le composé de formule (XII) ainsi obtenu avec une amine de formule  $\text{HNR}_{19}\text{R}_{20}$ , lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle  $\text{R}_{15} = \text{NR}_{19}\text{R}_{20}$  ;

b) - soit un anhydride de formule  $(\text{R}_{15}\text{CO})_2\text{O}$ , lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle  $\text{R}_{15} = (\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$  ;

15 c) - soit un dérivé de l'acide oxalique de formule  $\text{Hal-C-C-O}$  ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )alkyle dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle  $\text{R}_{15} = \text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$ .

8. Composé de formule :



25 dans laquelle :

$\text{R}_1$  représente un atome d'hydrogène ; un groupe ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )alkyle ; un groupe  $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$  ; un groupe  $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$  ; un groupe  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_9\text{R}_{10}$  ;

$\text{R}_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )alkyle ;

$\text{R}_3$  représente un phényle substitué par  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$  ;

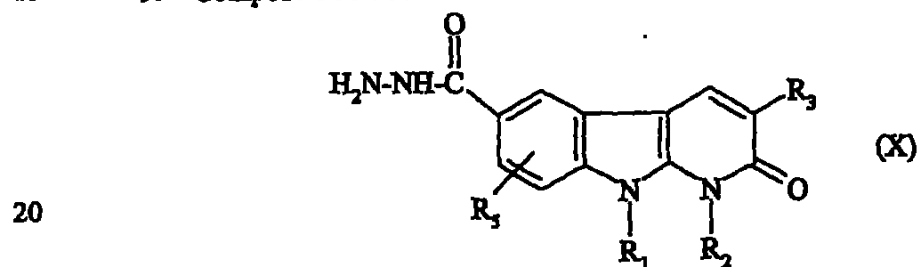
30 -  $\text{R}_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )alkyle ;

-  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupe ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )alkyle ; un groupe ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )alcoxy ; un hydroxy ; un cyano ; un groupe  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_9\text{R}_{10}$  ; un groupe  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_9\text{R}_{10}$  ;

35 -  $\text{R}_9$  et  $\text{R}_{10}$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )alkyle ;

- ou bien R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle, la morpholin-4-yle ou la pipérazin-1-yle non substitué ou substitué en position -4 par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 5 - R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>
- R<sub>17</sub> et R<sub>18</sub> représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; R<sub>18</sub> peut de plus représenter un groupe -COR<sub>21</sub> ; un groupe -SO<sub>2</sub>R<sub>22</sub> ;
- 10 - R<sub>21</sub> représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ;
- R<sub>22</sub> représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- m est 1, 2 ou 3 ;
- n est 0, 1, 2 ou 3.

15 9. Composé de formule :



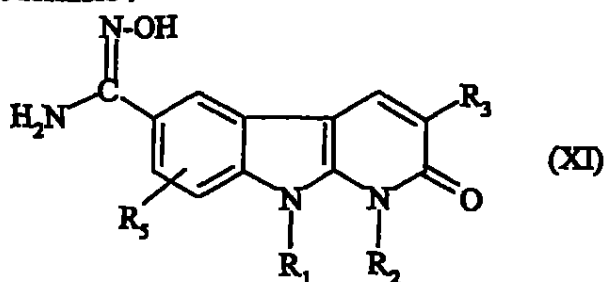
dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ;
- 25 R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>3</sub> représente un phényle substitué par R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> ;
- R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un hydroxy ; un cyano ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ; un groupe -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ;
- 30 - R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- ou bien R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés
- 35 constituent un radical hétérocyclique choisi parmi la pyrrolidin-1-yle, la

pipéridin-1-yle, la morpholin-4-yle ou la pipérazin-1-yle non substitué ou substitué en position -4- par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- m est 1, 2 ou 3 ;
- n est 0, 1, 2 ou 3.

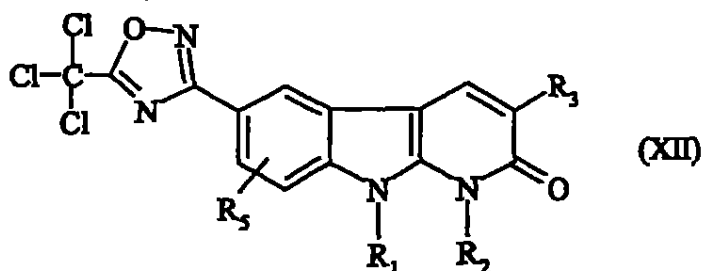
10. Composé de formule :



dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ;
- R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>3</sub> représente un phényle substitué par R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> ;
- R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un hydroxy ; un cyano ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ; un groupe -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ;
- R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- ou bien R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle, la morpholin-4-yle ou la pipérazin-1-yle non substitué ou substitué en position -4- par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- m est 1, 2 ou 3 ;
- n est 0, 1, 2 ou 3.

11. Composé de formule :



dans laquelle :

- $R_1$  représente un atome d'hydrogène ; un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ; un groupe  $-(CH_2)_mOH$  ; un groupe  $-(CH_2)_mCN$  ; un groupe  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  ;
  - $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
  - 5 -  $R_3$  représente un phényle substitué par  $R_6, R_7, R_8$  ;
  - $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
  - $R_6, R_7$  et  $R_8$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ; un groupe  $(C_1-C_4)$ alcoxy ; un hydroxy ; un cyano ; un groupe  $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$  ; un groupe
  - 10  $-O-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  ;
  - $R_9$  et  $R_{10}$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
  - ou bien  $R_9$  et  $R_{10}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi la pyrrolidin-1-yle, la
  - 15 pipéridin-1-yle, la morpholin-4-yle ou la pipérazin-1-yle non substitué ou substitué en position -4- par un  $(C_1-C_4)$ alkyle ; .
  - $m$  est 1, 2 ou 3 ;
  - $n$  est 0, 1, 2 ou 3.
12. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon
- 20 l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).
13. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de
- 25 formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
14. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention
- 30 de maladies causées ou exacerbées par la prolifération des cellules tumorales.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional



(10) Número de publicación internacional

(43) Fecha de publicación internacional  
17 Noviembre 2005 (17.11.2005)

PCT

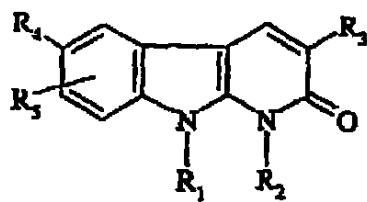
WO 2005/108398 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>:  
C07D 471/04, A61K 31/437, 31/407
- (21) Número de solicitud internacional:  
PCT/FR2005/000971
- (22) Fecha de presentación internacional:  
20 Abril 2005 (20.04.2005)
- (25) Idioma de la presentación:  
Francés
- (26) Idioma de la publicación:  
Francés
- (30) Datos de prioridad:  
0404251 21 Abril 2004 (21.04.2004) FR
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EE.UU.): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 París (FR).

- (72) Inventores; o  
(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):  
BOURRIE, Bernard [FR/FR]; 678, rue de la Colline, F-34980 Saint-Gély-du-Fesc (FR). CABELLAS, Pierre [FR/FR]; 10, rue Carl von Linné, F-34090 Montpellier (FR). CIAPETTI, Paola [IT/FR]; 12, Route des Romains, F-67120 ALTORF (FR). DEROCQ, Jean Marie [FR/FR]; 6, rue des Clauzes, F-34570 Murviel-lès-Montpellier (FR). JEGHAM, Samir [TN/FR]; 206, rue des Asphodèles, F-34980 Montferrier-sur-Lez (FR). MUNEALUX, Yvette [FR/FR]; 266, chemin des Pérayrols, F-34270 Les Matelles (FR). WERMUTH, Camille-George [FR/FR]; 3 rue de la Côte d'Azur, F-67 100 Strasbourg (FR).
- (74) Agentes: JACOBI, Markus; Sanofi-Aventis, 174 avenue de France, F-75013 París (FR).

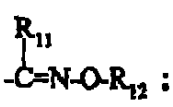
[Continúa en la página siguiente]

(54) Título: DERIVADOS DE PIRIDOINDOLONA SUSTITUIDOS EN -6, SU PREPARACIÓN, SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

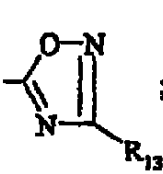


(I)

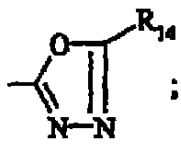
(57) Resumen: La presente invención tiene por objeto compuestos que responden a la fórmula (I): en la que, -R<sub>1</sub>, representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>10</sub>; -R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); -R<sub>3</sub> representa un fenilo sustituido con R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>; -R<sub>4</sub> representa un grupo (Fórmula (a)); un radical heterocíclico elegido entre (Fórmulas (b), (c), (d)): -R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.



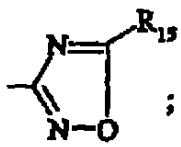
(a)



(b)



(c)



(d)

WO 2005/108398 A1

## WO 2005/108398 A1

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publicada:**

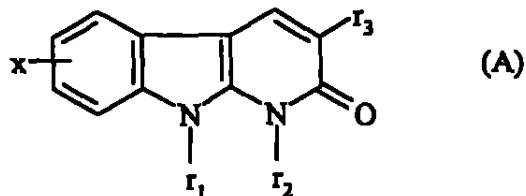
- Con informe de búsqueda internacional.
- Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las modificaciones.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada índice regular del Boletín PCT.

# DERIVADOS DE PIRIDÓINDOLONA SUSTITUIDOS EN -6, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

La presente invención se refiere a derivados de piridonindolona sustituidos en -6, a su preparación y aplicación en terapéutica.

La patente francesa nº 97 08409 describe compuestos de fórmula:



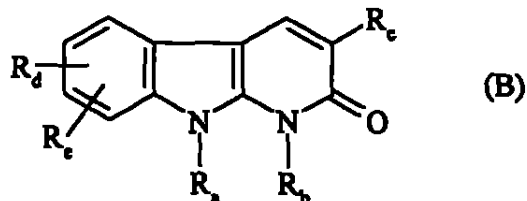
en la que:

- x representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo o metoxi;
- r1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo;
- r2 representa un grupo metilo o etilo; o bien
- r1 y r2 forman juntos un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>;
- r3 representa, o bien un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo metilo o metoxi, o bien un grupo tienilo.

En la descripción de esta patente, se menciona que los compuestos de fórmula (A) que tienen afinidad por los puntos moduladores omega asociados a los receptores GABAA, se pueden utilizar en el tratamiento de afecciones ligadas a trastornos de la transmisión gabaérgica asociados a los subtipos de receptores GABAA, tales como ansiedad, trastornos del sueño, epilepsia, etc...

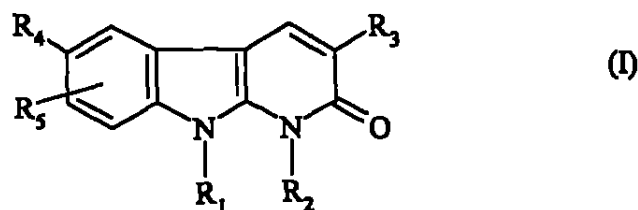
Las solicitudes de patente internacionales WO 2002/087.574 y WO 2002/087.575 describen la utilización de los compuestos de fórmula (A) como agentes anticancerígenos y su asociación con otros agentes anticancerígenos.

La solicitud de patente internacional WO 2004/041.817 describe compuestos de fórmula:



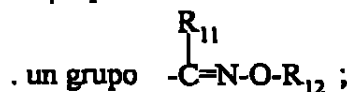
en la que Ra, Rb, Rc, Rd y Re tienen diferentes valores. Estos compuestos presentan una actividad anticancerígena.

La presente invención tiene como objetivo compuestos que responden a la fórmula:

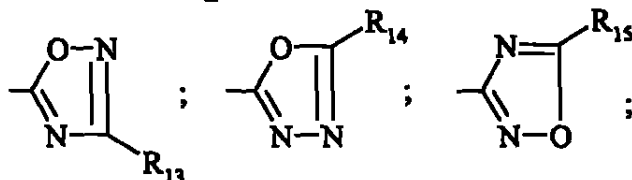


en la que:

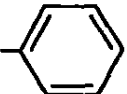
- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>3</sub> representa un fenilo sustituido con R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>;
- R<sub>4</sub> representa:



un radical heterocíclico elegido entre:



- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un hidroxilo; un ciano; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>; un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- o bien R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo o el piperazin-1-ilo no sustituido o sustituido en posición -4- con un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>11</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>12</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-R<sub>16</sub>;
- R<sub>13</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un fenilo;

un grupo  $-NR_{17}R_{18}$  ; un grupo  $-CH_2-O$   ;

- 5 -  $R_{14}$  representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ); un grupo  $-NR_{17}R_{18}$ ;
- $R_{15}$  representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ); un grupo  $-NR_{19}R_{20}$ ; un grupo alquilo  $-COO(C_1-C_4)$ ;
- $R_{16}$  representa un hidroxilo; un alcoxi ( $C_1-C_4$ ); un grupo  $-NR_9R_{10}$ ;
- 10 -  $R_{17}$  y  $R_{18}$  representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ );  $R_{18}$  además puede representar un grupo  $-COR_{21}$ ; un grupo  $-SO_2R_{22}$ ;
- $R_{19}$  y  $R_{20}$  representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ );  $R_{20}$  además puede representar un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), un grupo cicloalquil ( $C_3-C_6$ )-metilo, un grupo  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$ ;
- 15 -  $R_{21}$  representa un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ); un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ); un grupo  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$ ;
- $R_{22}$  representa un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ );
- $m$  es 1, 2 ó 3;
- $n$  es 0, 1, 2 ó 3.

25 Los compuestos de la fórmula (I) pueden comprender uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

30 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en estado de bases o de sales de adición a ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I) también forman parte de la invención.

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden también existir en forma de hidratos o de solvatos, es decir en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

En el marco de la presente invención se entiende por:

- un átomo de halógeno: flúor, cloro, bromo o yodo;

- un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>): un grupo alifático saturado lineal o ramificado, que comprende 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y ter-butilo;
- 5 - un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>): un radical O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
- un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); un grupo alquilo cíclico de 3 a 6 átomos de carbono tal como el grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

10 Entre los compuestos de fórmula (I) objetivo de la invención se pueden citar los compuestos preferidos que se definen como sigue:

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- 15 - R<sub>3</sub> representa un radical fenilo sustituido con R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>;
- R<sub>4</sub> representa un grupo hidroxí-imidoformilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-imidoformilo, un radical oxadiazolilo no sustituido o sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo o amino;
- 20 - R<sub>5</sub> representa hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monometilamino, dimetilamino.

25 Entre los compuestos de fórmula (I) objetivo de la invención se pueden citar también los compuestos preferidos que se definen como sigue:

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un metilo, un etilo, un cianometilo, un 2-morfolin-4-iletilo;
- 30 - y/o R<sub>2</sub> representa un metilo;
- y/o R<sub>3</sub> representa un fenilo, un 3-bromofenilo, un 4-bromofenilo, un 2-clorofenilo, un 3-clorofenilo, un 4-clorofenilo, un 3-fluorofenilo, un 4-fluorofenilo, un 3-metilfenilo, un 2-metoxifenilo, un 3-metoxifenilo, un 4-metoxifenilo, un 3-cianofenilo, un 4-cianofenilo, un 2,4-diclorofenilo, un 3,5-difluorofenilo, un 2,4-dimetilfenilo, un 2,4-dimetoxifenilo, un 2-metil-5-fluorofenilo, un 3-fluoro-4-metilfenilo, un 3-metil-4-fluorofenilo, un 4-(aminometil)fenilo, un 4-(morfolin-4-ilmetil)fenilo, un 4-(2-morfolin-4-iletoksi)fenilo;
- 35 - y/o R<sub>4</sub> representa:
  - . un grupo (hidroxí-imino)metilo, un grupo N-hidroxietanimidoilo, un grupo (etoxí-imino)metilo, un grupo N-etoxietanimidoilo, un grupo (isobutoxi-imino)metilo, un grupo [(carboximetoxi)imino]metilo, un grupo [(2-etoxi-2-oxoetoxi)imino]metilo, un grupo [(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)imino]metilo;

- 5 . un 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-[(N,N-dimetilglicil)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-[(metilsulfonil)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-(fenoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo;
- 10 . un 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un 5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-ilo;
- 10 . un 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-(ciclopropilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-[(ciclopropilmetil)amino]-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-(etoxicarbonil)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- 15 - y/o R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno;  
en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.
- Entre los compuestos de este último grupo se pueden citar los compuestos de fórmula (I) para los que:
- 20 - R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un metilo, un etilo, un cianometilo, un 2-morfolin-4-iletilo;
- R<sub>2</sub> representa un metilo;
- 25 - y/o R<sub>3</sub> representa un fenilo, un 3-bromofenilo, un 4-bromofenilo, un 2-clorofenilo, un 3-clorofenilo, un 4-clorofenilo, un 3-fluorofenilo, un 4-fluorofenilo, un 3-metilfenilo, un 2-metoxifenilo, un 3-metoxifenilo, un 4-metoxifenilo, un 3-cianofenilo, un 4-cianofenilo, un 2,4-diclorofenilo, un 3,5-difluorofenilo, un 2,4-dimetilfenilo, un 2,4-dimetoxifenilo, un 2-metil-5-fluorofenilo, un 3-fluoro-4-metilfenilo, un 3-metil-4-fluorofenilo, un 4-(aminometil)fenilo, un 4-(morfolin-4-ilmetil)fenilo, un 4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenilo;
- 30 - R<sub>4</sub> representa:
- 35 . un grupo (hidroxi-imino)metilo, un grupo N-hidroxietanimidoilo, un grupo (etoxi-imino)metilo, un grupo N-etoxietanimidoilo, un grupo (isobutoxi-imino)metilo, un grupo [(carboximetoxi)imino]metilo, un grupo [(2-etoxi-2-oxoetoxi)imino]metilo, un grupo [(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)imino]metilo;
- . un 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-[(N,N-dimetilglicil)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-[(metilsulfonil)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-(fenoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo;
- . un 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un 5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

5 un 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-(ciclopropilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-[(ciclopropilmetil)amino]-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-[[2-(dimetil amino)etil]amino]-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-(etoxicarbonil)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;

- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno;  
en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

10 Entre los compuestos de la fórmula (I), objetivo de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

- 6-(3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*b*]indol-2-ona.
- 15 - 3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carbaldehído oxima;
- 3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carbaldehído O-etiloxima;
- 20 - 5-[3-(4-clorofenil)-1,9-dimetil-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il]-1,2,4-oxadiazol-3-amina;
- 5-[3-(3-fluorofenil)-1,9-dimetil-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il]-1,2,4-oxadiazol-3-amina;
- 25 - 5-[1,9-dimetil-3-(3-metilfenil)-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il]-1,2,4-oxadiazol-3-amina;
- 3-4-(aminometil)fenil-6-(3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*b*]indol-2-ona;
- 30 - 5-[1,9-dimetil-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il]-1,2,4-oxadiazol-3-amina;
- 5-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il]-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
- 35 - N'-[3-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-N,N-dimetiletano-1,2-diamina;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

En el texto que sigue, se entiende por grupo protector Gp o G'p un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de

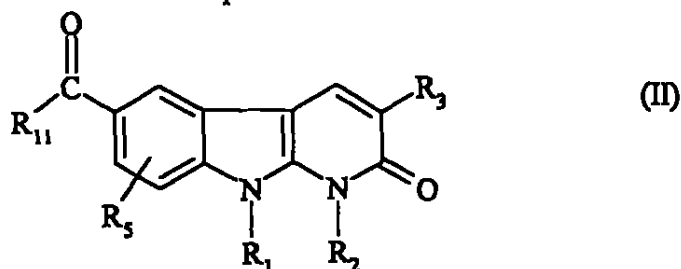
desprotección se dan en «*Protective Groups in Organic Synthesis*», Green *et al.*, 2<sup>a</sup> Edición (John Wiley & Sons, Inc., New York), 1991.

Se entiende por grupo saliente, en el texto que sigue, un grupo que puede ser fácilmente escindido de una molécula por ruptura de una unión heterolítica, con la salida de un par electrónico. Este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo en el caso de una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxil activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se dan en "Advanced Organic Chemistry", J. March, 3<sup>a</sup> Edición, Wiley Interscience, p. 310-316, 1985.

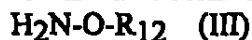
Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) según los procedimientos que siguen.

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) en la que  $R_4$  representa un grupo  $-CR_{11} = N-O-R_{12}$  según un procedimiento que se caracteriza por que:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_{11}$  son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con un derivado de hidroxilamina de fórmula:



en la que  $R_{12}$  es tal como se ha definido para un compuesto de la fórmula (I).

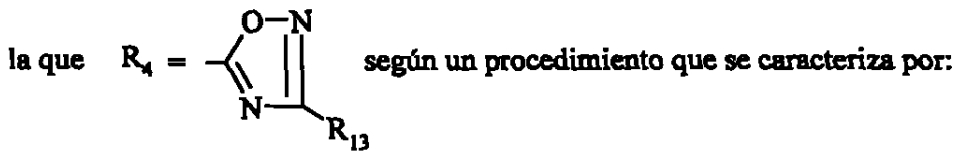
Cuando  $R_{11} = H$ , la reacción se efectúa en un disolvente polar, tal como un alcohol como el metanol o etanol, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Cuando  $R_{11} =$  alquilo ( $C_1-C_4$ ), la reacción se efectúa en un disolvente polar tal como el etanol, en presencia de una base tal como un carbonato de un metal alcalino, carbonato de potasio por ejemplo, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

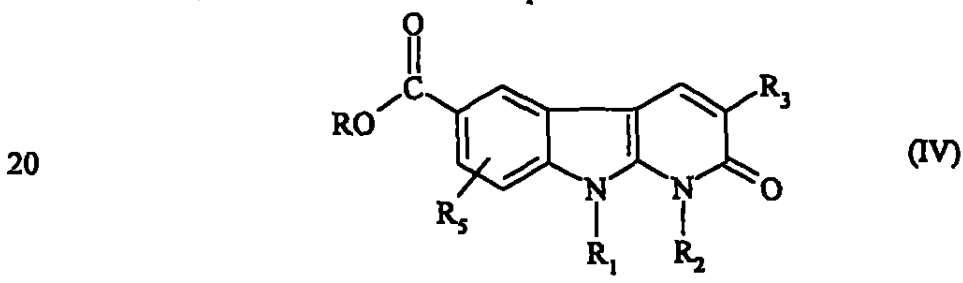
Según una variante de este procedimiento, a condición de que  $R_1$  y/o  $R_2 \neq H$ , se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en la que  $R_4$  representa un grupo  $-CR_{11}$

5 = N-O-R<sub>12</sub> en el que R<sub>12</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sub>16</sub> por reacción de un compuesto de fórmula (I) en la que R<sub>4</sub> representa un grupo -CR<sub>11</sub> = N-OH con un derivado halogenado de fórmula Hal-R<sub>12</sub> en la que Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, en presencia de una base tal como un hidruro de metal alcalino, como el hidruro de sodio por ejemplo, en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

10 Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) en



15 se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



25 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), con un derivado de oxima de fórmula:



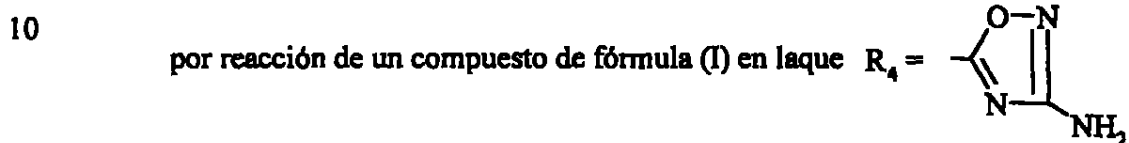
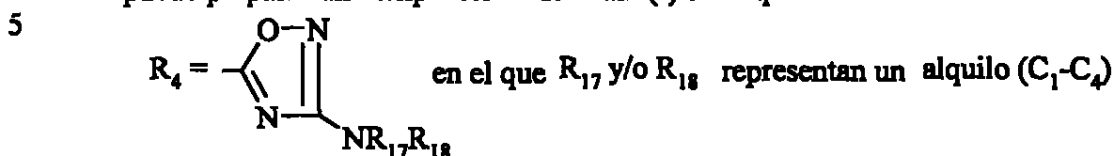
en la que R<sub>13</sub> es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I).

35 Cuando en el compuesto de fórmula (IV) R representa un átomo de hidrógeno la reacción se efectúa en presencia de un agente de acoplamiento tal como el dicitclohexilcarbodi-imida, carbonildi-imidazol, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino fosfonio, en un disolvente tal como el diclorometano o la N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Cuando en el compuesto de fórmula (IV) R representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), la reacción se efectúa en presencia de una base tal como el hidruro de sodio o el etilato de sodio, en presencia de un agente desecante tal como zeolitas, en un disolvente tal

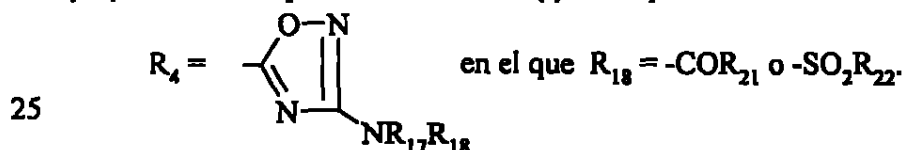
como el dioxano, tetrahidrofurano o etanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Según una variante de este procedimiento, a condición de que  $R_1$  y/o  $R_2 \neq H$ , se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en la que

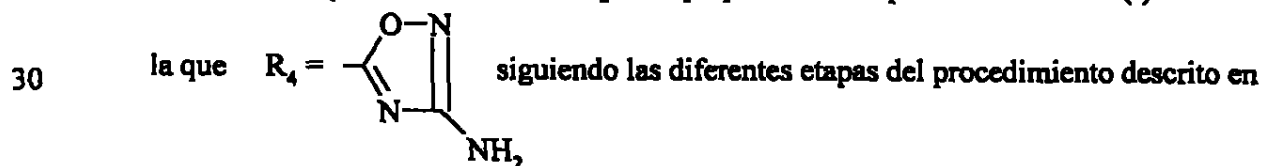


15 con un halogenuro de alquilo ( $C_1-C_4$ ), en presencia de una base tal como el hidruro de sodio, en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. también, por reacción con un compuesto de fórmula  $R_{21}COHal$  o  $R_{22}SO_2Hal$  en la que Hal representa un átomo de halógeno, en presencia de una base tal como la piridina o la trietilamina, en un disolvente tal como el diclorometano o la N,N-dimetilformamida, a una temperatura

20 comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, se preparan los compuestos de fórmula (I) en la que:

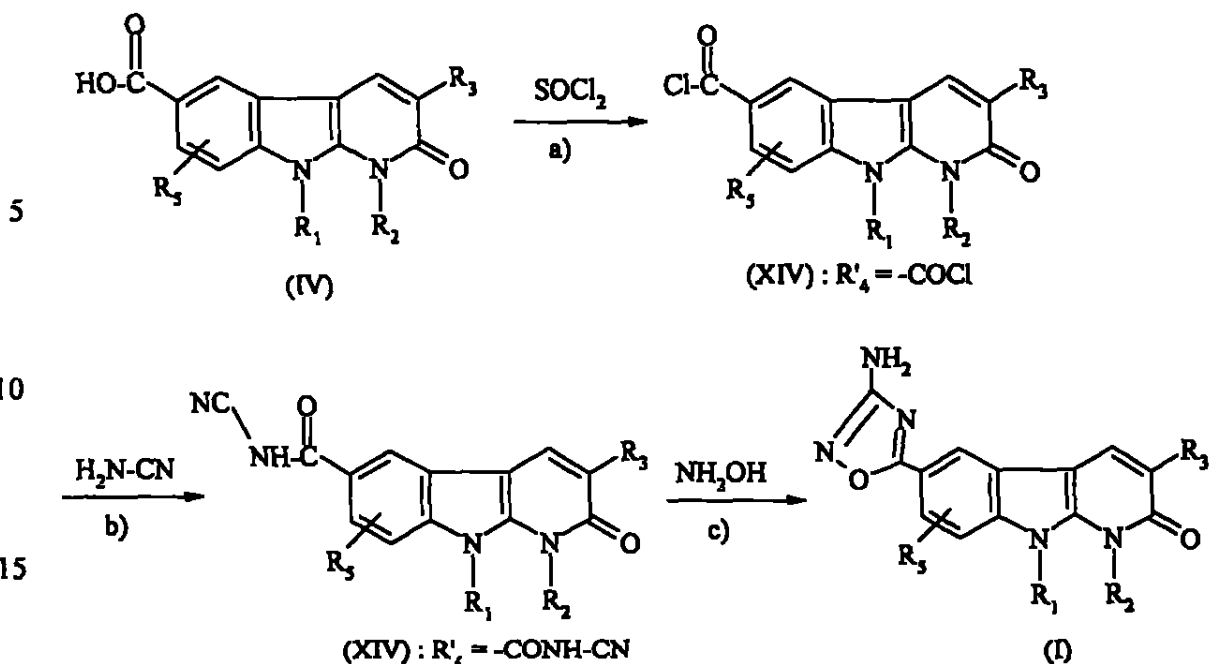


De forma particular también se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en



35 el ESQUEMA I siguiente.

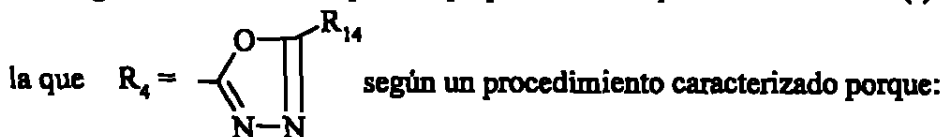
#### ESQUEMA I



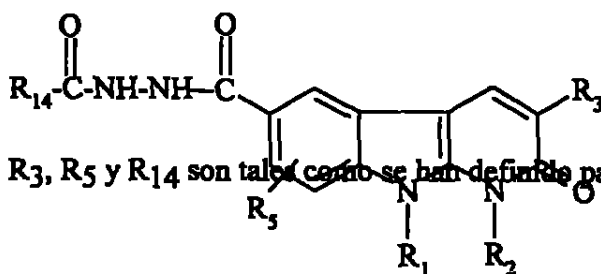
En la etapa a) del ESQUEMA I, se hace reaccionar un ácido de fórmula (IV) con cloruro de tionilo en un disolvente tal como el tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente para obtener el cloruro de ácido correspondiente.

En la etapa b) la reacción del cloruro de ácido con cianamida sin disolvente o en un disolvente tal como el THF, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente o la temperatura de fusión de la cianamida, permite obtener el derivado N-cianocarboxamida correspondiente que por reacción en la etapa c) con hidroxilamina en un disolvente tal como la piridina, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 120°C, permite obtener el compuesto de fórmula (I) esperado.

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) en



se cicla un compuesto de fórmula:



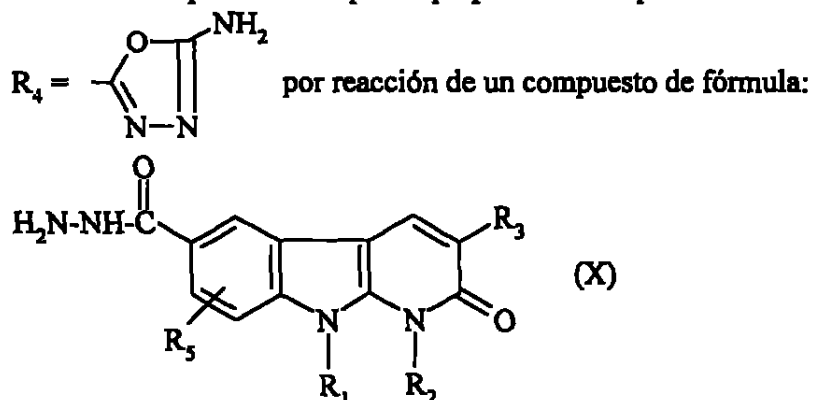
en la que  $R_1, R_2, R_3, R_5$  y  $R_{14}$  son tales como se han definido para el compuesto de fórmula (I).

La reacción de ciclación se realiza de forma general en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como el ácido tolueno-4-sulfónico, en un disolvente tal como el tolueno, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente y eliminando el agua formada por azeotropía.

Según una variante del procedimiento, se realiza la ciclación por reacción del compuesto de fórmula (IX) con el cloruro de tolueno-4-sulfonilo, en presencia de una base tal como la trietilamina, en un disolvente tal como el diclorometano, y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

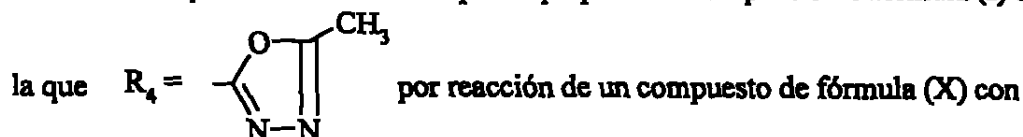
Según otra variante del procedimiento, se realiza la ciclación en presencia de oxiclорuro de fósforo, según el procedimiento descrito en *J. Org. Chem. USSR*, 1989, 25 (5), 935-940.

De forma particular se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en la que



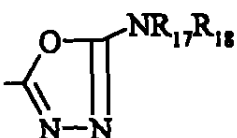
en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con bromuro de cianógeno en un disolvente tal como metanol, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, seguido por una hidrólisis en medio básico.

De forma particular también se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en

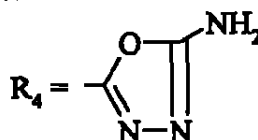


el ortoacetato de trietilo, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como el ácido tolueno-4-sulfónico, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 150°C.

Según una variante del procedimiento, con la condición de que  $R_1$  y/o  $R_2 \neq H$ , se puede

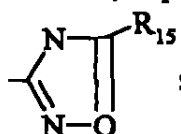
preparar un compuesto de fórmula (I) en la que  $R_4 =$  

en el que  $R_{17}$  y/o  $R_{18}$  representan un alquilo ( $C_1-C_4$ ), o  $R_{18}$  puede además representar -  
5  $COR_{21}$  o  $-SO_2R_{22}$  a partir de un compuesto de fórmula (I) en la que

$R_4 =$   según los métodos descritos anteriormente.

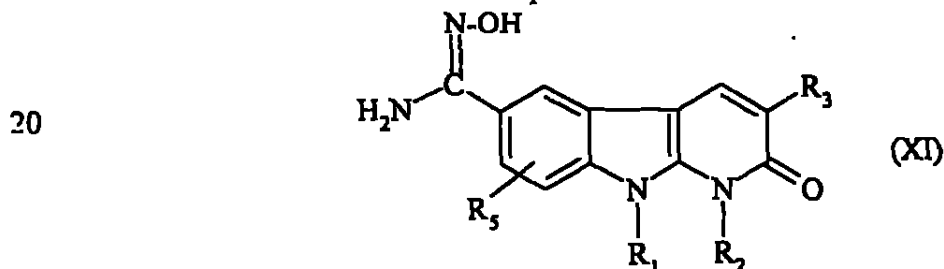
10

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) en

la que  $R_4 =$   según un procedimiento que se caracteriza porque:

15

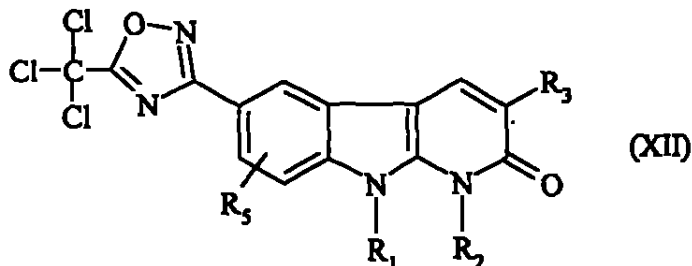
se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



25 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con

a) bien el cloruro de tricloroacetilo, en presencia de una base, para obtener un  
compuesto de fórmula:

30



35

y se hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XII) así obtenido con una amina de fórmula  $HNR_{19}R_{20}$ , cuando se tiene que preparar un compuesto de fórmula (I) en la que  $R_{15} = NR_{19}R_{20}$ ;

b) bien un anhídrido de fórmula  $(R_{15}CO)_2O$ , cuando se tiene que preparar un  
compuesto de fórmula (I) en la que  $R_{15} =$  alquilo ( $C_1-C_4$ );

c) bien un derivado del ácido oxálico de fórmula  $Hal-C(=O)-C(=O)-O$  alquilo ( $C_1-C_4$ ) en

la que Hal representa un átomo de halógeno, cuando se tiene que preparar un compuesto de fórmula (I) en la que  $R_{15} = \text{COO-alquilo (C}_1\text{-C}_4\text{)}$ .

5 En la etapa a), la reacción se efectúa en presencia de una base tal como la piridina o la N-metilpirrolidin-2-ona, en un disolvente tal como el dioxano y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Luego la reacción del compuesto (XII) con la amina se efectúa en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o la N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre  $-78^\circ\text{C}$  y la temperatura ambiente.

10 En la etapa b) la reacción se efectúa en presencia de un ácido tal como el ácido acético a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

15 En la etapa c), la reacción se efectúa en presencia de una base tal como la piridina en un disolvente tal como el 1,2-dicloroetano y a una temperatura comprendida entre  $0^\circ\text{C}$  y la temperatura de reflujo del disolvente.

20 Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R_1$  y/o  $R_2$  representan un grupo alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) también se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (I) en la que  $R_1$  y/o  $R_2$  representan un átomo de hidrógeno con un halogenuro de alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), en presencia de una base tal como el hidruro de sodio, en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

25 Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R_1$  representa un grupo  $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$  también se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (I) en la que  $R_1 = \text{H}$  con un compuesto de fórmula  $\text{X}-(\text{CH}_2)_m\text{O-Gp}$  en la que X es un grupo saliente tal como se ha definido anteriormente y Gp es un grupo O-protector, en presencia de una base tal como el hidruro de sodio, en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre  $0^\circ\text{C}$  y la temperatura de reflujo del disolvente y luego se trata con el compuesto así obtenido para quitar el grupo O-protector según métodos conocidos.

30 Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R_1$  representa un grupo  $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$  también se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (I)  $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$  en la que Hal representa un átomo de halógeno, en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino como el carbonato de potasio, en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

35 Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R_1$  representa un grupo  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_9\text{R}_{10}$  también se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (I) en la que  $R_1 =$

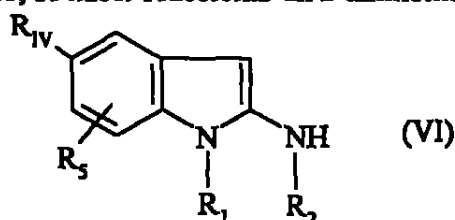
H con un compuesto de fórmula  $X-(CH_2)_mNR_9R_{10}$  en la que X representa un grupo saliente tal como se ha definido anteriormente, en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino como el carbonato de potasio en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos pueden ser separados posteriormente del medio de reacción y purificados según los métodos clásicos, por ejemplo por cristalización o cromatografía.

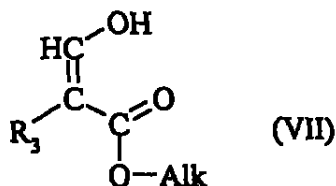
Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos se aíslan en forma de base libre o de sal, según las técnicas clásicas.

Los compuestos de fórmula (II) y (IV) también se pueden preparar según el método descrito en la patente francesa n° 97 08409 o en la solicitud internacional WO 2004/041.817.

Según este método, se hace reaccionar un 2-aminoindol de fórmula:



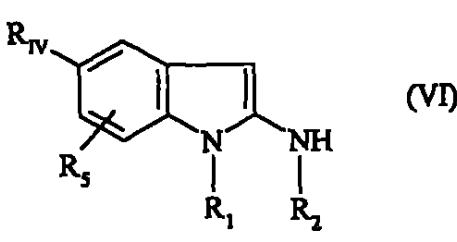
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y R<sub>IV</sub> representa un grupo -COR<sub>11</sub> o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, con un éster de fórmula:



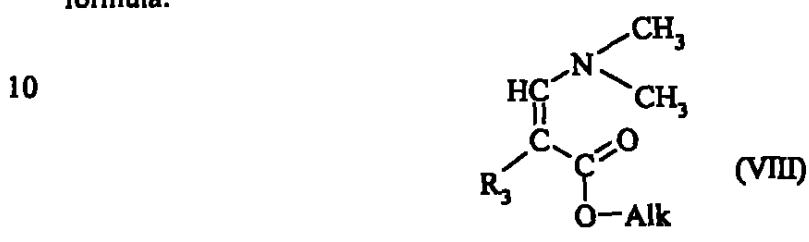
en la que R<sub>3</sub> es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), y Alk representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

La reacción se efectúa en un disolvente polar y preferentemente básico, por ejemplo en piridina, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

También se puede preparar un compuesto de fórmula (II) o (IV) mediante otro procedimiento haciendo reaccionar un 2-aminoindol de fórmula:



5 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>IV</sub> y R<sub>5</sub> son tales como se han definido anteriormente con un éster de fórmula:

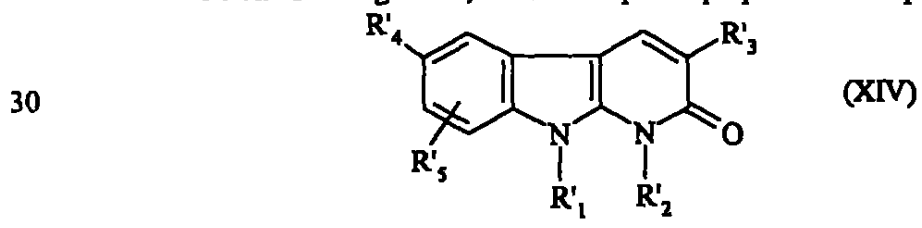


15 en la cual R<sub>3</sub> es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Alk representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

20 La reacción se efectúa en un disolvente prótico y polar, preferentemente en medio ácido, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

25 La preparación del compuesto de fórmula (VIII) se efectúa por medio de la dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina según un método similar al descrito en *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 2846-2851 o por medio del reactivo de Brederick (*ter*butoxibis(dimetilamino)metano) según *Liebigs Ann. Chem.*, 1980, 3, 344-357.

De una forma general, también se puede preparar un compuesto de fórmula:



35 en la que los sustituyentes R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub> y R'<sub>5</sub> son precursores des sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y luego, utilizando métodos conocidos por el profesional, transformar estos sustituyentes para obtener los sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> deseados para el compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (XIV) en la que R'<sub>4</sub> es un grupo ciano se pueden transformar en compuestos de fórmula (II) en la que R<sub>11</sub> = H por acción del níquel de Raney en presencia de hipofosfito de sodio.

Un compuesto de fórmula (II) en la que R<sub>11</sub> representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) también se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XIV) en la que R'<sub>4</sub> = H con un compuesto de fórmula R<sub>11</sub>COCl, en presencia de AlCl<sub>3</sub>, en un

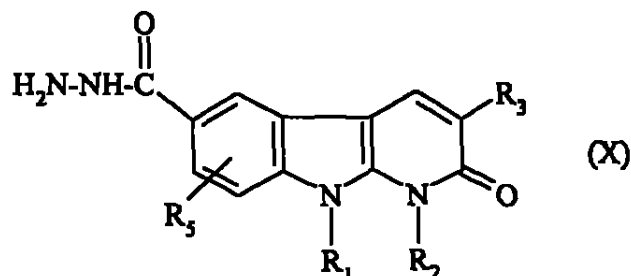
disolvente tal como el diclorometano y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula (III) son conocidos o se preparan según métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula (V) son conocidos o se preparan según métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula (VII) son conocidos o se preparan según los métodos descritos en WO 2004/041.817.

Los compuestos de fórmula (IX) se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula:

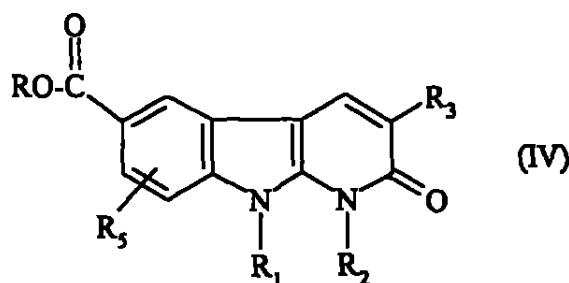


en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$  son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con un ácido o un derivado funcional de este ácido de fórmula:



en la que  $\text{R}_{14}$  es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), según los métodos clásicos de acilación.

Los compuestos de la fórmula (X) se preparan a partir de los compuestos de la fórmula:



en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$  son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y  $\text{R}$  representa un átomo de hidrógeno o un alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ).

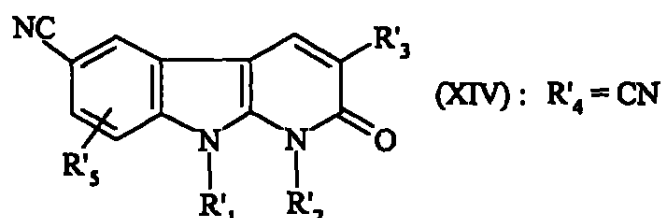
Cuando  $\text{R} = \text{H}$ , se hace reaccionar el ácido de fórmula (IV) tal cual o un derivado funcional de este ácido con un compuesto de fórmula:



en la que Pg representa un grupo N-protector tal como el *ter*-butiloxicarbonilo, según los métodos clásicos de acoplamiento peptídico y el compuesto intermedio obtenido se desprotege según los métodos clásicos.

Cuando R = alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), se hace reaccionar el éster de fórmula (IV) con hidrazina, en un disolvente tal como el etanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (XI) se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula:

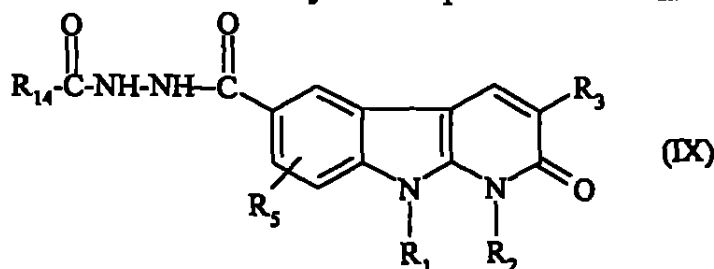


en la que R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> y R'<sub>5</sub> son tales como se han definido anteriormente con la hidroxilamina, en presencia de una base tal como la trietilamina, en un disolvente tal como el etanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (XIV: R'<sub>4</sub> = CN) son conocidos y se preparan según los métodos descritos en el documento WO 2004/041.817.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene también como objetivo los compuestos de fórmula (IX), (X), (XI) y (XII). Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Así, la invención tiene como objetivo compuestos de fórmula:



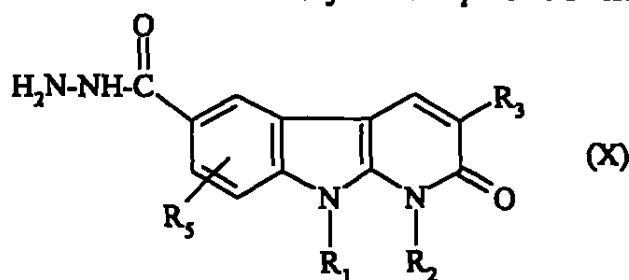
en la que:

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>3</sub> representa un fenilo sustituido con R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>;
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo alcoxi

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un hidroxilo; un ciano; un grupo  $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$ ; un grupo  $-O-(CH_2)_mNR_9R_{10}$ ;

- R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- o bien R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo o el piperazin-1-ilo no sustituido o sustituido en posición -4- con un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>14</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo  $-NR_{17}R_{18}$ ;
- R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); R<sub>18</sub> además puede representar un grupo  $-COR_{21}$ ; un grupo  $-SO_2R_{22}$ ;
- R<sub>21</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); un grupo  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$ ;
- R<sub>22</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- m es 1, 2 ó 3;
- n es 0, 1, 2 ó 3.

La invención tiene también como objetivo compuestos de fórmula:

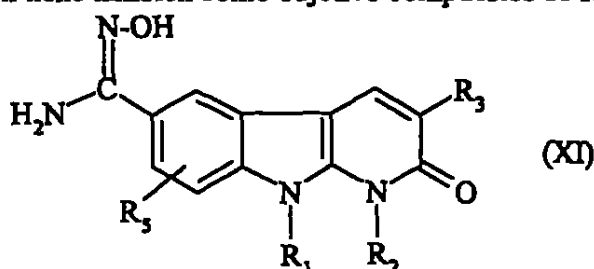


en la que:

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo  $-(CH_2)_mOH$ ; un grupo  $-(CH_2)_mCN$ ; un grupo  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$ ;
- R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>3</sub> representa un fenilo sustituido con R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>;
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un hidroxilo; un ciano; un grupo  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$ ; un grupo  $-O-(CH_2)_nNR_9R_{10}$ ;

- R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- o bien R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo o el piperazin-1-ilo no sustituido o sustituido en posición -4- con un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- m es 1, 2 ó 3;
- n es 0, 1, 2 ó 3.

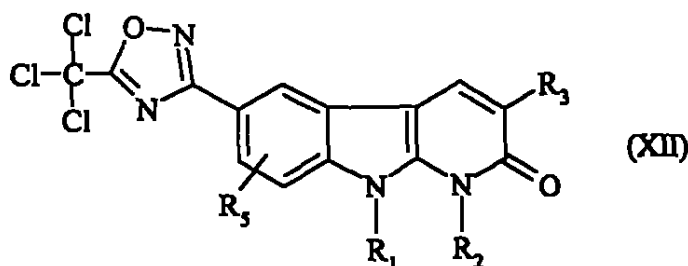
La invención tiene también como objetivo compuestos de fórmula:



en la que:

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>3</sub> representa un fenilo sustituido con R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>;
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un hidroxilo; un ciano; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>; un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- o bien R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo o el piperazin-1-ilo no sustituido o sustituido en posición -4- con un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- m es 1, 2 ó 3;
- n es 0, 1, 2 ó 3.

La invención tiene también como objetivo compuestos de fórmula:



en la que:

- $R_1$  representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ); un grupo  $-(CH_2)_mOH$ ; un grupo  $-(CH_2)_mCN$ ; un grupo  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$ ;
- $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ );
- $R_3$  representa un fenilo sustituido con  $R_6, R_7, R_8$ ;
- $R_5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ );
- $R_6, R_7$  y  $R_8$  representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ); un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ); un hidroxilo; un ciano; un grupo  $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$ ; un grupo  $-O-(CH_2)_mNR_9R_{10}$ ;
- $R_9$  y  $R_{10}$  representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ );
- o bien  $R_9$  y  $R_{10}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo o el piperazin-1-ilo no sustituido o sustituido en posición -4- con un alquilo ( $C_1-C_4$ );
- $m$  es 1, 2 ó 3;
- $n$  es 0, 1, 2 ó 3.

Salvo indicación contraria, los espectros de resonancia magnética nuclear ( $RMN^1H$ ) del protón se registran en  $DMSO-d_6$ , la referencia se halla en el  $DMSO-d_6$  que se sitúa a 2,50 ppm del tetrametilsilano.

Las señales observadas en RMN se expresan así: s: singlete; se: singlete ancho; d: doblete; d.d: doblete desdoblado; t: triplete; td: triplete desdoblado; q: cuádruplete; m: masivo; mt: multiplete.

Los ejemplos siguientes describen la preparación de ciertos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo sirven para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos llevan a los que se dan en la Tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

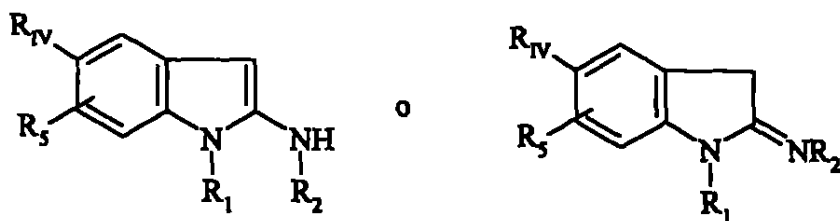
En las preparaciones y ejemplos que van a continuación, se utilizan las abreviaturas siguientes:

- DIPEA: di-isopropiletilamina  
 TEA: trietilamina  
 5 DMA: dimetilacetamida  
 DMF: dimetilformamida  
 EP: éter de petróleo  
 DMFDMA: dimetilformamida dimetilacetal  
 10 NMP: N-Me pirrolidin-2-ona  
 LAH: hidruro de litio y de aluminio  
 THF: tetrahidrofurano  
 Éter: éter dietílico  
 15 DCM: diclorometano  
 CDI: carbonildi-imidazol  
 AcOEt: acetato de etilo;  
 20 AcOH: ácido acético  
 dppp: 1,3-tris(difenilfosfino)propano  
 iPrOH: alcohol isopropílico  
 reactivo de Bredereck: *ter*butoxibis(dimetilamino)metano  
 25 DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona  
 PyBOP: (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino fosfoniohexafluorofosfato  
 TA: temperatura ambiente  
 F: punto de fusión  
 30

#### Preparación de los compuestos de fórmula (VI):

Los compuestos de fórmula (VI) pueden existir bajo 2 formas tautómeras:

35



#### Preparación 1.1

Hidrocloreuro de N-Metil-5-bromo-1*H*-indol-2-amina

A) N'-(4-Bromofenil)-N-formilhidrazina.

Se disuelven 10 g de hidrocloreto de 4-bromofenilhidrazina en 30 ml de agua; se añaden 6,2 g de  $K_2CO_3$  y 36 ml de formiato de metilo y luego se calienta a reflujo durante 1 hora y luego a TA durante 12 horas. El precipitado formado se filtra y luego se lava con una mezcla de isopropanol/EP (50/50; v/v). Se obtienen 10,5 g del compuesto esperado.

RMN  $CDCl_3$  (300 MHz): 6,73-6,77 ppm: m: 2H; 7,34-7,41 ppm: m: 2H; 8,33 ppm: m: 1H.

B) N-metil-N'-(4-bromofenil)acetohidrazina.

Se calienta a reflujo una disolución de 80 ml de LAH en THF, se añaden 10,5 g del compuesto obtenido en la etapa A, en suspensión en 60 ml de THF y luego se calienta a reflujo durante 15 horas. Se enfría el medio de reacción y luego se añaden, gota a gota, 12 ml de agua y 9 ml de NaOH 1N. Se filtra sobre Celita<sup>®</sup> para eliminar el insoluble y luego se lava con AcOEt y se evapora el medio de reacción hasta sequedad. Se recoge con 80 ml de AcOH y se añaden 17 g de  $K_2CO_3$  en 80 ml de agua y luego 4 ml de anhídrido acético y se deja 1 hora con agitación a TA. Se decanta y luego se seca la fase orgánica sobre  $MgSO_4$  y se evapora hasta sequedad. Se añade éter de petróleo y luego se filtran los cristales formados y se obtienen 9 g del compuesto esperado.

RMN  $CDCl_3$  (300 MHz): 2,15 ppm: s: 3H; 3,13 ppm: s: 3H; 6,57-6,62 ppm: m: 2H; 7,32-7,40 ppm: m: 2H.

C) Hidrocloreto de N-Metil-5-bromo-1H-indol-2-amina

Se disuelven 9 g del compuesto de la etapa anterior en 50 ml de  $POCl_3$  y se calienta a 80°C durante 2 horas. Después de volver a TA, se añade éter, el precipitado formado se filtra y luego se lava con éter. Se obtienen 8,2 g del compuesto esperado.

RMN  $CDCl_3$  (300 MHz): 4,31 ppm: s: 3H; 7,14-7,87 ppm: m: 4H; 10,70 ppm: m: 1H; 12,62 ppm: s: 1H.

**Preparación 1.2**

1-Metil-2-(metilamino)-1H-indol-5-carboxilato de metilo.

A) 4-(2-Acetilhidrazino)benzoato de metilo.

Se disuelven 5,5 g de 4-hidrazinobenzoato de metilo en 38,2 ml de AcOH que contienen 2,4 g de acetato de sodio, se calienta 18 horas a 80°C. El mineral se filtra con succión y luego se evapora y se recoge con un mínimo de  $Et_2O$ . Se filtra con succión para obtener 7,97 g del compuesto esperado.

B) 4-(2-Acetil-1,2-dimetilhidrazino)benzoato de metilo.

Se ponen en suspensión 2,95 g de NaH al 95% en 90 ml de DMF y se añaden gota a gota 8,135 g del compuesto de la etapa anterior en disolución en el mínimo de DMF, y después de algunos minutos se añaden gota a gota 9,75 ml de yoduro de metilo. Se agita 1 hora a TA. Se vierte el medio en una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaCl, se seca y se evapora para dar 5,4 g del compuesto esperado.

C) 1-Metil-2-(metilamino)-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo.

Se mezclan 5,4 g del compuesto de la etapa anterior y 62 ml de oxiclورو de fósforo y se calienta a 80°C durante 2 horas y media. Se evapora el medio y se recoge en AcOEt. El sólido formado se filtra con succión, se lava con AcOEt y se seca para dar 4 g del compuesto esperado.

RMN MeOD (250 MHz): 3,2 ppm: s: 3H; 3,6 ppm: s: 3H; 3,9 ppm: s: 3H; 7,3-7,4 ppm: m: 2H; 8,1-8,2 ppm: m: 2H.

#### Preparación 1.3

2-(metilamino)-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo.

A) 4-(2-Acetil-2-metilhidrazino)benzoato de metilo.

Se disuelven 10 g del compuesto de la Preparación 1.2 de la etapa A en 60 ml de DMF anhidro y se enfría a 0°C. Se añade en pequeñas fracciones 1,9 g de NaH al 60% y se deja con agitación hasta que se detenga el desprendimiento de gas. Se añaden 4,5 ml de  $\text{CH}_3\text{I}$  y se agita 20 minutos a 0°C. Se vierte el medio de reacción en una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y luego se extrae con AcOEt. Se lava la fase orgánica en una disolución saturada de NaCl, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y luego se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con AcOEt/ciclohexano (50/50; v/v) y luego (75/25; v/v). Se obtienen 6,2 g del compuesto esperado.

RMN DMSO (300 MHz): 2,15 ppm: s: 3H; 3,17 ppm: s: 3H; 3,89 ppm: s: 3H; 6,11 ppm: s: 1H; 6,71 ppm: d: 2H; 7,98 ppm: d: 2H.

B) 2-(Metilamino)-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo.

Se disuelven 5,3 g del compuesto de la etapa anterior en 30 ml de  $\text{POCl}_3$  y se calienta a 80°C durante 2 horas. Después de que se enfríe el medio de reacción, se añade éter y se agita. Se filtra el precipitado formado y luego se lava con éter para obtener 3,2 g del compuesto esperado.

RMN DMSO (300 MHz): 3,08 ppm: s: 3H; 3,85 ppm: s: 3H; 4,25 ppm: s: 2H; 6,29 ppm: d: 1H; 8 ppm: m: 2H; 10,78 ppm: s: 1H; 12,64 ppm: s: 1H.

#### Preparación 1.4

72

1-Metil-2-(metilamino)-1*H*-indol-5-carbonitrilo.

A) N'-(4-cianofenil)acetohidrazida.

A una disolución de 5 g de hidrocloreto de 4-cianofenilhidrazina en 40 ml de ácido acético se añaden 2,7 g de acetato de sodio y luego se calienta a 80°C durante 20 horas. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a vacío. Se tritura el residuo en una mezcla de EP/AcOEt (90/10; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 4,8 g del compuesto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub> (300 MHz): δ (ppm): 1,92: s: 3H; 6,75: d: 2H; 7,53: d: 2H; 8,25: s: 1H; 9,76: s: 1H.

B) N'-(4-Cianofenil)-N,N'-dimetilacetohidrazida.

A una suspensión de 2,8 g de NaH al 60% en aceite en 50 ml de DMF se añaden, gota a gota y a TA, una disolución de 4,8 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 20 ml de DMF y se deja con agitación hasta el final del desprendimiento gaseoso. se le añaden a continuación 6,8 mg de yoduro de metilo y luego se deja con agitación a TA durante 2 horas. Se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a vacío. Se recoge el residuo en EP y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 4,5 g del compuesto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub> (300 MHz): δ (ppm): 2,04: s: 3H; 3,03: s: 3H; 3,21: s: 3H; 6,70: d: 3H; 7,57: d: 2H.

C) 1-Metil-2-(metilamino)-1*H*-indol-5-carbonitrilo.

Se calienta a 75°C durante 1 hora 30 minutos una disolución de 4,0 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 30 ml de POCl<sub>3</sub>. Después de enfriamiento a TA, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con éter. Se obtienen 3,4 g del compuesto esperado.

**Preparación 1.5**

**N,1-dimetil-1*H*-indol-2-amina.**

Este compuesto se prepara según los modos de operación descritos en el documento WO 2004/041.817, F = 249°C.

**Preparaciones de los compuestos de fórmula (VII) o (VIII).**

**Preparación 2.1****2-(3-Bromofenil)-3-hidroxi-2-propenoato de etilo (VII).****A) 3-Bromofenilacetato de etilo.**

5 Se disuelven 5 g de ácido 3-bromofenilacético en 80 ml de etanol, se añaden 3 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado y luego se calienta a reflujo durante 2 horas. Se evapora el etanol, se neutraliza con una disolución saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y luego se extrae con  $\text{AcOEt}$  y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . Se obtienen 5,2 g del compuesto deseado en forma líquida.

10 RMN  $\text{CDCl}_3$  (300 MHz): 1,18 ppm: t: 3H; 3,50 ppm: s: 2H; 4,08 ppm: q: 2H; 7,09-7,37 ppm: m: 4H.

**B) 2-(3-Bromofenil)-3-hidroxi-2-propenoato de etilo.**

15 Se disuelven 5,2 g del compuesto de la etapa anterior en 70 ml de formiato de etilo y se añaden en pequeñas fracciones 1,7 g de  $\text{NaH}$  al 60%. Se deja con agitación a TA durante 5 horas. Se vierte sobre 100 ml de  $\text{HCl}$  1N y luego se extrae con  $\text{AcOEt}$ , se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y luego se evapora a sequedad. Se obtienen 5,8 g del compuesto esperado en forma de un aceite.

20 RMN  $\text{CDCl}_3$  (300 MHz): 1,9 ppm: t: 3H; 4,20 ppm: q: 2H; 7,11-7,42 ppm: m: 5H; 12,06 ppm: d: 1H.

**Preparación 2.2****25 2-(2,4-Dimetilfenil)-3-dimetilaminoacrilato de etilo (VIII).****A) 1-Bromometil-2,4-dimetilbenceno.**

30 Se disuelven 5 g de (2,4-dimetilfenil)metanol en 100 ml de éter. Se enfría el medio de reacción a 0 °C. Se añaden, gota a gota, 5,2 ml de tribromuro de fósforo. Se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se vierte el medio de reacción sobre hielo y se extrae con  $\text{AcOEt}$ . Se lava la fase orgánica con una disolución de  $\text{NaCl}$  saturada. Se seca la fase orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 7,3 g del compuesto esperado.

35 RMN  $\text{CDCl}_3$  (300 MHz): 2,28 ppm: s: 3H; 2,35 ppm: s: 3H; 4,48 ppm: s: 2H; 6,90-7,22 ppm: m: 3H.

**B) (2,4-Dimetilfenil)acetonitrilo.**

Se disuelven 7,3 g del compuesto de la etapa anterior en 120 ml de etanol y 30 ml de agua. Se añaden 4,7 g de cianuro de potasio. Se calienta a reflujo durante 5 horas. Se evapora el etanol y se recoge el residuo en agua. Se extrae con  $\text{AcOEt}$  y luego se lava la fase orgánica con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ . Se seca la fase orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 5,3 g del compuesto esperado.

RMN CDCl<sub>3</sub> (300 MHz): 2,37 ppm: s: 6H; 3,68 ppm: s: 2H; 7,00-7,32 ppm: m: 3H.

C) (2,4-Dimetilfenil)acetato de etilo.

Se disuelven 5,3 g del compuesto 2.2, etapa B en 120 ml de etanol y 7 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se calienta a reflujo durante 10 días. Se evapora el etanol y se recoge el residuo con una disolución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturada. Se extrae con AcOEt y luego se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 6,0 g de un aceite amarillo.

RMN CDCl<sub>3</sub> (300 MHz): 1,25 ppm: t: 3H; 2,27 ppm: 2s: 6H; 3,56 ppm: s: 2H; 4,14 ppm: q : 2H; 6,91-7,27 ppm: m: 3H.

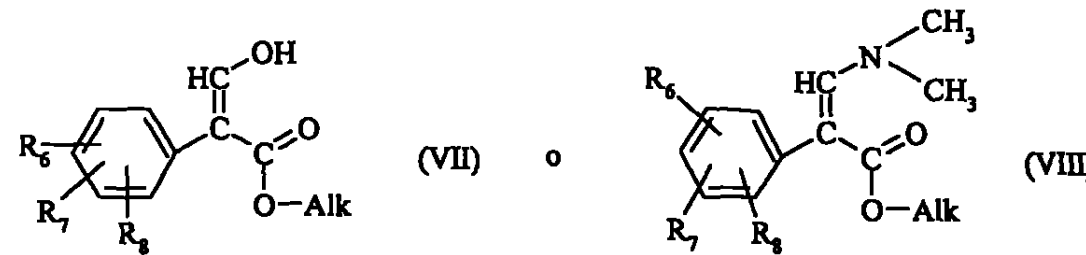
D) 2-(2,4-Dimetilfenil)-3-dimetilaminoacrilato de etilo.

Se disuelven 6,0 g del compuesto de la etapa anterior en 9 ml de reactivo de Brederick. Se calienta a 100°C durante 15 horas. Se evapora a sequedad. Se purifica por cromatografía en columna de sílice y se eluye con una mezcla de AcOEt/ciclohexano (10/90; v/v). Se obtienen 6,7 g de un aceite amarillo.

RMN CDCl<sub>3</sub> (300 MHz): 1,21 ppm: t: 3H; 2,16 ppm: s: 3H; 2,29 ppm: s: 3H; 2,60 ppm: s: 6H; 4,09 ppm: q : 2H; 6,90-7,57 ppm: m: 4H.

Procediendo según las Preparaciones descritas anteriormente, se obtienen los intermedios de fórmula (VII) o (VIII) reunidos en la tabla siguiente:

Tabla 1



| Preparaciones | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> | Intermedio<br>(VII) o (VIII) | Caracterización |
|---------------|--------------------------------------------------|------------------------------|-----------------|
|---------------|--------------------------------------------------|------------------------------|-----------------|

5  
  
10  
  
15  
  
20  
  
25  
  
30  
  
35

| Preparaciones | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> | Intermedio<br>(VII) o (VIII)            | Caracterización                                                                                                                                                |
|---------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.3           | 2,4-diCl                                         | (VII): Alk = Et<br><br>(VIII): Alk = Me | RMN CDCl <sub>3</sub> (300 MHz):<br>1,25 ppm: t: 3H; 4,25 ppm: q :<br>2H; 7,13-7,44 ppm: m: 4H; 12,03<br>ppm: m: 1H. F = 73°C.                                 |
| 2.4           | 2,4-diOMe                                        | (VIII): Alk = Me                        | RMN DMSO (300 MHz):<br>2,62 ppm: s: 6H; 3,44 ppm: s:<br>3H; 3,69 ppm: s: 3H; 3,75 ppm:<br>s: 3H; 6,40-6,48 ppm: m: 2H;<br>6,87 ppm: d: 1H; 7,41 ppm: s:<br>1H; |
| 2.5           | H                                                | (VII): Alk = Me                         | Descrito en J. Am. Chem. Soc.,<br>1974, <u>96</u> , 2127-2129                                                                                                  |
| 2.6           | 3-Br                                             | (VIII): Alk = Me                        | RMN DMSO (300 MHz):<br>2,66 ppm: s: 6H; 3,50 ppm: s:<br>3H; 7,10-7,52: m: 5H.                                                                                  |
| 2.7           | 2-Cl                                             | (VII): Alk = Et                         | RMN <sup>1</sup> H: CDCl <sub>3</sub> (300 MHz): δ<br>(ppm): 1,24: t: 3H; 4,25: q : 2H;<br>7,15-7,50: m: 4H; 12,0: d: 1H.                                      |
| 2.8           | 4-Cl                                             | (VIII): Alk = Me                        | RMN <sup>1</sup> H: CDCl <sub>3</sub> (300 MHz): δ<br>(ppm): 2,57: s: 6H; 3,51: s: 3H;<br>6,98-7,44: m: 5H.                                                    |
| 2.9           | 3-Br                                             | (VIII): Alk = Et                        |                                                                                                                                                                |
| 2.10          | 4-Br                                             | (VIII): Alk = Et                        | F = 97°C.                                                                                                                                                      |
| 2.11          | 3-F                                              | (VIII): Alk = Me                        | RMN <sup>1</sup> H: CDCl <sub>3</sub> (300 MHz): δ<br>(ppm): 2,66: s: 6H; 3,50: s: 3H;<br>6,90-7,31: m: 4H; 7,52: s: 1H.                                       |
| 2.12          | 4-F                                              | (VIII): Alk = Et                        |                                                                                                                                                                |
| 2.13          | 3-Me                                             | (VIII): Alk = Me                        | RMN <sup>1</sup> H: CDCl <sub>3</sub> (300 MHz): δ<br>(ppm): 2,33: s: 3H; 2,66: s: 6H;<br>3,61: s: 3H; 7,04-7,25: m: 4H;<br>7,54: s: 1H.                       |
| 2.14          | 3-OMe                                            | (VII): Alk = Et                         | RMN <sup>1</sup> H: CDCl <sub>3</sub> (300 MHz): δ<br>(ppm): 1,35: t: 3H; 3,85: s: 3H;<br>4,34: q : 2H; 6,7-7,0: m: 2H; 7,2-                                   |

5  
  
10  
  
15  
  
20

| Preparaciones | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub> | Intermedio<br>(VII) o (VIII) | Caracterización                                                                                                                                        |
|---------------|--------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                                                  |                              | 7,4: m: 3H; 12,18: d: 1H.                                                                                                                              |
| 2.15          | 4-OMe                                            | (VII): Alk = Et              | RMN <sup>1</sup> H: CDCl <sub>3</sub> (300 MHz): δ (ppm): 1,25: t: 3H; 3,86: s: 3H; 4,33: q : 2H; 6,92: d: 2H; 7,23: d: 2H; 7,28: d: 1H; 12,08: d: 1H. |
| 2.16          | 3-CN                                             | (VIII): Alk = Et             |                                                                                                                                                        |
| 2.17          | 4-CN                                             | (VIII): Alk = Et             |                                                                                                                                                        |
| 2.18          | 3,5-diF                                          | (VIII): Alk = Me             | RMN <sup>1</sup> H: DMSO-d <sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 2,70: s: 6H; 3,52: s: 3H; 6,79-7,08: m: 3H; 7,53: s: 1H.                                   |
| 2.19          | 2-OMe                                            | (VII): Alk = Et              | RMN <sup>1</sup> H: CDCl <sub>3</sub> (300 MHz): δ (ppm): 1,24: t: 3H; 3,78: s: 3H; 4,22: q : 2H; 6,85-7,00: m: 2H; 7,10-7,40: m: 2H; 11,91: d: 1H.    |

**Preparación 2.20**

3-(Dimetilamino)-2-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]acrilato de etilo.

A) [4-(2-Morfolin-4-iletoxi)fenil]acetato de etilo.

A una disolución de 1 g de (4-hidroxifenil)acetato de etilo en 20 ml de EtOH se añaden 2,5 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,68 g de hidrocloreuro de 4-(2-cloroetil)morfolino y 0,01 g de yoduro de tetrabutilamonio y luego se calienta a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a TA, se filtra el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se lava con EtOH y se concentra a vacío el filtrado. Se recoge el residuo en agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a vacío. Se obtienen 1,5 g del compuesto esperado en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 1,17: t: 3H; 2,44: m: 4H; 2,67: t: 2H; 3,53-3,59: m: 6H; 4,02-4,09: m: 4H; 6,88: d: 2H; 7,15: d: 2H.

B) 3-(Dimetilamino)-2-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]acrilato de etilo.

Se calienta a 100°C durante una noche una mezcla de 1,5 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 1 ml de reactivo de Bredereck. Después de enfriar a TA, se añade EtOH y se concentra a vacío. Se obtienen 1,9 g del compuesto esperado en forma de un aceite naranja.

**Preparaciones de los compuestos de fórmula (XIV), (X) y (XI).**

**Preparación 3.1**

3-(2,4-Dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carbaldehído.

5 A) 6-Bromo-3-(2,4-dimetoxifenil)-1-metil-1,9-dihidropirido[2,3-*b*]indol-2-ona.

Se disuelven 4,0 g del compuesto de la Preparación 1.1 en 30 ml de ácido acético. Se calienta a 100°C durante 15 minutos y luego se vuelven a añadir 3,6 g del compuesto de la Preparación 2.4. Se calienta a reflujo durante 2 horas 30 minutos. Se enfría el medio de reacción y luego se filtra el precipitado formado. Se obtienen 3,3 g del compuesto esperado.

15 RMN DMSO (300 MHz): 3,58 ppm: s: 3H; 3,65 ppm: s: 3H; 3,80 ppm: s: 3H; 6,53 ppm: dd: 1H; 6,60 ppm: s: 1H; 7,10 ppm: d: 1H; 7,29 ppm: d: 1H; 7,43 ppm: d: 1H; 8,04 ppm: s: 2H; 12,21 ppm: s: 1H.

B) 3-(2,4-Dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carbonitrilo.

20 Se disuelven 3,0 g del compuesto de la etapa anterior en 70 ml de NMP. Se vuelven a añadir 1,3 g de CuCN y luego se calienta a 200°C durante 24 horas. Se vierte el medio de reacción sobre agua y se extrae el producto con AcOEt. Se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con AcOEt puro y luego con AcOEt/MeOH (98/2; v/v) Se obtienen 0,82 g de polvo pardo.

25 RMN DMSO (300 MHz): 3,66 ppm: s: 3H; 3,70 ppm: s: 3H; 3,80 ppm: s: 3H; 6,55 ppm: dd: 1H; 6,62 ppm: d: 1H; 7,13 ppm: d: 1H; 7,55-7,62 ppm: m: 2H; 8,10 ppm: s: 1H; 8,37 ppm: s: 1H; 12,53 ppm: s: 1H.

30 C) 3-(2,4-Dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carbaldehído.

35 Se disuelven 0,4 g del compuesto de la etapa anterior en 30 ml de piridina, 10 ml de ácido acético y 6 ml de agua. Se añaden 2,6 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub> y 2,0 g de níquel de Raney. Se calienta a 65°C durante 40 horas. Se filtra el catalizador en caliente sobre celita, se lava con metanol y se evapora a sequedad, se recoge el residuo con AcOEt y luego se lava con una disolución de NaCl saturada. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y luego se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con AcOEt y luego con AcOEt/MeOH (98/2; v/v). Se obtienen 160 g del compuesto esperado.

RMN DMSO (300 MHz): 3,67 ppm: s: 3H; 3,70 ppm: s: 3H; 3,80 ppm: s: 3H; 6,55 ppm: d: 1H; 6,62 ppm: s: 1H; 7,16 ppm: d: 1H; 7,61 ppm: d: 1H; 7,75 ppm: d: 1H; 8,13 ppm: s: 1H; 8,43 ppm: s: 1H; 10,00 ppm: s: 1H; 12,47 ppm: s: 1H.

### Preparación 3.2

3-(2,4-Dimetoxifenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carboxilato de etilo.

A) Ácido 3-(2,4-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carboxílico.

Se disuelven 5,0 g de KOH en 15 ml de H<sub>2</sub>O y luego se añaden 2,2 g del compuesto de la Preparación 3.1, etapa B y 1,1 ml de una disolución H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 35% en agua. Se calienta a 130°C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfría y después se añade agua. Se extrae con AcOEt y luego se acidifica la fase acuosa con una disolución de HCl 1N. Se filtra el precipitado formado, se lava con agua y luego se recoge con una mezcla AcOEt/MeOH 50/50. se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y luego se evapora hasta sequedad. Se obtienen 1,1 g del compuesto esperado en forma de polvo.

RMN DMSO (300 MHz): 3,67 ppm: s: 3H; 3,70 ppm: s: 3H; 3,80 ppm: s: 3H; 6,54 ppm: d: 1H; 6,61 ppm: s: 1H; 7,19 ppm: d: 1H; 7,41 ppm: d: 1H; 7,90-7,96 ppm: m: 2H; 8,42 ppm: s: 1H.

B) 3-(2,4-Dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carboxilato de etilo.

Se disuelven 0,4 g del compuesto de la etapa B anterior en 30 ml de etanol y 0,5 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. Se calienta a reflujo durante 5 horas. Se evapora el etanol, se neutraliza con una disolución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y luego se extrae con AcOEt. Se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con AcOEt. Se obtienen 0,21 g del compuesto esperado en forma de polvo.

RMN DMSO (300 MHz): 1,36 ppm: t: 3H; 3,67 ppm: s: 3H; 3,70 ppm: s: 3H; 3,80 ppm: s: 3H; 4,32 ppm: q: 2H; 6,52-6,56 ppm: dd: 1H; 6,61 ppm: d: 1H; 7,16 ppm: d: 1H; 7,54 ppm: d: 1H; 8,15 ppm: s: 1H; 8,49 ppm: s: 1H; 8,83 ppm: d: 1H; 12,33 ppm: s: 1H.

C) 3-(2,4-Dimetoxifenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carboxilato de etilo.

Se ponen en suspensión 15 mg de NaH al 60% en 5 ml de DMF. Se añaden de nuevo 0,1 g del compuesto de la Preparación 3.2, etapa B y luego al final del desprendimiento gaseoso, 0,03 ml de CH<sub>3</sub>I. Se agita durante 1 hora a TA. Se vierte el medio de reacción sobre agua, se filtra el precipitado blanco formado, se lava con agua y luego se recoge el precipitado en AcOEt y un poco de metanol. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y luego se evapora hasta sequedad. Se recoge el precipitado en una mezcla de AcOEt/EP (10/90; v/v) y se filtra. Se obtienen 0,1 g del compuesto esperado.

RMN DMSO (300 MHz): 1,35 ppm: t: 3H; 3,70 ppm: s: 3H; 3,81 ppm: s: 3H; 3,94 ppm: s: 3H; 3,99 ppm: s: 3H; 4,32 ppm: q: 2H; 6,54-6,57 ppm: dd: 1H; 6,62 ppm: d: 1H; 7,16 ppm: d: 1H; 7,68 ppm: d: 1H; 7,85-7,89 ppm: dd: 1H; 8,18 ppm: s: 1H; 8,49 ppm: s: 1H.

### Preparación 3.3

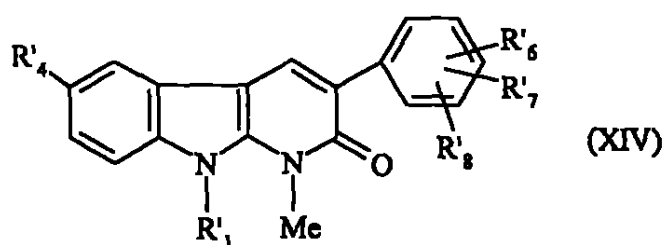
3-(2,4-Dimetilfenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxilato de metilo.

1,3 g del compuesto de la Preparación 1.3 se disuelven en 10 ml de AcOH helado y se calienta a 110°C, después se añaden 1,18 g del compuesto de la Preparación 2.2 se mantiene el calentamiento a 110°C durante una noche. Se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se cromatografía en sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v). Se obtienen 100 g del compuesto esperado.

RMN DMSO (300 MHz): 2,14 ppm: s: 3H; 2,31 ppm: s: 3H; 3,70 ppm: s: 3H; 3,86 ppm: s: 3H; 7,04 ppm: m: 3H; 7,55 ppm: d: 1H; 7,85 ppm: dd: 1H; 8,18 ppm: s: 1H; 8,53 ppm: s: 1H; 12,40 ppm: s: 1H.

Siguiendo los modos de operación descritos en las Preparaciones 3 anteriores, se preparan los intermedios de fórmula (II') o (IV') recogidos en la tabla siguiente.

Tabla 2



| Preparaciones | R <sup>1</sup> | R <sup>6</sup> , R <sup>7</sup> , R <sup>8</sup> | R <sup>4</sup> | Caracterización                                                                                                                                                                                           |
|---------------|----------------|--------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.4           | H              | H                                                | -CHO           | F = 240°C.                                                                                                                                                                                                |
| 3.5           | H              | 2,4-diCl                                         | -COOMe         | DMSO (300 MHz):<br>3,69 ppm: s: 3H; 3,86 ppm: s:<br>3H;<br>7,41-7,48 ppm: m: 2H;<br>7,54 ppm: d: 1H; 7,66 ppm: s:<br>1H;<br>7,85 ppm: d: 1H; 8,33 ppm: s:<br>1H;<br>8,54 ppm: s: 1H; 12,48 ppm:<br>s: 1H. |
| 3.6           | Me             | 2,4-diMe                                         | -COOMe         | F = 257°C.                                                                                                                                                                                                |
| 3.7           | Me             | H                                                | -COOMe         | F = 128°C.                                                                                                                                                                                                |
| 3.8           | Me             | 2-Me, 5-F                                        | -COOMe         | DMSO-d <sub>6</sub> (300 MHz): δ<br>(ppm): 2,15: s: 3H; 3,87: s:<br>3H; 4,03: s: 3H; 4,20: s: 3H;<br>7,02-7,11: m: 2H; 7,28: t: 1H;<br>7,73: d: 1H; 7,90: dd: 1H;<br>8,35: s: 1H; 8,58: d: 1H.            |
| 3.9           | Me             | 3-F, 4-Me                                        | -COOMe         | DMSO-d <sub>6</sub> (300 MHz): δ<br>(ppm): 2,27: s: 3H; 3,88: s:<br>3H; 4,02: s: 3H; 4,18: s: 3H;<br>7,29: t: 1H; 7,60-7,72: m: 3H;<br>7,89: dd: 1H; 8,66: d: 1H;<br>8,70: s: 1H.                         |
| 3.10          | H              | H                                                | -COOEt         | DMSO-d <sub>6</sub> (200 MHz): δ<br>(ppm): 1,45: t: 3H; 3,6: s: 3H;<br>3,8: s: 3H; 4,4: q: 2H; 7,3-7,5:<br>m: 3H; 7,6: d: 1H; 7,8-8,0: m:<br>3H; 8,6: s: 1H; 8,7: s: 1H.                                  |
| 3.11          | H              | 3-Me, 4-F                                        | -COOMe         | DMSO-d <sub>6</sub> (300 MHz): δ<br>(ppm): 2,35: s: 3H; 3,77: s:<br>3H; 3,93: s: 3H; 7,20: t: 1H;<br>7,60: d: 1H; 7,70-7,77: m: 2H;<br>7,91: d: 1H; 8,60: s: 1H; 8,66:                                    |

5

10

15

|      |    |      |        |                                                                                                                                                                |
|------|----|------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |    |      |        | s: 1H; 12,49: s: 1H.                                                                                                                                           |
| 3.12 | Me | 2-Cl | -COOMe | DMSO-d <sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 3,84: s: 3H; 4,00: s: 3H; 4,19: s: 3H; 7,38: se: 3H; 7,50: se: 1H; 7,71: d: 1H; 7,87: d: 1H; 8,35: s: 1H; 8,55: s: 1H. |
| 3.13 | Me | 4-Cl | -COOMe | DMSO-d <sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 3,87: s: 3H; 3,97: s: 3H; 4,12: s: 3H; 7,42: d: 2H; 7,63: d: 1H; 7,84: d: 3H; 8,57: s: 1H; 8,59: s: 1H.                |

20

25

30

35

| Preparaciones | R' <sub>1</sub> | R' <sub>6</sub> , R' <sub>7</sub> , R' <sub>8</sub> | R' <sub>4</sub> | Caracterización                                                                                                                                                                |
|---------------|-----------------|-----------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.14          | Me              | 3-Br                                                | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 3,88: s: 3H; 4,01: s: 3H; 4,17: s: 3H; 7,37: t: 1H; 7,47: m: 1H; 7,70: d: 1H; 7,81-7,95: m: 2H; 8,08: d: 1H; 8,65: d: 1H; 8,72: s: 1H. |
| 3.15          | Me              | 4-Br                                                | -COOMe          | F = 227°C.                                                                                                                                                                     |
| 3.16          | Me              | 3-F                                                 | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 3,88: s: 3H; 4,03: s: 3H; 4,18: s: 3H; 7,08-7,14: m: 1H; 7,40-7,47: m: 1H; 7,70-7,75: m: 3H; 7,90: dd: 1H; 8,66: d: 1H; 8,73: s: 1H.   |
| 3.17          | Me              | 4-F                                                 | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 3,88: s: 3H; 4,02: s: 3H; 4,17: s: 3H; 7,22: t: 2H; 7,70: d: 1H; 7,80-7,95: m: 3H; 8,62: t: 2H.                                        |
| 3.18          | Me              | 3-Me                                                | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 2,36: s: 3H; 3,86: s: 3H; 3,97: s: 3H; 4,12: s: 3H;                                                                                    |

5

10

|      |    |       |        |                                                                                                                                                                                |
|------|----|-------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |    |       |        | 7,09: d: 1H; 7,27: t: 1H; 7,58-7,65: m: 3H; 8,86: d: 1H; 8,51: s: 1H; 8,57: s: 1H.                                                                                             |
| 3.19 | Me | 3-OMe | -COOMe | DMSO-d <sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 3,81: s: 3H; 3,87: s: 3H; 4,01: s: 3H; 4,17: s: 3H; 6,88: d: 1H; 7,30: t: 1H; 7,40: m: 2H; 7,68: d: 1H; 7,88: d: 1H; 8,61-8,64: m: 2H. |

15

20

25

30

35

| Preparaciones | R' <sub>1</sub> | R' <sub>6</sub> , R' <sub>7</sub> , R' <sub>8</sub>                                                                        | R' <sub>4</sub> | Caracterización                                                                                                                                                                            |
|---------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.20          | Me              | 4-OMe                                                                                                                      | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 3,79: s: 3H; 3,88: s: 3H; 4,02: s: 3H; 4,17: s: 3H; 6,95: d: 2H; 7,68-7,76: m: 3H; 7,88: dd: 1H; 8,53: s: 1H; 8,62: s: 1H.                         |
| 3.21          | Me              | 3-CN                                                                                                                       | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 3,96: s: 3H; 4,10: s: 3H; 4,17: s: 3H; 7,41: d: 1H; 7,53: m: 1H; 7,59: m: 1H; 7,98: d: 1H; 8,07: m: 2H; 8,18: s: 1H; 8,50: s: 1H.                  |
| 3.22          | Me              | 4-CN                                                                                                                       | -COOMe          | F = 263°C.                                                                                                                                                                                 |
| 3.23          | Me              | 4- OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N  | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 2,6: s: 4H; 2,72: t: 2H; 3,59: m: 4H; 3,93: s: 3H; 4,01: s: 3H; 4,15: m: 5H; 6,96: d: 2H; 7,68-7,73: m: 3H; 7,88: d: 1H; 8,51: s: 1H; 8,61: s: 1H. |
| 3.24          | Me              | 3,5-diF                                                                                                                    | -COOMe          | DMSO-d <sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 3,89: s: 3H; 4,03: s: 3H; 4,19: s: 3H; 7,08-7,15: m: 1H; 7,69-7,74: m: 3H; 7,92: dd: 1H; 8,69: s: 1H; 8,88: s:                                     |

5  
  
  
10

|      |    |       |        |                                                                                                                                                                                                     |
|------|----|-------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |    |       |        | 1H.                                                                                                                                                                                                 |
| 3.25 | Me | 2-OMe | -COOMe | DMSO-d <sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 3,71: s: 3H; 3,86: s: 3H; 3,99: s: 3H; 4,18: s: 3H; 6,97: t: 1H; 7,03: d: 1H; 7,24: d: 1H; 7,31: t: 1H; 7,70: d: 1H; 7,86: d: 1H; 8,24: s: 1H; 8,52: s: 1H. |

**Preparación 3.26**

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carboxilato de metilo.

Se calienta durante 2 horas a 100°C una mezcla de 25,47 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.2 y 27,4 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.3 (VIII) en 100 ml de ácido acético. Se vierte la mezcla de reacción caliente en 500 ml de una mezcla de agua/hielo, se filtra con succión el producto formado, se lava con agua y luego con éter y se seca. Se obtienen 22 g del compuesto esperado.

**Preparación 3.27**

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carbaldehído;

A) 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carbonitrilo;

Se calienta a 100°C durante 15 minutos una mezcla de 0,4 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.4 en 4 ml de ácido acético y luego se añaden 0,43 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.3 (VIII) y se calienta a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar a TA, se añade agua a la mezcla de reacción, se filtra con succión el precipitado pardo formado y se lava con agua. Se recoge el precipitado en MeOH y el disolvente se concentra a vacío. Se obtienen 0,5 g del compuesto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 4,02: s: 3H; 4,21: s: 3H; 7,42-7,51: m: 2H; 7,66-7,70: m: 2H; 7,83: d: 1H; 8,31: s: 1H; 8,42: s: 1H.

B) 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carbaldehído;

A una disolución de 0,45 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 30 ml de piridina, 10 ml de ácido acético y 6 ml de agua, se añaden 3,4 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub> y 1,7 ml de níquel de Raney<sup>®</sup> y se calienta a 65°C durante 36 horas. Se filtra el catalizador,

se lava con MeOH y el filtrado se concentra a vacío. Se recoge el residuo con agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a vacío. Se recoge el residuo en una mezcla de AcOEt/EP (50/50; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se

#### Preparación 3.28

3-(2,4-Dimetoxifenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carboxilato de metilo.

Se calienta a 110°C durante 10 minutos una disolución de 1,83 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.2 en 9 ml de ácido acético, y luego se añaden 2 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.4 (VIII) y se calienta a 110°C durante 12 horas. Después de enfriar a TA, se añade agua, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y luego con una mezcla de EP/propan-2-ol (50/50; v/v) y se seca a vacío. Se obtienen 2,76 g del compuesto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 3,71: s: 3H; 3,81: s: 3H; 3,86: s: 3H; 3,99: s: 3H; 4,19: s: 3H; 6,56: dd: 1H; 6,62: d: 1H; 7,16: d: 1H; 7,70: d: 1H; 7,87: dd: 1H; 8,19: s: 1H; 8,51: d: 1H.

#### Preparación 3.29

3-[4-[[bis(4-Metoxibencil)amino]metil]fenil]-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carboxilato de metilo.

A) 3-[4-(Aminometil)fenil]-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carboxilato de metilo.

Se hidrogena, a 30°C y con 50 bares de presión, una mezcla de 1 g del compuesto de la Preparación 3.22, 0,3g de níquel Raney®, 5 ml de NaOH concentrado en 50 ml de MeOH. Se filtra el catalizador, se lleva el filtrado a pH = 7 por adición de HCl concentrado y se concentra a vacío. Se recoge el residuo en agua, se filtra con succión el precipitado formado y se seca. Se recoge el producto obtenido en 10 ml de MeOH, se añaden, gota a gota, 0,565 g de cloruro de tionilo y se deja 2 horas con agitación a TA. Se concentra a vacío, se seca y el compuesto esperado se utiliza tal cual.

B) 3-[4-[[bis(4-Metoxibencil)amino]metil]fenil]-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carboxilato de metilo.

Se calienta durante 18 horas a 80°C una mezcla del compuesto obtenido en la etapa anterior, 1,48 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 0,841 g de cloruro de 4-metoxibencilo en 10 ml de DMF. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se filtra con succión el precipitado formado y se seca. Se obtienen 0,5 g del compuesto esperado.

**Preparación 3.30**

1,9-Dimetil-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-carboxilato de metilo.

A) 3-(4-Formilfenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-carboxilato de metilo.

Se calienta a 65°C durante 18 horas una mezcla de 1,87 g del compuesto de la Preparación 3.22, 7,53 g de hipofosfito de sodio y 7 g de níquel de Raney® en 190 ml de una mezcla de piridina/AcOH/agua (30/10/6; v/v/v). Se filtra con succión el catalizador y se concentra el filtrado a vacío. Se recoge el residuo en agua, se filtra con succión el precipitado formado y se seca. Se obtienen 1,6 g del compuesto esperado, F = 230°C.

B) 1,9-Dimetil-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-carboxilato de metilo.

A una mezcla de 0,374 g del compuesto obtenido en la etapa anterior, 0,174 ml de morfolina y 0,255 g de triacetoxiborohidruro de sodio en 5 ml de DMF, se añaden, 1 g de zeolitas 4Å y se deja 18 horas con agitación a TA. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado a vacío. Se recoge el residuo con agua, se filtra el precipitado formado, se lava con EtOH y se seca. Se obtienen 0,29 g del compuesto esperado, F = 175°C.

**Preparación 3.31**

6-Acetil-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Este compuesto se prepara según los modos de operación descritos en el documento WO 2004/041.817, Compuesto N° 28, F = 241°C.

B) 6-Acetil-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se enfría a 0°C una disolución de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 20 ml de DCM anhidro, se añaden 0,75 g de cloruro de aluminio y 0,2 ml de cloruro de acetilo y se deja con agitación a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a vacío. Se obtienen 0,6 g del compuesto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 2,63: s: 3H; 4,02: s: 3H; 4,20: s: 3H; 7,43-7,50: m: 2H; 7,69-7,73: m: 2H; 7,89: dd: 1H; 8,38: s: 1H; 8,62: s: 1H.

**Preparación 3.32**

1,9-Dimetil-2-oxo-3-fenil-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-carbohidrazida.

A) Ácido 1,9-dimetil-2-oxo-3-fenil-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-carboxílico.

A una disolución de 1,6 g del compuesto de la Preparación 3.7 en 75 ml de MeOH y 18 ml de agua, se añaden 0,8 g de LiOH, H<sub>2</sub>O y luego se calienta con reflujo durante 3 horas. Se concentra el MeOH a vacío, se acidifica a pH = 1 por adición de HCl 1N y se filtra con succión el precipitado formado. Se recoge el precipitado en MeOH, se evapora el disolvente a vacío, se tritura el residuo en una mezcla de EP/AcOEt (90/10; v/v) y se filtra con succión. Se obtienen 1,5 g del compuesto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 4,01: s: 3H; 4,16: s: 3H; 7,28-7,42: m: 3H; 7,62: d: 1H; 7,77-7,80: m: 2H; 7,89: dd: 1H; 8,50-8,57: m: 2H.

B) 2-[[1,9-Dimetil-2-oxo-3-fenil-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il]carbonil]hidrazinocarboxilato de *ter*-butilo.

A una disolución de 1,5 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 40 ml de DCM y 10 ml de DMF se añaden 0,66 g de hidrazinocarboxilato de *ter*-butilo, 2,5 g de PyBOP y 0,9 ml de DIPEA y luego se deja 4 horas con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt y después con una mezcla de AcOEt/MeOH (95/5; v/v). Se recoge el producto obtenido en una mezcla de AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 1,9 g del compuesto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 1,39: s: 9H; 4,06: s: 3H; 4,17: s: 3H; 7,29-7,42: m: 3H; 7,67: d: 1H; 7,76-7,82: m: 3H; 8,40: s: 1H; 8,51: s: 1H; 8,91: s: 1H; 10,11: s: 1H.

C) 1,9-Dimetil-2-oxo-3-fenil-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carbohidrazida.

Se calienta a 80 °C durante 2 horas una mezcla de 1,9 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 100 ml de MeOH y 10 ml de HCl 6N. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, se recoge el residuo en MeOH, se lleva a pH = 7 por adición de trietilamina y se concentra a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt y después con una mezcla de AcOEt/MeOH/NH<sub>4</sub>OH al 28% (90/10/1; v/v/v). Se obtiene el compuesto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 4,00: s: 3H; 4,14: s: 3H; 7,26-7,76: m: 7H; 8,39: s: 1H; 8,47: s: 1H; 9,68: s: 1H.

**Preparación 3.33**

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carbohidrazida.

A) 2-[[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il]carbonil]hidrazinocarboxilato de *ter*-butilo.

Se prepara este compuesto según el modo de operación descrito en la etapa B de la Preparación 3.32 a partir del compuesto obtenido en la etapa A de la variante del EJEMPLO 5. Se obtienen 0,33 g del compuesto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 1,44: s: 9H; 4,03: s: 3H; 4,26: s: 3H; 7,43-7,50: m: 2H; 7,68-7,72: m: 2H; 7,80-7,82: m: 1H; 8,23: s: 1H; 8,43: s: 1H; 8,86: s: 1H; 10,08: s: 1H.

B) 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carbohidrazida.

Se prepara este compuesto según el modo de operación descrito en la etapa C de la Preparación 3.32 a partir del compuesto de la etapa anterior.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 4,02: s: 3H; 4,18: s: 3H; 7,42-7,50: m: 2H; 7,65-7,79: m: 3H; 8,21: s: 1H; 8,38: d: 1H; 9,64: s: 1H.

**Preparación 3.34**

3-(2,4-Dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carbohidrazida.

A) Ácido 3-(2,4-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carboxílico.

A una suspensión de 0,9 g del compuesto obtenido en la etapa B de la Preparación 3.1 en 6 ml de agua, se añaden 2 g de KOH y luego 0,5 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 35% y se calienta a 130°C durante 2 días. Después de enfriar a TA, se alcaliniza por adición de NaOH concentrado, se lava la fase acuosa con AcOEt, se acidifica la fase acuosa por adición de HCl 1N. Se filtra con succión el precipitado formado y se lava con agua. Se recoge el precipitado en MeOH y el disolvente se evapora a vacío. Se recoge el precipitado en una mezcla de propano-2-ol/EP (50/50; v/v), se tritura y se filtra con succión el precipitado. Se obtienen 0,9 g del compuesto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 3,69-3,80: m: 9H; 6,53-6,61: m: 2H; 7,20: d: 1H; 7,35: d: 1H; 7,80: d: 1H; 7,94: s: 1H; 8,30: s: 1H.

B) 2-[[3-(2,4-Dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il]carbonil]hidrazinocarboxilato de *ter*-butilo.

Se prepara este compuesto según el modo de operación descrito en la etapa B de la Preparación 3.32 a partir del compuesto de la etapa anterior.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 1,43: s: 9H; 3,68: s: 3H; 3,71: s: 3H; 3,81: s: 3H; 6,54-6,63: m: 2H; 7,18: d: 1H; 7,51: d: 1H; 7,69-7,74: m: 1H; 7,98: s: 1H; 8,27: s: 1H; 8,84: se: 1H; 10,00: se: 1H; 12,23: se: 1H.

C) 3-(2,4-Dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carbohidrazida.

Se deja una noche con agitación a TA una mezcla de 0,39 g del compuesto obtenido en la etapa anterior, en 15 ml de MeOH y 1 ml de HCl 6N. Se concentra a vacío la mezcla de reacción, se recoge el residuo en trietilamina y piridina hasta la disolución y se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de AcOEt/MeOH/NH<sub>4</sub>OH al 28% (90/10/1; v/v/v). Se obtienen 0,2 g del compuesto esperado.

#### Preparación 3.35

3-(2,4-Diclorofenil)-*N*-hidroxi-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carboximidamida.

A una suspensión de 1 g del compuesto de la Preparación 3.27 etapa A en 20 ml de EtOH anhidro, se añaden 0,91 g de hidrocloruro de hidroxilamina y 1,82 ml de trietilamina y se calienta a reflujo durante 3 días. Después de enfriar a TA, se añade a la mezcla de reacción MeOH y piridina y se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de AcOEt/MeOH/trietilamina (90/10/2; v/v/v). Se recoge el producto obtenido en agua, se tritura, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con una mezcla de propan-2-ol/EP (50/50; v/v). Se obtienen 0,7 g del compuesto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 4,02: s: 3H; 4,20: s: 3H; 7,41-7,50: m: 2H; 7,65-7,68: m: 2H; 7,82: d: 1H; 8,30: s: 1H; 8,41: s: 1H.

#### Preparaciones de los compuestos de la fórmula (V).

##### Preparación 4.1

*N*"-Hidroxi-*N,N*-bis(4-metoxibencil)guanidina (V).

A) bis-(4-Metoxibencil)cianamida.

A una disolución de 1 g de cianamida en 50 ml de DMF se añaden 13,1 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 6,5 ml de cloruro de 4-metoxibencilo, y luego se calienta a 80°C durante 20 horas. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla de reacción en agua, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v). Se obtienen 6,5 g del compuesto esperado en forma de un aceite.

RMN  $\text{CDCl}_3$  (300 MHz):  $\delta$  (ppm): 3,73: s: 6H; 3,95: s: 4H; 6,82: d: 4H; 7,16: d: 4H.

B) N"-Hidroxi-N,N-bis(4-metoxibencil)guanidina (V).

A una disolución de 6,5 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 40 ml de EtOH se añaden 3,2 g de hidrocloreto de hidroxilamina y 6,4 ml de trietilamina y luego se deja 5 horas con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, se recoge el residuo con agua, se extrae con AcOEt, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evapora el disolvente a vacío. Se obtienen 3,6 g del compuesto esperado.

RMN  $\text{CDCl}_3$  (300 MHz):  $\delta$  (ppm): 3,80: s: 6H; 4,24: s: 4H; 6,84: d: 4H; 7,16: d: 4H.

#### Preparación 4.2

N'-Hidroxi-2-fenoxietanimidamida.

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 1 g de fenoxiacetonitrilo, 2,4 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y 1,2 g de hidrocloreto de hidroxilamina en 60 ml de EtOH y 10 ml de agua. Se concentra a vacío la mezcla de reacción, se recoge el residuo con agua y se extrae con AcOEt. Se extrae la fase orgánica con una disolución de HCl 1N, se alcaliniza la fase acuosa por adición de una disolución de NaOH 1N, se extrae con AcOEt, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evapora el disolvente a vacío. Se obtienen 0,9 g del compuesto esperado en forma de un aceite incoloro que cristaliza.

RMN  $^1\text{H}$ :  $\text{CDCl}_3$  (300 MHz):  $\delta$  (ppm): 4,56: s: 2H; 4,90: s: 2H; 6,95-7,02: m: 3H; 7,26-7,32: m: 2H.

#### EJEMPLO 1: Compuesto N° 7

3-(2,4-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbaldehído-O-etiloxima.

Se disuelven 0,3 g del compuesto de la Preparación 3.1 en 20 ml de etanol, se añaden 0,4 g de hidrocloreto de O-etilhidroxilamina disuelto en 1 ml de agua y se deja 2 horas con agitación a TA. Se evapora el etanol, se recoge con agua y luego se extrae con AcOEt. Se cromatografía sobre sílice eluyendo con AcOEt y luego con AcOEt/MeOH (98/2; v/v). Se obtienen 70 g del compuesto esperado.

RMN  $^1\text{H}$ : DMSO (300 MHz): 1,26 ppm: t: 3H; 3,66 ppm: s: 3H; 3,70 ppm: s: 3H; 3,80 ppm: s: 3H; 4,13 ppm: q: 2H; 6,52-6,56 ppm: dd: 1H; 6,60 ppm: d: 1H; 7,16 ppm: d: 1H; 7,48 ppm: s: 2H; 8 ppm: s: 2H; 8,26 ppm: s: 1H; 12,14 ppm: s: 1H.

## EJEMPLO 2: Compuesto N° 8

3-(2,4-Dimetoxifenil)-1-metil-6-(3-fenil-1-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

5 Se disuelven 0,5 g del compuesto de la Preparación 3.2, etapa A en 10 ml de DMF, se añaden 0,29 g de CDI y luego se agita durante 30 minutos a TA. Se añaden 0,22 g de N'-hidroxibencenocarboximidamida disuelto en 4 ml de DMF, se agita a TA durante 6 horas y luego se vuelven a añadir 0,26 g de CDI y se calienta a 115°C durante 18 horas. Se añade agua, se extrae con éter y luego se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se  
10 cromatografía sobre sílice eluyendo con AcOEt y luego AcOEt/MeOH (98/2; v/v). El residuo obtenido se tritura en una mezcla de AcOEt/ciclohexano (50/50; v/v) y luego se filtra. Se obtienen 0,15 g del compuesto esperado.

15 RMN <sup>1</sup>H: DMSO (300 MHz): 3,69 ppm: s: 3H; 3,72 ppm: s: 3H; 3,81 ppm: s: 3H; 6,55-6,59 ppm: dd: 1H; 6,63 ppm: d: 1H; 7,18 ppm: d: 1H; 7,55-7,62 ppm: m: 3H; 7,68 ppm: d: 1H; 8,01-8,05 ppm: dd: 1H; 8,10-8,16 ppm: m: 2H; 8,25 ppm: s: 1H; 8,73 ppm: d: 1H; 12,48 ppm: s: 1H.

20

## EJEMPLO 3: Compuesto N°3

3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

25 Se ponen en suspensión 0,12 g de NaH al 60% en 12 ml de THF anhidro, se añaden 0,32 g de tamiz molecular y luego 0,22 g de N'-hidroxietanimidamida y se calienta a 70°C durante 1 hora y media. Se añaden 0,4 g del compuesto de la Preparación 3.5 y luego se calienta a 80°C durante 2 horas. Se añade agua, se extrae  
30 con AcOEt y luego se cromatografía sobre sílice eluyendo con AcOEt/ciclohexano (60/40; v/v) y luego AcOEt puro. Se obtienen 120 g del compuesto esperado.

35 RMN <sup>1</sup>H: DMSO (300 MHz): 2,47 ppm: s: 3H; 3,77 ppm: s: 3H; 7,49-7,56 ppm: m: 2H; 7,71-7,75 ppm: m: 2H; 8,01 ppm: d: 1H; 8,45 ppm: s: 1H; 8,73 ppm: s: 1H; 12,64 ppm: s: 1H.

## EJEMPLO 4: Compuesto N°2

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se ponen en suspensión 7 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF y se añaden 50 mg del compuesto del Ejemplo 3 y luego 0,02 ml de CH<sub>3</sub>I y luego se deja con agitación a TA durante 2 horas. Se vierte la mezcla de reacción sobre agua y luego se filtra el

precipitado formado. Se lava con agua, y luego con una mezcla de AcOEt/ciclohexano (50/50; v/v) para obtener 30 mg del compuesto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO (300 MHz): 2,27 ppm: s: 3H; 4,03 ppm: s: 3H; 4,22 ppm: s: 3H; 7,43-7,50 ppm: m: 2H; 7,69 ppm: s: 1H; 7,84 ppm: d: 1H; 7,98 ppm: d: 1H; 8,44 ppm: s: 1H; 8,69 ppm: s: 1H.

#### EJEMPLO 5: Compuesto N°14

6-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una mezcla de 3 g de tamiz molecular en 15 ml de etanol se añaden 0,26 g de sodio y se deja 15 minutos con agitación a TA. A continuación se añaden 0,9 g de N"-hidroxiguanidina hemisulfato hemihidrato y se deja 1 hora con agitación a TA. Se añaden finalmente 0,4 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.26 y se calienta a reflujo durante 4 días. Después de enfriar a TA, se añade agua a la mezcla de reacción, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v). Se obtienen 0,02 g del producto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 4,04: s: 3H; 4,22: s: 3H; 6,32: s: 2H; 7,43-7,51: m: 2H; 7,70: d: 1H; 7,81: d: 1H; 7,90: dd: 1H; 8,42: s: 1H; 8,5: d: 1H.

También se puede preparar el compuesto N°14 siguiendo los modos de operación descritos en las etapas A, B, C y D siguientes.

A) Ácido 3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxílico.

A una mezcla de 9,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.26 en 100 ml de MeOH se añade una disolución de 5,14 g de KOH en pastillas en 90 ml de agua y se calienta a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a TA y luego en baño de hielo, se acidifica la mezcla de reacción a pH = 1 por adición de una disolución de HCl 5N, diluyendo con agua para permitir la agitación. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 9,1 g del compuesto esperado.

B) Cloruro de 3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbonilo.

Se enfria en baño de hielo una suspensión de 9,1 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 100 ml de THF anhidro, se añade, gota a gota, una disolución de 45 ml de cloruro de tionilo en 45 ml de THF y se deja 15 minutos con agitación y luego

se concentra a vacío a TA. Se recoge el residuo con 40 ml de DCM y se evapora el disolvente a vacío. Se obtiene el compuesto esperado que se utiliza tal cual.

C) N-ciano-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carboxamida.

5 A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior en 100 ml de THF anhidro se añade una disolución de 10 g de cianamida en 50 ml de THF y se calienta a 60°C en atmósfera de argón. Después de 30 minutos, se añaden 100 ml de THF y se  
10 concentra a vacío la suspensión obtenida. El residuo se recoge en 200 ml de EtOH, se deja una noche con agitación a TA, se filtra el precipitado formado, se lava con EtOH y se seca a vacío. Se recoge el producto obtenido en agua, se filtra con succión el precipitado y se seca. Se obtienen 8,3 g del compuesto esperado.

15 D) 6-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*b*]indol-2-ona.

Se calienta a 120°C durante 15 minutos una mezcla de 3 g del compuesto  
20 obtenido en la etapa anterior y 0,9 g de hidrocloreuro de hidroxilamina en 60 ml de piridina. A continuación se añaden 30 g de alúmina 60 básica y se concentra a vacío hasta sequedad. Se cromatografía el residuo sobre alúmina 60 básica eluyendo con AcOEt y luego con el gradiente de la mezcla AcOEt/MeOH hasta (97/3; v/v). Se obtienen 1,2 g del compuesto esperado.

25

#### EJEMPLO 6: Compuesto N° 20

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carbaldehído oxima.

30 A una disolución de 0,2 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.27 en 15 ml de EtOH al 96% se añaden 0,18 g de hidrocloreuro de hidroxilamina y se deja 3 horas con agitación a TA. El disolvente se concentra a vacío, se recoge el residuo con  
35 agua y se filtra con succión el precipitado formado. Se disuelve el precipitado en una mezcla MeOH/piridina y cromatografía esta disolución sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla DCM/MeOH (98/2; v/v). Se obtienen 0,14 g del compuesto esperado, F = 287-290°C.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 4,01: s: 3H; 4,17: s: 3H; 5,76: s: 1H; 7,42-7,49: m: 2H; 7,53-7,57: dd: 1H; 7,63-7,69: m: 2H; 8,06: d: 1H; 8,19-8,23: m: 2H.

#### EJEMPLO 7: Compuesto N° 21

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carbaldehído O-etiloxima.

A una disolución de 0,2 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.27 en 15 ml de EtOH se añaden 0,25 g de hidrocloreuro de O-etilhidroxilamina y se deja 20 horas con agitación a TA. La mezcla de reacción se concentra a vacío, se recoge el residuo con agua y se filtra con succión el precipitado formado. Se recoge el precipitado en una mezcla de AcOEt/MeOH (50/50; v/v) y se cromatografía esta disolución sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v). Se recoge el producto obtenido en una mezcla de AcOEt/ciclohexano (50/50; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,1 g del compuesto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 1,27: t: 3H; 4,02: s: 3H; 4,12-4,22: m: 5H; 7,42-8,48: m: 8H.

#### EJEMPLO 8: Compuesto N° 22

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carbaldehído O-isobutiloxima.

A una disolución de 0,14 g del compuesto N° 20 en 4 ml de DMF, se añaden 0,017 g de hidruro de sodio al 60% en aceite y se deja 10 minutos con agitación a TA. A continuación, se añaden 0,076 g de bromuro de isobutilo y se deja una noche con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v). Se obtienen 0,035 g del compuesto esperado, F = 100-110°C.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 0,92: s: 3H; 0,94: s: 3H; 2,02: m: 1H; 3,88: d: 2H; 4,01: s: 3H; 4,17: s: 3H; 7,42-7,50: m: 2H; 7,54-7,57: dd: 1H; 7,65-7,69: m: 2H; 8,10: d: 1H; 8,26: s: 1H; 8,30: s: 1H.

#### EJEMPLO 9: Compuesto N° 23

Ácido [[[[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il]metilen]amino]oxi]acético.

A una disolución de 0,3 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.27 en 25 ml de EtOH al 96% se añaden 0,426 g de hemihidrocloreuro de O-(carboximetil)hidroxilamina y se deja una noche con agitación a TA. La mezcla de reacción se concentra a vacío, se recoge el residuo en agua, se tritura y filtra con succión el precipitado formado. Se recoge el precipitado en una disolución de NaOH 2N, se lava la fase acuosa en AcOEt, se acidifica la fase acuosa a pH = 1 por adición de una disolución de HCl 6N, se filtra con succión el precipitado formado y se extrae

con AcOEt. Se reúne el precipitado y la fase orgánica y se evapora a vacío el disolvente. El residuo se recoge en propan-2-ol caliente, el precipitado formado se filtra con succión en caliente y se lava con éter. Se obtienen 0,135 g del compuesto esperado.

5 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 4,01: s: 3H; 4,18: s: 3H; 4,64: s: 2H; 7,42-7,49: m: 2H; 7,55: dd: 1H; 7,67-7,69: m: 2H; 8,12: d: 1H; 8,27: s: 1H; 8,37: s: 1H; 12,8: sc: 1H.

#### 10 EJEMPLO 10: Compuesto N° 26

6-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-(2,4-dimetoxifenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

15 A) 6-[3-[bis(4-metoxibencil)amino]-1,2,4-oxodiazol-5-il]-3-(2,4-dimetoxifenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una mezcla de 6,3 g de tamiz molecular en 63 ml de EtOH anhidro se añaden 0,78 g de sodio y luego, después de disolución, se añaden 5,6 g del compuesto obtenido en la Preparación 4.1 y se deja 2 horas con agitación a TA y en atmósfera de argón. A continuación, se añaden 1,2 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.28 y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a TA, se añade DCM y AcOEt a la mezcla de reacción, se filtra el tamiz molecular, se lava con DCM, se lava el filtrado con una disolución de HCl 1N, con una disolución de NaOH 2N, se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla de DCM/MeOH (97/3; v/v). Se recoge el producto obtenido con MeOH, se tritura, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con MeOH y se seca a vacío. Se obtienen 0,596 g del compuesto esperado.

35 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 3,71: m: 9H; 3,79: s: 3H; 3,99: s: 3H; 4,20: s: 3H; 4,48: s: 4H; 6,56: m: 1H; 6,61: s: 1H; 6,90: d: 4H; 7,14: d: 1H; 7,23: d: 4H; 7,79: d: 1H; 7,91: d: 1H; 8,24: s: 1H; 8,59: s: 1H.

B) 6-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-(2,4-dimetoxifenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,593 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 10 ml de DCM y 2 ml de agua se le añaden 1 g de DDQ y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a TA, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con DCM y luego con agua. Se disuelve el precipitado en MeOH y se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt y luego con la mezcla de AcOEt/MeOH (90/10; v/v). Se recoge el producto obtenido en MeOH, se filtra con succión el

precipitado formado y se lava con MeOH. Se obtienen 0,094 g del compuesto esperado, F = 320-322°C.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 3,76: s: 3H; 3,86: s: 3H; 4,05: s: 3H; 4,25: s: 3H; 6,39: s: 2H; 6,62: dd: 1H; 6,68: d: 1H; 7,22: d: 1H; 7,84: d: 1H; 7,93: dd: 1H; 8,26: s: 1H; 8,57: s: 1H.

#### EJEMPLO 11: Compuesto N° 39

3-[4-(Aminometil)fenil]-6-(3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) 3-[4-[[bis(4-metoxibencil)amino]metil]fenil]-6-[3-[bis(4-metoxibencil) amino]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se prepara este compuesto según el modo de operación descrito en la etapa A del Ejemplo 10 a partir del compuesto obtenido en la Preparación 3.29 y del compuesto de la Preparación 4.1.

B) 3-[4-(Aminometil)fenil]-6-(3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se prepara este compuesto según el modo de operación descrito en la etapa B del Ejemplo 10. Se obtienen 0,2 g del compuesto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> /TFA(200 MHz): δ (ppm): 3,9: s: 2H; 4,0: s: 3H; 4,2: s: 3H; 7,5: d: 2H; 7,8-8,0: m: 4H; 8,65: d: 2H.

#### EJEMPLO 12: Compuesto N° 41

3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,09 g del compuesto N° 14 en 3 ml de DMF se añaden 0,025 g de hidruro de sodio al 60% en aceite y luego 0,04 ml de yoduro de metilo y se deja 2 horas con agitación a TA. Se añade agua a la mezcla de reacción, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y luego con una mezcla de propan-2-ol/EP (50/50; v/v). Se obtienen 0,07 g del compuesto esperado, F = 320-324°C.

RMN <sup>1</sup>H: piridina-d<sub>5</sub> (300 MHz): δ (ppm): 2,94: s: 6H; 3,80: s: 3H; 3,82: s: 3H; 7,32: dd: 1H; 7,47-7,52: m: 2H; 7,58: d: 1H; 7,95: s: 1H; 8,09: dd: 1H; 8,66: d: 1H.

#### EJEMPLO 13: Compuesto N° 42

N-[5-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]ciclopropano carboxamida.

A una disolución de 0,1 g del compuesto N° 14 en 5 ml de piridina se añaden 0,4 ml de cloruro de ciclopropanocarbonilo y se calienta a 50°C durante 2 horas. Después de enfriamiento a TA se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla de AcOEt/MeOH (90/10; v/v). Se recoge el producto obtenido en una mezcla de AcOEt/ciclohexano (50/50; v/v), se tritura y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,065 g del compuesto esperado, F = 292-295°C.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 0,86: m: 4H; 1,99: m: 1H; 4,03: s: 3H; 4,23: s: 3H; 7,43-7,51: m: 2H; 7,70: s: 1H; 7,86: d: 1H; 7,96: dd: 1H; 8,45: s: 1H; 8,66: s: 1H; 11,48: s: 1H.

#### EJEMPLO 14: Compuesto N° 44

N-[5-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metano sulfonamida.

A una disolución de 0,1 g del compuesto N° 14 en 10 ml de piridina y 1 ml de DCM se añaden 0,08 ml de cloruro de metanosulfonilo y 0,025 g de DMAP y luego se deja 96 horas con agitación a TA. La mezcla de reacción se vierte sobre agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla de DCM/MeOH (95/5; v/v). Se obtienen 0,025 g del compuesto esperado, F = 263-266°C.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 3,22: s: 3H; 4,03: s: 3H; 4,23: s: 3H; 7,43-7,51: m: 2H; 7,69: d: 1H; 7,84: d: 1H; 7,95: d: 1H; 8,47: s: 1H; 8,64: s: 1H; 11,82: s: 1H.

#### EJEMPLO 15: Compuesto N° 49

[3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidro-9*H*-pirido[2,3-*b*]indol-9-il]acetonitrilo.

Se calienta a 80°C durante 4 días una mezcla de 0,3 g del compuesto N° 3, 0,195 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 0,1 ml de bromoacetonitrilo en 20 ml de DMF. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla de reacción en una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v). Se tritura el

producto obtenido en ciclohexano y se filtra por succión el precipitado formado. Se obtienen 0,09 g del compuesto obtenido.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 2,43: s: 3H; 4,02: s: 3H; 6,01: s: 2H; 7,45-7,53: m: 2H; 7,71: d: 1H; 8,00: d: 1H; 8,09: dd: 1H; 8,52: s: 1H; 8,76: d: 1H.

5

#### EJEMPLO 16: Compuesto N° 50

3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(3-metil-1,2,4-oxodiazol-5-il)-9-(2-morfolin-4-iletil)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*b*]indol-2-ona.

10

Se calienta a 80°C durante 4 días una mezcla de 0,3 g del compuesto N° 3, 0,39 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 0,263 g de hidrocloreuro de 2-cloroetilmorfolina en 15 ml de DMF. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla de reacción en una disolución saturada de NaCl, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con agua. Se recoge el precipitado en MeOH y el disolvente se concentra a vacío. El residuo se tritura en una mezcla de propan-2-ol/EP (50/50; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,3 g del compuesto esperado.

15

20

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 2,35-2,42: m: 7H; 2,73: t: 2H; 3,42-3,44: m: 4H; 4,01: s: 3H; 4,75-4,79: m: 2H; 7,43-7,51: m: 2H; 7,69: d: 1H; 7,87: d: 1H; 8,00: dd: 1H; 8,46: s: 1H; 8,70: d: 1H.

25

#### EJEMPLO 17: Compuesto N° 53

3-(2,4-Diclorofenil)-6-(*N*-hidroxietanimidoil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*b*]indol-2-ona.

30

A una disolución de 0,28 g del compuesto de la Preparación 3.31 en 30 ml de EtOH, se añaden 0,15 g de hidrocloreuro de hidroxilamina y luego 0,3 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de enfriamiento a TA, se añade agua y se filtra con succión el precipitado formado. Se disuelve el precipitado en una mezcla de DCM/MeOH y se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla de DCM/MeOH (98/02; v/v). Se obtienen 0,13 g del compuesto esperado.

35

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 2,23: s: 3H; 4,02: s: 3H; 4,17: s: 3H; 7,43-7,50: m: 2H; 7,59-7,70: m: 3H; 8,17: s: 1H; 8,30: s: 1H; 11,06: s: 1H.

#### EJEMPLO 18: Compuesto N° 55

6-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,9-dimetil-3-fenil-1,9-dihidro-2*H*-pirido [2,3-*b*]indol-2-ona.

A una disolución de 1,5 g del compuesto de la Preparación 3.32 en 30 ml de MeOH anhidro, se añaden 0,46 g de bromuro de cianógeno y se calienta con reflujo

durante 2 horas 30 minutos. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se alcaliniza por adición de una disolución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 28% y se filtra con succión el precipitado formado. Se recoge el precipitado en una mezcla de  $\text{MeOH}/\text{AcOEt}/\text{piridina}$ , se filtra el insoluble y se cromatografía el filtrado sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla de  $\text{AcOEt}/\text{MeOH}$  (90/10; v/v). Se obtienen 0,5 g del compuesto esperado,  $F = 308\text{-}309^\circ\text{C}$ .

RMN  $^1\text{H}$ :  $\text{DMSO-}d_6$  (300 MHz):  $\delta$  (ppm): 4,03: s: 3H; 4,18: s: 3H; 7,13: s: 2H; 7,29-7,43: m: 3H; 7,72-7,80: m: 4H; 7,40: s: 1H; 8,54: m: 1H.

#### EJEMPLO 19: Compuesto N° 58

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una suspensión de 0,2 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.33 y 2 ml de ortoacetato de trietilo, se añade una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico y se calienta a  $140^\circ\text{C}$  durante una noche. Después de enfriar a TA, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con agua. Se recoge el precipitado en una mezcla de propano-2-ol/EP (50/50; v/v), se tritura y se filtra con succión. Se obtienen 0,13 g del compuesto esperado,  $F = 311\text{-}316^\circ\text{C}$ .

RMN  $^1\text{H}$ :  $\text{DMSO-}d_6$  (300 MHz):  $\delta$  (ppm): 2,58: s: 3H; 4,03: s: 3H; 4,22: s: 3H; 7,43-7,51: m: 2H; 7,69: se: 1H; 7,81-7,91: m: 2H; 8,44: s: 1H; 8,55: se: 1H.

#### EJEMPLO 20: Compuesto N° 59

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(5-metil-1,2,4-oxodiazol-3-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 0,4 g del compuesto de la Preparación 3.35, 10 ml de anhídrido acético y 1 ml de ácido acético. Después de enfriar a TA, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con una mezcla de  $\text{AcOEt}/\text{MeOH}$  (50/50; v/v). Se obtienen 0,24 g del compuesto esperado,  $F = 306\text{-}307^\circ\text{C}$ .

RMN  $^1\text{H}$ :  $\text{DMSO-}d_6$  (300 MHz):  $\delta$  (ppm): 2,67: s: 3H; 4,02: s: 3H; 4,20: s: 3H; 7,43-7,51: m: 2H; 7,69: d: 1H; 7,78: d: 1H; 7,90: dd: 1H; 8,41: s: 1H; 8,55: s: 1H.

#### EJEMPLO 21: Compuesto N° 60

6-(5-Amino-1,2,4-oxodiazol-3-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A)3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-[(5-(triclorometil)-1,2,4-oxodiazol-3-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*b*]indol-2-ona.

5 A una disolución de 0,2 g del compuesto de la Preparación 3.35. en 5 ml de dioxano anhidro y 0,6 ml de NMP se añaden 0,107 ml de cloruro de tricloroacetilo y luego 0,082 ml de piridina y se deja 1 hora con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y luego con tolueno y con éter. Se obtienen 0,19 g del compuesto esperado.

10 B) 6-(5-Amino-1,2,4-oxodiazol-3-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*b*]indol-2-ona.

15 Se enfría a -78°C 5 ml de THF anhidro, se hace burbujear amoniaco durante 5 minutos y luego se añade una disolución de 0,19 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 5 ml de THF y se deja 2 horas con agitación dejando que suba la temperatura hasta TA. Se concentra la mezcla de reaccón a vacío, se recoge el residuo con agua, se tritura el producto obtenido, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con una mezcla de propan-2-ol/EP (50/50; v/v) y luego con éter. Se obtienen 20 0,08 g del compuesto esperado, F = 272-275°C.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> (300 MHz): δ (ppm): 4,03: s: 3H; 4,21: s: 3H; 7,43-7,51: m: 2H; 7,67-7,70: m: 2H; 7,82-7,86: m: 1H; 8,26: s: 1H; 8,37: s: 1H; 12,90: se: 1H.

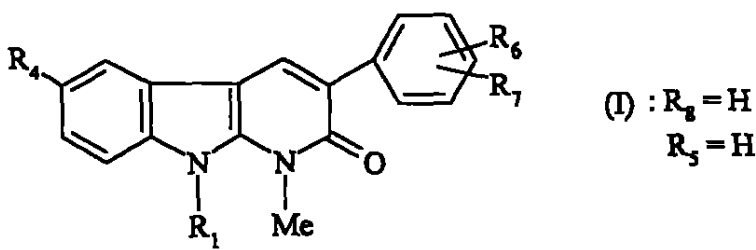
25 EJEMPLO 22: Compuesto N° 66

3-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il]-1,2,4-oxodiazol-5-carboxilato de etilo.

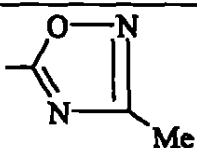
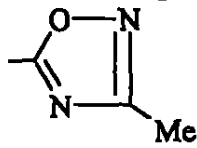
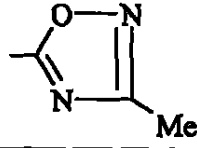
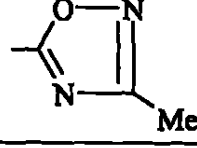
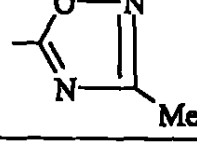
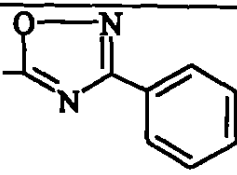
30 Se enfría a 0 °C una solución de 0,17 g del compuesto de la Preparación 3.35 en 2 ml de 1,2-dicloroetano y 0,1 ml de piridina, se añaden 0,09 ml de cloruro de etiloxalilo y se deja 30 minutos con agitación dejando subir la temperatura a TA. A continuación se calienta a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar a TA, se filtra con succión el precipitado formado. Se disuelve el precipitado en DCM y MeOH y se 35 cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla de AcOEt/MeOH (95/05; v/v). Se obtienen 0,14 g del compuesto esperado.

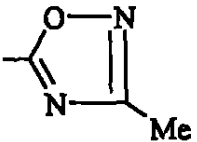
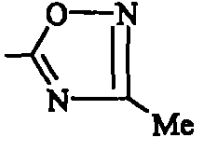
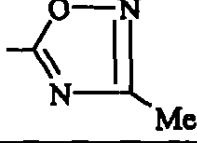
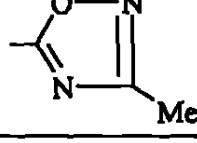
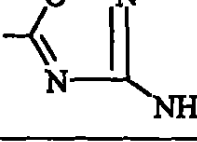
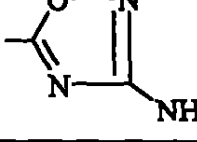
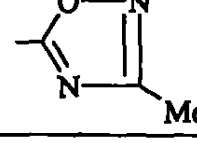
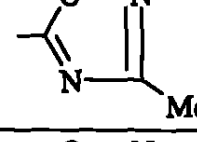
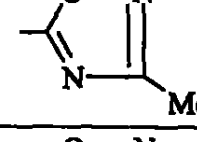
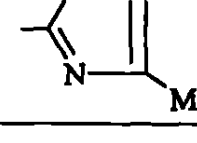
La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención. En esta tabla Me representa metilo.

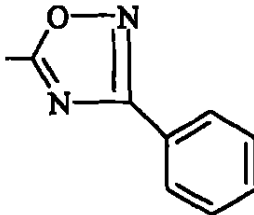
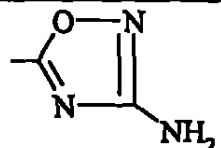
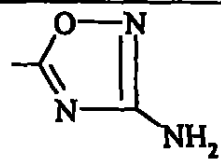
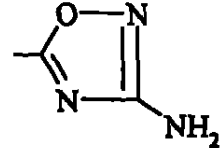
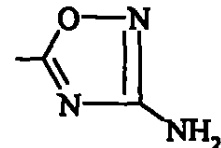
Tabla 3

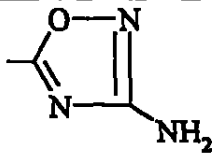
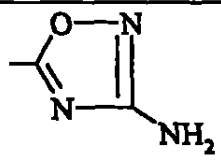
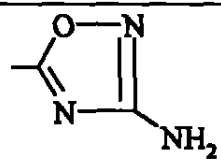
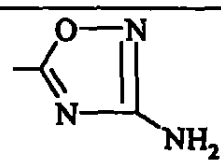
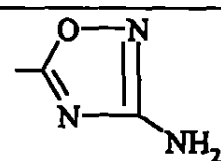
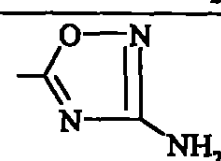
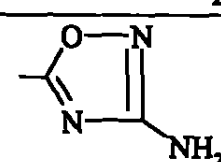
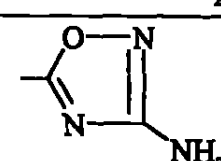
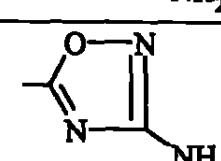


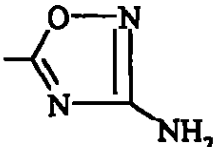
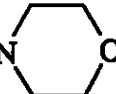
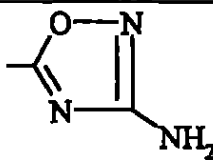
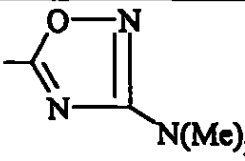
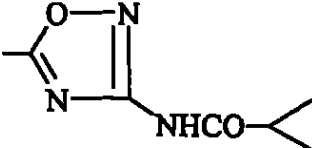
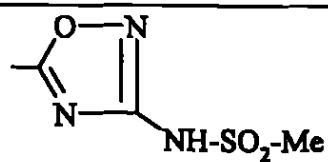
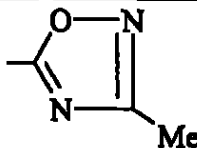
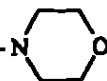
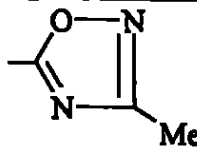
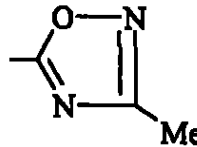
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35

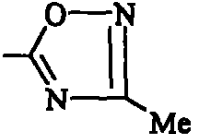
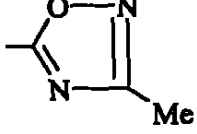
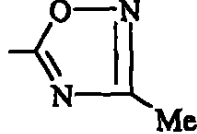
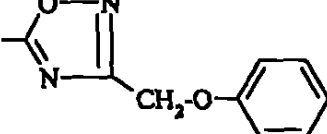
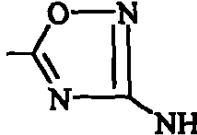
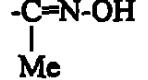
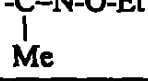
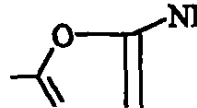
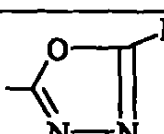
| Compuestos<br>N° | R <sub>1</sub> | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> | R <sub>4</sub>                                                                       | Caracterización |
|------------------|----------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1                | H              | H                               | -CH=N-OH                                                                             | F = 255°C.      |
| 2                | Me             | 2,4-diCl                        |    | F = 286°C.      |
| 3                | H              | 2,4-diCl                        |   | F = 279°C.      |
| 4                | Me             | 2,4-diMe                        |  | RMN             |
| 5                | Me             | 2,4-diOMe                       |  | F = 241°C.      |
| 6                | H              | 2,4-diMe                        |  | F = 340°C.      |
| 7                | H              | 2,4-diOMe                       | -CH=N-OEt                                                                            | F = 295°C.      |
| 8                | H              | 2,4-diOMe                       |  | RMN             |

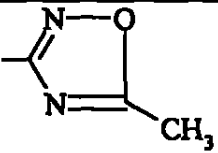
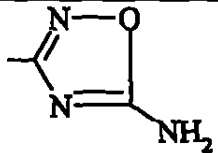
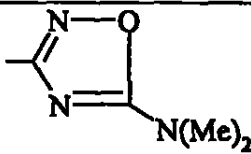
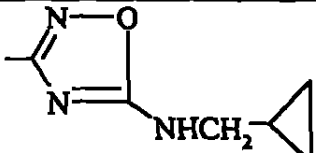
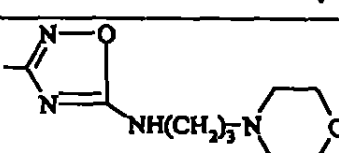
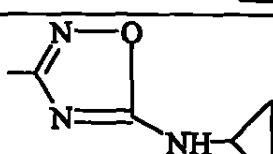
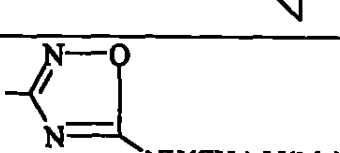
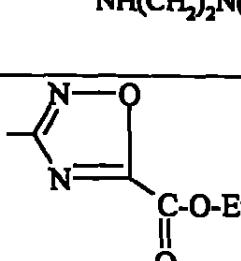
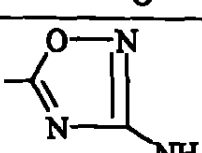
| Compuestos<br>Nº | R <sub>1</sub> | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> | R <sub>4</sub>                                                                       | Caracterización |
|------------------|----------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 5<br>9           | Me             | H                               |    | F = 233°C.      |
| 10<br>10         | Me             | 2-Me, 5-F                       |    | F = 280°C.      |
| 15<br>11         | Me             | 3-F, 4-Me                       |    | F = 273°C.      |
| 20<br>12         | H              | H                               |    | RMN             |
| 25<br>13         | H              | 2,4-diCl                        |   | F = 330°C.      |
| 30<br>14         | Me             | 2,4-diCl                        |  | F = 293°C.      |
| 35<br>15         | Me             | 3-Me,4-F                        |  | F = 130°C.      |
| 16               | H              | 3-Me,4-F                        |  | F = 325°C.      |
| 17               | H              | 3-F, 4-Me                       |  | F = 320°C.      |
| 18               | H              | 2-Me, 5-F                       |  | RMN             |

|    | Compuestos<br>Nº | R <sub>1</sub> | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> | R <sub>4</sub>                                                                                                      | Caracterización |
|----|------------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 5  | 19               | Me             | 2,4-diCl                        |                                   | F = 319°C.      |
| 10 | 20               | Me             | 2,4-diCl                        | -CH=N-OH                                                                                                            | F = 287-290°C   |
|    | 21               | Me             | 2,4-diCl                        | -CH=N-O-Et                                                                                                          |                 |
| 15 | 22               | Me             | 2,4-diCl                        | -CH=N-O-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                           | F = 100-110°C   |
|    | 23               | Me             | 2,4-diCl                        | -CH=N-O-CH <sub>2</sub> -COOH                                                                                       |                 |
| 20 | 24               | Me             | 2,4-diCl                        | -CH=N-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et                                                                         | F = 160°C.      |
| 25 | 25               | Me             | 2,4-diCl                        | -CH=N-O-CH <sub>2</sub> -CO-N  | RMN             |
| 30 | 26               | Me             | 2,4-diOMe                       |                                 | F = 320-322°C   |
| 35 | 27               | Me             | 2,4-diMe                        |                                 | F = 334°C.      |
|    | 28               | Me             | 2-Cl                            |                                 | F = 301°C.      |
|    | 29               | Me             | 4-Cl                            |                                 | F = 308-310°C   |

|    |                  |                |                                 |                                                                                      |                 |
|----|------------------|----------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|    | Compuestos<br>Nº | R <sub>1</sub> | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> | R <sub>4</sub>                                                                       | Caracterización |
| 5  | 30               | Me             | 3-Br                            |    | F = 290°C.      |
| 10 | 31               | Me             | 4-Br                            |    | RMN             |
| 15 | 32               | Me             | 3-F                             |    | F = 309°C.      |
| 20 | 33               | Me             | 4-F                             |    | F ≈ 307-308°C   |
| 25 | 34               | Me             | 3-Me                            |   | F = 295-296°C   |
| 30 | 35               | Me             | 3-OMe                           |  | F = 274-278°C   |
| 35 | 36               | Me             | 4-OMe                           |  | F = 182-185°C   |
|    | 37               | Me             | 3-CN                            |  | F = 290-291°C   |
|    | 38               | Me             | 4-CN                            |  | RMN             |

|    | Compuestos<br>N° | R <sub>1</sub> | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub>                                                                                           | R <sub>4</sub>                                                                       | Caracterización |
|----|------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 5  | 39               | Me             | 4-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                                                                         |    | RMN             |
| 10 | 40               | Me             | 4-CH <sub>2</sub> -N                     |    | RMN             |
| 15 | 41               | Me             | 2,4-diCl                                                                                                                  |    | F = 320-324°C   |
| 20 | 42               | Me             | 2,4-diCl                                                                                                                  |    | F = 292-295°C   |
| 25 | 43               | Me             | 2,4-diCl                                                                                                                  |   | F = 260°C.      |
| 30 | 44               | Me             | 2,4-diCl                                                                                                                  |  | F = 263-266°C   |
| 35 | 45               | Me             | 3-F                                                                                                                       |  | RMN             |
|    | 46               | Me             | 4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N  |  | RMN             |
|    | 47               | Et             | 2,4-diCl                                                                                                                  |  | RMN             |

|    | Compuestos<br>Nº | R <sub>1</sub>                                                                                                        | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> | R <sub>4</sub>                                                                        | Caracterización |
|----|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 5  | 48               | Me                                                                                                                    | 3,5-diF                         |     | RMN             |
| 10 | 49               | -CH <sub>2</sub> CN                                                                                                   | 2,4-diCl                        |     |                 |
| 15 | 50               | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N  | 2,4-diCl                        |     |                 |
| 20 | 51               | Me                                                                                                                    | 2,4-diCl                        |     | RMN             |
| 25 | 52               | Me                                                                                                                    | 2-OMe                           |    | F = 271-272°C   |
| 30 | 53               | Me                                                                                                                    | 2,4-diCl                        |  |                 |
| 35 | 54               | Me                                                                                                                    | 2,4-diCl                        |  | RMN             |
|    | 55               | Me                                                                                                                    | H                               |   | F = 308-309°C   |
|    | 56               | Me                                                                                                                    | 2,4-diCl                        |   | F = 304-305°C   |
|    | 57               | H                                                                                                                     | 2,4-diOMe                       |   | RMN             |
|    | 58               | Me                                                                                                                    | 2,4-diCl                        |   | F = 311-316°C   |

|    | Compuestos<br>Nº | R <sub>1</sub> | R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> | R <sub>4</sub>                                                                       | Caracterización |
|----|------------------|----------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 5  | 59               | Me             | 2,4-diCl                        |    | F = 306-307°C   |
| 10 | 60               | Me             | 2,4-diCl                        |    | F = 272-275°C   |
| 15 | 61               | Me             | 2,4-diCl                        |    | F = 287-289°C   |
| 20 | 62               | Me             | 2,4-diCl                        |    | F = 279-283°C   |
| 25 | 63               | Me             | 2,4-diCl                        |   | F = 228-230°C   |
| 30 | 64               | Me             | 2,4-diCl                        |  | F = 272-276°C   |
| 35 | 65               | Me             | 2,4-diCl                        |  | F = 145-150°C   |
|    | 66               | Me             | 2,4-diCl                        |  | RMN             |
|    | 67               | Me             | 3-Cl                            |  | RMN             |

RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $\text{d}_6$  (300 MHz): Compuesto N° 4:  $\delta$  (ppm): 2,15: s: 3H; 2,32: s: 3H; 2,41: s: 3H; 4,02: s: 3H; 4,22: s: 3H; 7,01-7,1: m: 3H; 7,82: d: 1H; 7,96: dd: 1H; 8,28: s: 1H; 8,68: s: 1H.

5 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $\text{d}_6$  (300 MHz): Compuesto N° 8:  $\delta$  (ppm): 3,69: s: 3H; 3,72: s: 3H; 3,81: s: 3H; 6,55-6,59: dd: 1H; 6,63: d: 1H; 7,18: d: 1H; 7,55-7,62: m: 3H; 7,68: d: 1H; 8,01-8,05: dd: 1H; 8,10-8,16: m: 2H; 8,25: s: 1H; 8,73: d: 1H; 12,48: s: 1H.

10 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $\text{d}_6$  (300 MHz): Compuesto N° 12:  $\delta$  (ppm): 2,48: s: 3H; 3,79: s: 3H; 7,37: d: 1H; 7,44-7,49: m: 2H; 7,69: d: 1H; 7,72-7,84: m: 2H; 7,99: d: 1H; 8,67: s: 1H; 8,81: s: 1H; 12,6: se: 1H.

15 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $\text{d}_6$  (300 MHz): Compuesto N° 18:  $\delta$  (ppm): 2,17: s: 3H; 2,40: s: 3H; 3,71: s: 3H; 7-7,25: m: 2H; 7,6: d: 1H; 7,25: d: 1H; 7,9: d: 1H; 8,75: s: 1H; 8,65: s: 1H.

RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $\text{d}_6$  (300 MHz): Compuesto N° 25:  $\delta$  (ppm): 3,44: se: 4H; 3,56: se: 4H; 4,01: s: 3H; 4,17: s: 3H; 4,84: s: 2H; 7,42-7,49: m: 2H; 7,55: dd: 1H; 7,66-7,69: m: 2H; 8,10: d: 1H; 8,26: s: 1H; 8,38: s: 1H.

20 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $\text{d}_6$  (200 MHz): Compuesto N° 31:  $\delta$  (ppm): 4,0: s: 3H; 4,2: s: 3H; 6,3: s: 2H; 7,5: d: 2H; 7,7-8,0: m: 4H; 8,65: d: 2H.

25 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $\text{d}_6$  (300 MHz): Compuesto N° 32:  $\delta$  (ppm): 4,04: s: 3H; 4,20: s: 3H; 6,33: s: 2H; 7,12: t: 1H; 7,44: q: 1H; 7,70: m: 2H; 7,80: d: 1H; 7,90: d: 1H; 8,69: s: 1H; 8,77: s: 1H.

RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $\text{d}_6$  (200 MHz): Compuesto N° 38:  $\delta$  (ppm): 4,05: s: 3H; 4,15: s: 3H; 6,3: s: 2H; 7,4: d: 2H; 7,75-8,0: m: 4H; 8,6: d: 2H.

30 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $\text{d}_6$  /TFA(200 MHz): Compuesto N° 40:  $\delta$  (ppm): 3,95: s: 2H; 3,55-3,7: m: 8H; 4,1: s: 3H; 4,2: s: 3H; 7,55: d: 2H; 7,8-7,95: m: 4H; 8,6: d: 2H.

35 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $\text{d}_6$  (300 MHz): Compuesto N° 43:  $\delta$  (ppm): 2,30: s: 6H; 3,23: s: 2H; 4,05: s: 3H; 4,25: s: 3H; 7,47-7,50: m: 2H; 7,72: s: 1H; 7,89: d: 1H; 7,99: d: 1H; 8,39: s: 1H; 8,70s: 1H; 10,90: s: 1H.

RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $\text{d}_6$  (300 MHz): Compuesto N° 45:  $\delta$  (ppm): 2,42: s: 3H; 4,04: s: 3H; 4,21: s: 3H; 7,09-7,15: m: 1H; 7,41-7,48: q: 1H; 7,71-7,75: m: 2H; 7,83: d: 1H; 7,97-8,00: dd: 1H; 8,06: s: 2H.

RMN  $^1\text{H}$ : MeOD- $\text{d}_4$  (300 MHz): Compuesto N° 46:  $\delta$  (ppm): 2,43: s: 3H; 2,63: t: 4H; 2,84: t: 2H; 3,74: t: 4H; 4,07: s: 3H; 4,19: t: 5H; 7,00: d: 2H; 7,63: d: 3H; 8,00: d: 1H; 8,22: s: 1H; 8,47: s: 1H.

RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $\text{d}_6$  (300 MHz): Compuesto N° 47:  $\delta$  (ppm): 1,47: t: 3H; 2,42: s: 3H; 3,99: s: 3H; 4,72: q: 2H; 7,43-7,51: m: 2H; 7,69: d: 1H; 7,86: d: 1H; 8,01: d: 1H; 8,40: s: 1H; 8,71: s: 1H.

RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$  (300 MHz): Compuesto N° 48:  $\delta$  (ppm): 2,42: s: 3H; 4,03: s: 3H; 4,20: s: 3H; 7,09-7,16: m: 1H; 7,67-7,72: m: 2H; 7,82: d: 1H; 7,97-8,00: dd: 1H; 8,81: s: 1H; 8,92: s: 1H.

5 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$  (300 MHz): Compuesto N° 51:  $\delta$  (ppm): 4,04: s: 3H; 4,24: s: 3H; 5,35: s: 2H; 7,01: t: 1H; 7,09: d: 2H; 7,34: t: 2H; 7,43-7,52: m: 2H; 7,70: s: 1H; 7,87: d: 1H; 8,03: dd: 1H; 8,49: s: 1H; 8,77: s: 1H.

10 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$  (300 MHz): Compuesto N° 54:  $\delta$  (ppm): 1,28: t: 3H; 2,26: s: 3H; 4,02: s: 3H; 4,15-4,22: m: 5H; 7,42-7,47: m: 2H; 7,60-7,70: m: 3H; 8,20: s: 1H; 8,32: s: 1H.

15 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$  (300 MHz): Compuesto N° 57:  $\delta$  (ppm): 3,67: s: 3H; 3,71: s: 3H; 3,80: s: 3H; 6,54-6,57: dd: 1H; 6,62: d: 1H; 7,09: s: 2H; 7,17: d: 1H; 7,58: d: 1H; 7,65-7,69: dd: 1H; 8,12: s: 1H; 8,21: s: 1H; 12,24: s: 1H.

RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$  (300 MHz): Compuesto N° 66:  $\delta$  (ppm): 1,37: t: 3H; 4,02: s: 3H; 4,21: s: 3H; 4,47: q: 2H; 7,44-7,47: m: 2H; 7,69: d: 1H; 7,82: d: 1H; 7,96: dd: 1H; 8,48: s: 1H; 8,64: s: 1H.

20 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$  (300 MHz): Compuesto N° 67:  $\delta$  (ppm): 4,0: s: 3H; 4,2: s: 3H; 6,33: s: 2H; 7,45-7,9: m: 6H; 8,6: s: 1H; 8,7: s: 1H.

25 Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención se han ensayado *in vitro* sobre una línea celular humana de cáncer de mama: la línea MDA-MB-231 disponible dirigiéndose a la American Type Culture Collection (referencia HTB26).

30 La evaluación del efecto antiproliferativo se ha efectuado según J.M. Derocq *et al.*, *FEBS Letters*, 1998, 425, 419-425: se mide el nivel de incorporación de la [3H]timidina en el ADN de las células tratadas, después de 96 horas de incubación de un compuesto de fórmula (I). La concentración inhibidora 50 (CI<sub>50</sub>) se define como la concentración que inhibe la proliferación celular en 50%.

Los compuestos según la invención presentan una CI<sub>50</sub> generalmente inferior a 10  $\mu\text{M}$  sobre la línea MDA-MB-231.

35 Los compuestos de fórmula (I) se han ensayado también sobre otra línea celular humana de cáncer de mama, dicha línea multirresistente MDR, (del inglés *multi-drug-resistant*) y llamada MDA-A<sub>1</sub>. Esta línea está descrita por E. Collomb, C. Dussert y P.M. Martin en *Cytometry*, 1991, 12(1), 15-25.

El término "multirresistente" que califica esta línea, significa que de manera general dicha línea es poco sensible a los fármacos para quimioterapia comúnmente utilizados y, en particular, a los antimitóticos de origen natural tales como paclitaxel, vincristina y vimblastina.

Los compuestos según la invención presentan una CI50 generalmente inferior a 10  $\mu$ M sobre la línea multi-résistente MDA-A1.

Así, según la presente invención, parece que los compuestos de fórmula (I) inhiben la proliferación de células tumorales, incluyendo la proliferación de células que presentan una multirresistencia. Parece, por lo tanto, que los compuestos según la invención poseen una actividad anticancerígena.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene como objetivo medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento o la prevención de enfermedades causadas o exacerbadas por la proliferación de células tumorales.

Como inhibidor de la proliferación de las células tumorales, estos compuestos son útiles en el tratamiento de todos los tipos de neoplasmas, de cualquier origen, sean sólidos o no, benignos o malignos, primarios o metastáticos, carcinomas, sarcomas, adenomas, adenocarcinomas, en particular: cáncer de mama; cáncer de pulmón; cáncer del intestino delgado, cáncer de colon y de recto; cáncer de las vías respiratorias, de orofaringe y de hipofaringe; cáncer de esófago; cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de los canales biliares, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de páncreas; cánceres de las vías urinarias incluyendo riñón, urotelio y vejiga; cánceres del tracto genital femenino, incluyendo cáncer de útero, del cuello del útero, de los ovarios, coriocarcinoma y trofoblastoma; cánceres del tracto genital masculino, incluyendo cáncer de próstata, de las vesículas seminales, de los testículos, tumores de las células germinales; cánceres de las glándulas endocrinas, incluyendo cáncer de tiroides, de hipófisis, de las glándulas suprarrenales; cánceres de la piel, incluyendo hemangiomas, melanomas, sarcomas, que incluyen el sarcoma de Kaposi; tumores del cerebro, nervios, ojos, meninges, incluidos los astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neurinomas, neuroblastomas, schwannomas, meningiomas; tumores que proceden de tumores malignos hematopoyéticos, que incluyen leucemias, cloromas, plasmacitomas, micosis fungoide, linfoma o leucemia de las células T, linfoma no hodgkiniano, hemopatías malignas, mielomas.

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 farmacéuticamente aceptable, un hidrato o

solvato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se seleccionan según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos 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 la fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato eventual, se puede administrar bajo la forma unitaria de administración, en mezcla con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para profilaxis o tratamiento de los trastornos o enfermedades citadas.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas para vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas blandas o duras, los polvos, los gránulos y las 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.

Los compuestos de fórmula (I) anterior pueden utilizarse en dosis diarias de 0,002 a 2.000 mg por kilogramo de peso corporal del mamífero que se va a tratar, preferentemente en dosis diarias de 0,1 a 300 mg/kg. En el ser humano, la dosis puede variar preferentemente de 0,02 a 10.000 mg por día, más particularmente de 1 a 3.000 mg, según la edad del sujeto que se va a tratar o del tipo de tratamiento: profiláctico o curativo.

Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis más altas o más bajas, y tales dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente está determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere también 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 una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Según la presente invención, el o los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en asociación con uno (o varios) principio(s) activo(s) anticancerígenos, en particular compuestos antitumorales tales como los agentes alquilantes tales como alquilsulfonatos

MM

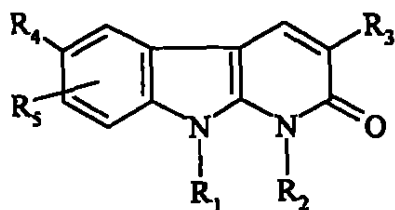
(busulfán), dacarbazina, procarbazona, mostazas nitrogenadas (clorometina, melfalán, clorambucilo), ciclofosfamida, ifosfamida; nitrosoureas tales como carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina; alcaloides antineoplásicos tales como vincristina, vinblastina; taxanos tales como paclitaxel o taxoter; antibióticos antineoplásicos tales como actinomicina; agentes intercalantes, antimetabolitos antineoplásicos, antagonistas de folatos, metotrexato; inhibidores de la síntesis de purinas; los análogos de la purina tales como mercaptopurina, 6-tioguanina; inhibidores de la síntesis de pirimidinas, inhibidores de aromatasas, capecitabina, los análogos de la pirimidina tales como fluorouracilo, gemcitabina, citarabina y citosina arabinósida; brequinar; inhibidores de topoisomerasas tales como camptotecina o etopósido; agonistas y antagonistas hormonales anticancerígenos que incluyen tamoxifeno; inhibidores de quinasa, imatinib; inhibidores de factores de crecimiento; los anti inflamatorios tales como pentosana polisulfato, corticoesteroides, prednisona, dexametasona, antraciclinas incluidas la doxorubicina, la bleomicina, mitomicina y la metramicina; complejos metálicos anticancerígenos, complejos de platino, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino; interferón alfa, trifeniltiofosforamida, altretamina; agentes antiangiogénicos tales como el bevacizumab; los inhibidores del proteasoma tal como el bortezomib; talidomida; adyuvantes de inmunoterapia; vacunas.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere también 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 una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula:

5



(I)

10

en la que:

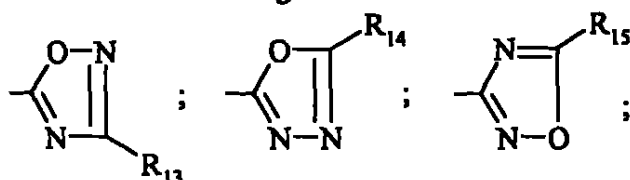
- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>3</sub> representa un fenilo sustituido con R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>;
- R<sub>4</sub> representa:

20

. un grupo  $\begin{array}{c} R_{11} \\ | \\ -C=N-O-R_{12} \end{array}$  ;

. un radical heterocíclico elegido entre:

25



30

- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un hidroxilo; un ciano; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>; un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- o bien R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo o el piperazin-1-ilo no sustituido o sustituido en posición -4- con un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>11</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>12</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-R<sub>16</sub>;

35

- R<sub>13</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un fenilo;



- 5 - R<sub>14</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>;
- R<sub>15</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>; un grupo COO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- 10 - R<sub>16</sub> representa un hidroxilo; un alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); R<sub>18</sub> además puede representar un grupo -COR<sub>21</sub>; un grupo -SO<sub>2</sub>R<sub>22</sub>;
- 15 - R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); R<sub>20</sub> además puede representar un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-metilo, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- 20 - R<sub>21</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>22</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- m es 1, 2 ó 3;
- 25 - n es 0, 1, 2 ó 3.

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

30

2.- Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que:

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un metilo, un etilo, un cianometilo, un 2-morfolin-4-iletilo;
- 35 - R<sub>2</sub> representa un metilo;
- y/o R<sub>3</sub> representa un fenilo, un 3-bromofenilo, un 4-bromofenilo, un 2-clorofenilo, un 3-clorofenilo, un 4-clorofenilo, un 3-fluorofenilo, un 4-fluorofenilo, un 3-metilfenilo, un 2-metoxifenilo, un 3-metoxifenilo, un 4-metoxifenilo, un 3-cianofenilo, un 4-cianofenilo, un 2,4-diclorofenilo, un 3,5-difluorofenilo, un 2,4-dimetilfenilo, un 2,4-dimetoxifenilo, un 2-metil-5-fluorofenilo, un 3-fluoro-4-metilfenilo, un 3-metil-4-fluorofenilo, un 4-(aminometil)fenilo, un 4-(morfolin-4-ilmetil)fenilo, un 4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenilo;

- R<sub>4</sub> representa:

- 5 . un grupo (hidroxi-imino)metilo, un grupo N-hidroxietanimidoilo, un grupo (etoxi-imino)metilo, un grupo N-etoxietanimidoilo, un grupo (isobutoxi-imino)metilo, un grupo [(carboximetoxi)imino]metilo, un grupo [(2-etoxi-2-oxoetoxi)imino]metilo, un grupo [(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)imino]metilo;
- 10 . un 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-[(N,N-dimetilglicil)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-[(metilsulfonil)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un 3-(fenoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo;
- 15 . un 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un 5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-ilo;
- 20 . un 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-(ciclopropilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-[(ciclopropilmetil)amino]-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-[[2-(dimetil amino)etil]amino]-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un 5-(etoxicarbonil)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;

- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

25

3.- Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, elegido entre :

- 30 - 6-(3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbaldehído oxima;
- 3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbaldehído O-etiloxima;
- 35 - 5-[3-(4-clorofenil)-1,9-dimetil-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1,2,4-oxadiazol-3-amina;
- 5-[3-(3-fluorofenil)-1,9-dimetil-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1,2,4-oxadiazol-3-amina;
- 5-[1,9-dimetil-3-(3-metilfenil)-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1,2,4-oxadiazol-3-amina;
- 3-4-(aminometil)fenil-6-(3-amino-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

- 5-[1,9-dimetil-3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il]-1,2,4-oxadiazol-3-amina;

- 5-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il]-1,3,4-oxadiazol-2-amina;

5 - N'-[3-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-N,N-dimetiletano-1,2-diamina;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

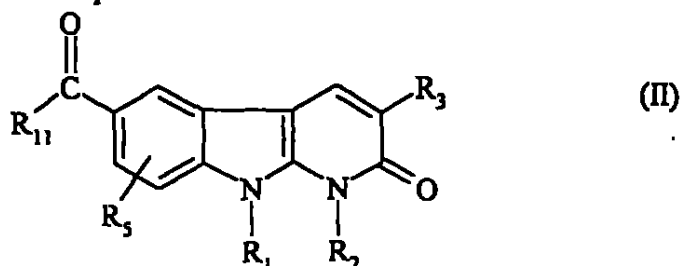
10

4. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que R<sub>4</sub> representa un grupo -CR<sub>11</sub>=N-O-R<sub>12</sub>, caracterizado por que:

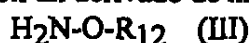
15

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

20



25 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>11</sub> son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un derivado de hidroxilamina de fórmula:

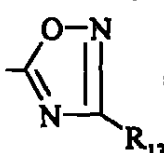


en la que R<sub>12</sub> es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1.

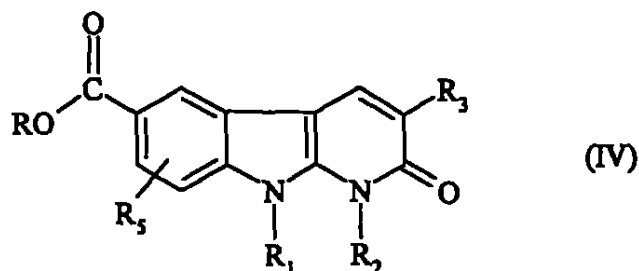
30

5.- Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en

35

la que R<sub>4</sub> = , caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

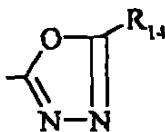


en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 y R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), con un derivado de oxima de fórmula:

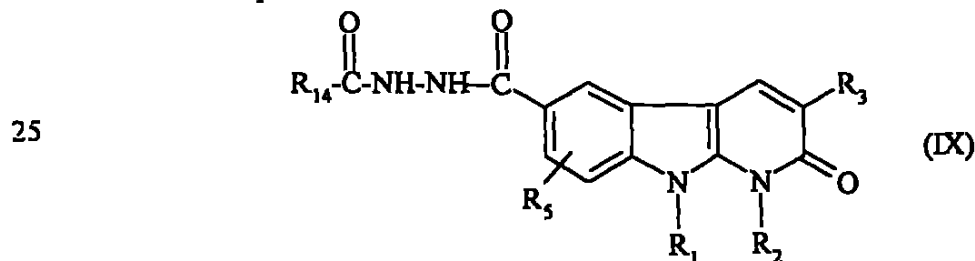


10 en la que  $R_{13}$  es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1.

15 6.- Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en

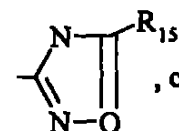
la que  $R_4 =$  , caracterizado porque:

20 se cicla un compuesto de fórmula:



30 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_{14}$  son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1.

35 7.- Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las

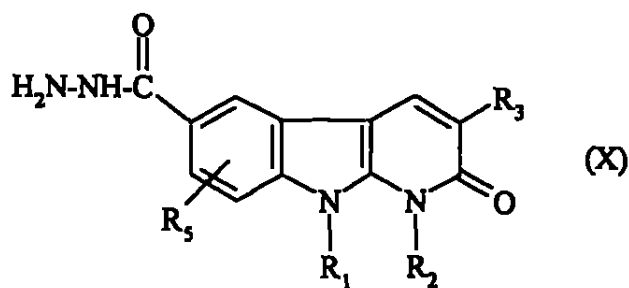
reivindicaciones 1 a 3 en la que  $R_4 =$  , caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

en la que:

- $R_1$  representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ); un grupo  $-(CH_2)_mOH$ ; un grupo  $-(CH_2)_mCN$ ; un grupo  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$ ;
- $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ );
- $R_3$  representa un fenilo sustituido con  $R_6, R_7, R_8$ ;
- $R_5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ );
- $R_6, R_7$  y  $R_8$  representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ); un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ); un hidroxilo; un ciano; un grupo  $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$ ; un grupo  $-O-(CH_2)_mNR_9R_{10}$ ;
- $R_9$  y  $R_{10}$  representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ );
- o bien  $R_9$  y  $R_{10}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo o el piperazin-1-ilo no sustituido o sustituido en posición -4- con un alquilo ( $C_1-C_4$ );
- $R_{14}$  representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ); un grupo  $-NR_{17}R_{18}$ ;
- $R_{17}$  y  $R_{18}$  representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ );  $R_{18}$  además puede representar un grupo  $-COR_{21}$ ; un grupo  $-SO_2R_{22}$ ;
- $R_{21}$  representa un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ); un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ); un grupo  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$ ;
- $R_{22}$  representa un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ );
- $m$  es 1, 2 ó 3;
- $n$  es 0, 1, 2 ó 3.

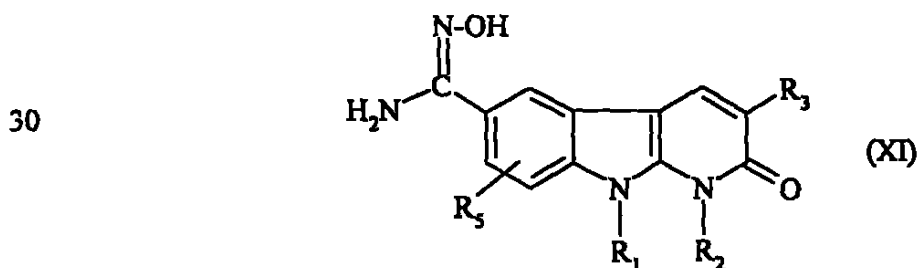
9. Compuesto de fórmula:



en la que:

- $R_1$  representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ); un grupo  $-(CH_2)_mOH$ ; un grupo  $-(CH_2)_mCN$ ; un grupo  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$ ;
- $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ );
- $R_3$  representa un fenilo sustituido con  $R_6, R_7, R_8$ ;
- $R_5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ );
- $R_6, R_7$  y  $R_8$  representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ); un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ); un hidroxilo; un ciano; un grupo  $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$ ; un grupo  $-O-(CH_2)_mNR_9R_{10}$ ;
- $R_9$  y  $R_{10}$  representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ );
- o bien  $R_9$  y  $R_{10}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo o el piperazin-1-ilo no sustituido o sustituido en posición -4- con un alquilo ( $C_1-C_4$ );
- $m$  es 1, 2 ó 3;
- $n$  es 0, 1, 2 ó 3.

10.-Compuesto de fórmula:



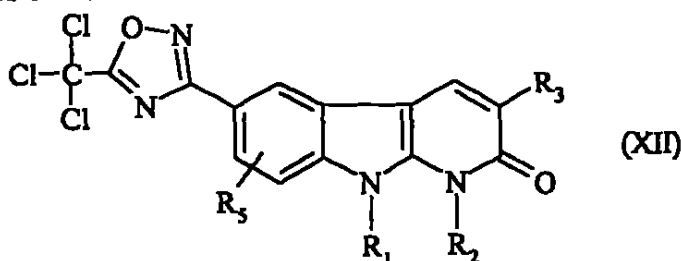
35 en la que:

- $R_1$  representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ); un grupo  $-(CH_2)_mOH$ ; un grupo  $-(CH_2)_mCN$ ; un grupo  $-(CH_2)_mNR_9R_{10}$ ;
- $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ );
- $R_3$  representa un fenilo sustituido con  $R_6, R_7, R_8$ ;
- $R_5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ );
- $R_6, R_7$  y  $R_8$  representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ); un grupo alcoxi

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un hidroxilo; un ciano; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>; un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;

- R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- o bien R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo o el piperazin-1-ilo no sustituido o sustituido en posición -4- con un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- m es 1, 2 ó 3;
- n es 0, 1, 2 ó 3.

11.- Compuesto de fórmula:



en la que:

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>3</sub> representa un fenilo sustituido con R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>;
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un hidroxilo; un ciano; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>; un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- o bien R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo o el piperazin-1-ilo no sustituido o sustituido en posición -4- con un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- m es 1, 2 ó 3;
- n es 0, 1, 2 ó 3.

12.- Un medicamento, caracterizado por que comprende un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal de adición de este compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de la fórmula (I).

13.- Composición farmacéutica caracterizada por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14.- Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de enfermedades causadas o exacerbadas por la proliferación de células tumorales.

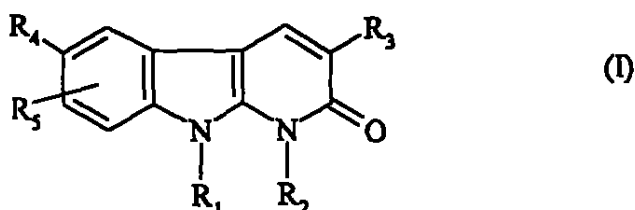
# DERIVADOS DE PIRIDOINDOLONA SUSTITUIDOS EN -6, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

a nombre de:

Sanofi-Aventis

## RESUMEN DESCRIPTIVO

La presente invención tiene como objetivo compuestos que responden a la fórmula:

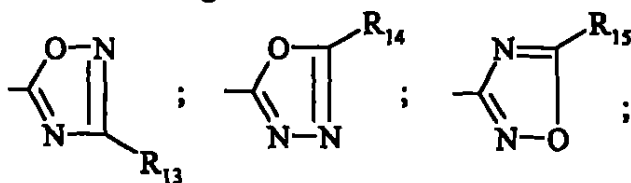


en la que:

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>3</sub> representa un fenilo sustituido con R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>;
- R<sub>4</sub> representa:

. un grupo  $\begin{matrix} R_{11} \\ | \\ -C=N-O-R_{12} \end{matrix}$  ;

. un radical heterocíclico elegido entre:



- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/FR2005/000971

123

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/437 A61K31/407

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)

IPC 7 C07D A61K

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, WPI Data, 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 02/087575 A (DEROCQ JEAN-MARIE ; SANOFI SYNTHELABO (FR); BOURRIE BERNARD (FR); CASE) 7 November 2002 (2002-11-07) cited in the application page 1, lines 1-25 | 1-14                  |
| A          | WO 02/087574 A (DEROCQ JEAN-MARIE ; SANOFI SYNTHELABO (FR); BOURRIE BERNARD (FR); CASE) 7 November 2002 (2002-11-07) cited in the application claims 2,3         | 1-14                  |
| A          | FR 2 765 581 A (SYNTHELABO) 8 January 1999 (1999-01-08) cited in the application page 7, line 1 - page 10, line 17 claim 1                                       | 1-14                  |
| -/-        |                                                                                                                                                                  |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C☒ Patent family members are listed in 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

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 October 2005

Date of mailing of the international search report

25/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P. B. 5818 Patentkan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/000971

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                  | Relevant to claim No |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| A          | FR 2 003 999 A (GLAXO LAB LTD)<br>14 November 1969 (1969-11-14)<br>the whole document                                               | 1-14                 |
| P,X        | WO 2004/041817 A (SANOFI-SYNTHELABO;<br>BOURRIE, BERNARD; CASELLAS, PIERRE;<br>CIAPETTI, PAOLA) 21 May 2004 (2004-05-21)<br>claim 1 | 1-14                 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/FR2005/000971

124

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 02087575 A                             | 07-11-2002          | BG 108260 A                | 30-12-2004          |
|                                           |                     | BG 108261 A                | 30-12-2004          |
|                                           |                     | BR 0209138 A               | 08-06-2004          |
|                                           |                     | CA 2443012 A1              | 07-11-2002          |
|                                           |                     | CA 2444334 A1              | 07-11-2002          |
|                                           |                     | CN 1505510 A               | 16-06-2004          |
|                                           |                     | CN 1505511 A               | 16-06-2004          |
|                                           |                     | CZ 20032909 A3             | 16-06-2004          |
|                                           |                     | CZ 20032910 A3             | 14-07-2004          |
|                                           |                     | EE 200300465 A             | 15-12-2003          |
|                                           |                     | EE 200300466 A             | 15-12-2003          |
|                                           |                     | EP 1385512 A2              | 04-02-2004          |
|                                           |                     | EP 1385513 A1              | 04-02-2004          |
|                                           |                     | FR 2823975 A1              | 31-10-2002          |
|                                           |                     | WO 02087574 A2             | 07-11-2002          |
|                                           |                     | HU 0400744 A2              | 28-06-2004          |
|                                           |                     | HU 0400745 A2              | 30-08-2004          |
|                                           |                     | JP 2004528343 T            | 16-09-2004          |
|                                           |                     | JP 2004531538 T            | 14-10-2004          |
|                                           |                     | MX PA03009639 A            | 30-06-2004          |
|                                           |                     | NO 20034785 A              | 23-12-2003          |
|                                           |                     | NO 20034787 A              | 23-12-2003          |
|                                           |                     | NZ 528671 A                | 25-06-2004          |
|                                           |                     | PL 366910 A1               | 07-02-2005          |
|                                           |                     | PL 366916 A1               | 07-02-2005          |
|                                           |                     | SK 13242003 A3             | 02-03-2004          |
|                                           |                     | SK 13252003 A3             | 02-03-2004          |
|                                           |                     | US 2004122036 A1           | 24-06-2004          |
|                                           |                     | US 2004122027 A1           | 24-06-2004          |
|                                           |                     | ZA 200307785 A             | 06-10-2004          |
| WO 02087574 A                             | 07-11-2002          | BG 108260 A                | 30-12-2004          |
|                                           |                     | BG 108261 A                | 30-12-2004          |
|                                           |                     | BR 0209138 A               | 08-06-2004          |
|                                           |                     | CA 2443012 A1              | 07-11-2002          |
|                                           |                     | CA 2444334 A1              | 07-11-2002          |
|                                           |                     | CN 1505510 A               | 16-06-2004          |
|                                           |                     | CN 1505511 A               | 16-06-2004          |
|                                           |                     | CZ 20032909 A3             | 16-06-2004          |
|                                           |                     | CZ 20032910 A3             | 14-07-2004          |
|                                           |                     | EE 200300465 A             | 15-12-2003          |
|                                           |                     | EE 200300466 A             | 15-12-2003          |
|                                           |                     | EP 1385512 A2              | 04-02-2004          |
|                                           |                     | EP 1385513 A1              | 04-02-2004          |
|                                           |                     | FR 2823975 A1              | 31-10-2002          |
|                                           |                     | WO 02087575 A1             | 07-11-2002          |
|                                           |                     | HU 0400744 A2              | 28-06-2004          |
|                                           |                     | HU 0400745 A2              | 30-08-2004          |
|                                           |                     | JP 2004528343 T            | 16-09-2004          |
|                                           |                     | JP 2004531538 T            | 14-10-2004          |
|                                           |                     | MX PA03009639 A            | 30-06-2004          |
|                                           |                     | NO 20034785 A              | 23-12-2003          |
|                                           |                     | NO 20034787 A              | 23-12-2003          |
|                                           |                     | NZ 528671 A                | 25-06-2004          |
|                                           |                     | PL 366910 A1               | 07-02-2005          |
|                                           |                     | PL 366916 A1               | 07-02-2005          |
|                                           |                     | SK 13242003 A3             | 02-03-2004          |
|                                           |                     | SK 13252003 A3             | 02-03-2004          |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

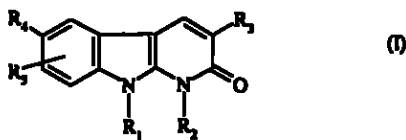
PCT/FR2005/000971

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 02087574                               | A |                     | US 2004122036 A1           | 24-06-2004          |
|                                           |   |                     | US 2004122027 A1           | 24-06-2004          |
|                                           |   |                     | ZA 200307785 A             | 06-10-2004          |
| FR 2765581                                | A | 08-01-1999          | NONE                       |                     |
| FR 2003999                                | A | 14-11-1969          | AT 304533 B                | 10-01-1973          |
|                                           |   |                     | AT 310155 B                | 25-09-1973          |
|                                           |   |                     | BE 729855 A                | 15-09-1969          |
|                                           |   |                     | CH 553200 A                | 30-08-1974          |
|                                           |   |                     | CH 561206 A5               | 30-04-1975          |
|                                           |   |                     | DE 1913119 A1              | 06-08-1970          |
|                                           |   |                     | GB 1268772 A               | 29-03-1972          |
|                                           |   |                     | IE 32705 B1                | 31-10-1973          |
|                                           |   |                     | NL 6903973 A               | 17-09-1969          |
| WO 2004041817                             | A | 21-05-2004          | AU 2003296769 A1           | 07-06-2004          |
|                                           |   |                     | BR 0314883 A               | 02-08-2005          |
|                                           |   |                     | CA 2502769 A1              | 21-05-2004          |
|                                           |   |                     | EP 1556382 A1              | 27-07-2005          |
|                                           |   |                     | FR 2846329 A1              | 30-04-2004          |
|                                           |   |                     | MA 27455 A1                | 01-07-2005          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <div><div><div><div><div></div><div>Industria y Comercio</div><div>SUPERINTENDENCIA</div></div></div><div><div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</div><div>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</div><div>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</div><div>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT</div></div></div></div>                                                                                   |  |
| <div><div><div>(21) N° de solicitud: 06 - 106 510</div><div>(22) Fecha de solicitud: 20/10/06</div><div>(30) Prioridad (31) 0404251 (32) 21/04/04 (33) FR</div></div><div><div>(51) Int Cl: C07D 471/04</div><div>(71) Solicitante(s) SANOFI - AVENTIS</div><div>(72) Inventor(es) BERNARD BOURRIE Y OTROS</div><div>(74) Apoderado: EMILIO FERRERO</div></div></div>                         |  |
| <div><div><div>(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21/11/2006</div><div>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT</div><div>Fecha de presentación de la solicitud: 20/04/2005</div><div>No. de solicitud PCT/FR2005/000971</div></div><div><div>(87) Publicación Internacional</div><div>Fecha: 17/11/2005</div><div>N° publicación: WO 2005/108398 A1</div></div></div> |  |
| <div>(54) Título: DERIVADOS DE PIRIDOINDOLONA SUSTITUIDOS EN -8, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA</div>                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |

Reivindicación(es):

Compuesto que responde a la fórmula:

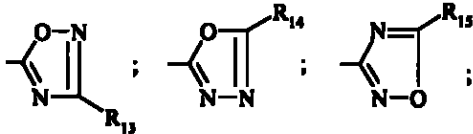


en la que:

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>3</sub> representa un fenilo sustituido con R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>;
- R<sub>4</sub> representa:

. un grupo ;

. un radical heterocíclico elegido entre:



- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un hidroxil; un ciano; un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>; un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;

R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

- o bien R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo o el piperazin-1-ilo no sustituido o sustituido en posición -4- con un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>11</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>12</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-R<sub>16</sub>;
- R<sub>13</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un fenilo;

un grupo -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> ; un grupo -CH<sub>2</sub>-C

- R<sub>14</sub> representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); un grupo -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>;

|                                                                                   |                              |                                                         |  |                                                                                     |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                              | <b>FORMATO DE DIGITALIZACION<br/>RELACION DE ANEXOS</b> |  |  | <b>Ruyni<br/>Technologies S.A.</b><br><small>Software Limited Development &amp; Sales</small> |
| <b>Expediente No</b>                                                              |                              |                                                         |  | <b>No de Folio</b>                                                                  |                                                                                               |
| <b>Item</b>                                                                       |                              | <b>No de unidades</b>                                   |  |                                                                                     |                                                                                               |
| 1                                                                                 | CD                           |                                                         |  | ✓                                                                                   |                                                                                               |
| 2                                                                                 | DVD                          |                                                         |  |                                                                                     |                                                                                               |
| 3                                                                                 | REVISTA                      |                                                         |  |                                                                                     |                                                                                               |
| 4                                                                                 | LIBRO                        |                                                         |  |                                                                                     |                                                                                               |
| 5                                                                                 | PERIODICO                    |                                                         |  |                                                                                     |                                                                                               |
| 6                                                                                 | DISQUETES                    |                                                         |  |                                                                                     |                                                                                               |
| 7                                                                                 | SOBRE DE MANILA              |                                                         |  |                                                                                     |                                                                                               |
| 8                                                                                 | SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA    |                                                         |  |                                                                                     |                                                                                               |
| 9                                                                                 | SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO X | 1                                                       |  | ←                                                                                   |                                                                                               |
| 10                                                                                | OTROS:                       |                                                         |  |                                                                                     |                                                                                               |
| <b>Observaciones:</b> <i>Art Final</i>                                            |                              |                                                         |  |                                                                                     |                                                                                               |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-106510- -00000-0000  
Fec. 2006-10-20 17:45:01 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra. 11 PATENTE IYB  
Eve. 378 FASE NACIONAL I  
Act 1411 PRESENTACION Folio: 127

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 75,962  
FECHA : OCTUBRE 3 DE 2006

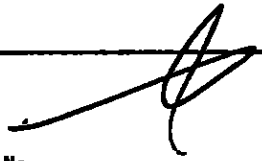
\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CANELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 59883895 | 03/10/2006 | 20,617,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                       |                |
| 1     |             | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000.00     |
|       |             | TOTAL :                           | \$ 463,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :   
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Ob 14775-841-029-3

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 [ ☒ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 [ ]

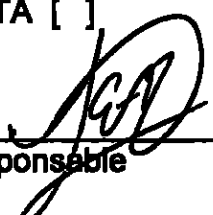
INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

  
Firma Responsable

Fecha Oct. 20/06

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
FERRERO EMILIO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
SANOFI-AVENTIS

|            |                            |                    |
|------------|----------------------------|--------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 6 106510           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/FR2005//000971 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 21/11/2006         |
|            | Trámite                    | 11                 |
|            | Evento                     | 378                |
|            | Actuación                  | 430                |
|            | Oficio No.                 | 13921              |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 01 Dic. 2006 aalvarado