Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 07-31448

54. **TÍTULO** NUEVOS DERIVADOS BIS-AZAINDOLICOS, SU PREPARACION Y SU UTILIZACION FARMACEUTICA COMO INHIBIDORES DE CINASAS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K31/437 // A61P35/00

71. **SOLICITANTE** AVENTIS PHARMA S.A.

DOMICILIO ANTONY, FRANCIA

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 28/03/2007

FN 01-05-2007

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-031448- -00000-0000
Fec: 2007-03-28 15:53:37 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 260

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

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

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA S.A.** sociedad constituída y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony, Francia

Domicilio: Antony, 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@camvp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

(4) INVENTOR (ES) (72)

1. **Conception NEMECEK**, 65 RU Maurepas, 94320 Thiais, Francia
2. **William A. METZ**, 45 Shannon Road, 08807 New Jersey, Estados Unidos de América
3. **Sylvie WENTZLER**, 10 avenue Garennière, 94260 Fresnes, Francia
4. **Dominique LESUISSE**, 11 rue des Fédérés, 93100 Montreuil, Francia
5. **Youssef EL-AHMAD**, 11 Avenue de Verdun, 94000 Creteil, Francia

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2005/002410 Fecha: 29 de septiembre de 2005
Publicación Internacional No. WO 2006/037875 A1 Fecha: 13 de abril de 2006

(6) Título (54)

NUEVOS DERIVADOS BIS-AZAINDÓLICOS, SU PREPARACION Y SU UTILIZACION FARMACÉUTICA COMO INHIBIDORES DE CINASAS

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 519/00 A61K31/437 A61P35/00

(8) Prioridad SI☒ NO☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
FR	1 de octubre de 2004	0410386

(9) Comprobante de pago No.: 07-20,997 **Fecha:** 12 de marzo de 2007

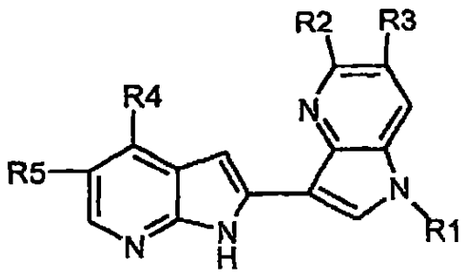
10

Anexos:

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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



(I)

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 2006037875 A1
   Descripción:
   Páginas 197 en el idioma original
   Páginas 145 en español
   Reivindicaciones: Número (s) 40
   Figuras: Número (s)

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

3. ☒Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, D.E. - COLOMBIA

Pour brevets, modèles d'utilité, dessins industriels; marques de fabrique, de service, noms commerciaux, enseignes, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales; marcas de fábrica, de servicio, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER — REPRESENTATION ET POUVOIR

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES
Certifie que la présente certification de signature a été effectuée conformément à la loi française
Pour le Ministre et par délégation
29 NOV 2000

12457
1995

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

AVENTIS PHARMA S.A.

residant (s) à/domiciliado (s) en Antony, France

por el presente nombro(amos) a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento 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 el 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 suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) 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 (ños) 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, enseñas; 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, oposición, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión 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 promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

par cet instrument désigne à GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; et LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliés à Bogota, Colombie, Carrera 4ª Nº 72-35, conformément au paragraphe 1 de l'Article 543 du Code de Commerce, le premier comme principal et les autres comme suppléants, dans leur ordre, comme (mes) (nos) représentants dans toutes les affaires concernant la propriété industrielle ayant la faculté de recevoir les notifications et de nommer des mandataires judiciaires ou extrajudiciaires. Le premier représentant suppléant remplacera le principal en cas d'absence ou d'empechement temporaire ou définitif de celui-ci. La meme règle sera appliquée quand il faudra que le deuxième représentant suppléant remplace le premier, ou le troisième au deuxième. Dans ces cas, le représentant principal, ou le premier ou le deuxième suppléant dans leur cas, ou les deux, déclareront leur intention de ne pas exercer la représentantion moyennant déclaration par devant Notaire Public en Colombie, ou par devant Notaire ou tout autre Fonctionnaire Public ou Consul de la Colombie à l'étranger; et s'il s'aggisait d'empechement, avec le certificat respectif. Si un des nommés venait à manquer définitivement, le suivant prendra sa place. Quand l'absence ou l'empechement du représentant principal, ou de son premier ou second suppléant dans leur cas, aura cessé, ils pourront exercer leur représentantion dans leur ordre, l'un ou les autres, suivant le cas, l'assumant par le seul fait de l'exercer, cessant à ce moment-là l'exercice de la représentation par le premier, deuxième ou troisième suppléant dans leur cas.

Par ailleurs je (nous) octroi (octroyons) povouir aux avocats ci-avant mentionés pour obtenir la protection de ma (notre) propriété industrielle et contre la concurrence déloyale; à cet effet, autorise(ons) les dits fondés de pouvoir à me (nous) représenter devant toutes entités ou personnes, avec ou sans jurisdiction; particulièrement devant celles de l'ordre administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention, modèles d'utilité, dessins industriels; le dépot de marques de fabrique, collectives, défensives, de service, slogans, noms commerciaux, enseignes, et denominations d'origine; leur renouvellement, transfert, changement de nom ou domicile, radiation volontaire, et l'enregistrement des contrats de licence; b) les actions de concurrence déloyale, la protection du consommateur, opposition, radiation administrative ou judiciaire, annulation, contrefaçon, licences, la tutelle, protection des secrets industriels, ou les procès civils, pénaux, administratifs ou contentieux-administratifs ayant trait à ces droits; actions et procès établis par moi (nous) ou contre moi (nous); et c) afin que pour toutes les questions mentionnées ci-dessus, ils puissent substituer ce pouvoir, transiger, concilier, admettre les faits du procès, renoncer et ratifier les actes des agents officieux ou personnes sans mandat.

Je soussigné Me Hervé POMMERY
Notaire à Paris
Certifie matériellement
la signature de
Madame Magali LE PENNEC
Apposée sur le présent document

Signé le/Dado y firmado hoy 31 octobre 2000

à/en Antony

AVENTIS PHARMA S.A.
Firma

Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

Signature

Magali LE PENNEC

© CAVELIER ABOGADOS




COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCUERDE CON EL ORIGINAL
QUE HE VISTO A LA VISTA
MAR 2007
NEIDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

PARIS, FRANCIA

No. 4576
París, Noviembre 30 de 2000

El suscrito **Cónsul General de Colombia en París**, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que el señor **Richard REQUENA**, quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en la fecha las funciones de **Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia**, y que su firma corresponde con la registrada en este Consulado;

Que la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas;

Que la señora **Magali LE PENNEC** quien en su calidad de **Apoderada** de la citada compañía otorga el poder precedente está legal y expresamente facultada para hacerlo.

El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Alejandro Borda Rojas
Cónsul General

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE EXACTAMENTE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 MAR 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Pagado Impuesto de Timbre por valor de US$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)
Pagados Derechos Consulares por valor de US$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)
Total: US$22 (VEINTIDOS DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA).

Proceso 12457-80-001-7

264/00

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 DEC 22 A 8:21

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

608553

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 MAR 2007

PAE... NEZ BARAJAS
...IO (E)

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 264/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 14 DE DICIEMBRE DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en francés y en español por **AVENTIS PHARMA S.A.** domiciliada en Antony, Francia, y otorgado a los Doctores Germán Cavelier TPA 832, Gonzalo Perdomo TPA 831, Emilio Ferrero TPA 31929 y Luz Clemencia de Paez, TPA 23555, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Carrera 4 No 72-35.

Dado en Antony, el 31 de octubre del 2000. Firma ilegible de Magali LE PENNEC.

Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

Legalización de la firma Magali LE PENNEC por el Señor Hervé Pommery, Notario en Paris. Firma del Notario.

Sello seco: Hervé Pommery – Notario asociado en Paris – Corte de apelación – República Francesa.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA QUE ANTECEDE CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 MAR 2007
FERNANDO ENRIQUE FERNANDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Richard Requena.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 29 de noviembre del año 2000, bajo el No.018302 - República Francesa 010.

Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en Paris, Francia, No.4576, del 30 de noviembre del año 2000, de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia. Además, certifica la existencia y representación de la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** y certifica que la Señora **Magali LE PENNEC** desempeña el cargo de **Apoderada** de dicha compañía y está facultada legal y expresamente para conferir el presente poder. Sello del Consulado General de Colombia en Paris. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US$22.oo). Sello y firma del Cónsul General, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 608553 del 12 de diciembre del año 2000. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 264/00

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de diciembre del año 2000.

COMO NOTARIO, HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL DE BOGOTA, PRESENTADO A LA VISTA

21 MAR 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Jean Jacques H. Torpin.

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 15 DIC. 2000

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BARAJAS
Notario Sexto Encargado

PARA USO EXCLUSIVO DE LAS AUTORIDADES
RESPONSABILIDAD PENAL ART. 220

PARA DIC 18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 MAR 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

COYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DE SU REFERENCIA LAS FUNCIONARIAS AUTORIZADAS

8

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA II, COLOMBIA
TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: AVENTIS PHARMA S.A.

Poder conferido el: 31-10-2000

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929; con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

COBO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 MAR 2007
PABLO MENDEZ BARRIOS
NOTARIO (E)

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. 09 NOV. 2000

Ante Mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente, German Cavelier y Emilio Ferrero

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C # 2.877.924 Bta
cc # 438.019.459

y la(s) Libreta(s) Militar(es): TP # 832.
TP # 31.929

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia..

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 MAR 2007

PABLO MEJIA VELEZ BARRIOS
NOTARIO (E)

REPUBLICA DE COLOMBIA
DISTRITO CAPITAL DE BOGOTA D.C.

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
13 avril 2006 (13.04.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/037875 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 519/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/002410

(22) Date de dépôt international :
29 septembre 2005 (29.09.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0410386 1 octobre 2004 (01.10.2004) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : NEMECEK, Conception [FR/FR]; 65, rue Maurepas, F-94320 Thiais (FR). METZ, William, A. [US/US]; 45 Shannon Road, NJ 08807 (US). WENTZLER, Sylvie [FR/FR]; 10, avenue Garennière, F-94260 Fresnes (FR). LESUISSE, Dominique [BE/BE]; 11, rue des Fédérés, F-93100 Montreuil (FR). EL-AHMAD, Youssef [FR/FR]; 11, avenue de Verdun, F-94000 Créteil (FR).

(74) Mandataire : BOURGOUIN-MULLER, Alessandra; Aventis Pharma S.A., 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(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, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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, LV, 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*

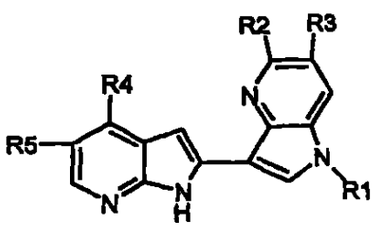
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL BIS-AZAINDOLE DERIVATIVES, PREPARATION AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF AS KINASE INHIBITORS

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES BIS-AZAINDOLES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION PHARMACEUTIQUE COMME INHIBITEURS DE KINASES



(I)

(57) Abstract: The invention concerns novel products of formula (I), wherein R1 represents hydrogen, alkyl, alkenyl optionally substituted; R2 represents alkoxy and R3 represents alkyl or alkoxy; R4 represents hydrogen, halogen, dioxolane, -CH=O, -CH=N-OH, -CH=N-phenyl with phenyl optionally substituted, cyano, alkyl and alkoxy optionally substituted; R5 represents hydrogen or halogen, all those radicals being optionally substituted, said products being in all isomeric forms and salts thereof, as medicines.

(57) Abrégé : L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I), dans laquelle : R1 représente hydrogène, alkyle et alkényle éventuellement substitués ; R2 représente alcoxy et R3 représente alkyle ou alcoxy ; R4 représente hydrogène; halogène; dioxolanne; -CH=O; -CH=N-OH; -CH=N-phényl avec phényl éventuellement substitué ; cyano, alkyle et alcoxy éventuellement substitués; R5 représente hydrogène ou halogène, tous ces radicaux étant éventuellement substitués, ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments.

WO 2006/037875 A1

abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

This page is not part of

the document!

FR2005002410 / 2006-037875

1/2

Date: Apr 13, 2006

Recipient: IB

Address: Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes Geneve 20 1211 CH

NOUVEAUX DERIVES BIS-AZAINDOLES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION PHARMACEUTIQUE COMME INHIBITEURS DE KINASES

La présente invention concerne de nouveaux dérivés bis-azaindoles , leur procédé de préparation, leur application comme médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfermant et l'utilisation pharmaceutique de tels dérivés pour la prévention et le traitement d'affections capables d'être modulées par l'inhibition de l'activité de protéines kinases.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés bis-azaindoles possédant des effets inhibiteurs de protéines kinases.

Les produits de la présente invention peuvent ainsi notamment être utilisés pour la prévention ou le traitement d'affections capables d'être modulées par l'inhibition de l'activité de protéines kinases.

L'inhibition et la régulation de protéines kinases constituent un nouveau puissant mécanisme d'action pour le traitement notamment d'un grand nombre de tumeurs solides et liquides.

De telles affections que peuvent traiter les produits de la présente demande sont donc tout particulièrement les tumeurs solides.

De telles protéines kinases appartiennent notamment au groupe suivant:
IGF1, Raf, EGF, PDGF, VEGF, Tie2, KDR, Flt1-3, FAK, Src, Abl, cKit, cdk1-9, Aurora1-2, cdc7, Akt, Pdk, S6K, Jnk, IR, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, PLK, Pyk2, CDK7, CDK2 et EGFR.
De telles protéines kinases appartiennent plus particulièrement au groupe suivant: IGF1, cdc7, Aurora1-2, Src, Jnk, FAK, KDR, IR, Tie2, CDK7, CDK2 et EGFR.

On indique particulièrement la protéine kinase IGF1 (Insulin Growth Factor-1).

La présente invention concerne ainsi particulièrement de nouveaux inhibiteurs du récepteur IGF-1R qui peuvent être utilisés pour des traitements en oncologie.

Le cancer reste une maladie pour laquelle les traitements existants sont clairement insuffisants. Certaines protéines kinases jouent un rôle important dans de nombreux cancers. L'inhibition de telles protéines kinases est potentiellement importante dans la chimiothérapie de cancers notamment pour supprimer la croissance ou la survie de tumeurs. La présente invention concerne donc l'identification de nouveaux produits qui inhibent de telles protéines kinases.

Les protéines kinases participent aux évènements de signalisation qui contrôlent l'activation, la croissance et la différentiation des cellules en réponse, soit à des médiateurs extracellulaires, soit à des changements de l'environnement. En générale, ces kinases appartiennent à deux groupes: celles qui phosphorylent préférentiellement les résidus sérines et/ou thréonine et celles qui phosphorylent préférentiellement les résidus tyrosines [S.K.Hanks and T.Hunter, FASEB. J., 1995, 9, pages 576-596]. Les sérine/thréonine kinases sont par exemple, les isoformes des protéines kinases C [A.C.Newton, J. Biol. Chem., 1995, 270, pages 28495-28498] et un groupe de kinases dépendantes des cyclines, comme cdc2 [J.Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, pages 195-197]. Les tyrosine kinases comprennent les récepteurs aux facteurs de croissance comme le récepteur au facteur de croissance épidermal (EGF) [S.Iwashita and M.Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, pages 123-132], et des kinases cytosoliques comme p56tck, p59fYn, ZAP-70 et les kinases csk [C. Chan et. al., Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, pages 555-592].

Des niveaux anormalement élevés d'activité protéine kinase ont été impliqués dans de nombreuses maladies,

résultant de fonctions cellulaires anormales. Ceci peut provenir soit directement soit indirectement, d'un disfonctionnement dans les mécanismes de contrôle de l'activité kinase, lié par exemple à une mutation, une sur-expression ou une activation inapproprié de l'enzyme, ou par une sur- ou sous-production de cytokines ou des facteurs de croissance, également impliqués dans la transduction des signaux en amont ou en aval des kinases. Dans tous ces cas, une inhibition sélective de l'action des kinases laisse espérer un effet bénéfique.

Le récepteur de type 1 pour l'insulin-like growth factor (IGF-I-R) est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase qui se lie en premier lieu à l'IGFI mais aussi à l'IGFII et à l'insuline avec une plus faible affinité. La liaison de l'IGF1 à son récepteur entraîne une oligomérisation du récepteur, l'activation de la tyrosine kinase, l'autophosphorylation intermoléculaire et la phosphorylation de substrats cellulaires (principaux substrats : IRS1 et Shc). Le récepteur activé par son ligand induit une activité mitogènique dans les cellules normales. Cependant IGF-I-R joue un rôle important dans la croissance dite anormale.

Plusieurs rapports cliniques soulignent le rôle important de la voie IGF-I dans le développement des cancers humains :

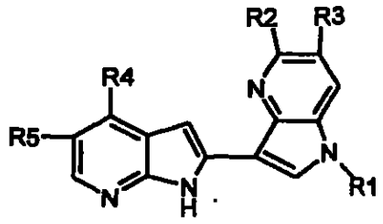
IGF-I-R est souvent trouvé sur-exprimé dans de nombreux types tumoraux (sein, colon, poumon, sarcome, myélome, ...) et sa présence est souvent associée à un phénotype plus agressif.

De fortes concentrations d'IGF1 circulant sont fortement corrélées à un risque de cancer dé la prostate, poumon et sein.

De plus, il a été largement documenté que IGF-I-R est nécessaire à l'établissement et au maintien du phénotype transformé in vitro comme in vivo[Baserga R, Exp. Cell. Res., 1999, 253, pages 1-6]. L'activité kinase

d'IGF-I-R est essentielle à l'activité de transformation de plusieurs oncogènes: EGFR, PDGFR, l'antigène grand T du virus SV40, Ras activé, Raf, et v-Src. L'expression d'IGF-I-R dans des fibroblastes normaux induit un phénotype néoplasique, qui peut ensuite entraîner la formation de tumeur in vivo. L'expression d'IGF-I-R joue un rôle important dans la croissance indépendante du substrat. IGF-I-R a également été montré comme un protecteur dans l'apoptose induite par chimiothérapie-, radiation-, et l'apoptose induite par des cytokines. De plus, l'inhibition d'IGF-I-R endogène par un dominant négatif, la formation de triple hélice ou l'expression d'un antisens provoque une suppression de l'activité transformante *in vitro* et la diminution de la croissance de tumeurs dans les modèles animaux.

La présente invention a pour objet les produits de formule (I):



(I)

dans laquelle :

R1 représente l'atome d'hydrogène, alkyle et alkényle éventuellement substitués ;

R2 représente alcoxy éventuellement substitué et R3 représente alkyle et alcoxy éventuellement substitués ;

R4 représente l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical dioxolanne ; les radicaux -CH=O; -CH=N-OH; -CH=N-phényl avec phényl éventuellement substitué ; et les radicaux cyano, alkyle et alcoxy éventuellement substitués ;

R5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ;

les radicaux phényle, alkyle, alkényle et alcoxy que représentent ou contiennent R1, R2, R3 ou R4 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano ; hydroxyle ; oxo ; nitro ; -NR6R7 ; -C(=O)-NR6R7 ; -C(=O)-R9 ; -C(=O)-OR10 ; -N(R11)-C(=O)-R9 ; -N(R11)-C(=O)-OR10 ; -N(R11)-C(=O)-NR6R7 ; -S(O)n-R9 ; -N(R11)-S(O)n-R9 ; -S(O)n-NR6R7 ; -N(R11)-S(O)n-NR6R7 ; alkyle, alcoxy, alkylthio, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, aryloxy et hétéroaryle, éventuellement substitués ;

R6 et R7 identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène, alkyle, alcoxy, alkényle, cycloalkyle, cycloalkényle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, arylalkyle et hétéroarylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués, ou bien R6 et R7 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocyclique insaturé ou bien partiellement ou totalement saturé constitué de 3 à 10 chaînons et renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N et NR8, ce radical hétérocyclique étant éventuellement substitué ;

n représente un entier de 0 à 2;
R8 représente l'atome d'hydrogène et les radicaux acyle, alkyle et aryle éventuellement substitués ;
R9 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, arylalkyle, et hétéroarylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;
R10 représente les valeurs de R9 et hydrogène ;
R11 représente hydrogène ou alkyle éventuellement substitué ;

tous ces radicaux alcoxy, alkylthio, alkyle, alkényle,

cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, arylalkyle, hétéroarylalkyle que peuvent représenter R6, R7, R8, R9, R10 ou R11 ou qui peuvent constituer des substituants de R1, R2, R3 et R4 ainsi que le radical hétérocyclique que peuvent former R6 et R7 avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle ; oxo ; nitro ; cyano ; cycloalkyle ; acyle ; carboxy libre ou estérifié ; alcoxy éventuellement substitué; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux acyle, carboxy libre ou estérifié, alkyle, phényle et phénylalkyle éventuellement substitués; pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, alkyle, phényle et phénylalkyle éventuellement substitués;

les radicaux ci-dessus alcoxy, alkyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, phényle et phénylalkyle, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo, nitro, cyano, alkyle, hydroxyalkyle, CF3, alcoxy, hydroxyalcoxy, OCF3, carboxy libre ou estérifié, amino, mono ou dialkylamino, phényle, phénylalkyle, pyrrolidinyle, pipéridyle et pyridyle;

tous les radicaux aryle, hétéroaryle et hétérocycloalkyle ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical alkylènedioxy ;
tous les radicaux ci-dessus alkyle, alkényle, alcoxy et alkylthio étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone ;
tous les radicaux ci-dessus cycloalkyle renfermant au plus 7 atomes de carbone ;
tous les radicaux ci-dessus aryle, hétéroaryle et

hétérocycloalkyle renfermant au plus 10 atomes de carbone ;

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

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans laquelle :

R1 représente alkyle et alkényle éventuellement substitués ;

R2 représente alcoxy éventuellement substitué et R3 représente alkyle et alcoxy éventuellement substitués ;

R4 représente l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène et les radicaux cyano, alkyle et alcoxy éventuellement substitués ;

R5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ;

p représente un entier de 2 à 4 ;

les radicaux alkyle, alkényle et alcoxy que représentent R1, R2, R3 ou R4 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano ; hydroxyle ; oxo ; nitro ; -NR6R7 ; -C(=O)-NR6R7 ; -C(=O)-R9 ; -C(=O)-OR10 ; -N(R11)-C(=O)-R9 ; -N(R11)-C(=O)-OR10 ; -N(R11)-C(=O)-NR6R7 ; -S(O)n-R9 ; -N(R11)-S(O)n-R9 ; -S(O)n-NR6R7 ; -N(R11)-S(O)n-NR6R7 ; alkyle, alcoxy, alkylthio, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle, éventuellement substitués ;

R6 et R7 identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène, alkyle, alkényle, cycloalkyle, cycloalkényle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, arylalkyle et hétéroarylalkyle,

tous ces radicaux étant éventuellement substitués, ou bien R6 et R7 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocyclique insaturé ou bien partiellement ou totalement saturé constitué de 3 à 10 chaînons et renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N et NR8, ce radical hétérocyclique étant éventuellement substitué ;

n représente un entier de 0 à 2 ;
R8 représente l'atome d'hydrogène et les radicaux acyle, alkyle et aryle éventuellement substitués ;
R9 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, arylalkyle, et hétéroarylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;
R10 représente les valeurs de R9 et hydrogène ;
R11 représente hydrogène ou alkyle éventuellement substitué ;

tous ces radicaux alcoxy, alkylthio, alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, arylalkyle, hétéroarylalkyle que peuvent représenter R6, R7, R8, R9, R10 ou R11 ou qui peuvent constituer des substituants de R1, R2, R3 et R4 ainsi que le radical hétérocyclique que peuvent former R6 et R7 avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle ; oxo ; nitro ; cyano ; cycloalkyle ; acyle ; carboxy libre ou estérifié ; alcoxy éventuellement substitué; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux acyle, alkyle, phényle et phénylalkyle éventuellement substitués ; pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, alkyle, phényle et phénylalkyle éventuellement

substitués;

les radicaux ci-dessus alcoxy, alkyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, phényle et phénylalkyle, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo, nitro, cyano, alkyle, hydroxyalkyle, CF3, alcoxy, hydroxyalcoxy, OCF3, carboxy libre ou estérifié, amino, mono ou dialkylamino, phényle, phénylalkyle, pyrrolidinyle, pipéridyle et pyridyle;

tous les radicaux aryle, hétéroaryle et hétérocycloalkyle ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical alkylènedioxy ;

tous les radicaux ci-dessus alkyle, alkényle, alcoxy et alkylthio étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone ;

tous les radicaux ci-dessus cycloalkyle renfermant au plus 7 atomes de carbone ;

tous les radicaux ci-dessus aryle, hétéroaryle et hétérocycloalkyle renfermant au plus 10 atomes de carbone ;

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

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

- le terme 'Hal', "Halo" ou halogène désigne les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.
- le terme radical alkyle ou alk désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, sec-pentyle, tert-pentyle,

néo-pentyle, hexyle, isohexyle, sec-hexyle, tert-hexyle et également heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle et dodécyle, ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

On cite plus particulièrement les radicaux alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaires ou ramifiés.

- le terme radical alkényle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone et préférentiellement 4 atomes de carbone choisi par exemple parmi les valeurs suivantes: éthényle ou vinyle, propényl ou allyle, 1-propényle, n-buténylé, i-buténylé, 3-méthylbut-2-énylé, n-penténylé, hexénylé, heptényle, octényle, cyclohexylbuténylé et décénylé ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés.

Parmi les valeurs alkényle, on cite plus particulièrement les valeurs allyle ou buténylé.

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

- le terme radical alkoxycarbonyle ou alkyl-O-CO- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone dans lequel le radical alkyle a la signification indiquée ci-dessus : on peut citer par exemple les radicaux méthoxy- et éthoxycarbonyle.

- le terme radical alkylènedioxy ou -O-alkylène-O- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone dans lequel le radical alkylène a la signification indiquée ci-dessus : on peut citer par exemple les radicaux méthylènedioxy et éthylènedioxy.

- le terme alkylsulfinyle ou alkyl-SO- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone dans lequel le radical alkyle a la signification indiquée ci-dessus et renferme de préférence 4 atomes de carbone.

- Le terme alkylsulfonyle ou alkyl-SO2- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone dans lequel le radical alkyle a la signification indiquée ci-dessus et renferme de préférence 4 atomes de carbone.

- le terme alkylsulfonylcarbamoyle ou alkyl-SO2-NH-C(=O)- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone dans lequel le radical alkyle a la signification indiquée ci-dessus et renferme de préférence 4 atomes de carbone.

- le terme alkylthio ou alkyl-S- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone et représente notamment les radicaux méthylthio, éthylthio, isopropylthio et heptylthio.

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

- le terme radical -O-cycloalkyle désigne un radical dans lequel le radical cycloalkyle a la signification indiquée ci-dessus

- le terme radical cycloalkényle désigne un radical carbocyclique monocyclique ou bicyclique non aromatique contenant au moins une double liaison et renfermant de 3 à 10 chaînons et désigne notamment les radicaux cyclobutényle, cyclopentényle ou cyclohexényle.

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

cycloheptylméthyle.

- le terme radical acyle ou r-CO- désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone dans lequel le radical r représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, ces radicaux ayant les valeurs éventuellement substituées indiquées ci-dessus ou ci-après: ainsi le radical acyle représente notamment CO-alkyle, CO-aryle ou CO-héréroaryle. On cite par exemple les radicaux formyle, acétyle, propionyle, butyryle ou benzoyle, ou encore valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle, carbamoyle, pyrrolidinylcarboxy ou encore furylcarboxy .

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

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

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

On cite plus particulièrement le radical phényle.

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

- Par aryloxy on entend les radicaux aryl-O- dans lesquels les radicaux aryle sont choisis parmi les radicaux aryles cités ci-dessus, éventuellement substitués: on cite par exemple les radicaux phénoxy,

naphtyloxy.

- Par arylthio on entend les radicaux aryl-S- dans lesquels les radicaux aryle sont choisis parmi les radicaux aryles cités ci-dessus, éventuellement substitués: on cite par exemple les radicaux phénythio, naphtylthio.

- Par hétéroarylthio on entend les radicaux hétéroaryl-S- dans lesquels les radicaux hétéroaryle sont choisis parmi les radicaux hétéroaryles cités ci-dessus, éventuellement substitués: on cite par exemple les radicaux thiophènethio.

- le terme radical hétérocyclique désigne un radical carbocylique saturé (hétérocycloalkyle) ou insaturé (hétéroaryle) constitué au plus de 6 chaînons interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre.

Comme radicaux hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, oxirannyle, oxolannyle, dioxolannyle, pipérazinyle, pipéridinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, morpholinyle ou encore tétrahydrofuryle, tétrahydrothiényle, chromanyle, dihydrobenzofuranyle, indolinyle, pipéridinyle, perhydro-pyranyle, pyrindolinyle, tétrahydroquinoléinyle, tétrahydroisoquinoléinyle ou thioazolidinyle, pipéridyle ; tétrahydro-furan-2-yl, imidazolinyle, dihydropyrrolyle, tétrahydropyrrolyle, diazépine, perhydro-1,4-diazépine, tétrahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-one, tétrahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole-1,3-dione et 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]décane, tous ces radicaux étant éventuellement substitués.

Parmi les radicaux hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux pipérazinyle, pipéridinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle,

morpholinyle, thioazolidinyle, pipéridyle ; tetrahydrofuran-2-yl, imidazolinyle, dihydropyrrolyle, tétrahydropyrrolyle, diazépine, perhydro-1,4-diazépine, tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-one, tétrahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole-1,3-dione et 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]décane, tous ces radicaux étant éventuellement substitués

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

Parmi les radicaux hétéroaryles à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyle tel que 2-furyle, thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, pyrrolyle, diazolyle, thiazolyle, thiadiazolyle, thiatriazolyle, isothiazolyle, oxazolyle oxadiazolyle, 3- ou 4-isoxazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle.

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

Comme radicaux hétéroaryles condensés contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, on peut citer par exemple benzothiényle tel que 3-benzothiényle, benzofuryle, benzopyrannyle, benzofurannyle, benzopyrrolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphtyle, indolyle, purinyle, quinoléinyle, isoquinoléinyle et naphtyridinyle .

Parmi les radicaux hétéroaryles condensés, on peut citer plus particulièrement les radicaux benzothiényle, benzofurannyle, indolyle ou quinoléinyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, furyle, imidazolyle, indolizinyle, isoxazolyle, isoquinolinyle, isothiazolyle, oxadiazolyle, pyrazinyle, pyridazinyle, pyrazolyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyrrolyle, quinazolinyle, 1,3,4-thiadiazolyle, thiazolyle, thiényle et groupes triazolyle, ces radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué pour les radicaux hétéroaryles.

- le terme amine cyclique désigne un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 8 chaînons dans lequel un atome de carbone est remplacé par un atome d'azote, le radical cycloalkyle ayant la signification indiquée ci-dessus et pouvant renfermer aussi un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi parmi O, S, SO2, N ou NR9 avec R9 tel que défini ci-dessus, comme exemples de telles amines cycliques, on peut citer par exemple les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, indolinyle, pyrindolinyle ou tétrahydroquinoléinyle, ces radicaux étant éventuellement substitués

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

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

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

Des esters de produits de formule (I) particulièrement utiles contenant un groupe hydroxyle peuvent être préparés à partir de restes acides tels que ceux décrits par Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, page 2503-2507: ces esters incluent notamment des (aminométhyl)-benzoates substitués, dialkylamino-

méthylbenzoates dans lesquels les deux groupements alkyle peuvent être liés ensemble ou peuvent être interrompus par un atome d'oxygène ou par un atome d'azote éventuellement substitué soit un atome d'azote alkylé ou encore des morpholino-méthyl)benzoates, e.g. 3- ou 4-(morpholinométhyl)-benzoates, et (4-alkylpiperazin-1-yl) benzoates, e.g. 3- ou 4-(4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates.

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

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

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

Par carboxy estérifié on entend par exemple les radicaux tels que les radicaux alkyloxycarbonyle par

exemple méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, butyl ou tert-butyloxycarbonyle, cyclobutyloxycarbonyle, cyclopentyloxycarbonyle ou cyclohexyloxycarbonyle.

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

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

Par carboxy amidifié on entend les radicaux du type -CONR6R7 tel que défini ci-dessus ou ci-après.

Par radical alkyl- ou dialkyl-amino, on entend des radicaux dans lesquels le ou les radicaux alkyle ont de préférence 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle : on a ainsi par exemple les radicaux méthylamino, éthylamino, propylamino ou butylamino, linéaire ou ramifié, les radicaux diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino.

Les radicaux amino peuvent également comporter un ou deux hétérocycles qui peuvent éventuellement comporter un hétéroatome supplémentaire. On peut citer par exemple les radicaux pyrrolyle, imidazolyle, indolyle, pipéridinyle, morpholinyle et pipérazinyle et particulièrement les radicaux pipéridinyle, morpholinyle ou pipérazinyle.

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

préfère le sel de sodium.

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

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

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

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus et dans la présente invention dans laquelle

R1 représente alkyle et alkényle éventuellement substitués ;

R2 représente alcoxy éventuellement substitué et R3 représente alkyle et alcoxy éventuellement substitués ;

R4 représente l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène et les radicaux cyano, alcoxy et alkyle éventuellement substitués ;

R5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène;

les radicaux alkyle, alkényle et alcoxy que représentent R1, R2, R3 ou R4 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle ; oxo ; nitro ; -NR6R7 ; -C(=O)-NR6R7 ; -C(=O)-R9 ; -C(=O)-OR10 ; -N(R11)-C(=O)-R9 ; -N(R11)-C(=O)-OR10 ; -N(R11)-C(=O)-NR6R7 ; alkyle, alcoxy, alkylthio, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle éventuellement substitués ;

R6 et R7 identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène et les radicaux alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;

ou bien R6 et R7 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocyclique insaturé ou bien partiellement ou totalement saturé constitué de 3 à 10 chaînons et renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N et NR8, ce radical hétérocyclique étant éventuellement substitué;

R8 représente hydrogène, acyle, alkyle et phényle, éventuellement substitués ;

R9 représente alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle,

phényle et hétéroaryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;
R10 représente les valeurs de R9 et hydrogène ;
R11 représente hydrogène ou alkyle éventuellement substitué ;

les radicaux alcoxy, alkylthio, alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle, et hétéroaryle, que peuvent représenter R6, R7, R8, R9, R10 ou R11 ou qui peuvent constituer des substituants de R1, R2, R3 et R4 ainsi que le radical hétérocyclique que peuvent former R6 et R7 avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle ; oxo ; nitro ; cyano ; cycloalkyle ; carboxy libre ou estérifié ; alcoxy ; OCF3 ; hydroxyalcoxy ; amino étant éventuellement substitués par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux acyle, alkyle, phényle et phénylalkyle eux-mêmes éventuellement substitués; pyrrolidinyle, pipéridyle et pipérazinyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy, carboxy libre ou estérifié, phényle et phénylalkyle; alkyle, phényle et phénylalkyle éventuellement substitués;

les radicaux ci-dessus alkyle, phényle et phénylalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, nitro, cyano, alkyle, CF3, alcoxy, hydroxyalcoxy, OCF3, carboxy libre ou estérifié, amino, mono- et di-alkylamino, phényle, pyrrolidinyle et pyridyle;
les radicaux phényle et phénylalkyle étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol;

tous les radicaux ci-dessus alkyle, alkényle, alcoxy et alkylthio étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 4 atomes de carbone ;
tous les radicaux ci-dessus cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ;
tous les radicaux ci-dessus hétéroaryle et hétérocycloalkyle renfermant au plus 10 atomes de carbone ;
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus et dans la présente invention dans laquelle
R1 représente alkyle ou alkényle éventuellement substitués ;
R2 représente alcoxy éventuellement substitué ;
R3 représente alkyle et alcoxy éventuellement substitués ;
R4 représente l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène et les radicaux cyano et alkyle éventuellement substitués ;
R5 représente hydrogène ou halogène ;
les radicaux alkyle, alkényle et alcoxy que représentent R1, R2, R3 ou R4 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène ; et les radicaux hydroxyle ; -NR6R7; -CO-NR6R7; carboxy libre ou estérifié; alcoxy; hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, nitro, cyano, alkyle, CF3, carboxy libre ou estérifié, alcoxy et

phényle;
R6 et R7 identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène et les radicaux alkyle, cycloalkyle, phényle et hétérocycliques tels que pyrrolidinyle, pipéridyle, pyrimidinyle, thiényle, thiazolyle, pyranne, furyle, tétrahydrofuryle, tétrahydro-furan-2-yl, imidazolinyle, pipérazinyle, indolyle, pyrrole, benzopyranne, quinolyle, pyridyle, purinyle et morpholinyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;
ou bien R6 et R7 forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical hétérocyclique choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle ; imidazolyle ; thiazolyle ; diazépine ; pipéridyle ; morpholinyle ; pipérazinyle ; perhydro-1,4-diazépine; spiro [4.5]decane ; pyrrolyle ; dihydropyrrolyle ; tétrahydro-pyrrolyle ; tétrahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrolyle ; 1-tetrahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-one ; pipéridinyle ; indolinyle ; pyrindolinyle ; tétrahydro-quinoléinyle ; thiazolidinyle ; naphtyridyle ; azétidine ; ou quinazolinyle ; ces radicaux étant tous éventuellement substitués ;

les radicaux alkyle, phényle et hétérocycliques que peuvent représenter R6 et R7 ainsi que l'hétérocycle que peuvent former R6 et R7 avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle ; oxo ; nitro ; cyano; carboxy libre ou estérifié ; alcoxy ; OCF3 ; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi acyle, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, phényle et phénylalkyle éventuellement substitués; pyrrolidinyle ; pipéridyle ; pipérazinyle ; alkyle, phényle et phénylalkyle éventuellement substitués;

les radicaux ci-dessus alkyle, phényle et phénylalkyle

étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, nitro, cyano, alkyle, CF3, alcoxy, hydroxyalcoxy, carboxy libre ou estérifié, phényle et pyridyle;
tous les radicaux alkyle et alcoxy étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 4 atomes de carbone ;

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

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle

R1, R2, R3, R4 et R5 ont les significations indiquées ci-dessus et R6 et R7 identiques ou différents sont choisis parmi les radicaux hydrogène, alkyle, hydroxyalkyle, pyrrolidinylalkyle, pipéridylalkyl, pipérazinylalkyle, phényle et phénylalkyle dans lesquels les radicaux alkyle phényle et pipérazinyle sont éventuellement substitués ;
ou bien R6 et R7 peuvent former avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical hétérocyclique choisi parmi les radicaux suivants : thiazolyle ; diazépine ; perhydro-1,4-diazépine ; 1-tetrahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-one ; pipéridyle ; morpholinyle ; pipérazinyle; tous ces radicaux étant éventuellement substitués;

les radicaux ci-dessus alkyle, phényle et pipérazinyle ainsi que l'hétérocycle que peuvent former R6 et R7 avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle ; oxo ; pipéridyle ; alkyle et phényle eux-

mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy et hydroxyalcoxy;
les radicaux phényle étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ;
les radicaux alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ;

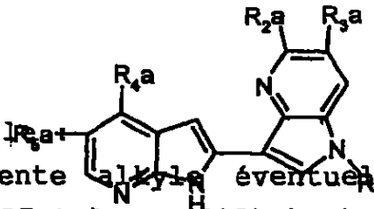
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle
R1a représente hydrogène, alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisi parmi les atomes d'halogène ; le radical alcoxy lui-même éventuellement substitué par hydroxyle ou alcoxy ; le radical NR6R7 ou le radical -C(=O)-NR6R7 tel que définis à l'une quelconque des autres revendications ;
R2a et R3a identiques ou différents représentent alcoxy ;
R4a représente l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical dioxolanne ; les radicaux -CH=O ; -CH=N-OH ; -CH=N-phényl avec phényle éventuellement substitué par -OH ou alcoxy ; et les radicaux cyano et alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, phénoxy, thiophénylsulfanyl et le radical NR6R7 tel que défini à l'une quelconque des autres revendications;

R5a représente l'atome d'hydrogène et les atomes de chlore et de fluor ;

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

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus répondant à la formule (Ia) :



(Ia)

dans laquelle
R1a représente alkyle éventuellement substitué par le radical NR6R7 tel que défini ci-dessus;
R2a et R3a identiques ou différents représentent alcoxy ;
R4a représente l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène et les radicaux cyano et alkyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alcoxy et le radical NR6R7 tel que défini ci-dessus
R5a représente l'atome d'hydrogène et les atomes de chlore et de fluor ;
lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

Notamment R6 et R7 peuvent former avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical hétérocyclique choisi parmi les radicaux suivants : thiazolyle ; diazépine ; pipéridyle ; morpholinyle ; et pipérazinyle; ces radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus;

Ainsi R6 et R7 peuvent former avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical thiazolyle ; diazépine éventuellement substitué par un radical alkyle ; pipéridyle éventuellement substitué par hydroxyle, alkyle, hydroxyalkyle ou pipéridyle ; morpholinyle et pipérazinyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux oxo, alkyle et phényle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy et hydroxyalcoxy.

Plus particulièrement R6 et R7 peuvent former avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical morpholinyle ou pipérazinyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux oxo, alkyle et phényle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy et hydroxyalcoxy.

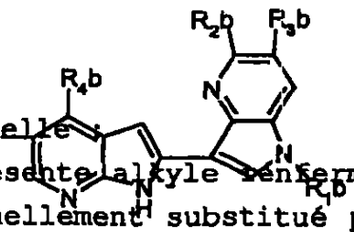
La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans laquelle R1, R2, R3 et R5 ont les significations indiquées ci-dessus, et R4 est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les atomes de chlore et de fluor ,
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus
dans laquelle R1, R2, R3 et R4 ont les significations indiquées ci-dessus,

et R5 représente hydrogène et fluor,

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

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus répondant à la formule (Ib) :



(Ib)

dans laquelle :

R1b représente alkyle renfermant 1 à 2 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical morpholino et pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle,

R2b et R3b identiques ou différents représentent alcoxy (notamment OCH3)

R4b représente l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène et les radicaux CH2NR6R7, avec R6 et R7 tels que définis ci-dessus,

R5b représente hydrogène et fluor,

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

Parmi les produits préférés de l'invention, on peut citer plus particulièrement les produits de formule (I) dont les noms suivent :

- le 5,6-Diméthoxy-1-méthyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine, (16)
- le 5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yléthyl)3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine, produit 20
- le 5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)éthyl]-3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, (22)
- le 3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine, (30)
-le 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yléthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]-pyridine, (34)
- le 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]-1H-pyrrolo-[3,2-b]pyridine, (36)
- le 3-(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine
-le 3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

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

Parmi les produits préférés de l'invention, on peut citer particulièrement les produits de formule (I) dont les noms suivent :

- le 3-(4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-

5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

- le 3-[4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

- le 1-{3-[3-(4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-ol

- le C-(1-{2-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-éthyl}-pipéridin-4-yl)-méthylamine

- le 2-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-1-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-éthanone

- le {3-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-diéthyl-amine

- le 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

- le 2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile Exemple 32

- le 2-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-N-méthoxy-N-méthyl-acétamide

- le [2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(4-morpholin-4-yl-phényl)-amine

- le [2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde oxime

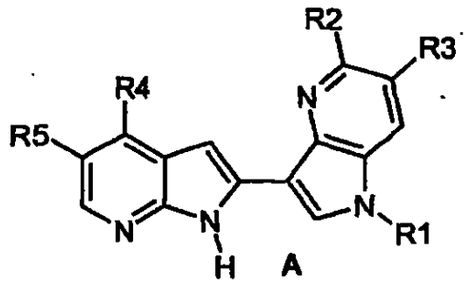
- le 4-{[2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-phénol

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

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

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I) tels que décrits ci-dessus comme suit :

les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine de formule générale A selon la présente invention :



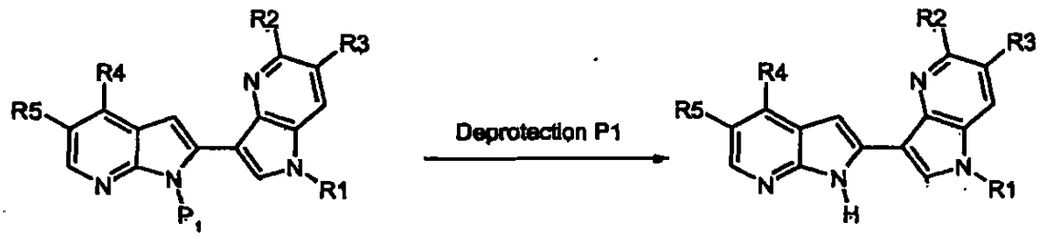
A

dans lesquels R1, R2, R3, R4 et R5 sont définis tels que précédemment peuvent être préparés selon les schémas ci-dessous.

Les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine de formule générale A peuvent être obtenus par déprotection des 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine de formule générale B possédant un groupement protecteur en position 1. Le groupement protecteur pourra être tous groupements connus de l'homme de métier comme un Tosyle, un SEM,un BOC. Plus particulièrement, les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine de formule générale 1 peuvent être obtenus par déprotection des dérivés de formule générale 2 dans des conditions classiques décrites par Greene et Wuts dans Protective Groups in Organic Synthesis, 3ème édition, Wiley-Interscience, 1999.

Dans le cas où le groupement protecteur est un groupement p-toluène sulfonyle, la N-déprotection des dérivés de

formule générale 2 se fait comme par exemple par chauffage en présence d'une base de soude ou de potasse dans un solvant tel que le toluène, le méthanol ou l'éthanol ou bien par exemple en présence de fluorure de tétrabutylammonium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.



B A

Les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine de formule générale B peuvent être obtenues par déprotection du groupement P2 suivie d'une alkylation par des chaînes de type R1 ou leur précurseurs. Le groupement protecteur pourra être tous groupements connus de l'homme de métier comme un SEM ou un BOC. La déprotection des dérivés de formule générale B se fera dans des conditions classiques décrites par Greene et Wuts dans Protective Groups in Organic Synthesis, 3ème édition, Wiley-Interscience, 1999. Plus particulièrement, dans le cas où le groupement protecteur sera un BOC, la déprotection sera réalisée dans l'acide trifluoroacétique ou en présence d'iodure de triéthylsilyle dans le dichlorométhane ou l'acide chlorhydrique.

Les alkylations pourront se faire par traitement avec un halogénure d'alkyle tel l'iodure de méthyle ou un bromochloroalcane tel le bromochloroéthane, le bromochloropropane ou le bromochlorobutane en présence d'une base forte comme par exemple la potasse, le

méthoxyde de sodium, le carbonate de potassium ou l'hydrure de sodium dans un solvant tel que le diméthylformamide ou le méthanol à une température comprise entre 20° et 60°C. Dans le cas où le réactif électrophile sera un bromochloroalcane, le chlore restant sur la molécule pourra être substitué par un iodo suivi puis par diverses amines nucléophiles telles des dialkylamines comme la diméthylamine, la diéthylamine, ou la morpholine, la pipéridine, la pyrrolidine, l'homomorpholine, la proline et ses dérivés.

Plus particulièrement, les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine de formule générale B peuvent être obtenus par alkylation des dérivés de formule générale C avec un halogénure d'alkyle éventuellement substitué en position terminale par:

- une amine éventuellement substituée, cyclique ou acyclique
- un carboxylate d'alkyle
- un alkyl ether
- un halogène

comme par exemple dans les conditions décrites par Oelgen D.et coll. (Pharmazie, 57(4), 238, 2002),en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium, dans un solvant tel que le diméthylformamide à une température comprise entre 20° et la température de reflux du solvant.

Dans le cas des halogénures d'alkyle éventuellement substitués en position terminale par une amine éventuellement substituée, cyclique ou acyclique, les conditions décrites par D. Bogdal et coll. (Synthetic Communication, 30 (18), 3341-3352, 2000) dans le dichloroéthane en présence de bases telles que la potasse, le carbonate de potassium, d'un ammonium

quaternaire tel que le bromure de tétrabutylammonium à une température voisine de 20°C, peuvent éventuellement être utilisées.

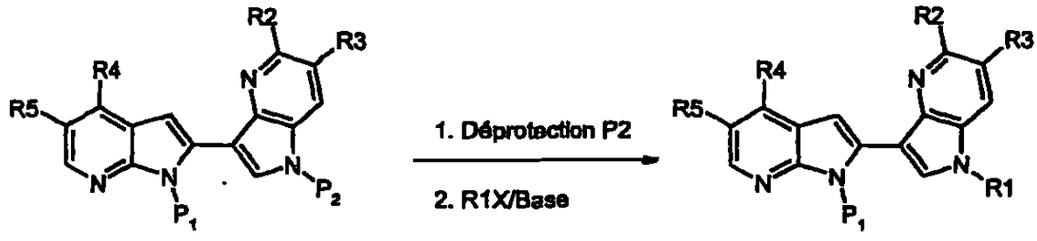
Dans le cas des halogénures d'alkyle éventuellement substitués en position terminale par un carboxylate d'alkyle, les conditions décrites par Z. KALUZA et coll. (Synlett 1996, (9), 895-896) en présence de bases telles que la potasse, le carbonate de potassium, d'un ammonium quaternaire tel que le bromure de tétrabutylammonium à une température voisine de 20°C, peuvent éventuellement être utilisées.

Dans le cas des halogénures d'alkyle éventuellement substitués en position terminale par un carboxylate d'alkyle, l'ester pourra être saponifié en acide dans un solvant tel que le méthanol en présence d'une base telle que la potasse, à une température voisine de 20°C.

L'acide ainsi obtenu pourra ensuite être couplé avec des amines HNR7R8, comme par exemple dans les conditions décrites par S. VENDEVILLE, S et coll (Bioorg Med Chem Lett 1999, 9 (3), 437-442)dans la diméthyleformamide en présence d'une base telle la diisopropyléthylamine et en présence d'un agent de couplage tel le1-hydroxybenzotriazole à une température voisine de 20°C.

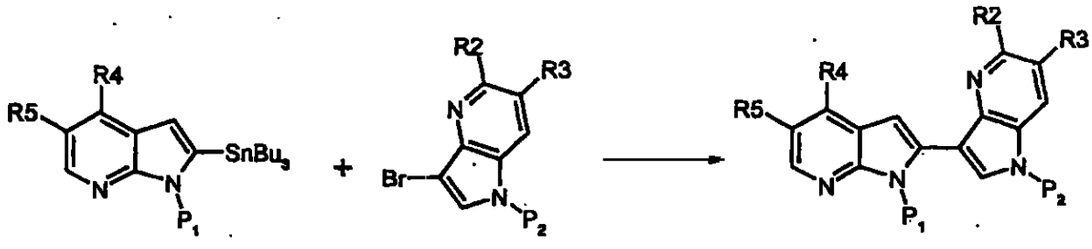
Dans le cas des halogénures d'alkyle éventuellement substitués en position terminale par un alkyl ether, les conditions décrites par E. BETAKIS et coll (Synthesis; 1988; 820-823).en présence de bases telles que la potasse, le carbonate de potassium, d'un ammonium quaternaire tel que le bromure de tétrabutylammonium à une température voisine de 20°C, peuvent éventuellement être utilisées.

Dans le cas des halogénures d'alkyle éventuellement substitués en position terminale par un atome de chlore, le chlore pourra être déplacé par un iode avec l'iodure de sodium ou de potassium, comme par exemple dans les conditions décrites par Allen C. F. H. et Coll. (J. Org Chem, 14, 754, 1949), dans un solvant tel que la méthyléthylcétone à une température comprise entre 20° et la température de reflux du solvant. Les iodures obtenus pourront ensuite être déplacés par des amines HNR6R7, comme par exemple dans les conditions décrites par Pujol M. D. et Coll., (Eur. J. Med. Chem., 31(11), 889, 1996), en présence d'une base telle que le carbonate de potassium, dans un solvant tel que l'acétonitrile, la diméthylformamide ou bien la méthyléthylcétone à une température comprise entre 20°. et la température de reflux du solvant.



C B

Les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine de formule générale C peuvent être obtenues par couplage entre les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine stanylées en position 2 de formule générale D et les 4-Azaindoles bromés en position 3 de formule générale E. Ces couplages se feront dans des conditions telles que décrites par Stille (ref couplage Stille) en présence de catalyseurs tels le palladium tétrakis ou le PdCl2(PPH3)2 dans un solvant tel le toluene ou la DMF.



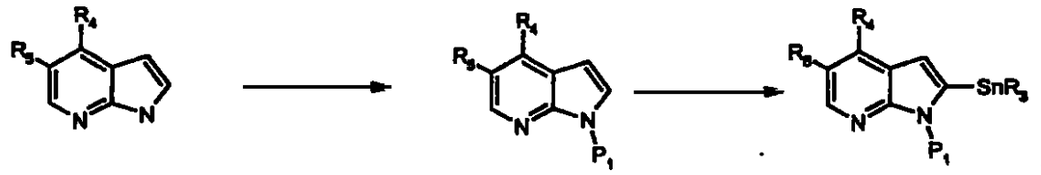
D E C

Les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine stanylées en position 2 de formule générale D pourront être obtenues au départ des 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine de formule générale F après réaction de protection de l'azote en 1 par un groupement susceptible de diriger une réaction d'orthométallation en position 2 et piégeage de l'anion en position 2 par un dérivé électrophile de l' étain. Les bases utilisées seront des bases fortes comme les alkyl, secAlkyle et Tertalkyle lithium, ou l'amidure de sodium. Les dérivés de l'étains seront soit le chlorure de tributylétain, ou l'hexaméthyle distannane.

Plus particulièrement, les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine de formule générale G peuvent être obtenues dans les conditions décrites dans le brevet WO 03/000688 A1 par protection de l'atome d'azote des dérivés de formule générale F par un groupement comme par exemple p-toluène sulfonyle ou benzène sulfonyle par traitement avec les chlorures de sulfonyle correspondants en présence d'une base forte comme la soude et d'un sel d'ammonium quaternaire comme l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium dans un mélange d'eau et d'un solvant tel que le toluène à une température voisine de 20°C.

Les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine de formule générale D peuvent être obtenus comme dans les conditions décrites dans le brevet cité ci-dessus, par traitement des dérivés

de formule générale G par une base forte comme le n-butyllithium ou le tert-butyllithium dans un solvant éthéré tel que le tétrahydrofurane suivi de l'addition d'un dérivé de l'étain en solution dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, à une température voisine de -78°C. Les dérivés de l'étain pourront être le chlorure de tributyule étain ou l'hexaméthylstannane.



F G D

Les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine de formule générale F pourront être obtenues au départ des 2-aminopyridines de formume générale H par halogénation en position 3 suivie d'un couplage de Sonogashira avec un triméthylsilylacetylène. Alternativement, et dans le cas où R4 sera un atome de chlore, elles pourront être obtenues au départ de la 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine K commerciale par oxydation suivie d'un réarrangement en présence d'un agent d'halogénation.

Plus particulièrement, le traitement des 2-aminopyridines de formule générale H par le N-iodosuccinimide ou le N-bromosuccinimide dans un solvant tel que l'acide acétique à une température comprise entre 20°C et 80°C comme par exemple dans les conditions décrites par Fuss A. et Koch V. (Synthesis, 1990, 8, 681-5) conduit aux 3-halogéno-2-aminopyridines de formule générale I.

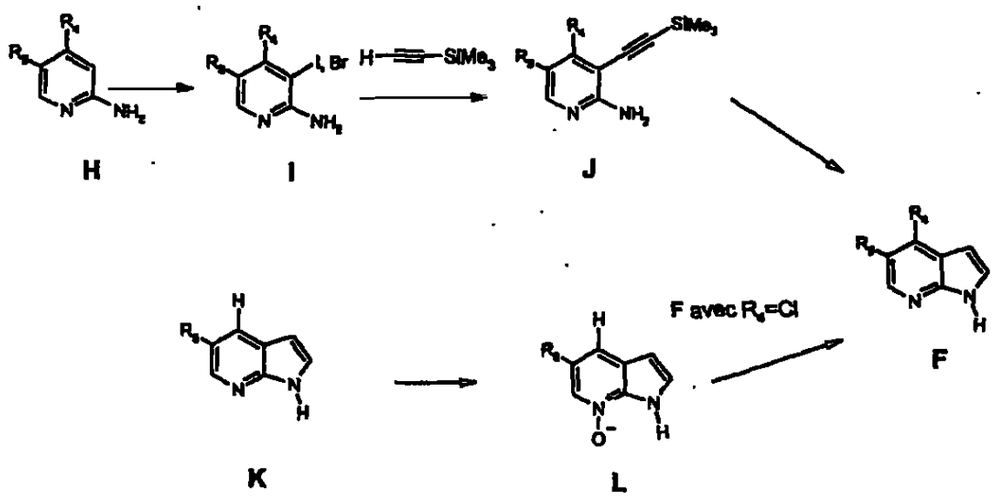
Plus particulièrement, les 3-triméthylsilanyléthynyl-pyridin-2-ylamine de formule générale J peuvent être obtenues par couplage de type Sonogashira av c l'éthynyl-

triméthyl-silane comme par exemple dans les conditions décrites par Knochel P. et coll. (Tetrahedron, 2003, 59, 1571-1587) à partir des 3-halogéno-2-aminopyridines de formule générale H en présence de catalyseurs tels que le chlorure de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène] palladium (II) ou le chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II), d'iodure de cuivre, d'une base telle que la triéthylamine et éventuellement de chlorure de lithium dans un solvant tel que le diméthylformamide à une température comprise entre 20°C et 120°C.

Plus particulièrement, les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines de formule générale F peuvent être obtenues par cyclisation des dérivés de formule générale J en présence d'une base forte telle que le tert-butylate de potassium ou l'hydrure de potassium, dans un solvant tel que la 1-méthyl-2-pyrrolidinone à une température comprise entre 20°C et 120°C.

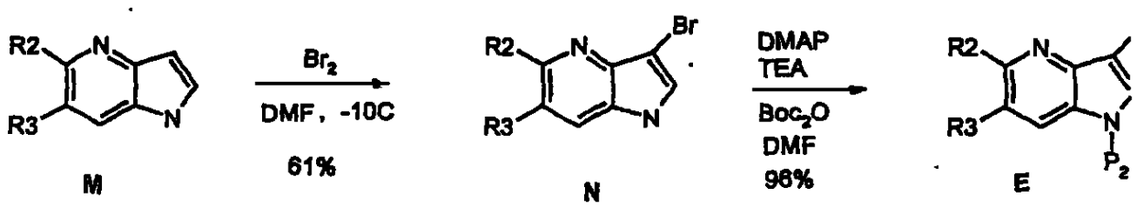
Plus particulièrement, les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine 7-oxydes de formule générale L peuvent être obtenus par traitement des dérivés de formule générale K avec de l'acide 3-chloro-peroxybenzoïque dans un solvant éthéré tel que du 1,2-diméthoxyéthane à une température voisine de 20°C dans les conditions décrites dans le brevet WO 03/000688 A1 ;

les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines de formule générale F avec R_4=Cl peuvent être obtenues à partir des 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine 7-oxydes de formule générale L par traitement à l'oxychlorure de phosphore à une température comprise entre 20°C et 50°C.



Les 4-azaindoles de formule générale E peuvent être obtenus à partir des dérivés de formule générale M après halogénation en position 3 pour donner des 4-azaindoles de formule générale N, suivie d'une protection de l'atome d'azote en position 1 par un groupement protecteur tel qu'un BOC, un SEM, un acétyle.

Plus particulièrement, des 4-azaindoles de formule générale M peuvent être halogénés par par des agents électrophiles d'halogénation tels le Brome, le NBS, le NIS ou l'iode dans un solvant tel que le DMF ou le dichloroéthane. Les 4-azaindoles résultants N peuvent ensuite être protégés par différents groupements protecteurs tels que décrits dans Greene et Wuts dans Protective Groups in Organic Synthesis, 3ème édition, Wiley-Interscience.



Les 4-azaindoles de formule générale M peuvent être obtenus à partir des 2-iodopyridines de formule générale

O après réaction de formylation suivie d'une réaction de nitration et finalement de la réaction des 2-formylpyridines résultantes P avec le nitrométhane.

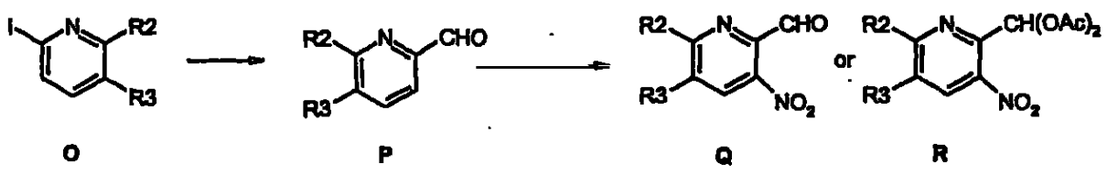
On peut citer comme références relatives à cette réaction de Henry, les articles suivants: Rosini, G.; Ballini, R.; Sorrenti, P. *Synthesis* 1983, 1014-1016 ainsi que: Henry, L. *C. R. Acad. Sci. Paris* 1895, *120*, 1265) et également: Novellino, L.; d'Ischia, M.; Prota, G. *Synthesis* 1999, 793-796.

Plus particulièrement, les -iodopyridines de formule générale O pourront être traitées par une base forte telle que le nBuLi, le SecBuLi ou le tBuLi suivie d'un réactif de formylation tel que le DMF à une température entre -78°C et la température ambiante pour fournir les 4-formylpyridine de formule générale P.

Plus particulièrement, les 2-formylpyridines de formule générale P pourront ensuite être nitrées dans des conditions classiques de nitration électrophiles connues de l'homme de métier, tel que l'acide nitrique ou le nitrate de cuivre dans l'acide sulfurique, ou l'anhydride acétique. Dans ce dernier cas, l'aldéhyde pourra être obtenu sous la forme de son diacétylacétal R.

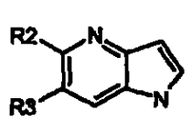
Plus particulièrement, le diacétylacétal R pourra être mis en réaction avec le nitrométhane en présence d'une base comme le méthoxyde ou l'éthoxyde de sodium et sera ensuite cyclisé en conditions acides et/ou basiques telles l'acétate de sodium dans l'anhydride acétique ou l'acide paratoluène sulfonique en présence d'une catalyse au Fer La référence pour la modification Borchardt de cyclisation des dinitrostyrènes est la suivante :

Sinhababu, A. K.; Borchardt, R. T. *J. Org. Chem.* 1983, *48*, 3347-3349.



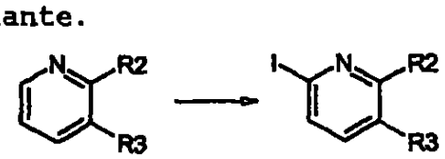
O P Q R





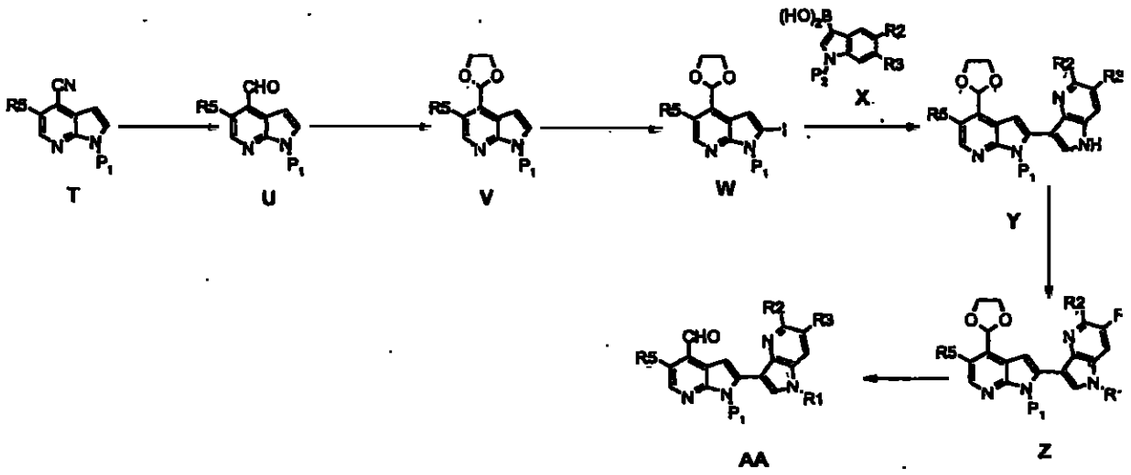
M

Les 2-iodopyridines de formule générale O peuvent être obtenues à partir des pyridines de formule générale S dans des conditions classiques d'iodation en présence d'iode et d'une base telle le carbonate de potassium à température ambiante.



S O

Les produits de formule (I) de la présente invention tels que décrits ci-dessus peuvent être préparés comme indiqué ci-dessus et notamment comme indiqué dans les schémas ci-après : ces schémas décrivent ainsi des étapes de synthèse des produits de formule (I) de la présente invention et font partie de la présente invention.



Les 4-carbaldéhyde-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines de formule générale U peuvent être obtenus par le traitement des 4-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines de formule générale T par un agent réducteur tel que l'hydrure du diisobutylaluminium (DIBAH), dans un solvant aprotique tel que le toluène à une température comprise entre -30°C et 20°C comme par exemple dans les conditions décrites par Anderson, B. A. et coll. (J. Org. Chem., 1997, 62(25), 8634-8639).

Plus particulièrement, les 4-(1,3-dioxolan)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines de formule générale V peuvent être obtenus par réaction des dérivés de formule générale U avec l'éthylène glycol dans un solvant tel que le toluène, en présence d'une catalyse acide tel que l'acide para-toluène sulfonique, à une température comprise entre 80°C et 120 °C comme par exemple dans les conditions décrites par Pasto M. et coll. (Tetrahedron : Asymmetry, 1995, 6(9), 2329-2342) .

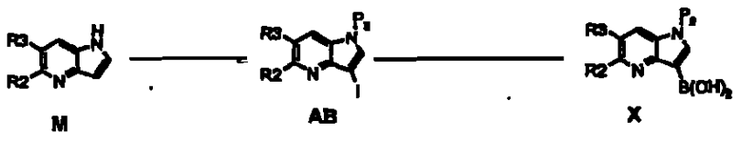
Les 4-(1,3-dioxolan)-2-iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines de formule générale W peuvent être obtenus comme dans les conditions décrites dans le brevet WO 03/000688 A1 , par traitement des dérivés de formule générale V par une base

forte comme le n-butyllithium ou le tert-butyllithium dans un solvant éthéré tel que le tétrahydrofurane suivi de l'addition d'iode en solution dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, à une température voisine de -78°C.

Plus particulièrement, les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine de formule générale Y peuvent être obtenus par un couplage de type Suzuki entre les dérivés de formule générale X et les dérivés de formule générale W comme par exemple dans les conditions décrites dans le brevet WO 03/000688 A1 en présence d'un catalyseur tel que du palladium tétrakis(triphénylphosphine), d'une base telle que l'hydrogénocarbonate de sodium en solution aqueuse, dans un solvant tel que le diméthylformamide à une température comprise entre 20° et la température de reflux du solvant.

Plus particulièrement, les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines de formule générale Z peuvent être obtenus à partir des dérivés de formule générale Y comme décrit précédemment pour les dérivés de formule générale B.

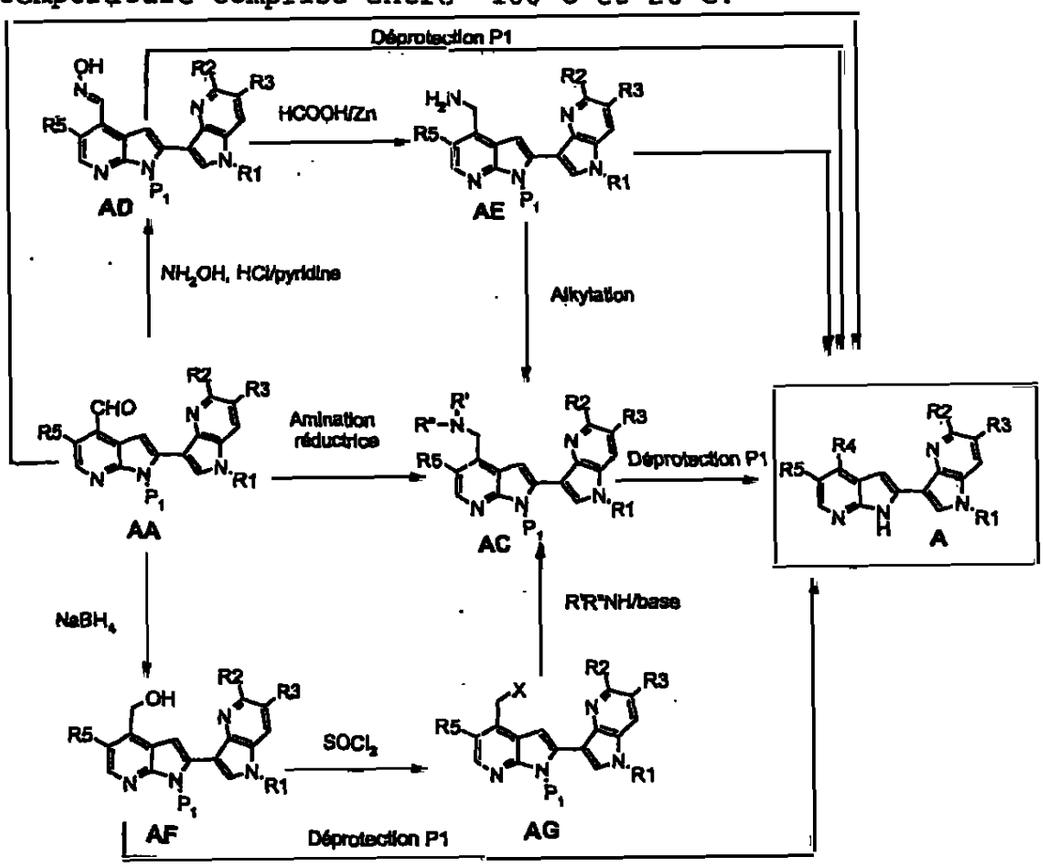
Plus particulièrement, les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine de formule générale AA peuvent être obtenus par traitement des dérivés de formule générale Z en présence d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane à une température comprise entre 20°C et 60°C comme par exemple dans les conditions décrites par Ishimaru K. et coll. (Heterocycles, 2001, 55(8), 1591-1597).



Plus particulièrement, les 1H-indoles de formule générale AB peuvent être obtenus à partir des dérivés de formule générale M comme dans les conditions décrites dans le

brevet WO 03/000688 A1 par traitement avec de l'iode en présence d'une base forte comme par exemple la potasse et d'une base organique telle que par exemple la 4-(diméthylamino)pyridine suivi de l'addition de di-tert-butyl dicarbonate dans un solvant tel que le diméthylformamide à une température comprise entre 20° et 60°C.

Plus particulièrement, les 1H-indoles de formule générale X peuvent être obtenus à partir des dérivés de formule générale AB comme dans les conditions décrites dans le brevet WO 03/000688 A1 par traitement avec une base forte comme par exemple le n-butyllilthium et un ester boronique comme par exemple le tributyl borate dans un solvant éthéré tel que le tétrahydrofurane à une température comprise entre -100°C et 20°C.



Plus particulièrement, les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines de formule générale AC peuvent être obtenus par traitement des dérivés de formule générale AA avec une amine, en présence d'une hydrure tel le borohydrure de sodium et d'un agent déshydratant tel que le sulfate de magnésium, dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol à une température voisine de 20°C, comme par exemple dans les conditions décrites par Patra, P. K. et all. (Eur J Org Chem, 2001, 22, 4195-4206).

Ces 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines de formule générale AC peuvent aussi être obtenues :

- soit par traitement des dérivés de formule générale AE avec un halogénure ou un mésylate, en présence d'une base tel le carbonate de sodium, dans un solvant tel que l'acétonitrile à une température comprise entre de 20°C et le point d'ébullition du solvant, comme par exemple dans les conditions décrites par Kaneko, T. et all (Chem Pharm Bull, 2002, 50(7), 922-929).

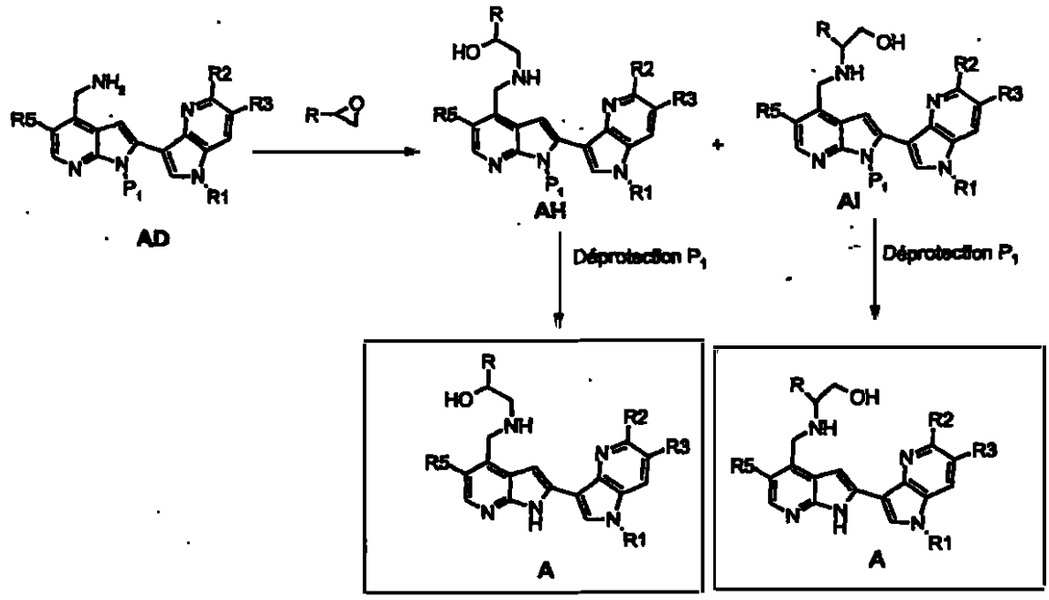
- soit par traitement des dérivés de formule générale AG avec une une amine, en présence d'une base tel le carbonate de sodium, dans un solvant tel que l'acétonitrile à une température comprise entre de 20°C et le point d'ébullition du solvant, comme par exemple dans les conditions décrites ci-dessus.

les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines de formule générale AD peuvent être obtenus à partir des 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines de formule générale AA par traitement avec le chlorhydrate de l'hydroxylamine, dans un solvant tel que la pyridine, à une température comprise entre 20°C et 50°C, comme par exemple dans les conditions décrites par Schroeder, M. C. et coll. (J Heterocyclic Chem, 1992, 29(6), 1481-1498).

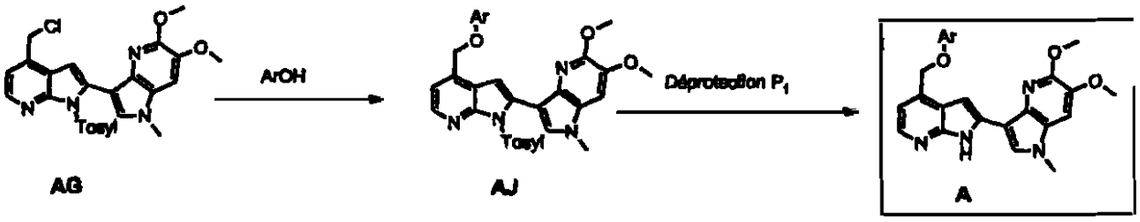
Plus particulièrement, les 4-aminométhyle-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines de formule générale AE peuvent être obtenus par réduction de l'oxime AD avec un métal tel que le zinc en présence d'un acide tel que l'acide acétique ou l'acide formique, dans un solvant tel que l'eau et/ou l'éthanol et à une température voisine de 20°C comme par exemple dans les conditions décrites par Prasitpan, N. et coll. (Synth Commun, 1990, 20(22), 3459-3466).

Les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-méthanol de formule générale AF peuvent être obtenus par réduction des dérivés de formule générale AA par une hydrure tel que le borohydrure de sodium, dans un solvant éthéré tel que le tétrahydrofurane, à une température voisine de 20°C, comme par exemple dans les conditions décrites par Wang, E. C. et coll. (Heterocycles, 2002, 57(11), 2021-2033).

Plus particulièrement, les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines de formule générale AG, avec X=Cl peuvent être obtenus à partir des 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-méthanol de formule générale AF, comme dans les conditions décrites par Fucase K. et coll. (Tetrahedron Lett, 1991, 32(32), 4019-4022) par traitement avec du chlorure de thionyle en présence du DMF dans un solvant tel que le dichlorométhane à une température comprise entre 0°C et 20°C.

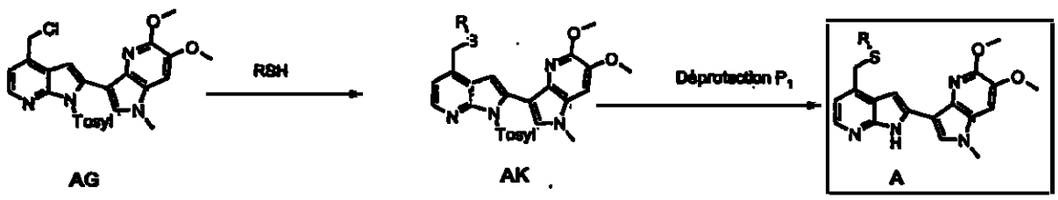


Plus particulièrement, les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines de formule générale AH et AI, peuvent être obtenus à partir des 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-méthylamine de formule générale AD, comme dans les conditions décrites par Batra S. et coll. (Indian J Chem Sect B, 1996, 35(1), 36-39) par traitement avec un époxyde dans un solvant tel que l'éthanol à une température comprise entre 20°C et le point d'ébullition du solvant.



Plus particulièrement, les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines de formule générale AJ, peuvent être obtenus à partir des 4-chlorométhyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine de formule générale AG, comme dans les conditions décrites par Imbos R. et coll. (J Am Chem Soc 2002, 124(2), 184-185) par traitement avec un phénol en présence d'une base telle

que le carbonate de potassium dans un solvant tel que l'acétonitrile à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant.



AG AK A

Plus particulièrement, les 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines de formule générale AK, peuvent être obtenus à partir des 4-chlorométhyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine de formule générale AG, comme dans les conditions décrites par Terashima K. et coll. (Chem Pharm Bull, 1995, 43(11), 2021-2023) par traitement avec un thiol dans des conditions de transfert de phase, en présence d'un ammonium quaternaire tel que le bromure du méthyltrioctylammonium et d'une base telle que la soude dans un solvant tel que le dichlorométhane et l'eau à une température comprise entre 0°C et 20°C.

On peut noter que dans les réactions de préparation des produits de formule (I) selon la présente invention et notamment dans les réactions indiquées dans les schémas ci-après, les produits intermédiaires ou les produits de formule (I) peuvent être si nécessaire sous forme protégée, les éventuelles fonctions réactives étant éventuellement protégées par des groupements protecteurs. Les produits intermédiaires ou les produits de formule (I), sous forme protégée ou pas, peuvent être soumis, si désiré et si nécessaire, pour obtenir des produits de formule (I) ou d'autres produits de formule (I) à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

a) une réaction d'estérification de fonction acide,

b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,

c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,

d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,

e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,

f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,

g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,

h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,

i) une réaction de réduction des composés nitrés en composés aminés,

j) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,

k) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,

l) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,

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

On peut noter que de telles réactions de transformation de substituants en d'autres substituants peuvent également être effectuées sur les produits de départ ainsi que sur les intermédiaires tels que définis ci-dessus avant de poursuivre la synthèse selon les réactions indiquées dans le procédé décrit ci-dessus.

Les produits de formule (I) selon la présente invention pourraient encore être préparés par l'application ou l'adaptation de méthodes connues et

notamment des méthodes décrites dans la littérature comme par exemple celles décrites par R.C.Larock dans: Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.

Pour préparer les produits de formule (I), il peut donc être nécessaire de protéger des groupes fonctionnels réactifs tels que par exemple des groupements hydroxy, amino, imino, thio ou carboxy, quand ceux-ci sont désirés dans le produit final mais quand leur participation n'est pas souhaitée dans les réactions de synthèse des produits de formule (I). On peut notamment utiliser des groupes protecteurs conventionnels en accord avec les pratiques usuelles standard de protection ou déprotection comme ceux décrits par exemple par T.W. Greene and P.G.M.Wuts dans "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991 ou encore 3ème édition, Wiley-Interscience, 1999.

On peut noter que dans le cas où le groupement protecteur est un groupement p-toluène sulfonyle, la N-déprotection des dérivés se fait comme par exemple en présence de potasse dans un solvant tel le méthanol à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

Ainsi, les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthyl-silyle, tert-butyldiméthylsilyle,

méthoxyméthyle, tétrahydro-pyrannyle, benzyle ou acétyle,
- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, phtalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,
- les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent être protégés par exemple sous forme de cétals ou de thiocétals cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal, ou le diéthylthiocétal ou l'éthylènedithiocétal,
- les fonctions acides des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence, par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylaminopropyl) carbodiimide à la température ambiante:
- les fonctions acides peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou terbutyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

Ces réactions a) à k) indiquées ci-dessus peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

c) Les éventuels groupements alkylthio des produits décrits ci-dessus, dans lesquels le radical alkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, notamment de fluor, peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par les peracides comme par exemple l'acide peracétique ou l'acide métachloroperbenzoïque ou encore par l'ozone, l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxanne à la température ambiante.

L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement alkylthio et du réactif tel que notamment un peracide.

L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement alkylthio avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

d) La réaction de transformation d'une fonction cétone en oxime peut être réalisée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier, telle que notamment une action en présence d'une hydroxylamine éventuellement O-substituée dans un alcool tel que par exemple l'éthanol, à température ambiante ou en chauffant.

e) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifié peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofuranne ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool notamment par de l'hydrure de bore.

f) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide trifluoroacétique au reflux.

g) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou acide par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou du réactif de Jones pour accéder aux acides.

h) Les éventuelles fonctions nitrile des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazolyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par cycloaddition d'un azidure métallique tel que par exemple l'azidure de sodium ou un azidure de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est indiqué dans la méthode décrite dans l'article référencé comme suit :
J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S.& coll.

On peut noter que la réaction de transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée, peut être réalisée par exemple au reflux d'un solvant comme par exemple le toluène en présence de l'amine adéquate.

Il est entendu que les réactions décrites ci-dessus

peuvent être effectuées comme indiqué ou encore, le cas échéant, selon d'autres méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

i) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier ou comme indiqué ci-dessus ou encore comme indiqué dans la littérature : notamment par une hydrolyse acide ou basique effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique ou par une base telle la potasse, la soude ou le fluorure de tétrabutylammonium.

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.

j) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

k) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Les éventuelles fonctions réactives peuvent être les fonctions hydroxy ou amino : on utilise pour protéger ces fonctions des groupements protecteurs usuels. On peut citer par exemple les groupements protecteurs suivants du radical amino : tert-butyle, tert-amyle, trichloro-acétyle, chloroacétyle, benzhydryle, trityle, formyle, benzyloxycarbonyle, paratoluènesulfonyle, acétyle,

benzènesulfonyle ou benzoyle.

Comme groupement protecteur du radical hydroxy on peut citer les radicaux tels que formyle, benzyle, acétyle, chloroacétyle, tétrahydropyrannyle, triméthylsilyle, tert-butyl diméthylsilyle.

Il est bien entendu que la liste ci-dessus n'est pas limitative et que d'autres groupements protecteurs, par exemple connus dans la chimie des peptides peuvent être utilisés. Une liste de tels groupements protecteurs se trouve par exemple dans le brevet français BF 2.499.995 dont le contenu est incorporé ici par référence.

Les réactions éventuelles d'élimination des groupements protecteurs sont effectuées comme indiqué dans ledit brevet BF 2.499.995. Le mode préféré d'élimination est l'hydrolyse acide à l'aide des acides choisis parmi les acides chlorhydrique, benzène sulfonique ou para toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique. On préfère l'acide chlorhydrique.

La réaction éventuelle d'hydrolyse du groupement >C=NH en groupement cétone est également effectuée de préférence à l'aide d'un acide tel que l'acide chlorhydrique aqueux par exemple au reflux.

Le groupement protecteur terbutyldiméthylsilyle peut être éliminé par exemple au moyen de l'acide chlorhydrique.

L'estérification éventuelle d'un radical OH libre est effectuée dans des conditions classiques. On peut utiliser par exemple un acide ou un dérivé fonctionnel, par exemple un anhydride tel que l'anhydride acétique en présence d'une base telle que la pyridine.

L'estérification ou la salification éventuelle d'un groupement COOH est effectuée dans les conditions classiques connues de l'homme du métier.

L'amidification éventuelle d'un radical COOH est effectuée dans des conditions classiques. On peut utiliser une amine primaire ou secondaire sur un dérivé

fonctionnel de l'acide par exemple un anhydride symétrique ou mixte.

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

Parmi ces protéines kinases, on cite notamment IGF1R.

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

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

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

L'invention a donc pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits de formule générale (I) pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a particulièrement pour objet l'application à titre de médicaments, des produits de formule (I) décrits en exemples dans la partie expérimentale et notamment ceux dont les noms suivent :

- le 5,6-Diméthoxy-1-méthyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine ;
- le 5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yléthyl)3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine ;
- le 5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)éthyl]-3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine ;
- le 3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine ;

- le 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yléthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]-pyridine ;
- le 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]-1H-pyrrolo-[3,2-b]pyridine ;
- le 3-(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine) ;
- le 3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine ;

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

L'invention a notamment pour objet l'application à titre de médicaments, des produits de formule (I) dont les noms suivent :

- le 3-(4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine
- le 3-[4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine
- le 1-{3-[3-(4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-ol
- le C-(1-{2-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-éthyl}-

pipéridin-4-yl)-méthylamine
- le 2-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-1-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-éthanone
- le {3-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-diéthyl-amine
- le 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine
- le 2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile Exemple 32
- le 2-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-N-méthoxy-N-méthyl-acétamide
- le [2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(4-morpholin-4-yl-phényl)-amine
- le [2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde oxime
- le 4-{[2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-phénol

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

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

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

formule générale (I).

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

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

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

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

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est choisie dans le groupe suivant:

IGF1, Raf, EGF, PDGF, VEGF, Tie2, KDR, Flt1-3, FAK, Src, Abl, cKit, cdk1-9, Aurora1-2, cdc7, Akt, Pdk, S6K, Jnk,

IR, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, PLK, Pyk2, CDK7, CDK2 et EGFR.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est plus particulièrement choisie dans le groupe suivant : IGF1, cdc7, Aurora1-2, Src, Jnk, FAK, KDR, IR, Tie2, CDK7, CDK2 et EGFR.

La présente invention concerne ainsi particulièrement l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est IGF1R.

La présente invention concerne également l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est dans une culture cellulaire et également cette utilisation dans un mammifère.

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

La présente invention concerne l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie appartenant au groupe suivant: désordres de la prolifération de vaisseaux sanguins, désordres fibrotiques, désordres de la prolifération de cellules mésangiales, l'acromégalie,

désordres métaboliques, allergies, asthme, maladie de Crohn's, thromboses, maladies du système nerveux, rétinopathies, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabètes, dégénération musculaire, gériatrie, dégénerescence musculaire due à l'âge, maladies en oncologie, cancers.

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

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

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

Parmi ces cancers, la présente invention concerne tout particulièrement le traitement du cancer du sein, de l'estomac, du colon, des poumons, des ovaires, de l'utérus, du cerveau, du rein, du larynx, du système lymphatique, de la thyroïde, du tractus uro-génital, du tractus incluant vésicule et prostate, du cancer des os, du pancréas, les mélanomes.

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

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

A titre de médicaments selon la présente invention

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

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

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

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

Les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent ainsi également être avantageusement utilisés en combinaison avec des agents anti-prolifératifs : à titre d'exemples de tels agents anti-prolifératifs mais sans toutefois se limiter à cette liste, on peut citer les inhibiteurs d'aromatase, les antiestrogènes, les inhibiteurs de topoisomérase I, les inhibiteurs de topoisomérase II, les agents actifs sur les microtubules, les agents d'alkylation, les inhibiteurs d'histone désacétylase, les inhibiteurs de farnésyl transférase, les inhibiteurs de COX-2, les inhibiteurs de MMP, les inhibiteurs de mTOR , les antimétabolites antinéoplastique, les composés du platine, les composés faisant décroître l'activité des protéines kinases et également les composés anti-angiogéniques, les agonistes de la gonadoréline, les anti-androgènes, les bengamides, les biphophonates et le trastuzumab.

On peut citer ainsi à titre d'exemples, des agents anti-microtubules comme les taxoides, vinka-alkaloides, des agents d'alkylation tels que cyclophosphamide, des

agents DNA-intercalant comme le cis-platinum, des agents interactifs sur topoisomérase comme la camptothécine et dérivés, les anthracyclines comme l'adriamycine, des antimétabolites comme le 5-fluorouracile et dérivés et analogues.

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

La présente invention concerne particulièrement des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus comme inhibiteurs de IGF1R.

Les produits de départ de synthèse des produits de formule (I) selon la présente invention peuvent être connus, décrits dans les documents de l'homme du métier, et disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés selon des méthodes usuelles connues de l'homme de métier ou encore selon les méthodes décrites dans les schémas ci-joints.

La partie expérimentale ci-après donne plus particulièrement une illustration des exemples 1 à 67 de la présente demande

Schéma 1 : Synthèse de la 5,6-diméthoxy-1-méthyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine (Exemple 1 ou produit 16)

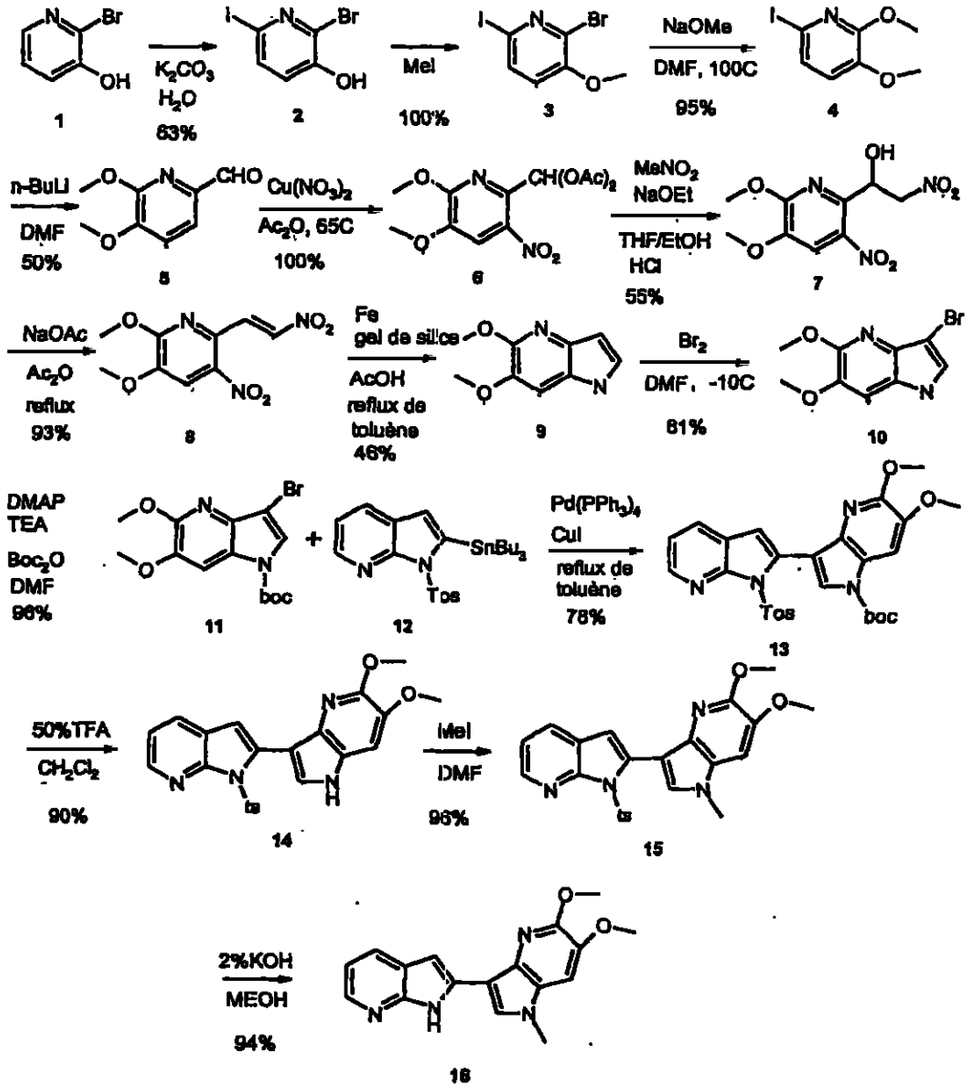


Schéma 1

Schéma 2 : Synthèse de la 5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yléthyl)3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine, (Exemple 2 ou produit 20)

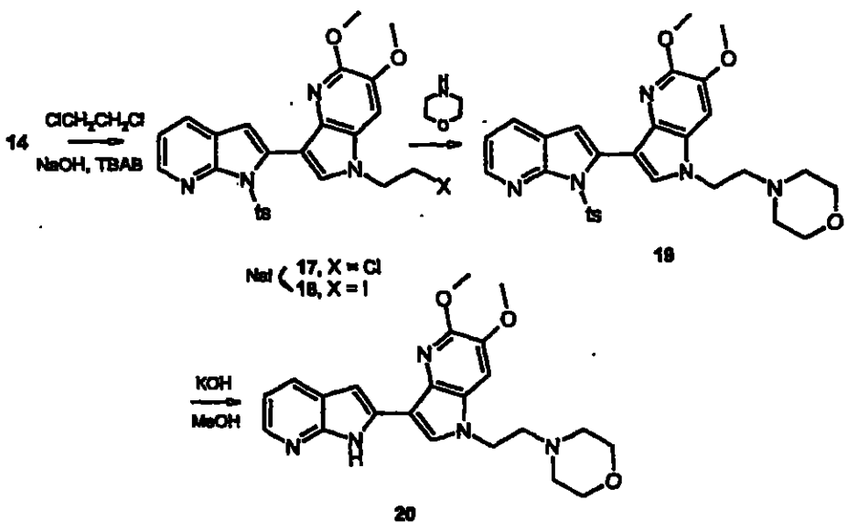


Schéma 2

Schéma 3 Synthèse de la 5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)éthyl]-3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, (Exemple 3 ou produit 22)

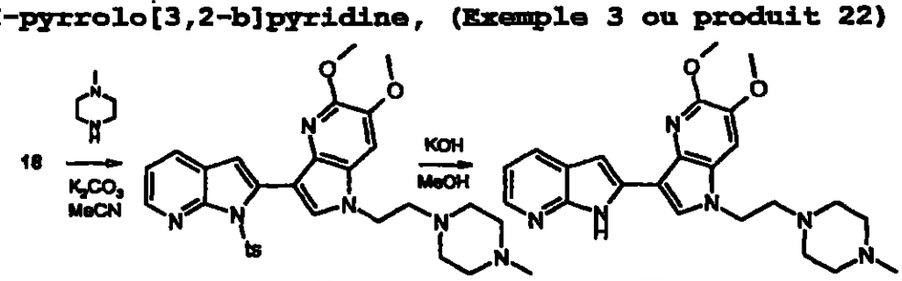


Schéma 3

Schéma 4 : Synthèse de la 3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-*b*]-pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-*b*]-pyridine, (exemple 4 ou prodnit 30)

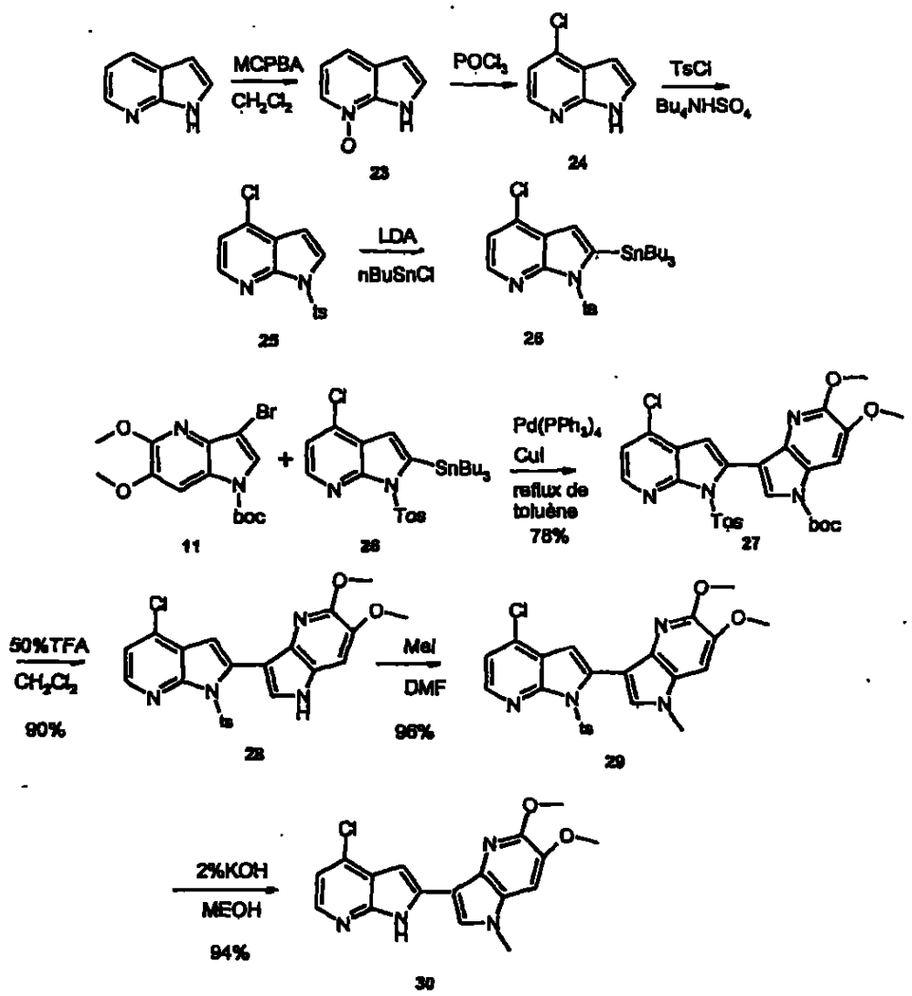


Schéma 4

Schéma 5 : synthèse du **3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yléthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, 34.** (exemple 5 ou produit 34)

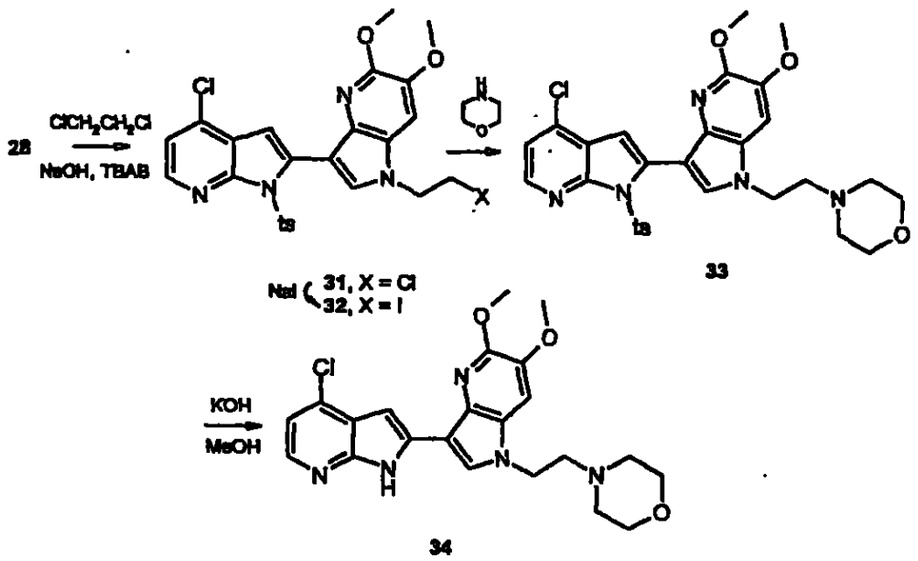


Schéma 5

Schéma 6 : synthèse du 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, 36. (exemple 6 ou produit 36)

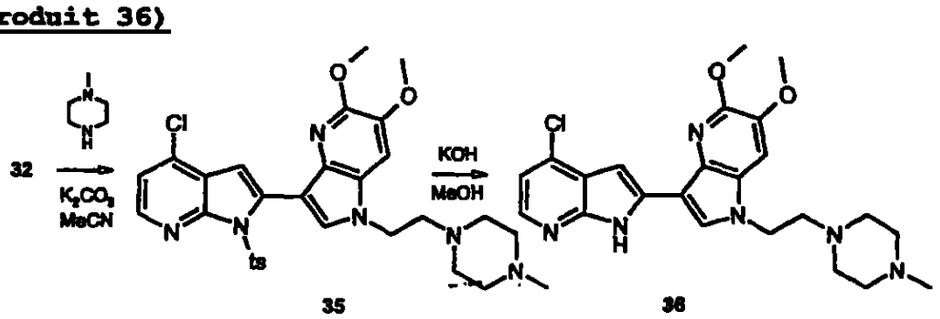


Schéma 6

Dans les préparations qui suivent des exemples 1 à 8 pour la spectrométrie de Masse, les spectres ont été réalisés en impact électronique (IE) et/ou en désorption-ionisation chimique (IC) (gaz réactant :ammoniac) sur un spectromètre Finnigan SSQ 7000.

Méthodes de synthèse générales pour la préparation des exemples 1 à 8. Sauf indication contraire, les produits ont été obtenus auprès de fournisseurs industriels et employés sans autre purification. Toutes les réactions

ont été menées sous une atmosphère inerte avec des réactifs et des solvants anhydres. La chromatographie éclair a été réalisée sur un Isco CombiFlash Companion™ au moyen de cartouches de silice garnies au préalable Advantage FlashReady™ et des systèmes de solvants décrits. La chromatographie sur couche mince a été réalisée avec des plaques 60F-254 enduites de gel de silice de 0,25 mm (EM) et visualisées avec de la vapeur d'iode, de la lumière UV ou un réactif colorant tel qu'une solution de $KMnO_4$.

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés dans un spectromètre IR-TF Nexus 670 (Nicolet) avec des échantillons préparés de la manière indiquée, et sont exprimés en nombres d'onde (cm^{-1}). Les spectres de RMN-^{1}H ont été enregistrés dans des spectromètres Varian Gemini et/ou Mercury 300, Unity 400 ou Unity plus et/ou Inova à 500 MHz, les déplacements chimiques (δ) étant exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (0,0 ppm) ou au chloroforme ($CDCl_3$, 7,26 ppm) comme référence. Les spectres de RMN-^{13}C ont été enregistrés dans un instrument Varian Unity (fréquence 13C de 100,57 MHz), les déplacements chimiques (δ) étant exprimés en ppm par rapport à $CDCl_3$ (77,0 ppm), sauf indication contraire. Les spectres de masse (SM) ont été obtenus dans un spectromère de masse Finnigan MAT modèle TSQ 700 par ionisation chimique à 120 eV avec du méthane (CI, 120 eV). La chromatographie liquide - spectrométrie de masse (CL-SM) a été réalisée sur un LCT Micromass doté d'une interface avec un gestionnaire de liquide Gilson 215. L'analyse par spectrométrie de masse haute résolution (spectres de masse exacts) a été réalisée en mode ESI à une résolution massique de 10 000 au moyen d'un spectromètre de masse Micromass QTOF. Les valeurs exactes des masses ont été déterminées pour les ions moléculaires protonés (M + 1) où M désigne l'ion moléculaire.

Les exemples dont la préparation suit, qu'il s'agisse de préparations de produits ou de préparations de compositions pharmaceutiques, illustrent la présente invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : 5,6-Diméthoxy-1-méthyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine, 16

Stade 1(a): 2-Bromo-6-iodopyridin-3-ol, 2.

A une solution de 2-bromo-3-pyridinol (14,0 g, 80,8 mmol) et de K_2CO_3 (22,3 g, 161 mmol) dans H_2O (180 mL), on ajoute I_2 (21,0 g, 82,7 mmol) sous forme de solide, petit à petit, en l'espace de 5 min. On agite le milieu réactionnel à la température ambiante pendant 2 h, puis on le refroidit (glace/H_2O) à 0-5°C et on le neutralise à pH 6 par addition de HCl 2N. Il se forme un précipité qui est filtré, lavé avec H_2O et séché sous vide à 70°C pour donner 2 (19,48, 80,7%) sous forme de solide de couleur ivoire: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 7,54 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,55 (s large, 1H); m/z obs. = 299,4 (M+1).

Stade 1(b): 2-Bromo-6-iodo-3-méthoxypyridine, 3.

A du 2-bromo-6-iodopyridin-3-ol, 2 (14,9 g, 49,5 mmol), dissous dans du DMF (30 mL), on ajoute K_2CO_2 (6,22 g, 45,1 mmol) et de l'iodure de méthyle (24,6 g, 10,77 mL, 173,3 mmol). On chauffe le milieu réactionnel à 100°C pendant 2 h, puis on le laisse refroidir à la température ambiante. On stoppe ensuite la réaction avec H_2O et on l'agite pendant encore 30 min. Le précipité est ensuite filtré, lavé avec H_2O et séché à l'air pour donner 3 (15,7 g, 100%) sous forme de solide marron clair: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 7,61 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,93 (s, 3H); m/z obs. = 314 (M+1), 315.

Stade 1(c): 6-Iodo-2,3-diméthoxypyridine, 4.

A de la 2-bromo-6-iodo-3-méthoxypyridine, **3** (4,95 g, 15,76 mmol) dissoute dans du DMF (10 mL), on ajoute NaOMe (1,4 équiv., 1,25 g, 23,14 mmol) et on agite le milieu réactionnel en chauffant à 100°C sous N_2 pendant 1 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est partagé entre $NaHCO_3$ saturé et CH_2Cl_2, et la phase organique est séchée ($MgSO_4$) et concentrée. Une purification sur SiO_2 (EtOAc à 10%/heptane) donne **4** (3,13 g, 74,9% sous forme de solide blanc: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 7,25 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,03 (s, 3H), 3,87 (s, 3H); m/z obs. = 266 (M+1).

Stade 1(d): **5,6-Diméthoxypyridine-2-carboxyaldéhyde, 5.**

A de la 6-iodo-2,3-diméthoxypyridine, **4** (1,5 g, 5,66 mmol) dissoute dans du THF (30 mL) et agitée à -70°C sous N_2, on ajoute nBuLi (2,5 M, 1,2 équiv., 2,72 mL, 6,8 mmol), goutte à goutte en l'espace de 10 min. On agite le milieu réactionnel pendant 30 min à -70°C, puis on le laisse se réchauffer à 0°C, après quoi on ajoute du DMF (1,32 mL) et on poursuit l'agitation à 0°C pendant 1 h. On laisse ensuite le milieu réactionnel se réchauffer à la température ambiante, on l'agite pendant 1 h, puis on stoppe la réaction avec NH_4Cl/H_2O (2,0 g/5 mL). Une procédure habituelle (EtOAc/saumure, séchage avec $MgSO_4$) conduit à une huile brute qui est soumise à une chromatographie éclair (SiO_2, EtOAc à 10%/heptane) pour donner **5** (0,47 g, 50%) sous forme de solide blanc: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 9,86 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,10 (s, 3H), 3,96 (s, 3H); m/z obs. = 168 (M+1).

Stade 1(e): **Ester acétoxy-(5,5-diméthoxy-3-nitropyridin-2-yl)méthylique d'acide acétique, 6.**

A du 5,6-diméthoxy-pyridine-2-carboxyaldéhyde, **5** (200 mg, 1,2 mmol) dissous dans de l'anhydride acétique (13 mL) et chauffé à 65°C, on ajoute du nitrate cuivrique (0,7 g,

2,47 mmol). Au bout de 2 h, la réaction est incomplète par CCM (EtOAc à 40%/heptane), ce qui fait que l'on ajoute une quantité supplémentaire de nitrate cuivrique (400 mg), et on poursuit l'agitation en chauffant à 65°C pendant encore 1 h. On laisse ensuite le milieu réactionnel refroidir, on le verse sur un mélang glace/H_2O, on le neutralise avec $NaHCO_3$ solide, on l'extrait avec EtOAc, on lave avec $NaHCO_3$, on sèche ($MgSO_4$) et on concentre, pour obtenir 6 (0,337 g, 100%), sous forme de solide jaune: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,09 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,20 (s, 6H); Rf (EtOAc à 40%/heptane) = 0,30.

Stade 1(f): 1-(5,6-Diméthoxy-3-nitropyridin-2-yl)-2-nitroéthanol, 7.

A de l'ester acétoxy-(5,5-diméthoxy-3-nitropyridin-2-yl)méthylique d'acide acétique, 6 (270 mg, 0,957 mmol) dissous dans EtOH à 50%/THF (20 mL), on ajoute $MeNO_2$ (83 µL, 1,53 mmol), puis on ajoute NaOEt (135 mg, 1,9 mmol) et on agite le milieu réactionnel à la température ambiante pendant une nuit. Au bout de 16 h, on concentre le mélange réactionnel sous vide, on ajoute HCl 2N jusqu'à pH 4 puis $NaHCO_3$ saturé, on extrait avec EtOAc (3x), on lave avec $NaHCO_3$ saturé, on sèche ($MgSO_4$) et on concentre, pour obtenir un solide brut qui donne, après chromatographie éclair (EtOAc à 20%/heptane), 7 sous forme de solide jaune pâle: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 7,84 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,01 (dd, 1H, J = 12,4, 4,0 Hz), 4,76 (dd, 1H, J = 6,9, 12,6 Hz), 4,30 (d, 1H, J = 8,1), 4,16 (s, 3H), 4,02 (s, 3H); Rf (EtOAc à 40%/heptane) = 0,20; m/z obs. = 274 (M+1).

Stade 1(g): 2,3-Diméthoxy-5-nitro-6-(2-nitrovinyl) pyridine, 8.

On porte au reflux du 1-(5,6-diméthoxy-3-nitropyridin-2-yl)-2-nitroéthanol, 7 (173 mg, 0,63 mmol) et NaOAc

(208 mg, 2,53 mmol) dans Ac_2O (5,0 mL), en suivant la réaction par CL-SM. Au bout de 45 min, le mélange réactionnel est versé sur un mélange glace/H_2O, neutralisé avec $NaHCO_3$, extrait avec EtOAc, lavé avec $NaHCO_3$ saturé, séché ($MgSO_4$) et concentré. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair (EtOAc à 20%/heptane) pour donner **8** (144, mg, 89,2%) sous forme de solide ivoire, qui est un mélange d'isomères 8:2: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,68 (d, 0,8 H, J = 12,9 Hz), 8,57 (d, 1,6 H, J = 13 Hz), 7,99 (d, 0,83 H, J = 12,9 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,3 (d, 0,15 H, J = 12 Hz), 4,18 (s, 2,6 H), 4,15 (s, 0,56 H), 4,05 (s, 2,8 H), 3,97 (0,54 H); Rf (EtOAc à 40%/heptane, deux taches) = 0,4 et 0,42; m/z obs. = 256 (M+1).

Stade 1(h): **5,6-Diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine, 9.** On chauffe un mélange de 2,3-diméthoxy-5-nitro-6-(2-nitrovinyl)pyridine, **8** (144 mg, 0,565 mmol), de Fe (0,6 g, 0,565 mmol), de SiO_2 (0,565 g) au reflux dans AcOH (3,4 mL) et du toluène (5,7 mL). Au bout de 1 h, on laisse le milieu réactionnel refroidir à la température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré et le solide lavé avec CH_2Cl_2 et jeté. Le filtrat est ensuite lavé avec Na_2SO_3 aqueux à 1%/$Na_2S_2O_5$, puis avec $NaHCO_3$ saturé, séché ($MgSO_4$) et concentré sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair (EtOAc à 40%/heptane) pour donner **9** (46 mg, 46%) sous forme de solide de couleur chamois: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,04 (s large, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,90 (s, 3H); Rf (EtOAc à 40%/heptane) = 0,10; m/z obs. = 178,94 (M+1).

Stade 1(i): **3-Bromo-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-*b*] pyridine, 10.**

A de la 5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine, **9** (165 mg, 0,927 mmol), et KOH (1,10 équiv., 67 mg, 1,02 mmol) dissous dans du DMF (10 mL), on ajoute Br (1,08 équiv., 160 mg, 0,936 mmol) dans du DMF (5 mL) à une température

de -5 à -10°C en l'espace de 45 minutes. Une fois l'addition terminée, le milieu réactionnel est dilué avec EtOAc (200 mL), lavé avec $NaHCO_3$ saturé, séché ($MgSO_4$) et concentré sous vide. Le produit brut est soumis à une chromatographie éclair sur SiO_2 (EtOAc à 20%/heptane) pour donner **10** (147 mg, 61%) sous forme de solide ivoire: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,10 (s large, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,11 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,93 (s, 3H); Rf (EtOAc à 40%/heptane) = 0,15; m/z obs. = 258 (M+1).

Stade 1(j): Ester t-butylique d'acide 3-bromo-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-1-carboxylique, 11.

A de la 3-bromo-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine, **10** (37 mg, 0,144 mmol) dans du DMF (5,0 mL), à 0 C, on ajoute DMAP (0,075 équiv., 1,3 mg, 0,0108 mmol), Et_3N (1,2 équiv., 17,5 mg, 24 µL, 0,1728 mmol) et Boc_2O (1,25 équiv., 40 mg, 0,18 mmol). On laisse le milieu réactionnel se réchauffer sous agitation à la température ambiante. Au bout de 2 h, le mélange réactionnel est dilué avec EtOAc, lavé avec $NaHCO_3$ saturé, séché ($MgSO_4$) et concentré, pour donner **11** (51 mg, 100%) sous forme de solide blanc: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 7,89 (s large, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 1,66 (s, 9H); Rf (EtOAc à 40%/heptane) = 0,55; m/z obs. = 358 (M+1).

Stade 1(k): 1-(Toluène-4-sulfonyl)-2-tributylstannanyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine, 12.

A une solution de N-tosyl-7-azaindole (0,5 g, 1,84 mmol) dans du THF (20 mL) à -78°C, on ajoute n-BuLi (2,5 M, 0,85 mL) goutte à goutte en l'espace de 10 min. Après avoir agité le milieu réactionnel pendant 30 min à -78°C, on ajoute goutte à goutte Bu_3SnCl (0,575 mL, 2,12 mmol), et on laisse la réaction revenir progressivement à la température ambiante. Au bout de 16 h, la réaction est stoppée avec H_2O et extraite avec EtOAc, lavée avec saumure, séchée ($MgSO_4$) et concentrée, pour donner une

huile brute que l'on soumet immédiatement à une chromatographie éclair sur SiO_2 prétraité avec Et_3N/CH_2Cl_2 et que l'on lave avec CH_2Cl_2. L'élution avec EtOAc à 5%/heptane permet d'obtenir **12** (0,62 g, 60%) sous forme d'huile incolore: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,27 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,98 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 9), 7,23 (d, 2H, J = 12), 7,07 (dd, 1H, J = 4,8, 7,8 Hz), 6,67 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,58 (m, 6H), 1,38 (m, 6H), 1,27 (m, 6H), 0,89 (m, 9H). CCM (EtOAc à 10%/heptane) Rf = 0,15, m/z obs. = 562 (M+1).

Stade 1(l): Ester t-butylique d'acide 5,6-diméthoxy-3-[1-(toluène-4-sulfanyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl]pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-1-carboxylique, 13.

On dissout du 4-azaindole **11** (435 mg, 1,22 mmol) et du 7-azaindole **12** (752 mg, 1,34 mmol) dans du toluène (20 mL) et on fait barboter N_2 dans le mélange réactionnel pendant 30 min, après quoi on ajoute $Pd(PPh_3)_4$ (141 mg, 0,122 mmol) et CuI (23,2 mg, 0,122 mmol), et on chauffe le milieu réactionnel à 120 C pendant 20 h. Au terme de la réaction, selon une CL-SM, le mélange réactionnel est concentré sous vide et purifié par chromatographie éclair (EtOAc à 15%/heptane) pour donner **13** (519,6 mg, 77,8%) sous forme de solide jaune pâle: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,40 (dd, 1H, J = 4,8, 1,8 Hz), 7,95 (s large, 1H), 7,83 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,77 (dd, 2H, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,13 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 3,97 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,71 (s, 9H). CCM (EtOAc à 40%/heptane) Rf = 0,35, m/z obs. = 549,28 (M+1).

Stade 1(m): 5,6-Diméthoxy-3-[1-(toluène-4-sulfanyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl]-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine,14.-

On traite du bisazaindole **13** (0,52 g, 0,95 mmol) avec TFA à 50%/CH_2Cl_2 (25 mL) et on agite à la température ambiante pendant 2,5 h. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide pour donner une huile jaune qui se

solidifie lorsqu'on ajoute Et_2O. Le solide est dissous dans EtOAc, lavé avec $NaHCO_3$ saturé, séché ($MgSO_4$) et concentré, pour donner **14** (384 mg, 90%) sous forme de solide jaune: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,48 (s large, 1H), 8,38 (dd, 1H, J = 4,8, 1,5 Hz), 7,73 (m, 3H), 7,54 (s large, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,05 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 6,95 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). CCM (EtOAc à 40%/heptane) Rf = 0,05, m/z obs. = 449 (M+1).

Stade 1(n): 5,6-Diméthoxy-1-méthyl-3-[1-(toluène-4-sulfanyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl]-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine, 15.

A du bisazaindole **14** (248 mg, 0,554 mmol) et NaOH (5,0 équiv., 111 mg, 2,77 mmol, dissous dans 1,0 mL de H_2O) agités dans du DMF (20 mL) à 0°C, sous N_2, on ajoute de l'iodométhane (1,5 équiv., 118 mg, 52 µL, 0,83 mmol) et on surveille la réaction par CL-SM. Au bout de 1,5 h, le milieu réactionnel est dilué avec EtOAc (200 mL), lavé avec $NaHCO_3$ saturé, séché ($MgSO_4$) et concentré sous vide. Le produit brut est soumis à une chromatographie éclair pour donner **15** (245 mg, 95,7%) sous forme de solide blanc: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,35 (dd, 1H, J = 4,8, 1,8 Hz), 7,69 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,03 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). CCM (EtOAc à 40%/heptane) Rf = 0,05, m/z obs. = 463,29 (M+1).

Stade 1(o): 5,6-Diméthoxy-1-méthyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine,16.

On traite du bisazaindole **15** (245 mg, 0,53 mmol) avec KOH (0,9 g) dans MeOH (40 mL) et on le chauffe au reflux sous N_2 pendant 7 h. Le milieu réactionnel est concentré sous vide et le résidu dilué avec EtOAc (200 mL), lavé avec $NaHCO_3$ saturé, séché ($MgSO_4$) et concentré. Une chromatographie éclair permet d'obtenir **16** (154 mg, 94,5%) sous forme de solide blanc: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 10,76

(s large, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). CCM (5% MeOH/CH_2Cl_2) Rf = 0,2, m/z obs. = 309,36 (M+1).

Exemple 2: Synthèse de la 5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yléthyl)3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine, 20.

Stade 2(a): 1-(2-Chloroéthyl)-5,6-diméthoxy-3-[1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl]-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine, 17.

A du bisazaindole **14** (120 mg, 0,268 mmol), on ajoute du 1,2-dichloroéthane (1,4 mL), suivi de NaOH (500 mg dans 1,4 mL de H_2O) et de bromure de tétrabutylammonium (8,0 mg, 0,025 mmol). On chauffe le milieu réactionnel à 50°C pendant 16 h. On laisse le milieu réactionnel refroidir à la température ambiante, on l'extrait avec CH_2Cl_2 (3x), et les extraits réunis sont séchés ($MgSO_4$) et concentrés sous vide. Le produit brut est soumis à une chromatographie éclair pour donner **17** (93 mg, 68%) sous forme de solide de couleur ivoire: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,40 (dd, 1H, J = 4,8, 1,5 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 5, 1,2 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,04 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,01 (s, 1H), 4,52 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 3,92 (t, 2H), 2,3 (s, 3H). CCM (EtOAc à 40%/heptane) Rf = 0,05, m/z obs. = 512 (M+1).

Stade 2(b) : 1-(2-Iodoéthyl)-5,6-diméthoxy-3-[1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl]-1H-pyrrolo-[3,2-*b*]pyridine, 18.

A du bisazaindole **17** (93 mg, 0,182 mmol) dans de la 2-butanone (10 mL), on ajoute NaI (1,10 équiv., 30 mg, 0,20 mmol). Après 16 h de reflux, le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu est dissous dans EtOAc (100 mL), lavé avec de la saumure, séché ($MgSO_4$) et concentré, pour donner **18** (105 mg, 91%) sous forme de solide de couleur ivoire: CCM (EtOAc à 40%/heptane) Rf =

0,08, m/z obs. = 604 (M+1).

Stade 2 (c): 5,6-Diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-3-[1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl]-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine, 19.

On agite de l'iodure de bisazaindole **18** (52 mg, 0,0862 mmol), de la morpholine (1,10 équiv., 8,26 mg, 8,3 µL, 0,0948 mmol) et K_2CO_3 (13 mg, 0,0942 mmol) en chauffant à 60°C dans CH_3CN (6 mL) sous N_2, pendant 24. Une CL-SM indique que la réaction n'est complète qu'à 50%. On ajoute une quantité supplémentaire de morpholine (17 µL) et on poursuit l'agitation à 60°C. Au bout de 48 h, le milieu réactionnel est concentré sous vide et le résidu est soumis à une chromatographie éclair pour donner **19** (48 mg, 99%) sous forme de solide blanc: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,38 (dd, 1H, J = 4,5, 1,2 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 4,5, 1,2 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,05 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,02 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 2,90 (t, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,29 (s, 3H). CCM (MeOH à 4%/CH_2Cl_2, 0,25% de NH_3) Rf = 0,65, m/z obs. = 562,15 (M+1).

Stade 2(d) : 5,6-Diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yléthyl)-3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine, 20.

On porte au reflux du bisazaindole **19** (48 mg, 0,0856 mmol) dans KOH à 3%/MeOH pendant 8 h, puis on continue de chauffer à 55°C pendant 16 h. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide, le résidu dilué avec EtOAc, lavé avec $NaHCO_3$ saturé, séché ($MgSO_4$), et concentré jusqu'à l'obtention d'une huile résiduelle. Cette dernière est soumise à une chromatographie éclair pour donner **20** (19,7 mg, 56,6%) sous forme de solide blanc: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 10,77 (s large, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,57 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,57 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 4,23 (s, 3H), 4,22 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,70 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,77 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,49 (t, 4H, J =

4,6 Hz). CCM (MeOH à 4%/CH_2Cl_2, 0,25% de NH_3) Rf = 0,20, m/z obs. = 408,26 (M+1).

Exemple 3 : Synthèse de la 5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)éthyl]-3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, 22.

Stade 3(a) : 5,6-Diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]-3-[1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, 21.

A de l'iodure de bisazaindole **18** (52 mg, 0,0862 mmol) dans CH_3CN (6,0 mL) à 60°C, on ajoute K_2CO_3 (1,1 équiv., 13,2 mg, 0,095 mmol), suivi de 1-méthylpipérazine (1,10 équiv., 9,515 mg, 10,55 µL, 0,095 mmol). Après 2 h d'agitation à 60°C, on ajoute une quantité supplémentaire de K_2CO_3 (13,2 mg) et de 1-méthylpipérazine (21 µL) et on poursuit l'agitation à 60°C pendant 30 h. Le mélange réactionnel est ensuite concentré pour donner un résidu que l'on traite avec HCl 2N et que l'on lave avec CH_2Cl_2. La phase aqueuse est ensuite traitée avec NaOH 2N jusqu'à pH >10 et extraite avec CH_2Cl_2, séchée ($MgSO_4$) et concentrée sous vide, pour donner **21** (10 mg, 20,2%) sous forme de solide ivoire: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,35 (dd, 1H, J = 4,4, 1,1 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 4,4, 1,1 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,03 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,98 (s, 1H), 5,28 (s, 3H), 4,26 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,86 (t, 2H), 2,55 (m large, 8H), 2,30 (s, 3H). CCM (MeOH à 10%/CH_2Cl_2, 0,25% de NH_3) Rf = 0,35, m/z obs. = 575 (M+1).

Stade 3(b) : 5,6-Diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)-éthyl]-3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, 22.

On porte au reflux du bisazaindole **21** (10 mg, 0,017 mmol) dans KOH à 3%/MeOH (10 mL) pendant 5 h. On concentre le mélange réactionnel, on dilue le résidu avec H_2O, on ajoute HCl 2N pour ajuster le pH à 8, on extrait avec CH_2Cl_2, on sèche ($MgSO_4$) et on concentre. Une purification

par chromatographie éclair conduit à **22** (3,4 mg, 46,6%) sous forme de solide ivoire: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 10,77 (s large, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,58 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 4,73 (s, 3H), 4,25 (s, 3H) se chevauchant avec (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 2,51 (m large, 8H). CCM (MeOH à 10%/CH_2Cl_2, 0,25% de NH_3) Rf = 0,40, m/z obs. = 421,14 (M+1).

Exemple 4 : Synthèse de la 3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-*b*]-pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-*b*]-pyridine, 30.

Stade 4(a) : 1H-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-7-ol, 23.

A une solution de MCPBA (77%, 21,52 g, 96,0 mmol) dans CH_2Cl_2 (140 mL) agitée à 0°C, sous N_2, on ajoute du 7-azaindole (5,67 g, 48,0 mmol) en solution dans CH_2Cl_2 (47 mL), goutte à goutte en l'espace de 35 min. On laisse le milieu réactionnel se réchauffer à la température ambiante et on l'agite pendant 1,5 h. Le mélange réactionnel est ensuite filtré et concentré sous vide. L'huile résiduelle est traitée avec Et_2O (50 mL) et le précipité solide filtré, mis en suspension dans H_2O (50 mL) et alcalinisé avec une solution aqueuse saturée de K_2CO_3 jusqu'à pH 10. La phase aqueuse est ensuite extraite avec $CHCl_3$ (7x), séchée ($MgSO_4$) et concentrée, pour donner **23** (3,18 g, 49%) sous forme d'huile marron: RMN-^{1}H (DMSO-d_6) □ 12,5 (s large, 1H), 8,14 (s large, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 3,0 Hz), m/z obs. = 135,1 (M+1), 118,1 (M-16).

Stade 4(b) : 4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine, 24.

De l'azaindole **23** (3,18 g, 0,0237 mmol) est porté au reflux dans $POCl_3$ (50 mL) pendant 8 h, après quoi le $POCl_3$ est éliminé du milieu réactionnel par distillation sous vide et le résidu traité avec H_2O et $NaHCO_3$ saturé. Le précipité est recueilli par filtration et séché à l'air.

Une purification par chromatographie éclair conduit à **24** (0,84 g, 22%) sous forme de solide cristallin blanc: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 9,5 (s large, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 3,5, 2,3 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 6,61 (dd, 1H, J = 3,6, 1,8 Hz), CCM (EtOAc à 40%/heptane) Rf = 0,10, m/z obs. = 152,86 (M+1), 154,86, 193,93 (M+Na).

Stade 4(c) : 4-Chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine, 25.

A une solution de 4-chloroazaindole **24** (0,84 g, 5,50 mmol), de TsCl (1,154 g, 6,053 mmol) et de Bu_4NHSO_4 (16 µL, 50% dans H_2O) dans du toluène (16 mL), on ajoute NaOH (3,6 g, 90,2 mmol) sous forme de solution dans H_2O (14 mL). Après 2,5 h d'agitation du milieu réactionnel à la température ambiante, le milieu réactionnel à deux phases est ensuite extrait avec EtOAc (2x), séché ($MgSO_4$) et concentré sous vide. Une chromatographie éclair donne **25** (1,33 g, 78%) sous forme de solide blanc: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,28 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,04 (dd, 2H, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 4,0 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 2,37 (s, 3H), CCM (EtOAc à 40%/heptane) Rf = 0,50, m/z obs. = 307 (M+1), 308,9.

Stade 4(d) : 4-Chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-2-tributylstannanyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine, 26.

A l'azaindole **25** (0,3 g, 0,98 mmol) dans du THF (15 mL), agité à -78°C, sous N_2, on ajoute LDA (1,5 équiv., 0,74 mL, 1,47 mmol) goutte à goutte en l'espace de 5 min. Après 0,5 h d'agitation du milieu réactionnel, on ajoute goutte à goutte Bu_3SnCl (475 mg, 400 µL, 1,47 mmol) et on agite le milieu réactionnel pendant encore 0,5 h. On laisse ensuite le milieu réactionnel se réchauffer à la température ambiante, on stoppe la réaction avec H_2O, on dilue avec EtOAc (200 mL), on lave avec de la saumure, on sèche ($MgSO_4$) et on concentre. Le résidu est soumis à une chromatographie éclair pour donner **26** (0,46 g, 79%) sous

forme d'huile incolore: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,15 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,97 (dd, 2H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 6,75 (*s*, 1H), 2,36 (*s*, 3H), 1,65-1,20 (m, 12H), 0,93 (t, 9H), CCM (EtOAc à 40%/heptane) Rf = 0,65.

Stade 4 (e): Ester t-butylique d'acide 3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxypyrrolo[3,2-*b*]pyridine-1-carboxylique, 27.

Dans une solution de diméthoxyazaindole **11** (0,25 g, 0,70 mmol) et d'azaindole **26** (0,458 g, 0,77 mmol) dans du toluène (15 mL), on fait barboter N_2 pendant 15 min, puis on ajoute CuI (14 mg, 0,07 mmol) et $Pd(PPh_3)_4$ (81 mg, 0,07 mmol) et on agite le mélange avec le courant de N_2 pendant 0,5 h, puis on chauffe à 120°C sous N_2 pendant 20 h. Une purification du mélange réactionnel sur SiO_2 (chromatographie éclair, cartouche de 40 g, élution avec EtOAc à 10-30%/heptane) donne le bisazaindole **27** (0,28 g, 68%) sous forme de solide blanc: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,29 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,86 (s apparent chevauchant d, 3H), 7,15 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 3,97 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,71 (s, 9H), CCM (EtOAc à 40%/heptane) Rf = 0,40.

Stade 4(f) : 3-[4-Chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine, 28.

On dissout du bisazaindole **27** (0,28 g, 0,48 mmol) dans TFA à 50%/CH_2Cl_2 (8,0 mL) et on agite à la température ambiante pendant 5 h. Le milieu réactionnel est concentré sous vide, et le résidu dissous dans EtOAc (100 mL), lavé avec $NaHCO_3$ saturé (3x), séché ($MgSO_4$) et concentré, pour donner **28** (0,222 g, 96%) sous forme de solide amorphe: CCM (EtOAc à 40%/heptane) Rf = 0,05.

Stade 4(g) : 3-[4-Chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine, 29.

Au bisazaindole **28** (37,3 mg, 0,0772 mmol) agité dans du DMF (5,0 mL) à 0°C, on ajoute KOH (5,0 équiv., 21,6 mg)

suivi de MeI (5,0 équiv., 55,0 mg, 24 µL) et on agite le milieu réactionnel à pendant 1,5 h. On laisse ensuite le milieu réactionnel se réchauffer à la température ambiante, on le dilue avec EtOAc, on le lave avec $NaHCO_3$ saturé, on le sèche ($MgSO_4$) et on le concentre, pour obtenir **29** (40 mg, 100%) sous forme de solide amorphe: CCM (EtOAc à 40%/heptane) Rf = 0,10.

Stade 4(h) : 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, 30.

On porte au reflux du bisazaindole **29** (40 mg, 0,081 mmol) dans KOH à 4%/MeOH (10 mL) pendant 5,5 h et on concentre ensuite la réaction sous vide. Une purification sur SiO_2 (MeOH à 2-4%/CH_2Cl_2) conduit à **30** (13 mg, 47,3%) sous forme de solide blanc: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 10,92 (s large, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,05 (s apparent chevauchant d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,62 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), CCM (EtOAc à 40%/heptane), Rf = 0,40, m/z obs. = 343,3 (M+1), 345,3.

Exemple 5 : synthèse du 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yléthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, 34.

Stade 5(a) : 1-(2-Chloroéthyl)-3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, 31.

On chauffe un mélange de bisazaindole **28** (180 mg, 0,373 mmol), de 1,2-dichloroéthane (2,0 mL), de NaOH 9N (2,0 mL) et de bromure de tétrabutylammonium (16 mg), sous agitation, à 50°C pendant 16 h. On laisse ensuite refroidir le milieu réactionnel à la température ambiante, on l'extrait avec CH_2Cl_2 (3x), on le sèche (Na_2SO_4) et on le concentre sous vide. Une purification sur SiO_2 par chromatographie éclair donne **31** (110 mg, 54%) sous forme de solide jaune: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,40 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,06 (d, 2H, J =

8,4 Hz), 7,02 (s, 1H), 4,51 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,06 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,30 (s, 3H), CCM (EtOAc à 40%/heptane) Rf = 0,20.

Stade 5(b) : 3-[4-Chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(2-iodoéthyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, 32.

On dissout du chlorobisazaindole **31** (110 mg, 0,202 mmol) et NaI (33,5 mg, 0,222 mmol) dans de la 2-butanone (10 mL) et on porte au reflux pendant 24 h. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide, le résidu dissous dans EtOAc, lavé avec de la saumure, séché (Na_2SO_4) et concentré, pour donner **32** (124 mg, 96,6%) sous forme de solide jaune: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,25 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,10 (m, 5H), 4,53 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,03 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,50 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,31 (s, 3H), CCM (EtOAc à 40%/heptane) Rf = 0,20, m/z obs. = 636,9 (M+1), 638,9, 639,94.

Stade 5(c) : 3-[4-Chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yléthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, 33.

A du bisazaindole **32** (54 mg, 0,0848 mmol) dans CH_3CN (6,0 mL), on ajoute de la morpholine (3,5 équiv., 25,9 mg, 26,1 µmol, 0,30 mmol) et K_2CO_3 (11,7 mg, 0,085 mmol). Après avoir chauffé à 60°C pendant 30 h, on concentre le milieu réactionnel sous vide et on soumet le résidu de produit brut à une chromatographie éclair sur SiO_2 (MeOH à 2-4%/CH_2Cl_2) pour obtenir **33** (40 mg, 79,2%) sous forme de solide ivoire : RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,26 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,09 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 4,29 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,05 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 2,86 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,55 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), CCM (MeOH à 4%/CH_2Cl_2, 0,25% de NH_3) Rf = 0,25, m/z obs. = 597,56 (M+1).

Stade 5(d) : 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-

5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yléthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, 34.

On traite du bisazaindole **33** (40 mg, 0,067 mmol) avec KOH à 3%/MeOH (10 mL) et on porte au reflux pendant 16 h. Le milieu réactionnel est concentré sous vide et le résidu partagé entre EtOAc et $NaHCO_3$ saturé. La phase organique est lavée avec $NaHCO_3$ saturé, séchée (Na_2SO_4) et soumise à une chromatographie éclair sur SiO_2 (MeOH à 2-4%/CH_2Cl_2) pour donner **34** (19,0 mg, 64,2%) sous forme de solide blanc: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 10,94 (s large, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 4,23 (s chevauchant t, 5H, J = 6,4 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,70 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,79 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,50 (t, 4H, J = 4,6 Hz), CCM (MeOH à 4%/CH_2Cl_2, 0,25% de NH_3) Rf = 0,25, m/z obs. = 442,1 (M+1).

Exemple 6 : synthèse du **3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, 36.**

Stade 6(a) : **3-[4-Chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, 35.** A du bisazaindole **32** (64 mg, 0,10 mmol) dans CH_3CN (6,0 mL), on ajoute de la 1-méthylpipérazine (3,5 équiv., 35,2 mg, 39,1 µmol, 0,352 mmol) et K_2CO_3 (13,8 mg, 0,10 mmol). Après chauffage à 60°C pendant 48 h, le milieu réactionnel est concentré sous vide et le résidu de produit brut soumis à une chromatographie éclair sur SiO_2 (MeOH à 2-4%/CH_2Cl_2/heptane) pour donner **35** (40 mg, 64,3%) sous forme de solide blanc: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) □ 8,23 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,10 (m, 5H), 4,25 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,01 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,83 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,57-2,46 (m large, 8H), 2,28 (s, 3H), CCM (MeOH à 10%/CH_2Cl_2, 0,25% de NH_3) Rf = 0,45, m/z obs. = 609,04 (M+1).

Stade 6(b) : **3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine**, **36**. On porte au reflux du bisazaindole **35** (40 mg, 0,066 mmol) dans KOH à 3%/MeOH (10 mL) pendant 16 h, puis on concentre sous vide. Le résidu est dissous dans EtOAc, lavé avec $NaHCO_3$ saturé, séché (Na_2SO_4) et soumis à une chromatographie éclair sur SiO_2 (MeOH à 4%/CH_2Cl_2, 0,25% de NH_3) pour donner **36** (18 mg, 60,2%) sous forme de solide blanc: RMN-^{1}H ($CDCl_3$.□ 10,94 (s large, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 2 Hz), 4,23 (s chevauchant t, 5H, J = 6,5 Hz), 3,97 (s, 3H), 2,79 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,55-2,45 (m large, 8H), 2,29 (s, 3H), CCM (MeOH à 10%/CH_2Cl_2, 0,25% de NH_3) Rf = 0,35, m/z obs. = 455,11 (M+1).

EXEMPLE 7: 3-(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Stade 7 (a): **5-fluoro-3-iodo-pyridin-2-ylamine**La 5-fluoro-3-iodo-pyridin-2-ylamine peut être préparée de la manière suivante:

Un mélange de 9,9g de 5-fluoro-pyridin-3-ylamine et de 21,85g de N-iodosuccinimide dans 400cm^3 d'acide acétique est agité environ 6 heures à une température voisine de 70°C . Après concentration à sec sous pression réduite (13kPa), le résidu est repris par 250cm^3 d'eau; le pH est amené à environ 8 par addition de d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite par cinq fois 150cm^3 de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées par trois fois 100cm^3 d'eau, puis par cinq fois 50cm^3 d'une solution aqueuse à 10% de thiosulfate de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (13kPa). On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice (éluant: dichlorométhane), 11g de 5-fluoro-3-iodo-

pyridin-2-ylamine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- point de fusion: fondant à 76°C (banc Köfler)
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 5,98 (s large, 2H); de 7,93 à 7,98 (m, 2H).
- Spectre de masse: SM-EI: 238(+)=M(+)

Stade 7 (b): 5-fluoro-3-triméthylsilanyléthynyl-pyridin-2-ylamine

Le 5-fluoro-3-triméthylsilanyléthynyl-pyridin-2-ylamine peut être de la manière suivante:

A une solution de 14g de 5-fluoro-3-iodo-pyridin-2-ylamine dans 440cm^3 de diméthylformamide, dégazée à l'argon, sont ajoutés 12,47cm^3 d'éthynyl-triméthyl-silane, 2,24g d'iodure de cuivre, 2,74g de chlorure de lithium, 41,33cm^3 de triéthylamine et 2,15g de chlorure de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]palladium(II). La solution obtenue est portée à une température voisine de 55°C pendant environ 5 heures. Après retour à une température voisine de 20°C, le mélange est concentré sous pression réduite (13kPa) ; le résidu est repris par 300cm^3 d'eau, extrait par trois fois 100cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par trois fois 100cm^3 d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite (13kPa). On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice (éluant: dichlorométhane), 7,91g de 5-fluoro-3-triméthylsilanyléthynyl-pyridin-2-ylamine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- point de fusion: fondant à 65°C (banc Köfler)
- spectre de masse: IE m/z=208 $M^{+\cdot}$; m/z=193 $(M - CH_3)^+$ pic de base

Stade 7 (c): 5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Le 5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être préparé de la manière suivante:

Un mélange de 3,80g de 5-fluoro-3-triméthylsilanyléthynyl-pyridin-2-ylamine et de 3,40g de tert-butylate de potassium dans 100cm^3 de 1-méthyl-pyrrolidin-2-one est porté au voisinage de 130°C pendant environ 4 heures. Après retour à une température voisine de 20°C, le mélange est versé sur 1000cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et extrait par 5 fois 250cm^3 d'oxyde de diéthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 5 fois 100cm3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (13kPa). On obtient 2,35g de 5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- point de fusion: fondant à 110°C (Banc-Köfler)
- spectre de masse: IE m/z=136 $M^{+\cdot}$ pic de base m/z=109 $(M - HCN)^+$

Stade 7 (d): 5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Le 5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être préparé de la manière suivante:

Un mélange de 2,30g de 5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, de 3,54g de chlorure de 4-méthyl-benzènesulfonyle, de 7,56g d'hydroxyde de sodium dissous dans 55cm^3 d'eau, de 0,115g d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium dans 125cm^3 de toluène est agité pendant environ 24 heures au voisinage de 20°C. Le mélange est dilué par 500cm^3 d'acétate d'éthyle ; la phase organique est lavée par trois fois 200cm^3 d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (13kPa). Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane]. On obtient 3,85g de 5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- point de fusion: fondant à 160°C (Banc-Köfler)

- spectre de masse: IE m/z=290 $M^{+\cdot}$; m/z=226 $(M - SO_2)^{+\cdot}$; m/z=155 $C_7H_7O_2S^+$; m/z=91 $C_7H_7^+$ pic de base

Stade 7 (e): 5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-2-tributylstannanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Le 5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-2-tributylstannanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 1 stade 1(k)mais à partir de 2g de 5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, de 2,58g de chlorure de tributylétain, de 4,95cm^3 d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane dans 100cm^3 de tétrahydrofurane. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5 en volumes)], 2,70g de 5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-2-tributylstannanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine sous forme d'une huile dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle/triéthylamine (95/5/1 en volumes)]= 0,41
- Spectre RMN 1H (400MHz) - δ en ppm- dans le DMSO-d6: 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 9H) ; de 1,15 à 1,70 (m, 18H) ; 2,37 (s, 3H) ; 6,87 (m, 1H) ; 7,43 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,86 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,90 (dd, J = 3,0 et 9,0 Hz, 1H) ; 8,26 (dd, J = 1,5 et 3,0 Hz, 1H) .
-Spectre de Masse: SM-EI: 579(+)=M(+)

Stade 7 (f): ester ter-butylique de l'acide 3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylic

L'ester ter-butylique de l'acide 3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylic peut être préparé comme dans l'exemple 1 stade 1(l)mais à partir de 1,30g de 5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-2-tributylstannanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, de 0,73g de l'ester ter-butylique de l'acide 3-bromo-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylique, de 0,039g d'iodure de cuivre, de 0,236g de palladium tétrakis(triphénylphosphine) dans

60cm^3 de toluène. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)], 0,48g de l'ester ter-butylique de l'acide 3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylic sous forme d'une meringue dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)]= 0,39
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 1,71 (s, 9H) ; 2,33 (s, 3H) ; 3,87 (s, 3H) ; 3,92 (s, 3H) ; 7,03 (s, 1H) ; 7,34 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,76 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,91 (s, 1H) ; 7,96 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 8,02 (s, 1H) ; 8,36 (dd, J = 1,5 et 2,5 Hz, 1H).

Stade 7 (g): 3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 1 stade 1(m)mais à partir de 0,78g de l'ester ter-butylique de l'acide 3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylique, de 10cm^3 d'acide trifluoroacétique dans 45cm^3 de dichlorométhane. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane/acétate d'éthyle (95/5 en volumes)], 0,40g de 3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/acétate d'éthyle (90/10 en volumes)]= 0,29

- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 2,31 (s, 3H) ; 3,86 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 6,98 (s, 1H) ; 7,28 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,40 (s large, 1H) ; 7,67 (m, 3H) ; 7,86 (dd, J = 3,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 8,28 (dd, J = 1,5 et 3,0 Hz, 1H) ; 11,4 (s large, 1H) .
-Spectre de Masse: SM-EI: 466(+)=M(+)

Stade 7 (h): 1-(2-chloro-éthyl)-3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 1-(2-chloro-éthyl)-3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 2 stade 2(a)mais à partir de 0,40g de 3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,0055g de bromure de tétrabutylammonium, de 0,32g d'hydroxyde de potassium et 0,276g de carbonate de potassium dans 30cm3 de 1,2-dichloro-éthane. On obtient ainsi 0,45g de 1-(2-chloro-éthyl)-3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'une meringue dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/acétate d'éthyle (90/10 en volumes)]= 0,68
- Spectre RMN 1H (300MHz)- □ en ppm -dans le DMSO-d6: 2,31 (s, 3H) ; 3,87 (s, 3H) ; 3,90 (s, 3H) ; 4,08 t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 4,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,97 s, 1H) ; 7,27 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,67 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,71 (s, 1H) ; 7,77 (s, 1H) ; 7,87 (dd, J = 3,0 et 9,0 Hz, 1H) ; 8,30 (dd, J = 1,5 et 3,0 Hz, 1H).
-Spectre de Masse: SM-EI: 528(+)/...=M(+)/...(1 Cl present)

Stade 7 (i): 3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(2-iodo-éthyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(2-iodo-éthyl)-5,6-diméthoxy-1H-

pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 2 stade 2(b)mais à partir de 0,45g de 1-(2-chloro-éthyl)-3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et de 0,19g d'iodure de sodium dans 40cm^3 de 2-butanone. On obtient ainsi 0,53g de 3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(2-iodo-éthyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'une meringue dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/acétate d'éthyle (95/5 en volumes)]= 0,48
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 2,31 (s, 3H) ; 3,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,87 (s, 3H) ; 3,90 (s, 3H) ; 4,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,96 (s, 1H) ; 7,28 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,68 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,71 (s, 1H) ; 7,79 (s, 1H) ; 7,88 (dd large, J = 3,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 8,31 (m, 1H).
- Spectre de Masse: SM-EI: 620(+)=M(+)

Stade 7 (j): 3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 2 stade 2(c)mais à partir de 0,53g de 3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(2-iodo-éthyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,13g de carbonate de potassium et de 0,150g de morpholine dans 60cm^3 d'acétonitrile. On obtient ainsi 0,47g de 3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'une résine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)]= 0,52
- Spectre RMN 1H (400MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 2,30 (s, 3H) ; 2,49 (m partiellement masqué, 4H) ; 2,76 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 3,57 (m, 4H) ; 3,87 (s, 3H) ; 3,89 (s, 3H) ; 4,38 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,97 (s large, 1H) ; 7,24 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,63 (m, 3H) ; 7,76 (s, 1H) ; 7,87 (dd large, J = 3,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 8,29 (dd, J = 2,0 et 3,0 Hz, 1H).

Stade 7 (k): 3-(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 2 stade 2(d):Mais à partir de 0,470g de 3-[5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 1g d'hydroxyde de potassium dans 100cm^3 de méthanol. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 0,180g de 3-(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- point de fusion: fondant à 218°C (Banc Kofler)
- Spectre RMN 1H (400MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 2,47 (m, 4H) ; 2,71 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,58 (m, 4H) ; 3,89 (s, 3H) ; 4,07 (s, 3H) ; 4,33 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,75 (dd, J = 2,5 et 9,5 Hz, 1H) ; 8,03 (s, 1H) ; 8,06 (dd, J = 1,5 et 2,5 Hz, 1H) ; 11,85 (s large, 1H).
- Spectre de Masse: SM-EI:425(+)=M(+)

Exemple 8: 3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Stade 8(a): 5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine 7-oxyde

Le 5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine 7-oxyde peut être obtenu comme dans l'exemple 4 stade 4(a) mais à partir de 2,7g de 5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine, de 6,22g d'acide 3-chloro-per benzoïque dans 70cm^3 de diméthoxyéthane. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], 1,70g de 5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine 7-oxyde sous forme d'une poudre dont les caractéristiques sont les suivantes:

- point de fusion: fondant à 178°C (Banc Kofler)
- spectre IR: KBr 3128; 3085; 2919; 2863; 2734; 2629; 2406; 1588; 1507; 1349; 1256; 1206; 1129; 1077; 990; 804; 723; 670 et 466 cm^{-1}

Stade 8(b): 4-chloro-5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Le 4-chloro-5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être obtenu comme dans l'exemple 4 stade 4(b) mais à partir de 1,7g de 5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine 7-oxyde dans 10 cm^3 d'oxychlorure de phosphore. On obtient ainsi 1,3g de 4-chloro-5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine pyridine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)]= 0,19
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 6,56 (m, 1H) ; 7,70 (m, 1H) ; 8,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 12,15 (m large, 1H)
-Spectre de Masse: SM-EI:170(+)=M(+)

Stade 8c: 4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Le 4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 7 stade 7(d) mais à partir de 1,30g de 4-

chloro-5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine, de 1,60g de chlorure de 4-méthyl-benzènesulfonyle, de 3,40g d'hydroxyde de sodium dissous dans 16cm^3 d'eau, de 0,052g d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium dans 200cm^3 de toluène. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane], 1,90g de 4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine sous forme d'une poudre dont les caractéristiques sont les suivantes:

- point de fusion: fondant à 125°C (Banc Kofler)
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 2,36 (s, 3H) ; 6,93 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 7,44 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,99 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,12 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 8,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H)
- Spectre de Masse: SM-EI:324(+)=M(+)

Stade 8(d): 4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-2-tributylstannanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Le 4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-2-tributylstannanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 7 stade 7(e) mais à partir de 3,8g de 4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, de 3,65cm^3 de chlorure de tributylétain, de 7,92cm^3 d'une solution 1,6M de ter-butyllithium dans l'hexane dans 100cm^3 de tétrahydrofurane. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5 en volumes)], 5,66g de 4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-2-tributylstannanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine sous forme d'une huile dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)]= 0,73
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 9H) ; de 1,10 à 1,70 (m, 18H) ; 2,35 (s, 3H) ; 6,82 (m, 1H) ; 7,43 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,84 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H)

-Spectre de Masse: SM-EI:614(+)=M(+)

Stade 8(e): Ester ter-butylique de l'acide 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylique

L'ester ter-butylique de l'acide 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylique peut être préparé comme dans l'exemple 7 stade 7(f) mais à partir de 5,20g de 4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-2-tributylstannanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, de 3,10g de l'ester ter-butylique de l'acide 3-bromo-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylique, de 0,146g d'iodure de cuivre, de 0,889g de palladium tétrakis (triphénylphosphine) dans 160cm^3 de toluène. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)], 3,30g de l'ester ter-butylique de l'acide 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylique sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)]= 0,32
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 1,71 (s, 9H) ; 2,32 (s, 3H) ; 3,85 (s, 3H) ; 3,90 (s, 3H) ; 7,13 (s, 1H) ; 7,34 (d large, 2H) ; 7,79 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,90 (s, 1H) ; 8,09 (s, 1H) ; 8,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H)
- Spectre de Masse: SM-EI:600(+)=M(+)

Stade 8(f): 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 7 stade 7(g) mais à partir de 3,2g de l'ester ter-butylique de

l'acide 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylique, de 30cm^3 d'acide trifluoroacétique dans 150cm^3 de dichlorométhane. On obtient ainsi 2,50g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)]= 0,34.
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 2,31 (s, 3H) ; 3,86 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 7,07 (s, 1H) ; 7,30 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,70 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,73 (s, 1H) ; 8,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 11,45 (s large, 1H)
-Spectre de Masse: SM-EI:501(+)=M(+)

Stade 8(g): 1-(2-chloro-éthyl)-3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 1-(2-chloro-éthyl)-3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 7 stade 7(h) mais à partir de 0,50g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,0065g de bromure de tétrabutylammonium, de 0,44g d'hydroxyde de potassium et 0,32g de carbonate de potassium dans 50cm^3 de 1,2-dichloro-éthane. On obtient ainsi 0,56g de 1-(2-chloro-éthyl)-3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: cyclohexane /acétate d'éthyle (90/10 en volumes)]= 0,43
- Spectre RMN 1H (400MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 2,30 (s, 3H) ; 3,86 (s, 3H) ; 3,89 (s, 3H) ; 4,07 (t, J=

6,0 Hz, 2H) ; 4,64 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 7,06 (s, 1H) ; 7,29 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; de 7,68 à 7,73 (m, 3H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H)
-Spectre de Masse: SM-EI:562(+)=M(+)

Stade 8(h): 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(2-iodo-éthyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(2-iodo-éthyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 7 stade 7(i) mais à partir de 0,56g de 1-(2-chloro-éthyl)-3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et de 0,22g d'iodure de sodium dans 80cm^3 de 2-butanone. On obtient ainsi 0,36g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(2-iodo-éthyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (98/2 en volumes)]= 0,44
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 2,30 (s, 3H) ; 3,67 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 3,86 (s, 3H) ; 3,89 (s, 3H) ; 4,64 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 7,03 (s, 1H) ; 7,30 (d large, J = 9,0 Hz, 2H) ; de 7,67 à 7,73 (m, 3H) ; 7,84 (s, 1H) ; 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H)
-Spectre de Masse: SM-EI:654(+)=M(+)

Stade 8(i): 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 7 stade 7(j) mais à partir de 0,35g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(2-iodo-éthyl)-5,6-

diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,082g de carbonate de potassium et de 0,093g de morpholine dans 44cm^3 d'acétonitrile. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 0,22g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'une résine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)]= 0,16
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 2,30 (s, 3H) ; de 2,45 à 2,55 (m masqué, 4H) ; 2,76 (m, 2H) ; 3,55 (m, 4H) ; 3,83 (s, 3H) ; 3,89 (s, 3H) ; 4,38 (m, 2H) ; 7,07 (s, 1H) ; 7,28 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; de 7,62 à 7,69 (m, 3H) ; 7,83 (s, 1H) ; 8,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H)
- Spectre de Masse: SM-EI:613(+)=M(+)

Stade 8(j): 3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 7 stade 7(k) mais à partir de 0,220g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,52g d'hydroxyde de potassium dans 40cm^3 de méthanol. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 0,128g de 3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- point de fusion: fondant à 206°C (Banc Kofler)

- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 2,47 (m, partiellement masqué, 4H) ; 2,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 3,58 (m, 4H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,06 (s, 3H) ; 4,33 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 7,28 (s, 1H) ; 7,67 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 12,2 (m large, 1H)
- Spectre de Masse: SM-EI:459(+)=M(+)-

Exemple 9 : 3-[4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Une suspension de 0,2g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et de 0,580g d'hydroxyde de potassium dans 40cm^3 de méthanol est portée à reflux pendant environ 5 heures. Après concentration sous pression réduite (13KPa), le solide est repris par 50cm^3 d'eau, essoré, lavé par 10cm^3 d'eau. Après recristallisation dans 40cm^3 d'acétonitrile, on obtient 0,110g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- point de fusion: fondant à 283-284°C (Buchi)
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 3,83 (s, 3H) ; 4,03 (s, 3H) ; 7,30 (s, 1H) ; 7,41 (s large, 1H) ; 8,02 (s, 1H) ; 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 11,4 (m très étalé, 1H) ; 12,15 (m étalé, 1H) .
- Spectre de Masse:ES m/z=347 MH^+ pic de base

Exemple 10 : 3-(4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Stade 10 (a): 3-[4-Chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

peut être préparé comme dans l'exemple 2 stade 2(c) mais à partir de 0,18g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(2-iodo-éthyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,042g de carbonate de potassium et de 0,055g de 1-méthyl-pipérazine dans 25cm^3 d'acétonitrile. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], 0,065g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'une résine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)]= 0,084
- Spectre de Masse: ES m/z=627 MH^+

Stade 10 (b): 3-(4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 2 stade 2(d) mais à partir de 0,065g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,116g d'hydroxyde de potassium dans 25cm^3 de méthanol. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], 0,030g de 3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]= 0,15
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6:

2,13 (s, 3H) ; 2,29 (m large, 4H) ; de 2,42 à 2,55 (m partiellement masqué, 4H) ; 2,70 (t large, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 4,31 (t large, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,26 (s large, 1H) ; 7,65 (s, 1H) ; 8,04 (s, 1H) ; 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 12,15 (s large, 1H)
- Spectre de Masse: IE m/z=472 $M^{+\cdot}$; m/z=113 $C_6H_{13}N_2^+$ pic de base ; m/z=70 $C_4H_8N^+$

Exemple 11 : 3-[4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Stade 11(a): 3-[4-Chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(3-chloro-propyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(3-chloro-propyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 2 stade 2(a) mais à partir de 1,8g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,046g de bromure de tétrabutylammonium, de 1,34g de d'hydroxyde de potassium et 1,16g de carbonate de potassium dans 150cm^3 de 1-bromo-3-chloropropane. On obtient ainsi 2g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(3-chloro-propyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'une résine dont les caractéristiques sont les suivantes:
- Rf CCM silice [éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)]= 0,63
- Spectre de Masse: ES m/z=577 MH^+ pic de base

Stade 11(b): 3-[4-Chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(3-iodo-propyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(3-iodo-proyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé

comme dans l'exemple 2 stade 2(b) mais à partir de 2,07g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(3-chloro-propyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et de 1,07g d'iodure de sodium dans 150cm^3 de 2-butanone. On obtient ainsi 2,3g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(3-iodo-proyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'une résine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)]= 0,67
- Spectre de Masse: IE m/z=668 $M^{+\cdot}$ pic de base ; m/z=513 $(M - C_7H_7SO_2)^+$; m/z=386 $(m/z=513 - I)^{+\cdot}$

Stade 11(c): 3-[4-Chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé de la manière suivante:

une solution de 0,3g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(3-iodo-proyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,382g de pipéridine dans 40cm3 de dichlorométhane est portée au reflux pendant environ 6 heures. Après dilution du mélange réactionnel avec 100cm3 de dichlorométhane, la solution est lavée par trois fois 40cm3 d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (13KPa). On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane/méthanol(98/2 en volumes)], 0,175g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'une résine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (90/10

en volumes)]= 0,26

- Spectre de Masse: ES m/z=626 MH^+ pic de base

Stade 11(d) : 3-[4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-[4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 2 stade 2(d): mais à partir de 0,175g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,314g d'hydroxyde de potassium dans 40cm^3 de méthanol. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], 0,086g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- point de fusion: fondant à 110-114°C (Banc Kofler)
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 1,37 (m, 2H) ; 1,50 (m, 4H) ; 1,95 (m, 2H) ; 2,20 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 2,28 (m, 4H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 4,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,59 (s, 1H) ; 8,04 (s, 1H) ; 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 12,1 (s large, 1H)
- Spectre de Masse: IE m/z=471 $M^{+\cdot}$; m/z=360 $(M - C_7H_{13}N)^+$ pic de base ; m/z=98 $C_6H_{12}N^+$

Exemple 12 : 1-{3-[3-(4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-ol

Stade 12(a): 1-(3-{3-[4-Chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-ol

Le 1-(3-{3-[4-chl ro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméth xy-pyrrolo[3,2-

b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-ol peut être préparé comme dans l'exemple 11 stade 11(c)mais à partir de 0,300g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(3-iodo-proyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,454g de pipéridin-4-ol dans 40cm3 de dichlorométhane. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane/méthanol(95/5 en volumes)], 0,178g de 1-(3-{3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-ol sous forme d'une meringue dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]= 0,14
- Spectre de Masse: ES m/z=642 MH^+ pic de base

Stade 12 (b): 1-{3-[3-(4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-ol

Le 1-{3-[3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-ol peut être préparé comme dans l'exemple 2 stade (2d)mais à partir de 0,178g de 1-(3-{3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-ol, de 0,31g d'hydroxyde de potassium dans 40cm^3 de méthanol. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], 0,102g de 1-{3-[3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-ol sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- point de fusion: fondant à 188°C(Banc Kofler)
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 1,41 (m, 2H) ; 1,71 (m, 2H) ; de 1,88 à 2,00 (m, 4H) ;

2,20 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 2,65 (m, 2H) ; 3,43 (m, 1H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 4,23 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,52 (d, J = 4,0 Hz, 1H) ; 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,59 (s, 1H) ; 8,03 (s, 1H) ; 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 12,15 (s large, 1H)

- Spectre de Masse: IE m/z=487 $M^{+\cdot}$; m/z=360 (M - $C_7H_{13}NO$).$^+$ pic de base ; m/z=114 $C_6H_{12}NO^+$

Exemple 13 : 3-(4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Stade 13 (a): 3-[4-Chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 11 stade 11(c) mais à partir de 0,300g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(3-iodo-proyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,512g de 1-méthyl-perhydro-1,4-diazépine dans 40cm3 de dichlorométhane. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: chloroforme/méthanol/ammoniaque aqueuse à 28%(24/3/0,5 en volumes)], 0,145g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'une résine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: chloroforme /méthanol / ammoniaque aqueuse à 28% (24/3/0,5 en volumes)]= 0,33
- Spectre de Masse: ES m/z=655 MH^+ pic de base

Stade 13 (b): 3-(4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 2 stade (2d)mais à partir de 0,145g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,25g d'hydroxyde de potassium dans 40cm^3 de méthanol. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: chloroforme/méthanol ammoniacal 2M (74/7 en volumes)], 0,062g de 3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- point de fusion: fondant à 140-145°C(Banc Kofler)
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 1,70 (m, 2H) ; 1,92 (m, 2H) ; 2,23 (s, 3H) ; 2,39 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; de 2,47 à 2,55 (m partiellement masqué, 4H) ; 2,60 (m, 4H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 4,24 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,26 (s, 1H) ; 7,59 (s, 1H) ; 8,03 (s, 1H) ; 8,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 12,15 (s large, 1H) .
- Spectre de Masse: IE m/z=500 $M^{+\cdot}$; m/z=360 (M - $C_8H_{16}N_2)^{+\cdot}$ pic de base

Exemple 14 : 3-(4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Stade 14 (a): 3-[4-Chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 2 stade 2(c) mais à partir de 0,300g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(2-iodo-propyl)-5,6-

diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,068g de carbonate de potassium et de 0,078g de morpholine dans 40cm^3 d'acétonitrile. On obtient 0,255g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'une résine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)]= 0,28
- Spectre de Masse: IE m/z=627 M^+ ; m/z=514 $(M - C_6H_{11}NO)^+$; m/z=472 $(M - C_7H_7SO_2)^+$; m/z=359 $(m/z=514 - C_7H_7SO_2)^+$ pic de base ; m/z=100 $C_5H_{10}NO^+$

Stade 14 (b): 3-(4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 2 stade (2d)mais à partir de 0,255g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,455g d'hydroxyde de potassium dans 100cm^3 de méthanol. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], 0,100g de 3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- point de fusion: fondant à 189°C(Banc Kofler)
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 1,96 (m, 2H) ; 2,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 2,31 (m, 4H) ; 3,57 (m, 4H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,06 (s, 3H) ; 4,26 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 7,27 (s, 1H) ; 7,61 (s, 1H) ; 8,03 (s, 1H) ; 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 12,15 (m étalé, 1H) .
- Spectre de Masse: ES m/z=474 MH^+ pic de base

Exemple 15 : C-(1-{3-[3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-yl)-méthylamine

Stade 15 (a): C-[1-(3-{3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-yl]-méthylamine

Le C-[1-(3-{3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-yl]-méthylamine peut être préparé comme dans l'exemple 11 stade (c) mais à partir de 0,300g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(3-iodo-proyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,512g de C-pipéridin-4-yl-méthylamine dans 50cm3 de dichlorométhane. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: chloroforme/méthanol/ammoniaque aqueuse à 28%(12/3/0,5 en volumes)], 0,150g de C-[1-(3-{3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-yl]-méthylamine sous forme d'une résine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: chloroforme / méthanol/ ammoniaque aqueuse à 28% (12/3/0,5 en volumes)]= 0,60
- Spectre de Masse: IC m/z=655 MH^+ pic de base

Stade 15 (b): C-(1-{3-[3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-yl)-méthylamine

Le C-(1-{3-[3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-yl)-méthylamine peut être préparé comme dans l'exemple 2 stade (2d) mais à partir de 0,150g de C-[1-(3-{3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-yl]-méthylamine, de

0,256g d'hydroxyde de potassium dans 50cm^3 de méthanol. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: chloroforme/méthanol ammoniacal 2M (90/10 en volumes)], 0,035g de C-(1-{3-[3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-yl)-méthylamine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- *point de fusion: fondant à 135°C(Banc Kofler)*
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: De 1,01 à 1,21 (m, 3H) ; 1,65 (m, 2H) ; 1,79 (m, 2H) ; 1,95 (m, 2H) ; 2,21 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 2,40 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 2,80 (m, 2H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 4,23 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 7,26 (s, 1H) ; 7,59 (s, 1H) ; 8,03 (s, 1H) ; 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; de 11,4 à 12,4 (m très étalé, 1H) .
- Spectre de Masse: IE m/z=500 $M^{+\cdot}$; m/z=360 $(M - C_8H_{16}N_2)^{+\cdot}$ pic de base

Exemple 16: 3-(4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Stade 16 (a): 3-[4-Chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 2 stade 2(c) mais à partir de 0,300g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(2-iodo-propyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,068g de carbonate de potassium et de 0,090g de 1-méthyl-pipérazine dans 50cm^3 d'acétonitrile. On obtient 0,192g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(3-morpholin-

4-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'une résine dont les caractéristiques sont les suivantes:
- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]= 0,23
- Spectre de Masse: IE m/z=640 M^+ ; m/z=485 $(M - C_7H_7SO_2)^+$; m/z=385 $(m/z=485 - C_5H_{12}N_2)^+$; m/z=359 $(m/z=485 - C_7H_{14}N_2)^+$ pic de base ; m/z=98 $C_6H_{12}N^+$

Stade 16 (b): 3-(4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 2 stade (2d) mais à partir de 0,190g de 3-[4-chloro-5-fluoro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 0,332g d'hydroxyde de potassium dans 50cm^3 de méthanol. On obtient ainsi, après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], 0,054g de 3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes:
- point de fusion: fondant à 155°C(Banc Kofler)
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 1,95 (m, 2H) ; 2,14 (s, 3H) ; 2,23 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; de 2,25 à 2,40 (m large, 8H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 4,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 7,26 (s large, 1H) ; 7,59 (s, 1H) ; 8,03 (s, 1H) ; 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 12,15 (s large, 1H) .
- Spectre de Masse: ES m/z=487 MH^+ pic de base

Exemple 17: 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(2-méthoxy-éthoxy)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Stade 17(a): 3-(4-Chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-

pyrrolo [2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(2-méthoxy-éthoxy)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-(4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(2-méthoxy-éthoxy)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(a) mais à partir de 0,15 g de 3-(4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 10 cm^3 de 1-bromo-2-(2-méthoxy-éthoxy)-éthane, de 0,116 g de potasse et 0,1 g de carbonate de potassium et 0,002 g de bromure de tétrabutylammonium. On obtient ainsi 0,384 g de 3-(4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(2-méthoxy-éthoxy)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)]= 0,27
- Spectre de Masse: ES m/z=585 MH^+ pic de base

Stade 17(b): 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(2-méthoxy-éthoxy)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy -1-[2-(2-méthoxy-éthoxy)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(d)mais à partir de 0,082 g de 3-(4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(2-méthoxy-éthoxy)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et 0,62 cm3 de potasse aqueuse 5N dans 10cm3 de méthanol. On obtient ainsi 0,021 g de 3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(2-méthoxy-éthoxy)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'un solide vert dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 3,18 (s, 3H) ; 3,41 (m, 2H) ; 3,53 (m, 2H) ; 3,77 (t, J = 5,0 Hz, 2H) ; 3,87 (s, 3H) ; 4,04 (s, 3H) ; 4,37 (t, J = 5,0 Hz, 2H) ; 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,25 (d, J = 2,0

Hz, 1H) ; 7,65 (s, 1H) ; 8,02 (s, 1H) ; 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 12,1 (m large, 1H) .

- Spectre de Masse: ES m/z=431 MH^+ pic de base

Exemple 18: {2-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-éthyl}-diéthyl-amine

Stade 18(a): {2-[3-(4-Chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-éthyl}-diéthyl-amine

Le {2-[3-(4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-éthyl}-diéthyl-amine peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(c) mais à partir de 0,2 g de 3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1-(2-iodo-éthyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine dans 20 cm^3 de CH_2Cl_2 et 0,82cm^3 de diéthylamine. On obtient ainsi 0,107 g de {2-[3-(4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-éthyl}-diéthyl-amine sous forme d'une résine orangée dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/ méthanol(95/5 en volumes)]= 0,86
- Spectre de Masse: ES m/z=582 MH^+ pic de base

Stade 18(b): {2-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-éthyl}-diéthyl-amine

Le {2-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-éthyl}-diéthyl-amine peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(d) mais à partir de 0,107 g de {2-[3-(4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-éthyl}-diéthyl-amine et 0,103 g de potasse dans 40cm^3 de méthanol. On obtient ainsi 0,063 g de {2-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-éthyl}-

diéthyl-amine sous forme d'une poudre crème dont les caractéristiques sont les suivantes:
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 6H) ; de 2,44 à 2,55 (m partiellement masqué, 4H) ; 2,77 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,87 (s, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 4,24 (t; J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,23 (s large, 1H) ; 7,62 (s, 1H) ; 8,04 (s, 1H) ; 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 12,1 (s large, 1H) .
- Spectre de Masse: IE m/z=427 $M^{+\cdot}$; m/z=86 $C_5H_{12}N^+$ pic de base

Exemple 19 : C-(1-{2-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-éthyl}-pipéridin-4-yl)-méthylamine

Stade 19(a) : C-[1-(2-{3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-éthyl)-pipéridin-4-yl]-méthylamine

Le C-[1-(2-{3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-éthyl)-pipéridin-4-yl]-méthylamine peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(c)mais à partir de 0,3 g de 3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b] pyridin-2-yl]-1-(2-iodo-éthyl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine dans 40 cm^3 de CH_2Cl_2 et 0,538 g de 4-aminométhyl pipéridine. On obtient ainsi 0,108 g de C-[1-(2-{3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-éthyl)-pipéridin-4-yl]-méthylamine sous forme d'une résine orangée dont les caractéristiques sont les suivantes:
- Rf CCM silice [éluant: chloroforme/ méthanol/ ammoniaque (13/3/0,5 en volumes)]= 0,5
- Spectre de Masse: ES m/z=623 MH+

Stade 19(b) : C-(1-{2-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-éthyl}-pipéridin-4-yl)-méthylamine

Le C-(1-{2-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-éthyl}-pipéridin-4-yl)-méthylamine peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(d)mais à partir de 0,108 g C-[1-(2-{3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-éthyl)-pipéridin-4-yl]-méthylamine et 0,194 g de potasse dans 30 cm^3 de méthanol. On obtient ainsi 0,04 g de C-(1-{2-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-éthyl}-pipéridin-4-yl)-méthylamine sous forme d'une poudre crème dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de Masse: IE m/z=468 $M^{+\cdot}$; m/z=127 $C_7H_{15}N_2^+$ pic de base ; m/z=110 $(m/z=127 - NH_3)^+$
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: De 0,98 à 1,21 (m, 3H) ; 1,65 (m, 2H) ; 1,96 (m, 2H) ; 2,38 (d, J = 6,0 Hz, 2H) ; 2,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 2,90 (m, 2H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,06 (s, 3H) ; 4,29 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,25 (s, 1H) ; 7,65 (s, 1H) ; 8,02 (s, 1H) ; 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 12,1 (m étalé, 1H).

Exemple 20 : 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(d)mais à partir de 0,2 g 3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et 0,511 g de potasse dans 20cm^3 de méthanol. On obtient ainsi 0,0273 g de 3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine sous forme d'un solide gris dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de Masse: IE m/z=328 $M^{+\cdot}$ pic de base ; m/z=313 $(M - CH_3)^+$
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 3,84 (s, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 7,12 (d, J = 5,5,Hz, 1H) ;

7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 11,35 (m large, 1H) ; 12,1 (m large, 1H) .

Exemple 21 : [3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-acétate de potassium

Stade 21(a): [3-(4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-acétate de tert-butyle

Le [3-(4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-acétate de tert-butyle est préparé de la manière suivante:

A une solution de 0,5 g de 3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dans 10 cm^3 bromoacétate de tert-butyle, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 0,333 g de carbonate de potassium, 0,387 g de potasse et 0,0067 g de bromure de tétrabutyle ammonium. Le milieu réactionnel est agité à la même température pendant 16 heures. 100 cm^3 de dichlorométhane sont ajoutés et la phase organique est lavée par 3x100 cm^3 d'eau. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie (silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 75/25 en volumes). Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,51 g de [3-(4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-acétate de tert-butyle dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)]= 0,14

- Spectre de Masse: IE m/z=596 $M^{+\cdot}$; m/z=540 $(M - C_4H_8)^{+\cdot}$; m/z=385 $(m/z=540 - C_7H_7SO_2)^+$ pic de base ; m/z=341 $(m/z=385 - CO_2)^+$

Stade 21(b): [3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-acétate de potassium

Le [3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-acétate de potassium peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(d) mais à partir de 0,51 g de [3-(4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-acétate de tert-butyle et 3,34 g de potasse dans 33,4 cm^3 de méthanol. On obtient ainsi 0,125 g de [3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-acétate de potassium sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de Masse: IE m/z=386 $M^{+\cdot}$ pic de base ; m/z=341 $(M - CO_2H)^+$; m/z=44 $CO_2^{+\cdot}$
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 3,82 (s, 3H) ; 4,03 (s, 3H) ; 4,67 (s, 2H) ; 7,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,23 (s, 1H) ; 7,49 (s, 1H) ; 7,92 (s, 1H) ; 8,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 12,05 (m étalé, 1H) .

Exemple 22: 2-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-1-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-éthanone

Le 2-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-1-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-éthanone est préparé de la manière suivante:

A une solution de 0,15 g de 3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]- acétate de potassium dans 4 cm^3 de diméthylformamide, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,146 g de O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium

hexafluorophosphate. Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant 1 heure. 0,046 g de 1-méthylpipérazine puis 0,067 cm^3 de diisopropyléthylamine sont ajoutés. Après 16 heures d'agitation à la même température, 20 cm^3 d'eau et 40 cm^3 de dichlorométhane sont additionnés. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie (silice, dichlorométhane/méthanol 95/05 en volumes). Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,0647 g de 2-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-1-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-éthanone dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de Masse: ES m/z=469 MH^+ pic de base ; m/z=235 $(M + 2H)^{2+} / 2$
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 2,22 (s, 3H) ; 2,31 (m, 2H) ; 2,42 (m, 2H) ; 3,48 (m, 2H) ; 3,59 (m, 2H) ; 3,85 (s, 3H) ; 4,06 (s, 3H) ; 5,25 (s, 2H) ; 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,55 (s, 1H) ; 7,89 (s, 1H) ; 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 12,05 (s large, 1H)

Exemple 23 : 2-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-1-(4-hydroxy-pipéridin-1-yl)-éthanone

Le 2-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-1-(4-hydroxy-pipéridin-1-yl)-éthanone peut être préparé comme dans l'exemple 22 mais à partir de 0,15 g de 3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-acétate de potassium dans 4 cm^3 de diméthylformamide, et 0,146 g de O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium hexafluorophosphate, et 0,046 g de 4-hydroxypipérazine. On obtient ainsi 0,0546 g de 2-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-

diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-1-(4-hydroxy-pipéridin-1-yl)-éthanone dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de Masse: IE m/z=469 $M^{+\cdot}$ pic de base ; m/z=341 $(M - C_6H_{10}NO_2)^{+\cdot}$
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: De 1,22 à 1,55 (m, 2H) ; de 1,69 à 1,92 (m, 2H) ; 3,11 (m, 1H) ; de 3,25 à 3,38 (m partiellement masqué, 1H) ; de 3,72 à 3,94 (m, 3H) ; 3,84 (s, 3H) ; 4,06 (s, 3H) ; 4,78 (d, J = 4,0 Hz, 1H) ; 5,24 (m, 2H) ; 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,55 (s, 1H) ; 7,90 (s, 1H) ; 8,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 12,05 (s large, 1H) .

Exemple 24: 2-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-1-morpholin-4-yl-éthanone

Le 2-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-1-morpholin-4-yl-éthanone peut être préparé comme dans l'exemple 22 mais à partir de 0,15 g de 3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy- pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-acétate de potassium dans 4 cm^3 de diméthylformamide, , et 0,146 g de O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium hexafluorophosphate, et 0,040 g de morpholine. Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant 1 heure. 0,046 g de 1-méthylpipérazine. On obtient ainsi 0,0612 g de 2-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-1-morpholin-4-yl-éthanone dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de Masse: ES m/z=456 MH^+ pic de base
- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 3,48 (m, 2H) ; 3,61 (m, 4H) ; 3,71 (m, 2H) ; 3,85 (s, 3H) ; 4,06 (s, 3H) ; 5,27 (s, 2H) ; 7,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,56 (s, 1H) ; 7,89 (s, 1H) ; 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 12,1 (s large, 1H)

Exemple 25: 2-(1-{3-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-

b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-yl)-éthanol

Stade 25(a) : 1-(3-Chloro-propyl)-3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 1-(3-chloro-propyl)-3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(a) mais à partir de 1,5 g 3-(4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, de 75 cm^3 de 1,3-bromochloropropane, de 1,37 g de potasse et 1 g de carbonate de potassium et 0,02 g de bromure de tétrabutylammonium. On obtient ainsi 1,69 g de 1-(3-chloro-propyl)-3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)]= 0,57
- Spectre de Masse: ES m/z=559 MH^+ pic de base

Stade 25(b) : 1-(3-iodo-propyl)-3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 1-(3-iodo-propyl)-3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(b) mais à partir de 1,65 g de 1-(3-chloro-propyl)-3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et 0,663g d'iodure de sodium dans 150 cm^3 de méthyléthylcétone. On obtient ainsi 2 g de 1-(3-iodo-propyl)-3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)]= 0,21

- Spectre de Masse: IE m/z=650 $M^{+\cdot}$ pic de base; m/z=495 $(M - C_7H_7SO_2)^+$; m/z=368 $(m/z=495 - I)^{+\cdot}$; m/z=91 $C_7H_7^+$

Stade 25(c): 2-[1-(3-{3-[4-Chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-yl]-éthanol

Le 2-[1-(3-{3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-yl]-éthanol peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(c) mais à partir de 0,5 g de 1-(3-iodo-propyl)-3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et 0,298 g de 4-pipéridineéthanol et 0,318 g de carbonate de potassium dans 20 cm^3 de diméthylformamide. On obtient ainsi 0,405 g de 2-[1-(3-{3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-yl]-éthanol dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]= 0,19
- Spectre de Masse: IE m/z=651 $M^{+\cdot}$; m/z=496 $(M - C_7H_7SO_2)^+$; m/z=342 $(m/z=496 - C_9H_{16}NO)^{+\cdot}$ pic de base ; m/z=142 $C_8H_{16}NO^+$

Stade 25(d): 2-(1-{3-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-yl)-éthanol

Le 2-(1-{3-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-yl)-éthanol peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(d) mais à partir de 0,4 g de 2-[1-(3-{3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-yl]-éthanol et 0,89 g de potasse dans 25 cm^3 de méthanol. On obtient ainsi 0,22 g de 2-(1-{3-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-

diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-yl)-éthanol dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: De 1,08 à 1,24 (m, 2H) ; de 1,28 à 1,41 (m, 3H) ; 1,61 (m, 2H) ; 1,81 (m, 2H) ; 1,95 (m, 2H) ; 2,21 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 2,79 (m, 2H) ; 3,42 (m, 2H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 4,23 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,22 (s large, 1H) ; 7,59 (s, 1H) ; 8,02 (s, 1H) ; 8,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 12,05 (s large, 1H) .
- Spectre de Masse: IE m/z=497 $M^{+\cdot}$; m/z=342 $(M - C_9H_{17}NO)^+$ pic de base ; m/z=142 $C_8H_{16}NO^+$

Exemple 26 : 1-{3-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-ol

Stade 26(a): 1-(3-{3-[4-Chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-ol

Le 1-(3-{3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-ol peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(c) mais à partir de 0,5 g de 1-(3-iodo-propyl)-3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et 0,233 g de 4-hydroxypipéridine et 0,318 g de carbonate de potassium dans 20 cm^3 de diméthylformamide. On obtient ainsi 0,565 g de 1-(3-{3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-ol dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]= 0,17

- Spectre de Masse: IE m/z=623 $M^{+\cdot}$; m/z=496 (M - $C_7H_{13}NO)^+$; m/z=341 (m/z=496 - $C_7H_7SO_2)^+$ pic de base ; m/z=114 $C_6H_{12}NO^+$

Stade 26(b) : 1-{3-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-ol

Le 1-{3-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-ol peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(d) mais à partir de 0,368 g de 1-(3-{3-[4-Chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-ol et 0,857 g de potasse dans 25 cm^3 de méthanol. On obtient ainsi 0,188 g de 2-(1-{3-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-yl)-éthanol dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 1,42 (m, 2H) ; 1,72 (m, 2H) ; de 1,88 à 2,02 (m, 4H) ; 2,21 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 2,66 (m, 2H) ; 3,43 (m, 1H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 4,23 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,52 (d, J = 3,5 Hz, 1H) ; 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 8,03 (s, 1H) ; 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 12,05 (s large, 1H) .
- Spectre de Masse: IE m/z=469 $M^{+\cdot}$; m/z=342 (M - $C_7H_{13}NO)^+$ pic de base ; m/z=114 $C_6H_{12}NO^+$

Exemple 27 : {3-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-diéthyl-amine

Stade 27(a) : (3-{3-[4-Chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-diéthyl-amine

Le (3-{3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-diéthyl-amine peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(c) mais à partir de 0,15 g de 1-(3-

iodo-propyl)-3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et 0,101 g de diéthylamine dans 3 cm^3 de diméthylformamide. On obtient ainsi 0,11 g de (3-{3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-diéthyl-amine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de Masse: IE m/z=595 $M^{+\cdot}$; m/z=496 (M - $C_6H_{13}N)^+$; m/z=341 (m/z=496 - $C_7H_7SO_2)^+$ pic de base ; m/z=86 $C_5H_{12}N^+$

Stade 27(b): {3-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-diéthyl-amine

Le {3-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-diéthyl-amine peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(d) mais à partir de 0,11 g de (3-{3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-diéthyl-amine et 0,228 g de potasse dans 30 cm^3 de méthanol. On obtient ainsi 0,06 g de 3-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-diéthyl-amine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 0,93 (t, J = 7,0 Hz, 6H) ; 1,93 (m, 2H) ; 2,37 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 2,45 (q partiellement masqué, J = 7,0 Hz, 4H) ; 3,87 (s, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 4,23 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,24 (s large, 1H) ; 7,59 (s, 1H) ; 8,04 (s, 1H) ; 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 12,1 (s large, 1H) .
- Spectre de Masse: IE m/z=441 $M^{+\cdot}$; m/z=342 (M - $C_6H_{13}N)^+$ pic de base ; m/z=86 $C_5H_{12}N^+$

Exemple 28 : C-(1-{3-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-

yl]-propyl}-pipéridin-4-yl)-méthylamine

Stade 28(a): **C-[1-(3-{3-[4-Chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-yl]-méthylamine**

Le C-[1-(3-{3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b] pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-yl]-méthylamine peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(c) mais à partir de 0,30 g de 1-(3-iodo-propyl)-3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et 0,526 g de 4-aminométhyl pipéridine dans 30 cm^3 de dichlorométhane. On obtient ainsi 0,207 g de (C-[1-(3-{3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-yl]-méthylamine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: chloroforme/méthanol/ ammoniaque (12/3/0,5 en volumes)]= 0,39
- Spectre de Masse: IC m/z=637 MH^+ pic de base

Stade 28(b): **C-(1-{3-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b] pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-yl)-méthylamine**

Le C-(1-{3-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b] pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-yl)-méthylamine peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(d) mais à partir de 0,26 g de C-[1-(3-{3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b] pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}-propyl)-pipéridin-4-yl]-méthylamine et 0,458 g de potasse dans 50 cm^3 de méthanol. On obtient ainsi 0,108 g de C-(1-{3-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b] pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-yl)-méthylamine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: De

1,03 à 1,18 (m, 3H) ; 1,66 (m, 2H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,96 (m, 2H) ; 2,21 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 2,39 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 2,80 (m, 2H) ; 3,87 (s, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 4,21 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,25 (s, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 8,02 (s, 1H) ; 8,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 12,0 (m étalé, 1H) .

- Spectre de Masse: IE m/z=482 $M^{+\cdot}$; m/z=342 $(M - C_8H_{16}N_2)^+$ pic de base

Exemple 29: 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Stade 29(a): 3-[4-Chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(c) mais à partir de 0,835 g de 1-(3-iodo-propyl)-3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et 1,59cm^3 (12,8 mmol) de 1-méthyl-perhydro-1,4-diazépine dans 40 cm^3 de dichlorométhane. On obtient ainsi 0,32 g de 3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]= 0,2

- Spectre de Masse: ES m/z=637 MH^+ pic de base

Stade 29(b): 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-

propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(d) mais à partir de 0,32 g de 3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et 0,62 g de potasse dans 25 cm^3 de méthanol. On obtient ainsi 0,015 g de 3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre RMN 1H (300MHz)- □ en ppm- dans le DMSO-d6: 1,70 (m, 2H) ; 1,93 (m, 2H) ; 2,23 (s, 3H) ; 2,39 (t large, J = 6,5 Hz, 2H) ; de 2,43 à 2,55 (m partiellement masqué, 4H) ; 2,60 (m, 4H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 4,24 (t large, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,24 (s large, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 8,02 (s, 1H) ; 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 12,05 (s large, 1H) .
- Spectre de Masse: ES m/z=483 MH+ ; m/z=242 (M + 2H)2+ / 2 pic de base

Exemple 30: 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Stade 30(a): 3-[4-Chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(c) mais à partir de 0,835 g de 1-(3-iodo-propyl)-3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et 1,26cm^3 de pipéridine dans 40 cm^3 de dichlorométhane. On obtient ainsi 0,39 g de 3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]= 0,24
- Spectre de Masse: IE m/z=607 $M^{+\cdot}$; m/z=496 (M - $C_7H_{13}N)^+$; m/z=452 (M - $C_7H_7SO_2)^+$; m/z=341 (m/z=496 - $C_7H_7SO_2)^+$ pic de base ; m/z=98 $C_6H_{12}N^+$

Stade 30(b): 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

Le 3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(d) mais à partir de 0,39 g de 3-[4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et 0,792 g de potasse dans 25 cm^3 de méthanol. On obtient ainsi 0,035 g de 3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 1,38 (m, 2H) ; 1,51 (m, 4H) ; 1,95 (m, 2H) ; 2,20 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 2,28 (m large, 4H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 4,23 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,59 (s, 1H) ; 8,03 (s, 1H) ; 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 12,05 (s large, 1H).
- Spectre de Masse: ES m/z=454 MH^+ ; m/z=227,8 $(M + 2H)^{2+}$ / 2 pic de base

Exemple 31: 2-(5,6-Diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile

Stade 31(a): 1-(Toluène-4-sulfonyl)-2-tributylstannanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile

Le 1-(toluène-4-sulfonyl)-2-tributylstannanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile peut être préparé comme dans l'exemple 4 stade 4(d) mais à partir de 0,5 g 1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile, 1,2cm^3 de n-butyl lithium et 0,52cm^3 de

chlorure de tributyl étain dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane. On obtient ainsi 0,56 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-2-tributylstannanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)]= 0,57
- Spectre de Masse: IE m/z=586 $M^{+\cdot}$; m/z=530 $(M - C_4H_8)^{+\cdot}$ pic de base ; m/z=416 $(m/z=530 - 2C_4H_9)^{+\cdot}$; m/z=262 $(m/z=416 - C_7H_7SO_2 + H)^{+\cdot}$

Le 1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile est préparé comme décrit dans le brevet WO0147922A2.

Stade 31(b): ester tert-butylique de l'acide 3-[4-Cyano-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylique

L' ester tert-butylique de l'acide 3-[4-cyano-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylique peut être préparé comme dans l'exemple 4 stade 4(e) mais à partir de 0,56 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-2-tributylstannanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile, 0,35 g 4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-2-tributylstannanyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, 0,0166 g d'iodure de cuivre et 0,1g de tétrakis (triphénylphosphine) palladium dans 30 cm^3 de toluène. On obtient ainsi 0,11 g d' ester tert-butylique de l'acide-3-[4-cyano-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylique dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane] = 0,29
- Spectre de Masse: ES m/z=574 MH^+ pic de base

Stade 31(c): 2-(5,6-Diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile

Le 2-(5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-

(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile peut être préparé comme dans l'exemple 1 stade 1(m) mais à partir de 0,11 g d' ester tert-butylique de l'acide-3-[4-cyano-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylique et 1,1 cm^3 d'acide trifluoroacétique dans 25 cm^3 de méthanol dans 5 cm^3 de dichlorométhane. On obtient ainsi 0,06 g 2-(5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)]= 0,4
- Spectre de Masse: ES m/z=474 MH+ pic de base

Stade 31(d): 2-(5,6-Diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile

Le 2-(5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(d) mais à partir de 0,06 g de 2-(5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile et 0,156 g de potasse dans 5 cm^3 de méthanol. On obtient ainsi 0,0195 g de 2-(5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 3,85 (s, 3H) ; 4,06 (s, 3H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,41 (s, 1H) ; 7,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 8,09 (s, 1H) ; 8,23 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 11,5 (m étalé, 1H) ; 12,4 (s large, 1H)
- Spectre de Masse: IE m/z=319 $M^{+\cdot}$ pic de base; m/z=304 $(M - CH_3)^+$

Exemple 32: 2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile

Stade 32(a): 2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-

b]pyridine-4-carbonitrile

Le 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile peut être préparé comme dans l'exemple 1 stade 1(n) mais à partir de 0,1 g de 2-(5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile, 0,010g d'hydrure de sodium et 0,016cm^3 d'iodure de méthyle dans 5 cm^3 de diméthylformamide. On obtient ainsi 0,09 g 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Rf CCM silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)]= 0,31
- Spectre de Masse: IE m/z=487 $M^{+\cdot}$; m/z=332 $(M - C_7H_7SO_2)^+$ *pic de base*

Stade 32(b): **2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile**

Le 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile peut être préparé comme dans l'exemple 5 stade 5(d) mais à partir de 0,09 g de 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile et 0,228 g de potasse dans 5 cm^3 de méthanol. On obtient ainsi 0,02 g de 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6: 3,87 (s, 3H) ; 3,89 (s, 3H) ; 4,06 (s, 3H) ; 7,36 (s, 1H) ; 7,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,63 (s, 1H) ; 8,03 (s, 1H) ; 8,23 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 12,4 (m étalé, 1H)
- Spectre de Masse: IE m/z=333 $M^{+\cdot}$ pic de base; m/z=318 $(M - CH_3)^+$

Exemple 33: 2-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-

yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-N-méthoxy-N-méthyl-acétamide

2-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-N-méthoxy-N-méthyl-acétamide est préparé de la manière suivante:

A une solution de 1,8 g d'acide-{3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]}-carboxylique dans 30 cm^3 de diméthylformamide et 30 cm^3 de 1-,2-dichloroéthane, à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,692 g de 1-hydroxybenzotriazole et 0,981 g de chlorhydrate de 1-(diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant 1 heure. 0,5 g de chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine puis 2,2 cm^3 de triéthylamine sont ajoutés. Après 20 heures d'agitation à la même température, 100 cm^3 de dichlorométhane sont additionnés, la phase organique est lavée par 3 fois 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis par 2 fois 100 cm^3 d'eau. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie (silice, dichlorométhane/méthanol 98/02 en volumes). Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 2,11 g d'un brut de 2-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-N-méthoxy-N-méthyl-acétamide. 0,1 g de ce solide est repris dans 2 cm^3 de pentane puis filtré, essoré. Le gâteau est ensuite lavé par 2 fois 1 cm^3 de pentane puis séché à l'étuve à 35°C pendant 8h. On obtient ainsi 0,062g de 2-[3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-N-méthoxy-N-méthyl-acétamide dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre RMN 1H (300MHz)- δ en ppm- dans le DMSO-d6:

3,18 (s large, 3H) ; 3,85 (s, 3H) ; 3,86 (s large, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 5,29 (s large, 2H) ; 7,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,59 (s, 1H) ; 7,93 (s, 1H) ; 8,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 12,1 (m large, 1H) .

- Spectre de Masse: IE m/z=429 $M^{+\cdot}$ pic de base ; m/z=399 $(M - OCH_3 + H)^{+\cdot}$; m/z=341 $(M - C_3H_6NO_2)^{+\cdot}$

Exemple 34: Cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine:

Stade 34(a) : 4-Cyano-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

A une solution de 10 g de 4-chloro-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dans 200 cm^3 de N,N-diméthylacétamide, sous atmosphère inerte d'argon, est ajouté 6,9 g de cyanure de zinc et 1,07 g de zinc en poudre. Après 45 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, 2,4 g du PdCl2,dppf sont ajoutés. Le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 140°C pendant 1 heure et demie. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré sur célite puis rincé avec du dichlorométhane. 150 cm^3 d'eau sont ajoutés sur le filtrat. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne (SiO2, cyclohexane/ acétate d'éthyle 75/25 en volumes comme éluant, Ar), on obtient 8,57 g de 4-cyano-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : IE m/z=297 M+. ; m/z=233 (M - SO2)+. ; m/z=91 ; C7H7+ pic de base

Le composé 1-tosyl-4-chloro-pyrrolo[2,3-b]pyridine est préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO03000688A1.

Stade 34(b) : 4-carbaldéhyde-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

A une solution de 10 g de 1-tosyl-4-cyano-azaindole dans

400 cm^3 de toluène, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de -30°C, est ajouté, goutte à goutte, 50,5 cm^3 du DIBAH en solution 20% en poids dans le toluène (1M). Après 40 minutes d'agitation à cette même température, le bain refroidissant est retiré. On laisse remonter la température à 20°C. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à une température voisine de 20°C pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est refroidi à 4°C. On ajoute goutte à goutte de l'acide chlorhydrique 1N jusqu'au PH=6. Le précipité formé est filtré, puis lavé avec 50 cm^3 d'eau et 280 cm^3 d'acétate d'éthyle. Après décantation du filtrat, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée, concentrée sous pression réduite puis purifiée par flash-chromatographie sur colonne (SiO2, dichlorométhane comme éluant, Ar). Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 4,3 g du 4-carbaldéhyde-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : IE m/z=300 M+. ; m/z=236 (M - SO2)+. ; m/z=91 ; C7H7+ pic de base

<u>Stade 34 (c)</u> : 4-(1,3-dioxolan)-2-yl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

A une solution de 5,8 g de 4-carbaldéhyde-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, dans 250 cm^3 de toluène, sous atmosphère inerte d'argon, sont ajoutés 2,15 cm^3 d'éthylène glycol et 0,735 g d'acide para-toluène sulfonique. Le milieu réactionnel est chauffé à 120°C pendant trois heures. Après refroidissement, on ajouté 50 cm^3 d'eau et 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est trituré avec l'éther éthylique. Le solide obtenu est filtré puis lavé avec 20 cm^3 d'éther éthylique. On obtient ainsi 5,3 g de 4-(1,3-dioxolan)-2-yl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dont

les caractéristiques sont les suivantes :
- Spectre de masse : IE m/z=344 M+. ; m/z=237 (M - C7H7SO2)+ pic de base; m/z=91 C7H7+

Stade 34 (d) : 4-(1,3-dioxolan)-2-yl-2-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

A une solution de 5 g de 4-(1,3-dioxolan)-2-yl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, dans 100 cm^3 de tétrahydrofurane anhydre, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de -78°C, sont ajoutés goutte à goutte 5,81 cm^3 de n-BuLi (2,5 M dans l'hexane). Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant 25 minutes, puis on ajoute goutte à goutte une solution de 7,37 g d'iode dans 50 cm^3 de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 15 minutes. Le bain refroidissant est retiré. La température monte à l'ambiante après 2 heures d'agitation. Le milieu réactionnel est agité à la température ambiante pendant 20 heures. On ajoute 15 cm^3 d'eau et 15 cm^3 d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie (SiO2, dichlorométhane comme éluant, argon). Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 6,28 g de 4-(1,3-dioxolan)-2-yl-2-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes:
- Spectre de masse : ES m/z=471 MH^+ ; pic de base

Stade 34 (e) : 1-t-butyloxycarbonyl-3-iodo-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

A une solution de 8 g de 5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, dans 150 cm^3 de DMF, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, sont ajoutés goutte à goutte 12 g d'iode dans 150 m^3 de DMF. Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant 2 heures, puis on ajoute goutte à goutte une solution de

11,8 g di-ter-butyl dicarbonate dans 100 cm^3 de DMF. Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est versé sur 300 cm^3 d'eau glacée. Le solide formé est filtré sur verre fritté, puis lavé avec de l'eau. Le solide est repris avec 250 cm^3 de dichlorométhane. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 16,7 g de 1-t-butyloxycarbonyl-3-iodo-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de masse : ES m/z=405 MH^+ ; m/z=349
  $(M - C_4H_8 + H)^+$ pic de base

<u>Stade 34 (f)</u> : Acide 1-t-butyloxycarbonyl-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-boronique

A une solution de 16,6 g de 1-t-butyloxycarbonyl-3-iodo-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, dans 300 cm^3 de tétrahydrofurane anhydre, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de -100°C, sont ajoutés goutte à goutte 14,41 cm^3 de tributylborate puis 41 cm^3 de n-BuLi (1,6 M dans l'hexane). Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant 90 minutes. Le bain refroidissant est retiré. La température monte à -5°C. 100 g de glace sont ajoutés, puis 100 cm^3 d'eau et 300 cm^3 d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie (SiO_2, dichlorométhane/méthanol 98/02 en volume comme éluants, argon). Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 8,32 g de l'acide 1-t-butyloxycarbonyl-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-boronique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : ES m/z=323 MH^+ ; m/z=267
  $(M - C_4H_8 + H)^+$ pic de base

Stade 34 (g) : **2-(5,6-Diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-4-(1,3-dioxolan)-2-yl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine**

A une solution de 12,12 g de 4-(1,3-dioxolan)-2-yl-2-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, de 240 cm^3 de DMF anhydre et de 8,3 g de l'acide 1-t-butyloxycarbonyl-5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-boronique, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 60 cm^3 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et 1,49 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Le milieu réactionnel est chauffé à 130°C pendant 3 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. L'huile obtenue est reprise avec 150 cm^3 d'eau et 100 cm^3 d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie (SiO2, acétate d'éthyle/dichlorométhane 10/90 en volumes comme éluants, argon). Les fractions contenant le produit sont concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 11,18 g de 2-(5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-4-(1,3-dioxolan)-2-yl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : ES m/z=521 MH^+ ; pic de base

Stade 34(h) : **2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-4-(1,3-dioxolan)-2-yl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine**

A une solution de 13,5 g de 2-(5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-4-(1,3-dioxolan)-2-yl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dans 450 cm^3 de diméthylformamide anhydre (DMF), sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 1,25 g d'hydrure de sodium à 60% en suspension dans l'huile. Le milieu réactionnel est agité à la même

température pendant 45 minutes. On ajoute goute à goute 1,94 cm^3 d'iodure de méthyle. Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant 3 heures. On ajoute 900 cm^3 d'eau et 400 cm^3 d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est trituré à l'éther éthylique, puis filtré et séché pour donner 13,3 g de 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-4-(1,3-dioxolan)-2-yl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : IE m/z=534 $M^{+\cdot}$ pic de base ; m/z=379 $(M - C_7H_7SO_2)^+$

Stade 34(i) : 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde

A une solution de 13,2 g de 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-4-(1,3-dioxolan)-2-yl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dans 250 cm^3 de tétrahydrofurane, à une température voisine de 20°C, on ajoute 49,4 cm^3 d'acide chlorhydrique 5N. Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant 5 heures. On ajoute 100 cm^3 d'eau et 200 cm^3 de dichlorométhane. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée sous pression réduite, puis purifiée sur une colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle 95/05 en volume. Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 9,9 g de 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde dont les caractéristiques sont les suivantes

- Spectre de masse : ES m/z=491 MH^+ ; pic de base ; m/z=336 $(M - C_7H_7SO_2 + H)^+$

Stade 34(j) : Préparation du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine

A une solution de 0,141 cm^3 de cyclopropylamine dans 6 cm^3 de dichlorométhane, sous atmosphère inerte d'argon à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 0,2 g de 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde et 0,4 g de sulfate de sodium. L'agitation est maintenue 48 heures à la température ambiante. On ajoute 6 cm^3 de méthanol et 0,031 g de borohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est agité à la même température pendant 24 heures. On ajoute 100 cm^3 de dichlorométhane. Le précipité formé est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite puis purifié par flash-chromatographie sur colonne (SiO2, dichlorométhane/acétate d'éthyle 80/20 en volumes comme éluants), on obtient 0,110 g du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine dont les caractéristiques sont les suivantes :.

- Spectre de masse : IE m/z=531 $M^{+\cdot}$; m/z=475 $(M - C_3H_6N)^{+\cdot}$; m/z=376 $(M - C_7H_7SO_2)^+$; m/z=321 $(m/z=376- C_3H_6N)^+$ pic de base

Stade 34 (k) : cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine

A une solution de 0,11 g du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine dans 20 cm^3 de méthanol, à une température voisine de 20°C, est ajouté 1 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 24 heures. Après refroidissement, le

milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec 20 cm^3 d'eau. Le solide formé est filtré sur verre fritté. Le solide obtenu est repris avec 80 cm^3 de dichlorométhane et 3 cm^3 d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner 0,075 g du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) :0,32 (m, 2H) ; 0,38 (m, 2H) ; 2,15 (m, 1H) ; 3,84 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,01 (s large, 2H) ; 4,07 (s, 3H) ; 6,99 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 7,89 (s, 1H) ; 8,03 (d, J= 5,5 Hz, 1H) ; 11,6 (m large, 1H) .
- Spectre de masse : IE m/z=377 $M^{+\cdot}$; m/z=321 $(M - C_3H_6N)^{+\cdot}$ pic de base

Exemple 35: [2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(4-morpholin-4-yl-phényl)-amine:

Stade 35 (a) : [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(4-morpholin-4-yl-phényl)-amine

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (j) à partir de 0,15 g du 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde et de 0,272 g de 4-morpholin-4-yl-phenylamine au lieu du cyclopropylamine utilisé à l'exemple 34 stade (j). Après purification par flash-pack chromatographie (SiO2, dichlorométhane/acétate d'éthyle 80/20 en volumes comme éluants), on obtient 0,06 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(4-morpholin-4-yl-phényl)-imine.

L'imine obtenu est mis en solution dans dans 20 cm^3 de méthanol, à une température voisine de 20°C. On ajoute 0,014 g borohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est agité à la température ambiante pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec 5 cm^3 d'eau et 20 cm^3 d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. On obtient 0,05 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(4-morpholin-4-yl-phényl)-amine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : ES m/z=653 MH^+ ; m/z=327 $(M + 2H)^{2+}/2$;m/z=249,8 $(M - C_7H_7SO_2 + 2H)^{2+}$ / 2 pic de base

<u>Stade 35(b) :</u> [2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(4-morpholin-4-yl-phényl)-amine:

a) Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,05 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(4-morpholin-4-yl-phényl)-amine au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 0,4 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. On obtient 0,04 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(4-morpholin-4-yl-phényl)-amine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) :2,86 (m, 4H) ; 3,67 (m, 4H) ; 3,85 (s, 3H) ; 3,87 (s, 3H) ; 4,01 (s, 3H) ; 4,51 (d large, J = 6,0 Hz, 2H) ; 5,92 (t large, 1H) ; 6,53 (d large, J = 9,0 Hz, 2H) ; 6,70 (d large, J = 9,0 Hz, 2H) ; 6,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H)

; 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,57 (s, 1H) ; 7,89 (s, 1H) ; 8,01 (d, J= 5,5 Hz, 1H) ; 11,65 (m large, 1H) .

- Spectre de masse : ES m/z=499 MH^+ ;m/z=250 $(M + 2H)^{2+}$/ 2 pic de base

Exemple 36: 2-(5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-4-(1,3-dioxolan)-2-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine:

A une solution de 0,125 g du 2-(5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-4-(1,3-dioxolan)-2-yl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dans 5 cm^3 de THF, à une température voisine de 20°C, est ajouté 1,2 cm^3 de TBAF. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 24 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec 2 cm^3 d'eau et 4 cm^3 de dichlorométhane. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash-pack chromatographie (SiO2, dichlorométhane/méthanol 98/02 en volumes comme éluants), pour donner 0,028 g du 2-(5,6-diméthoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-4-(1,3-dioxolan)-2-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,83 (s, 3H) ; de 4,01 à 4,19 (m, 4H) ; 4,05 (s, 3H) ; 6,07 (s, 1H) ; 7,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 8,09 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 11,25 (m large, 1H) ; 11,75 (m large, 1H)
- Spectre de masse : ES m/z=367 MH^+ ; pic de base

Exemple 37: 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-4-(1,3-dioxolan)-2-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,05 g du 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-

(toluène-4-sulfonyl)-4-(1,3-dioxolan)-2-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 0,37 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. On obtient 0,030 g du 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-4-(1,3-dioxolan)-2-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) :3,84 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,06 (s, 3H) ; de 4,03 à 4,16 (m, 4H) ; 6,07 (s, 1H) ; 7,04 (d large, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,59 (s, 1H) ; 7,92 (s, 1H) ; 8,10 (d, J= 5,5 Hz, 1H) ; 11,75 (m large, 1H) .
- Spectre de masse : IE m/z=380 : M^+ pic de base ; m/z=337 $(M - C_2H_3O)^+$

Exemple 38: 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,1 g du 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 0,82 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. On obtient 0,1 g du 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,88 (s, 3H) ; 3,90 (s, 3H) ; 4,10 (s, 3H) ; 7,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,61 (s, 1H) ; 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,03 (s, 1H) ; 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 10,35 (s, 1H) ; 12,15 (m large, 1H) .

- Spectre de masse : IE m/z=336 $M^{+\cdot}$; pic de base

Exemple 39: [2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-méthanol:

A une solution de 0,07 g du 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde dans 7 cm^3 de méthanol et 20 cm^3 de dichlorométhane, à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,012 g borohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est agité à la température ambiante pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec 10 cm^3 d'eau et 20 cm^3 d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. On obtient 0,045 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-méthanol dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,84 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 4,82 (d large, J = 6,0 Hz, 2H) ; 5,32 (t large, J = 6,0 Hz, 1H) ; 7,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 7,89 (s, 1H) ; 8,07 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 11,6 (m large, 1H) .
- Spectre de masse : ES m/z=339 MH^+ pic de base

Exemple 40 : [2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-méthylamine :

Stade 40(a): [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde oxime

A une solution de 1 g de [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde dans 50 cm^3 de pyridine, à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,46 g de chlorhydrate d'hydroxylamine. Le milieu réactionnel est chauffé à 50 °C pendant 24 heures. Le

milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec 20 cm^3 d'eau et 50 cm^3 de dichlorométane. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. On obtient 0,510 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde oxime dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : ES m/z=506 MH^+ ; pic de base

Stade 40(b) : [2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-méthylamine :

A une solution de 0,56 de [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde oxime dans 30 cm^3 d'éthanol et 25 cm^3 d'eau, à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,216 g de zinc et 12 cm^3 d'acide formique concentré. On ajoute de nouveau 0,216 g de zinc et on laisse sous agitation pendant 24 heures supplémentaires. Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est filtré sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur flashpack chromatographie (SiO2, dichlorométhane/méthanol 95/05, puis dichlorométhane/méthanol/triéthylamine 100/10/1, puis dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 28% 100/10/2 en volumes comme éluants, Ar). Le résidu obtenu est de nouveau purifié sur flashpack chromatographie (SiO2, dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 28% 460/40/1,5 en volumes comme éluants, Ar). On obtient 0,03 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-indol-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-méthylamine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) :

3,83 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,02 (s large, 2H) ; 4,05 (s, 3H) ; 7,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,21 (s large, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 7,88 (s, 1H) ; 8,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 11,6 (m large, 1H) .

- Spectre de masse : IE m/z=337 $M^{+\cdot}$ pic de base

Exemple 41: [2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde oxime :

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,1 g du 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde oxime au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 1 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. Après purification par LC/MS préparative (acétonitrile/eau/acide trifluoroacétique comme éluants), on obtient 0,040 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde oxime dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) :3,86 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,08 (s, 3H) ; 7,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,59 (s, 1H) ; 7,92 (s, 1H) ; 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 8,41 (s, 1H) ; 11,55 (s large, 1H) ; 11,85 (m large, 1H) .
- Spectre de masse : ES m/z=352 MH^+ pic de base ;m/z=257,2 $(M + 2H)^{2+}$ / 2

Exemple 42: [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-amine:

Stade 42 (a): [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-amine

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (j) à partir de 0,1 g du 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde et de 0,196 cm^3 du 4-morpholinobenzylamine au lieu du cyclopropylamine utilisé à l'exemple 34 stade (j). Après purification par flash-pack chromatographie (SiO2, dichlorométhane/méthanol 98/2 en volumes comme éluants), on obtient 0,031 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-amine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : ES : m/z=667 ; MH^+; pic de base

Stade 42 (b) : [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-amine:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,03 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-amine au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 0,18 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. On obtient 0,013 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-amine dont les caractéristiques sont les suivantes :

-Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,06 (m, 4H) ; 3,68 (s large, 2H) ; 3,72 (m, 4H) ; 3,83 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 3,98 (s large, 2H) ; 4,01 (s, 3H) ; 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,24 (s, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 7,89 (s, 1H) ; 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 11,6 (s, 1H)

- Spectre de masse : ES m/z=513 MH^+; pic de base

Exemple 43: [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-[4-(4-méthyl-piperazin-1-yl)-benzyl]-amine:

Stade 43(a) : [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-[4-(4-méthyl-piperazin-1-yl)-benzyl]-amine :

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (j) à partir de 0,1 g du 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde et de 0,209 cm^3 du 4-(4-méthylpipérazino)-benzylamine au lieu du cyclopropylamine utilisé à l'exemple 34 stade (j). Après purification par flash-pack chromatographie (SiO2, dichlorométhane/méthanol 90/10 en volumes comme éluants), on obtient 0,083 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-[4-(4-méthyl-piperazin-1-yl)-benzyl]-amine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de masse : ES m/z=680 MH^+; m/z=340,7 $(M + 2H)^{2+} / 2$ pic de base ; m/z=263,2 $(M - C_7H_7SO_2 + 2H)^{2+} / 2$

Stade 43(b) : [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-[4-(4-méthyl-piperazin-1-yl)-benzyl]-amine:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,08 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-[4-(4-méthyl-piperazin-1-yl)-benzyl]-amine au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 0,471 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. On obtient 0,008 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-

méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-[4-(4-méthyl-piperazin-1-yl)-benzyl]-amine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,20 (s, 3H) ; 2,43 (m large, 4H) ; 3,08 (m large, 4H) ; 3,67 (s, 2H) ; 3,83 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 3,97 (s, 2H) ; 4,01 (s, 3H) ; 6,88 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,07 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,21 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,25 (s, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 7,89 (s, 1H) ; 8,04 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; 11,6 (s, 1H) .
- Spectre de masse : ES m/z=526 MH^+; m/z=263,7 $(M + 2H)^{2+}$ / 2 pic de base

Exemple 44 : [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(3-piperidin-1-yl-propyl)-amine:

Stade 44(a) : [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(3-piperidin-1-yl-propyl)-amine:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (j) à partir de 0,1 g du 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde et de 0,145 g du 3-pipéridino-propylamine au lieu du cyclopropylamine utilisé à l'exemple 34 stade (j). Après purification par flash-pack chromatographie (SiO2, dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (28%) 40/5/0,5 en volumes comme éluants), on obtient 0,05 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(3-piperidin-1-yl-propyl)-amine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : ES m/z=617 MH^+ ; m/z=309,3 $(M + 2H)^{2+}$ / 2 pic de base ; m/z=231,7 $(M - C_7H_7SO_2 + 2H)^{2+}$ / 2

Stade 44(b) : [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(3-piperidin-1-yl-propyl)-amine:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,050 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(3-piperidin-1-yl-propyl)-amine au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 0,324 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. On obtient 0,012 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(3-piperidin-1-yl-propyl)-amine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,32 (m, 2H) ; 1,42 (m, 4H) ; 1,60 (m, 2H) ; 2,27 (m, 6H) ; 2,59 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 3,83 (s, 3H) ; 3,89 (s, 3H) ; 3,98 (s large, 2H) ; 4,06 (s, 3H) ; 7,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 7,88 (s, 1H) ; 8,03 (d, J= 5,0 Hz, 1H) ; 11,6 (m large, 1H) .
- Spectre de masse : IE m/z=462 : $M^{+\cdot}$; m/z=322 $(M - C_8H_{16}N_2)^{+\cdot}$ pic de base ; m/z=98 $C_6H_{12}N^+$

Exemple 45: [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-propyl)-amine:

Stade 45(a) : [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-propyl)-amine:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (j) à partir de 0,1 g du 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-

carbaldéhyde et de 0,160 g du 1-(3-aminopropyl)-4-méthylpipérazine au lieu du cyclopropylamine utilisé à l'exemple 34 stade (j). Après purification par flash-pack chromatographie (SiO2, dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (28%) 40/05/0,5 en volumes comme éluants), on obtient 0,028 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-propyl)-amine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : IC m/z=632 MH^+ ; pic de base

Stade 45(b) : [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-propyl)-amine:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,025 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-propyl)-amine au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 0,158 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. Après purification par LC/MS préparative (acétonitrile/eau/acide trifluoroacétique comme éluants), on obtient 0,002 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(3-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-propyl)-amine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,79 (m, 2H) ; 2,17 (s, 3H) ; de 2,20 à 2,55 (m très étalé, 8H) ; 2,46 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 2,83 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 3,89 (s, 3H) ; 3,95 (s, 3H) ; 4,15 (s large, 2H) ; 4,20 (s, 3H) ; 7,03 (s, 1H) ; 7,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,45 (s, 1H) ; 7,78 (s, 1H) ; 8,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H) .

- Spectre de masse : ES m/z=478 MH^+ ; m/z=239,7 $(M + 2H)^{2+}$ / 2 pic de base

Exemple 46: [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-amine:

Stade 46(a) : [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-amine:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (j) à partir de 0,3 g du 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde et de 0,348 g du 4-amino-1-méthylpipéridine au lieu du cyclopropylamine utilisé à l'exemple 34 stade (j). Après purification par flash-pack chromatographie (SiO2, dichlorométhane/méthanol 98/02 en volumes comme éluants), on obtient 0,28 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-amine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de masse : ES m/z=589 MH^+ pic de base ; m/z=295,7 $(M + 2H)^{2+}$ / 2

Stade 46 (b): [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-amine:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,250 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-amine au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 2 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. Après purification par flash-pack chromatographie (SiO2,

dichlorométhane/méthanol 90/10 en volumes comme éluants), on obtient 0,170 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-amine dont les caractéristiques sont les suivantes :

-Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,33 (m, 2H) ; 1,84 (m, 4H) ; 1,99 (m large, 1H) ; 2,10 (s, 3H) ; 2,42 (m large, 1H) ; 2,68 (m, 2H) ; 3,84 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,00 (d large, J = 5,5 Hz, 2H) ; 4,05 (s, 3H) ; 7,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,29 (s, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 7,90 (s, 1H) ; 8,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 11,6 (s large, 1H) .

- Spectre de masse : IE m/z=434 $M^{+\cdot}$; m/z=336 $(M - C_6H_{12}N)^{+\cdot}$; m/z=322 $(M - C_6H_{12}N_2)^+$ pic de base

Exemple 47: [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-[2-(3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-amine:

Stade 47 (a) : [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-[2-(3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-amine:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (j) à partir de 0,06 g du 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde et de 0,05 g du dichlorhydrate du 3-méthyl-histamine au lieu du cyclopropylamine utilisé à l'exemple 34 stade (j). Après purification par flash-pack chromatographie (SiO2, dichlorométhane/méthanol 98/02 en volumes comme éluants), on obtient 0,070 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-[2-(3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-amine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : ES m/z=600 MH^+ ;m/z=300,4

$(M + 2H)^{2+}$ / 2 ; m/z=223 $(M - C_7H_7SO_2 + 2H)^{2+}$ / 2 pic de base

Stade 47(b): [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-[2-(3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-amine:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,070 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-[2-(3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-amine au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 0,5 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. On obtient 0,048 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-[2-(3-méthyl-3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-amine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,25 (m étalé, 1H) ; 2,71 (m, 2H) ; 2,81 (m, 2H) ; 3,51 (s, 3H) ; 3,83 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,03 (s large, 5H) ; 6,62 (s, 1H) ; 7,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,29 (s large, 1H) ; 7,43 (s, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 7,88 (s, 1H) ; 8,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 11,6 (m large, 1H) .
- Spectre de masse : ES m/z=446 MH^+ ; m/z=223,9 $(M + 2H)^{2+}$ / 2 pic de base

Exemple 48: Trifuoroacétate du 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-2-méthyl-propionic acid:

Stade 48(a) : 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sufonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-2-méthyl-propionate de méthyle:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (j) à partir de 0,3 g du 2-

(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde et de 0,468 g du chlorhydrate du 2,2-diméthyl-glycinate de méthyle au lieu du cyclopropylamine utilisé à l'exemple 34 stade (j). On obtient 0,3 g du 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(2-méthyl-propionic acid méthyl ester)-imine. L'imine est mis en solution dans dans 30 cm^3 d'éthanol, à une température voisine de 20°C. On ajoute 0,1 g borohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est agité à la température ambiante pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec un mélange de dichlorométhane/méthanol 98/02 en volume puis filitré. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash-pack chromatographie (SiO2, dichlorométhane/méthanol 98/02 en volumes comme éluants), on obtient 0,250 g du 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sufonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-2-méthyl-propionate de méthyle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : IC m/z=606 M_1H^+; m/z=592 MH^+ ; m/z=491 M_2H^+ pic de base

<u>Stade 48(b)</u> : Trifuoroacétate du 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-2-méthyl-propionic acid:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,250 g du 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sufonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-2-méthyl-propionate de méthyle au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade

(k) et de 2 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. Après purification par LC/MS préparative (acétonitrile/eau/acide trifluoroacétique comme éluants), on obtient 0,050 g du trifuoroacétate du 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-2-méthyl-propionic acid dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,64 (s, 6H) ; 3,86 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,09 (s, 3H) ; 4,42 (m large, 2H) ; 7,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,60 (s, 1H) ; 7,92 (s, 1H) ; 8,19 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 9,37 (m large, 2H) ; 11,95 (s large, 1H)
- Spectre de masse : IC m/z=424 MH^+ ; pic de base

Exemple 49: 4-{[2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-phénol :

A une solution de 0,085 g du 4-{[1-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-phénol dans 20 cm^3 de méthanol, à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,013 g de chlorure de zinc et 0,013 g de cyanoborohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est agité à la même température pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec 10 cm^3 d'eau et 25 cm^3 de dichlorométhane, puis alcalinisé avec de la soude 0,1N. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner 0,04 g du 4-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-phénol dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,85 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,02 (s, 3H) ; 4,48

(d large, J = 6,0 Hz, 2H) ; 5,71 (t large, J = 6,0 Hz, 1H) ; 6,43 (d large, J = 9,0 Hz, 2H) ; 6,49 (d large, J = 9,0 Hz, 2H) ; 6,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,59 (s, 1H) ; 7,89 (s, 1H) ; 8,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 8,37 (s, 1H) ; 11,7 (m large, 1H) .

- Spectre de masse : ES m/z=430 MH^+ ; pic de base

Exemple 50: 4-{[1-[2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-phénol:

Stade 50(a) : 4-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-phénol:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (j) à partir de 0,3 g du 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde et de 0,334 g du 4-aminophénol au lieu du cyclopropylamine utilisé à l'exemple 34 stade (j). Après purification par flash-pack chromatographie (SiO_2, dichlorométhane/méthanol 98/02 en volumes comme éluants), on obtient 0,340 g du 4-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-phénol dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : IC m/z=582 MH^+ ; pic de base

Stade 50(b): 4-{[1-[2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-phénol:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,340 g du 4-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-phénol au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-

b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 2,5 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. On obtient 0,100 g du 4-{[1-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-phénol dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) :3,86 (s, 3H) ; 3,89 (s, 3H) ; 4,11 (s, 3H) ; 6,86 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,30 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,60 (s, 1H) ; 7,98 (s, 1H) ; 8,08 (s large, 1H) ; 8,21 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 8,89 (s, 1H) ; 9,60 (m très étalé, 1H) ; 11,9 (s large, 1H) .
- Spectre de masse : IE m/z=427. $M^{+\cdot}$; m/z=109 $C_6H_7NO^{+\cdot}$ pic de base

Exemple 51: Chlorhydrate du N-1-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-ethane-1,2-diamine

A une solution de 0,095 g du (2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester dans 6 cm^3 de méthanol et 2 cm^3 de dichlorométhane, à une température voisine de 20°C, est ajouté 2 cm^3 d'acide chlorhydrique (4N dans le dioxane). Le milieu réactionnel est agité à la température ambiante pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec 5 cm^3 d'éther éthylique. Le solide obtenu est filtré sur verre fritté puis séché sous vide pour donner 0,126 g du chlorhydrate du N-1-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-ethane-1,2-diamine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) :de 3,20 à 3,55 (m partiellement masqué, 4H) ; 3,87

(s, 3H) ; 3,89 (s, 3H) ; 4,10 (s, 3H) ; 4,53 (m, 2H) ; 7,32 (d large, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,38 (s large, 1H) ; 7,60 (s, 1H) ; 7,93 (s, 1H) ; 8,19 (d large, J = 5,5 Hz, 1H) ; 8,22 (m étalé, 3H) ; 9,77 (m étalé, 2H) ; 12,0 (s large, 1H) .

- Spectre de masse : ES m/z=381 MH^+ ; m/z=321 $(M - C_2H_8N_2 + H)^+$ pic de base ; m/z=59 $C_2H_7N_2^+$

Exemple 52: (2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester :

Stade 52(a) : [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-méthanol

A une solution de 4,9 g du 2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde dans 100 cm^3 de méthanol, à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,57 g borohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est agité à la température ambiante pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec 100 cm^3 d'eau et 100 cm^3 d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. On obtient 4,92 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-méthanol dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de masse : ES m/z=493 MH^+ ; pic de base

Stade 52(b) : 3-[4-chlorométhyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

A une solution de 4,2 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-méthanol dans 50 cm^3 de dichlorométhane, à une température voisine de 20°C, est

ajouté 0,747 cm^3 de chlorure de thionyle et 0,3 cm^3 de DMF. Le milieu réactionnel est agité à cette même température pendant 2 heures. On ajoute de la glace, puis le milieu réactionnel est neutralisé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-pack chromatographie (SiO2, dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/05 en volumes comme éluants), on obtient 2,64 g du 3-[4-chlorométhyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : IE m/z=510 $M^{+\cdot}$; m/z=355 $(M - C_7H_7SO_2)^+$ pic de base

Stade 52(c) : (2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester

A une solution de 0,3 g de 3-[4-chlorométhyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine dans 15 cm^3 d'acétonitrile, à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,232 cm^3 de N-Boc-éthylènediamine, 0,406 g de carbonate de potassium et 0,088 g d'iodure de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant trois heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec 5 cm^3 d'eau et 10 cm^3 de dichlorométhane. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Après purification sr cartouche Biotage flash (SiO2, dichlorométhane/méthanol 99,5/ 0,5 puis dichlorométhane/méthanol 99/ 01 puis dichlorométhane/méthanol 98,5/ 1,5 puis

dichlorométhane/méthanol 98/ 02 en volumes comme éluants),On obtient 0,196 g du 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : IE m/z=634 $M^{+\cdot}$; m/z=560 $(M - C_4H_{10}O)^{+\cdot}$; m/z=405 $(m/z=560 - C_7H_7SO_2)^+$; m/z=321 $(m/z=405 - C_3H_4N_2O)^+$; m/z=59 $C_2H_7N_2^+$ pic de base

Stade 52(d): (2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester :

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,19 g du (2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 1,2 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. On obtient 0,120 g du (2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,34 (s, 9H) ; 2,25 (m étalé, 1H) ; 2,61 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,05 (m, 2H) ; 3,83 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 3,99 (s large, 2H) ; 4,05 (s, 3H) ; 6,72 (t large, J = 6,0 Hz, 1H) ; 7,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 7,89 (s, 1H) ; 8,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 11,6 (m large, 1H) .
- Spectre de masse : IE m/z=480 $M^{+\cdot}$; m/z=321 $(M - C_7H_{15}N_2O_2)^+$ pic de base

Exemple 53: Chlorhydrate du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-piperidin-4-ylméthyl-amine:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 51 à partir de 0,115 g du 4-({[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-méthyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester au lieu du (2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester utilisé à l'exemple 51 et de 1,3 cm^3 d'acide chlorhydrique 5N dans le dioxane. On obtient 0,101 g du chlorhydrate du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-piperidin-4-ylméthyl-amine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,40 (m, 2H) ; 1,95 (m, 2H) ; 2,10 (m étalé, 1H) ; 2,84 (m, 2H) ; 2,99 (m, 2H) ; 3,28 (m, 2H) ; 3,87 (s, 3H) ; 3,89 (s, 3H) ; 4,10 (s, 3H) ; 4,48 (m, 2H) ; de 7,32 à 7,39 (m, 2H) ; 7,61 (s, 1H) ; 7,96 (s, 1H) ; 8,19 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 8,65 (m étalé, 1H) ; 8,83 (m étalé, 1H) ; 9,44 (m étalé, 2H) ; 12,1 (m large, 1H) .
- Spectre de masse : IE m/z=434 $M^{+\cdot}$; m/z=322 $(M - C_6H_{14}N_2)^+$; m/z=36 $HCl^{+\cdot}$ pic de base

Exemple 54: 4-({[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-méthyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

Stade 54(a) : 4-({[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-méthyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 52c à partir de 0,3 g du 3-[4-chlorométhyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-

b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et de 0,315 g du 4-(aminométhyl)-1-N-Boc-pipéridine au lieu du N-Boc-éthylènediamine utilisé à l'exemple 52c. On obtient 0,197 g du 4-({[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-méthyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : IC m/z=689 MH^+ ; pic de base

Stade 54(b) : 4-({[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-méthyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,340 g du 4-({[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-méthyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 1,13 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. On obtient 0,140 g du 4-({[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-méthyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (m, 2H) ; 1,37 (s, 9H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,72 (m, 2H) ; 2,11 (m, 1H) ; 2,45 (m partiellement masqué, 2H) ; 2,66 (m, 2H) ; 3,84 (s, 3H) ; 3,87 (s, 3H) ; 3,91 (m martiellement masqué, 1H) ; 3,98 (s, 2H) ; 4,05 (s, 3H) ; 7,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,25 (s, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 7,88 (s, 1H) ; 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 11,6 (s large, 1H) .

- Spectre de masse : IE m/z=534 $M^{+\cdot}$; m/z=322 $(M - C_{11}H_{20}N_2O_2)^{+\cdot}$ pic de base ; m/z=57 $C_4H_9^+$

Exemple 55: Chlorhydrate du N-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-cyclohexane-1,4-diamine:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 51 à partir de 0,120 g du (4-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester au lieu du (2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester utilisé à l'exemple 51 et de 2 cm^3 d'acide chlorhydrique 5N dans le dioxane. On obtient 0,133 g du chlorhydrate du N-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-cyclohexane-1,4-diamine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,40 (m, 2H) ; 1,59 (m, 2H) ; 2,05 (m, 2H) ; 2,31 (m, 2H) ; 2,99 (m, 1H) ; 3,12 (m, 1H) ; 3,87 (s, 3H) ; 3,89 (s, 3H) ; 4,10 (s, 3H) ; 4,47 (m, 2H) ; 7,36 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,41 (s large, 1H) ; 7,61 (s, 1H) ; 7,98 (s, 1H) ; 8,09 (m large, 3H) ; 8,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 9,48 (m large, 2H) ; 12,15 (s large, 1H) .
- Spectre de masse : ES m/z=435 MH^+; m/z=418 $(M + H - NH_3)^+$; m/z=218,3 $(M + 2H)^{2+}$ / 2 ; m/z=209,8 $(M - NH_3 + 2H)^{2+}$ / 2 pic de base

Exemple 56: (4-{[2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester:

Stade 56(a) : (4-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 52c à partir de 0,3 g du 3-[4-chlorométhyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et de 0,315 g du (4-aminocyclohéxyl)-carbamic acid ter-butylester au lieu du N-Boc-éthylènediamine utilisé à l'exemple 52c. On obtient 0,237 g du (4-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Spectre de masse : ES m/z=689 MH^+ ; pic de base

Stade 56(b) : (4-{[2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,235 g du (4-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 1,36 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. On obtient 0,145 g du (4-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,10 (m, 4H) ; 1,36 (s, 9H) ; 1,72 (m, 2H) ; 1,95 (m, 3H) ; 2,35 (m, 1H) ; 3,16 (m, 1H) ; 3,83 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,00 (s large, 2H) ; 4,06 (s, 3H) ; 6,62 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,30 (s large, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 7,89 (s, 1H) ; 8,02 (d, J =

5,0 Hz, 1H) ; 11,6 (s large, 1H) .

- Spectre de masse : IC m/z=535 MH^+ pic de base

Exemple 57: Chlorhydrate du azétidin-3-yl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 51 à partir de 0,075 g du 3-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-azétidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester au lieu du (2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester utilisé à l'exemple 51 et de 1,2 cm^3 d'acide chlorhydrique 5N dans le dioxane. On obtient 0,077 g du chlorhydrate du chlorhydrate de l'azétidin-3-yl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,87 (s, 3H) ; 3,89 (s, 3H) ; 4,10 (m étalé partiellement masqué, 2H) ; 4,11 (s, 3H) ; 4,30 (m étalé, 2H) ; 4,48 (s, 2H) ; 7,26 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,38 (s large, 1H) ; 7,61 (s, 1H) ; 7,96 (s, 1H) ; 8,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 9,05 (m étalé, 1H) ; 9,21 (m étalé, 1H) ; 10,35 (m très étalé, 2H) ; 12,1 (s large, 1H) .

- Spectre de masse : ES m/z=393 MH^+; m/z=321 $(M - C_3H_8N_2 + H)^+$; m/z=197,3 $(M + 2H)^{2+}$ / 2 pic de base

Exemple 58: 3-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-azétidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

Stade 58(a) : 3-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-azétidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 52c à partir de 0,3 g du 3-[4-

chlorométhyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et de 0,253 g du 3-amino-1N-Boc-azétidine au lieu du N-Boc-éthylènediamine utilisé à l'exemple 52c. On obtient 0,203 g du 3-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-azétidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : ES m/z=647 MH^+ pic de base

Stade 58(b) : 3-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-azétidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester :

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,2 g du 3-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-azétidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 1,24 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. On obtient 0,1 g du 3-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-azétidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,36 (s, 9H) ; 2,88 (m large, 1H) ; 3,56 (m, 3H) ; 3,84 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 3,90 (s large, 4H) ; 4,07 (s, 3H) ; 6,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 7,89 (s, 1H) ; 8,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 11,65 (m large, 1H)
- Spectre de masse : ES : m/z=493 MH^+ pic de base ; m/z=437 $(M - C_4H_8 + H)^+$; m/z=321 $(M - C_8H_{16}N_2O_2 + H)^+$

Exemple 59: Chlorhydrate du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-piperidin-4-yl-amine:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 51 à partir de 0,080 g du 4-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester au lieu du (2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester utilisé à l'exemple 51 et de 1,2 cm^3 d'acide chlorhydrique 5N dans le dioxane. On obtient 0,087 g du chlorhydrate de l'azétidin-3-yl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,92 (m large, 2H) ; 2,37 (m, 2H) ; 2,45 (m partiellement masqué, 1H) ; 2,94 (m, 2H) ; 3,40 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,88 (s, 3H) ; 3,90 (s, 3H) ; 4,10 (s, 3H) ; 4,49 (m, 2H) ; 7,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,61 (s, 1H) ; 7,96 (s, 1H) ; 8,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; de 8,80 à 9,03 (m étalé, 2H) ; 9,62 (m large, 2H) ; 12,1 (m large, 1H) .
- Spectre de masse : IE m/z=420 $M^{+\cdot}$; m/z=322 $(M - C_5H_{10}N_2)^{+\cdot}$; m/z=36 $HCl^{+\cdot}$ pic de base

Exemple 60: 4-{[2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

Stade 60(a) : 4-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 52c à partir de 0,3 g du 3-[4-chlorométhyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-

b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et de 0,253 g du 4-amino-1-Boc-pipéridine au lieu du N-Boc-éthylènediamine utilisé à l'exemple 52c. On obtient 0,161 g du 4-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : IE m/z=674 $M^{+\cdot}$; m/z=519 $(M - C_7H_7SO_2)^{+\cdot}$; m/z=321 $(m/z=519 - C_{10}H_{18}N_2O_2)^{+}$ pic de base

Stade 60(b) : 4-{[2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,160 g du 4-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 0,95 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. On obtient 0,104 g du 4-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,20 (m, 2H) ; 1,40 (s, 9H) ; 1,85 (m, 2H) ; 2,10 (m étalé, 1H) ; 2,64 (m, 1H) ; 2,80 (m, 2H) ; 3,81 (m, 2H) ; 3,83 (s, 3H) ; 3,89 (s, 3H) ; 4,02 (s large, 2H) ; 4,06 (s, 3H) ; 7,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,59 (s, 1H) ; 7,89 (s, 1H) ; 8,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 11,6 (m large, 1H) .

- Spectre de masse : IC m/z=521 MH^+ pic de base

Exemple 61: Trifluoroacétate du {[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-acetic acid:

Stade 61(a) : {[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-acetic acid tert-butyl ester

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 52c à partir de 0,3 g du 3-[4-chlorométhyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et de 0,193 g du glycine ter-butylester au lieu du N-Boc-éthylènediamine utilisé à l'exemple 52c. On obtient 0,174 g du {[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-acetic acid tert-butyl ester dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : ES m/z=606 MH^+ pic de base

Stade 61(b): Trifluoroacétate du {[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-acetic acid:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,170 g du {[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-acetic acid tert-butyl ester au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 1,12 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. Après purification par LC/MS préparative (acétonitrile/eau/acide trifluoroacétique comme éluants), on obtient 0,034 g du trifluoroacétate du {[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-acetic acid dont

les caractéristiques sont les suivantes :
- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,86 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,00 (s large, 2H) ; 4,11 (s, 3H) ; 4,49 (s large, 2H) ; 7,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,59 (s, 1H) ; 7,92 (s, 1H) ; 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 9,50 (m étalé, 2H) ; 11,95 (m large, 1H) ; 13,9 (m très étalé, 1H).
- Spectre de masse : ES m/z=396 MH^+ pic de base

Exemple 62: 5,6-Diméthoxy-1-méthyl-3-[4-(thiophen-2-ylsulfanylméthyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine:

Stade 62(a) : 5,6-diméthoxy-1-méthyl-3-[4-(thiophen-2-ylsulfanylméthyl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

A une solution de 0,1 g de 3-[4-chlorométhyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine et de 0,04 g de thiophène-2-thiol dans 5 cm^3 de dichlorométhane, à une température voisine de 20°C, est ajouté 1 g du chlorure du méthyltrioctylammonium, 10 cm^3 d'eau et 0,015 g d'hydroxyde de sodium. Le milieu réactionnel est agité à la température ambiante pendant 18 heures. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne (SiO2, dichlorométhane/méthanol 98/02 en volumes comme éluants), on obtient 0,11 g du 5,6-diméthoxy-1-méthyl-3-[4-(thiophen-2-ylsulfanylméthyl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Spectre de masse : ES m/z=591 MH^+ pic de base

Stade 62(b): 5,6-Diméthoxy-1-méthyl-3-[4-(thiophen-2-ylsulfanylméthyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,110 g du

5,6-diméthoxy-1-méthyl-3-[4-(thiophen-2-ylsulfanylméthyl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 0,8 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. On obtient 0,080 g du 5,6-diméthoxy-1-méthyl-3-[4-(thiophen-2-ylsulfanylméthyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,85 (s, 3H) ; 3,89 (s, 3H) ; 4,09 (s, 3H) ; 4,33 (s large, 2H) ; 6,79 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 6,97 (dd, J = 3,5 et 5,5 Hz, 1H) ; 7,17 (dd, J = 1,5 et 3,5 Hz, 1H) ; 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,57 (dd, J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H) ; 7, 59 (s, 1H) ; 7,89 (s, 1H) ;7,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 11,7 (m large, 1H) .
- Spectre de masse : ES m/z=437 MH^+ pic de base

Exemple 63: 5,6-Diméthoxy-1-méthyl-3-(4-phénoxyméthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine:

Stade 63(a) : 5,6-diméthoxy-1-méthyl-3-[4-phénoxyméthyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine

A une solution de 0,3 g de 3-[4-chlorométhyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine dans 30 cm^3 d'acétonitrile, à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,066 cm^3 de phénol et 0,486 g de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 18 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel filtré sur verre fritté et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec 5 cm^3 d'eau et 10 cm^3 de dichlorométhane. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous

pression réduite. Après purification sur par flash-chromatographie sur colonne (SiO_2, dichlorométhane/acétate d'éthyle 97,5/2,5 en volumes comme éluants), on obtient 0,140 g du 5,6-diméthoxy-1-méthyl-3-[4-phénoxyméthyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : ES m/z=569 MH^+ pic de base

Stade 63(b) : 5,6-Diméthoxy-1-méthyl-3-(4-phénoxyméthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine:

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,140 g du 5,6-diméthoxy-1-méthyl-3-[4-phénoxyméthyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 1,2 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. On obtient 0,095 g du 5,6-diméthoxy-1-méthyl-3-(4-phénoxyméthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,83 (s, 3H) ; 3,87 (s, 3H) ; 3,97 (s, 3H) ; 5,42 (s, 2H) ; 6,93 (t large, J =7,5 Hz, 1H) ; de 7,03 à 7,09 (m, 3H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 7,91 (s, 1H) ; 8,09 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 11,75 (m large, 1H) .
- Spectre de masse : ES m/z=415 MH^+ pic de base

Exemple 64 : Trifluoroacétate du 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-2-phenyl-éthanol :

Stade 64(a) : [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-méthylamine

A une solution de 0,5 de [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde oxime dans 30 cm^3 d'éthanol et 25 cm^3 d'eau, à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,65 g de zinc et 17,5 cm^3 d'acide formique concentré. Le milieu réactionnel est agité à la température ambiante pendant huit jours. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans du méthanol, alcalinisé avec de la soude (30%) jusqu'au PH=9-10, puis filtré sur célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié sur flashpack chromatographie (SiO_2, dichlorométhane/méthanol 95/05, en volumes comme éluants). On obtient 0,1 g du [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-méthylamine dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,29 (s, 3H) ; 3,83 (s, 3H) ; 3,89 (s, 6H) ; 3,92 (s large, 2H) ; 6,99 (s, 1H) ; 7,28 (d large, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,30 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,56 (s, 1H) ; 7,61 (s, 1H) ; 7,77 (d large, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,21 (d, J = 5,5 Hz, 1H) .

et 0,04 g du N-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-formamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,84 (s, 3H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,07 (s, 3H) ; 4,61 (d large, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,90 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 7,89 (s, 1H) ; 8,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 8,21 (s large, 1H) ; 8,56 (t large, J = 6,0 Hz, 1H) ; 11,7 (m large, 1H) .
- Spectre de masse : ES m/z=366 MH^+ pic de base

Stade 64(b) : 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-1-phenyl-éthanol

et

2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-2-phenyl-éthanol

A une solution de 0,09 g de [2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-méthylamine dans 20 cm^3 d'éthanol, à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,022 g d'oxyde de styrène. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant cinq jours. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie sur colonne (SiO_2, dichlorométhane/méthanol 95/05 en volumes comme éluants), on obtient 0,008 g du 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-2-phenyl-éthanol dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : ES m/z=612 MH^+ pic de base

Et 0,01 g du 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-1-phenyl-éthanol dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : ES m/z=612 MH^+ pic de base

<u>Stade 64 (c)</u>: Trifluoroacétate du 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-2-phenyl-éthanol :

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,008 g du 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-2-phenyl-éthanol au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 1,2 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. Après

purification sur LC/MS préparative (acétonitrile/eau/acide trifluoroacétique comme éluants). On obtient 0,008 g du trifluoroacétate du 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-2-phenyl-éthanol dont les caractéristiques sont les suivantes:

- Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : 3,85 (s, 3H) ; 3,89 (s, 5H) ; 4,00 (s, 3H) ; 4,22 (m étalé, 1H) ; 4,45 (m étalé, 2H) ; 5,63 (m étalé, 1H) ; 7,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,48 (m, 3H) ; 7,53 (m, 2H) ; 7,60 (s, 1H) ; 7,90 (s, 1H) ; 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 9,53 (m étalé, 2H) ; 11,95 (m large, 1H).
- Spectre de masse : ES m/z=458 MH^+ pic de base; m/z=321 $(M - C_8H_{11}NO + H)^+$

Exemple 65: Trifluoroacétate du 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-1-phenyl-éthanol :

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 34 stade (k) à partir de 0,010 g du 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-1-phenyl-éthanol au lieu du cyclopropyl-[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amine utilisé à l'exemple 34 stade (k) et de 0,008 cm^3 d'hydroxyde de potassium 5N. Après purification sur LC/MS préparative (acétonitrile/eau/acide trifluoroacétique comme éluants), on obtient 0,008 g du trifluoroacétate du 2-{[2-(5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-1-phenyl-éthanol dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : De 3,05 à 3,30 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,86 (s,

3H) ; 3,87 (s, 3H) ; 4,03 (s, 3H) ; 4,55 (m, 2H) ; 4,97 (m, 1H) ; 6,20 (m, 1H) ; 7,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; de 7,27 à 7,42 (m, 6H) ; 7,59 (s, 1H) ; 7,91 (s, 1H) ; 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 9,20 (m large, 2H) ; 11,95 (m large, 1H) .

- Spectre de masse : IE et ES m/z=458 MH^+; pic de base ; m/z=321 $(M - C_8H_{11}NO + H)^+$

EXEMPLE 66: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 1..... ..... 0,2 g
Excipient pour un comprimé terminé à ..... 1 g
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

EXEMPLE 67: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE

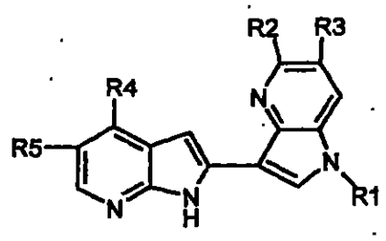
On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 8 ..... 0,2 g
Excipient pour un comprimé terminé à ..... 1 g
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

Les compositions pharmaceutiques ci-dessus qui constituent les exemples 66 et 67 de la présente invention peuvent être préparées de la même manière avec les autres produits de formule (I) selon la présente invention et notamment avec les produits en exemples dans la partie expérimentale ci-dessus.

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I):



(I)

dans laquelle :

R1 représente l'atome d'hydrogène, alkyle et alkényle éventuellement substitués ;

R2 représente alcoxy éventuellement substitué et R3 représente alkyle et alcoxy éventuellement substitués ;

R4 représente l'atome d'hydrogène; les atomes d'halogène; le radical dioxolanne; les radicaux -CH=O; -CH=N-OH; -CH=N-phényl avec phényl éventuellement substitué et les radicaux cyano, alkyle et alcoxy éventuellement substitués ;

R5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ;

les radicaux alkyle, alkényle et alcoxy que représentent R1, R2, R3 ou R4 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano ; hydroxyle ; oxo ; nitro ; -NR6R7 ; -C(=O)-NR6R7 ; -C(=O)-R9 ; -C(=O)-OR10 ; -N(R11)-C(=O)-R9 ; -N(R11)-C(=O)-OR10 ; -N(R11)-C(=O)-NR6R7 ; -S(O)n-R9 ; -N(R11)-S(O)n-R9 ; -S(O)n-NR6R7 ; -N(R11)-S(O)n-NR6R7 ; alkyle, alcoxy, alkylthio, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, aryloxy et hétéroaryle, éventuellement substitués ;

R6 et R7 identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène, alkyle, alcoxy, alkényle, cycloalkyle, cycloalkényle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, arylalkyle et hétéroarylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement

substitués, ou bien R6 et R7 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocyclique insaturé ou bien partiellement ou totalement saturé constitué de 3 à 10 chaînons et renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N et NR8, ce radical hétérocyclique étant éventuellement substitué ;

n représente un entier de 0 à 2;
R8 représente l'atome d'hydrogène et les radicaux acyle, alkyle et aryle éventuellement substitués ;
R9 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, arylalkyle, et hétéroarylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;
R10 représente les valeurs de R9 et hydrogène ;
R11 représente hydrogène ou alkyle éventuellement substitué ;

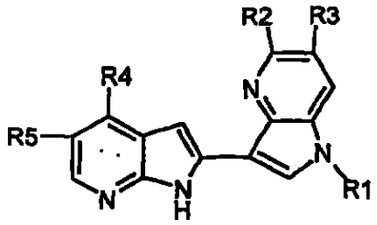
tous ces radicaux alcoxy, alkylthio, alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, arylalkyle, hétéroarylalkyle que peuvent représenter R6, R7, R8, R9, R10 ou R11 ou qui peuvent constituer des substituants de R1, R2, R3 et R4 ainsi que le radical hétérocyclique que peuvent former R6 et R7 avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle ; oxo ; nitro ; cyano ; cycloalkyle ; acyle ; carboxy libre ou estérifié ; alcoxy éventuellement substitué; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux acyle, carboxy libre ou estérifié, alkyle, phényle et phénylalkyle éventuellement substitués; pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, alkyle, phényle et phénylalkyle éventuellement substitués;

les radicaux ci-dessus alcoxy, alkyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, phényle et phénylalkyle, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo, nitro, cyano, alkyle, hydroxyalkyle, CF3, alcoxy, hydroxyalcoxy, OCF3, carboxy libre ou estérifié, amino, mono ou dialkylamino, phényle, phénylalkyle, pyrrolidinyle, pipéridyle et pyridyle;

tous les radicaux aryle, hétéroaryle et hétérocycloalkyle ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical alkylènedioxy ;
tous les radicaux ci-dessus alkyle, alkényle, alcoxy et alkylthio étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone ;
tous les radicaux ci-dessus cycloalkyle renfermant au plus 7 atomes de carbone ;
tous les radicaux ci-dessus aryle, hétéroaryle et hétérocycloalkyle renfermant au plus 10 atomes de carbone ;

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

2) Produits de formule (I):



(I)

dans laquelle :

R1 représente alkyle et alkényle éventuellement

substitués ;
R2 représente alcoxy éventuellement substitué et R3 représente alkyle et alcoxy éventuellement substitués ;

R4 représente l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène et les radicaux cyano, alkyle et alcoxy éventuellement substitués ;
R5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ;
p représente un entier de 2 à 4 ;

les radicaux alkyle, alkényle et alcoxy que représentent R1, R2, R3 ou R4 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano ; hydroxyle ; oxo ; nitro ; -NR6R7 ; -C(=O)-NR6R7 ; -C(=O)-R9 ; -C(=O)-OR10 ; -N(R11)-C(=O)-R9 ; -N(R11)-C(=O)-OR10 ; -N(R11)-C(=O)-NR6R7 ; -S(O)n-R9 ; -N(R11)-S(O)n-R9 ; -S(O)n-NR6R7 ; -N(R11)-S(O)n-NR6R7 ; alkyle, alcoxy, alkylthio, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle, éventuellement substitués ;

R6 et R7 identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène, alkyle, alkényle, cycloalkyle, cycloalkényle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, arylalkyle et hétéroarylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués, ou bien R6 et R7 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocyclique insaturé ou bien partiellement ou totalement saturé constitué de 3 à 10 chaînons et renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N et NR8, ce radical hétérocyclique étant éventuellement substitué ;

n représente un entier de 0 à 2;
R8 représente l'atome d'hydrogène et les radicaux acyle, alkyle et aryle éventuellement substitués ;

R9 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, arylalkyle, et hétéroarylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;
R10 représente les valeurs de R9 et hydrogène ;
R11 représente hydrogène ou alkyle éventuellement substitué ;

tous ces radicaux alcoxy, alkylthio, alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, arylalkyle, hétéroarylalkyle que peuvent représenter R6, R7, R8, R9, R10 ou R11 ou qui peuvent constituer des substituants de R1, R2, R3 et R4 ainsi que le radical hétérocyclique que peuvent former R6 et R7 avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle ; oxo ; nitro ; cyano ; cycloalkyle ; acyle ; carboxy libre ou estérifié ; alcoxy éventuellement substitué; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux acyle, alkyle, phényle et phénylalkyle éventuellement substitués ; pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, alkyle, phényle et phénylalkyle éventuellement substitués;

les radicaux ci-dessus alcoxy, alkyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, phényle et phénylalkyle, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo, nitro, cyano, alkyle, hydroxyalkyle, CF3, alcoxy, hydroxyalcoxy, OCF3, carboxy libre ou estérifié, amino, mono ou dialkylamino, phényle, phénylalkyle, pyrrolidinyle, pipéridyle et pyridyle;

tous les radicaux aryle, hétéroaryle et hétérocycloalkyle

ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical alkylènedioxy ;
tous les radicaux ci-dessus alkyle, alkényle, alcoxy et alkylthio étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone ;
tous les radicaux ci-dessus cycloalkyle renfermant au plus 7 atomes de carbone ;
tous les radicaux ci-dessus aryle, hétéroaryle et hétérocycloalkyle renfermant au plus 10 atomes de carbone ;

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

3) Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans laquelle :
R1 représente alkyle et alkényle éventuellement substitués ;
R2 représente alcoxy éventuellement substitué et R3 représente alkyle et alcoxy éventuellement substitués ;
R4 représente l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène et les radicaux cyano, alcoxy et alkyle éventuellement substitués ;
R5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène;

les radicaux alkyle, alkényle et alcoxy que représentent R1, R2, R3 ou R4 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle ; oxo ; nitro ; -NR6R7 ; -C(=O)-NR6R7 ; -C(=O)-R9 ; -C(=O)-OR10 ; -N(R11)-C(=O)-R9 ; -N(R11)-C(=O)-OR10 ; -N(R11)-C(=O)-NR6R7 ; alkyle, alcoxy, alkylthio, cycloalkyle,

hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle éventuellement substitués ;

R6 et R7 identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène et les radicaux alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;
ou bien R6 et R7 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocyclique insaturé ou bien partiellement ou totalement saturé constitué de 3 à 10 chaînons et renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S, N et NR8, ce radical hétérocyclique étant éventuellement substitué;

R8 représente hydrogène, acyle, alkyle et phényle, éventuellement substitués ;
R9 représente alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;

R10 représente les valeurs de R9 et hydrogène ;
R11 représente hydrogène ou alkyle éventuellement substitué ;

les radicaux alcoxy, alkylthio, alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle, et hétéroaryle, que peuvent représenter R6, R7, R8, R9, R10 ou R11 ou qui peuvent constituer des substituants de R1, R2, R3 et R4 ainsi que le radical hétérocyclique que peuvent former R6 et R7 avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle ; oxo ; nitro ; cyano ; cycloalkyle ; carboxy libre ou estérifié ; alcoxy ; OCF3 ; hydroxyalcoxy ; amino étant éventuellement substitués par un ou deux radicaux

identiques ou différents choisis parmi les radicaux acyle, alkyle, phényle et phénylalkyle eux-mêmes éventuellement substitués; pyrrolidinyle, pipéridyle et pipérazinyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy, carboxy libre ou estérifié, phényle et phénylalkyle; alkyle, phényle et phénylalkyle éventuellement substitués;

les radicaux ci-dessus alkyle, phényle et phénylalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, nitro, cyano, alkyle, CF3, alcoxy, hydroxyalcoxy, OCF3, carboxy libre ou estérifié, amino, mono- et di-alkylamino, phényle, pyrrolidinyle et pyridyle;
les radicaux phényle et phénylalkyle étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol;

tous les radicaux ci-dessus alkyle, alkényle, alcoxy et alkylthio étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 4 atomes de carbone ;
tous les radicaux ci-dessus cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ;
tous les radicaux ci-dessus hétéroaryle et hétérocycloalkyle renfermant au plus 10 atomes de carbone ;
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

4) Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans laquelle :
R1 représente alkyle ou alkényle éventuellement

substitués ;
R2 représente alcoxy éventuellement substitué ;
R3 représente alkyle et alcoxy éventuellement substitués ;
R4 représente l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène et les radicaux cyano et alkyle éventuellement substitués ;
R5 représente hydrogène ou halogène ;

les radicaux alkyle, alkényle et alcoxy que représentent R1, R2, R3 ou R4 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène ; et les radicaux hydroxyle ; -NR6R7; -CO-NR6R7; carboxy libre ou estérifié; alcoxy; hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, nitro, cyano, alkyle, CF3, carboxy libre ou estérifié, alcoxy et phényle;

R6 et R7 identiques ou différents sont choisis parmi hydrogène et les radicaux alkyle, cycloalkyle, phényle et hétérocycliques tels que pyrrolidinyle, pipéridyle, pyrimidinyle, thiényle, thiazolyle, pyranne, furyle, tétrahydrofuryle, tétrahydro-furan-2-yl, imidazolinyle, pipérazinyle, indolyle, pyrrole, benzopyranne, quinolyle, pyridyle, purinyle et morpholinyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;
ou bien R6 et R7 forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical hétérocyclique choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle ; imidazolyle ; thiazolyle ; diazépine ; pipéridyle ; morpholinyle ; pipérazinyle ; perhydro-1,4-diazépine; spiro [4.5]decane ; pyrrolyle ;

dihydropyrrolyle ; tétrahydro-pyrrolyle ; tétrahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrolyle ; 1-tetrahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-one ; pipéridinyle ; indolinyle ; pyrindolinyle ; tétrahydro-quinoléinyle ; thiazolidinyle ; naphtyridyle ; azétidine ; ou quinazolinyle ; ces radicaux étant tous éventuellement substitués ;

les radicaux alkyle, phényle et hétérocycliques que peuvent représenter R6 et R7 ainsi que l'hétérocycle que peuvent former R6 et R7 avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle ; oxo ; nitro ; cyano; carboxy libre ou estérifié ; alcoxy ; OCF3 ; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi acyle, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, phényle et phénylalkyle éventuellement substitués; pyrrolidinyle ; pipéridyle ; pipérazinyle ; alkyle, phényle et phénylalkyle éventuellement substitués;

les radicaux ci-dessus alkyle, phényle et phénylalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, nitro, cyano, alkyle, CF3, alcoxy, hydroxyalcoxy, carboxy libre ou estérifié, phényle et pyridyle;

tous les radicaux alkyle et alcoxy étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 4 atomes de carbone ;

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

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

5) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle R1, R2, R3, R4 et R5 ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications, et

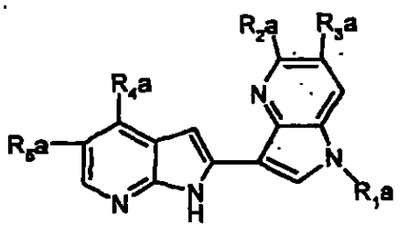
R6 et R7 identiques ou différents sont choisis parmi les radicaux hydrogène, alkyle, hydroxyalkyle, pyrrolidinylalkyle, pipéridylalkyl, pipérazinylalkyle, phényle et phénylalkyle dans lesquels les radicaux alkyle phényle et pipérazinyle sont éventuellement substitués ;
ou bien R6 et R7 peuvent former avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical hétérocyclique choisi parmi les radicaux suivants : thiazolyle ; diazépine ; perhydro-1,4-diazépine ; 1-tetrahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-one ; pipéridyle ; morpholinyle ; pipérazinyle; tous ces radicaux étant éventuellement substitués;
les radicaux ci-dessus alkyle, phényle et pipérazinyle ainsi que l'hétérocycle que peuvent former R6 et R7 avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle ; oxo ; pipéridyle ; alkyle et phényle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy et hydroxyalcoxy;

les radicaux phényle étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ;
les radicaux alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ;

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

6) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle
R1a représente hydrogène, alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisi parmi les atomes d'halogène ; le radical alcoxy lui-même éventuellement substitué par hydroxyle ou alcoxy ; le radical NR6R7 ou le radical -C(=O)-NR6R7 tel que définis à l'une quelconque des autres revendications ;
R2a et R3a identiques ou différents représentent alcoxy ;
R4a représente l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical dioxolanne ; les radicaux -CH=O ; -CH=N-OH ; -CH=N-phényl avec phényle éventuellement substitué par -OH ou alcoxy ; et les radicaux cyano et alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, phénoxy, thiophénylsulfanyl et le radical NR6R7 tel que défini à l'une quelconque des autres revendications;
R5a représente l'atome d'hydrogène et les atomes de chlore et de fluor ;
lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

7) Produits de formule (Ia):



(Ia)

dans laquelle R1a représente alkyle éventuellement substitué par le radical NR6R7 tel que défini à l'une quelconque des autres revendications ;
R2a et R3a identiques ou différents représentent alcoxy ;
R4a représente l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène et les radicaux cyano et alkyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alcoxy et le radical NR6R7 tel que défini à l'une quelconque des autres revendications;
R5a représente l'atome d'hydrogène et les atomes de chlore et de fluor ;
lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

8) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R1, R2, R3 et R5 ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications précédentes
et R4 est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les atomes de chlore et de fluor,
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec

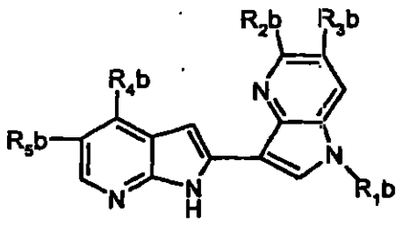
les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

9) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes :

dans laquelle R1, R2, R3 et R4 ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications précédentes
et R5 représente hydrogène et fluor,

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

10) Produits de formule (Ib):



(Ib)

dans laquelle :
R1b représente alkyle renfermant 1 à 2 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical morpholino et pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle,
R2b et R3b identiques ou différents représentent alcoxy,
R4b représente l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène et les radicaux CH2NR6R7, avec NR6R7 tel que défini à l'une quelconque des autres revendications ;
R5b représente hydrogène et fluor,
lesdits produits de formule (Ib) étant sous toutes les

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

11) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications dont les noms suivent :

- le 5,6-Diméthoxy-1-méthyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine ;
- le 5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yléthyl)3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine ;
- le 5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)éthyl]-3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine ;
- le 3-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine ;
- le 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yléthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]-pyridine ;
- le 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]-1H-pyrrolo-[3,2-b]pyridine ;
- le 3-(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine ;
- le 3-(4-chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine ;

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

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

12) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications dont les noms suivent:

- le 3-(4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)-éthyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine
- le 3-[4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl]-5,6-diméthoxy-1-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine
- le 1-{3-[3-(4-Chloro-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl}-pipéridin-4-ol
- le C-(1-{2-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-éthyl}-pipéridin-4-yl)-méthylamine
- le 2-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-1-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-éthanone
- le {3-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-propyl)-diéthyl-amine
- le 3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-1-[3-(4-méthyl-perhydro-1,4-diazépin-1-yl)-propyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine
- le 2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile Exemple 32
- le 2-[3-(4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-5,6-diméthoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]-N-méthoxy-N-méthyl-acétamide
- le [2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-(4-morpholin-

4-yl-phényl)-amine
- le [2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-carbaldéhyde oxime
- le 4-{[2-(5,6-Diméthoxy-1-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylméthyl]-amino}-phénol

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

13) - A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 12), ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

14) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie aux revendications 11 et 12), ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

15) - Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis aux revendications 13 et 14.

16) - Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à la revendication 14.

17) - Compositions pharmaceutiques telles que définies aux autres revendications contenant en plus, des principes actifs d'autres médicaments de chimiothérapie contre le cancer.

18) - Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des autres revendications caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments, en particulier pour la chimiothérapie de cancers.

19) - Utilisation de produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à inhiber l'activité de protéines kinases et notamment d'une protéine kinase.

20) - Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à la revendication précédente ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est une protéine tyrosine kinase.

21) - Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est choisie dans le groupe suivant:
IGF1, Raf, EGF, PDGF, VEGF, Tie2, KDR, Flt1-3, FAK, Src, Abl, cKit, cdk1-9, Aurora1-2, cdc7, Akt, Pdk, S6K, Jnk,

IR, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, PLK, Pyk2, CDK7, CDK2 et EGFR.

22) - Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est choisie dans le groupe suivant : IGF1, cdc7, Auroral-2, Src, Jnk, FAK, KDR, IR, Tie2, CDK7, CDK2 et EGFR.

23) - Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est IGF1R.

24) - Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est dans une culture cellulaire.

25) - Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine kinase est dans un mammifère.

26) - Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament

destiné à prévenir ou traiter une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité d'une protéine kinase.

27) - Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente dans laquelle la maladie à prévenir ou traiter est chez un mammifère.

28) - Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie appartenant au groupe suivant: désordres de la prolifération de vaisseaux sanguins, désordres fibrotiques, désordres de la prolifération de cellules mésangiales, l'acromégalie, désordres métaboliques, allergies, asthme, maladie de Crohn's, thromboses, maladies du système nerveux, rétinopathies, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabètes, dégénération musculaire, gériatrie, dégénerescence musculaire due à l'âge, maladies en oncologie, cancers.

29) - Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des maladies en oncologie.

30) - Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament

destiné à traiter des cancers.

31) - Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente dans laquelle la maladie à traiter est un cancer de tumeurs solides.

32) - Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente dans laquelle la maladie à traiter est un cancer résistant aux agents cytotoxiques.

33) - Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers parmi lesquels les cancers du sein, de l'estomac, du colon, des poumons, des ovaires, de l'utérus, du cerveau, du rein, du larynx, du système lymphatique, de la thyroïde, du tractus uro-génital, du tractus incluant vésicule et prostate, du cancer des os, du pancréas, les mélanomes.

34) - Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente dans laquelle la maladie à traiter est un cancer du sein, du colon ou des poumons.

35) - Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à la chimiothérapie de cancers.

36) - Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications ou

de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers utilisés seuls ou en association.

37) - Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à être utilisés seuls ou en association avec chimiothérapie ou radiothérapie ou alternativement en association avec d'autres agents thérapeutiques.

38) - Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente dans laquelle les agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux utilisés communément.

39) - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications comme inhibiteurs de protéines kinases, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) ainsi que leurs prodrugs.

40) - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications comme inhibiteurs de IGF1R.

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional
13 Abril 2006 (13.04.2006)

PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2006/037875 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]:
07D 519/00 (2006.01) *A61P35/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2005/002410

(22) Fecha de presentación internacional:
29 Septiembre 2005 (29.09.2005)

(25) Idioma de la presentación:
Francés

(26) Idioma de la publicación:
Francés

(30) Datos de prioridad:
0410386 1 Octubre 2004 (01.10.2004) FR

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados excepto EE.UU.):* AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes *(solamente para EE.UU.):* NEMECEK, Conception [FR/FR]; 85, rue Maurepas, F-94320 Thiais (FR). METZ, William, A. [US/US]; 45 Shannon Road, NJ 08807 (US). WENTZLER, Sylvie [FR/FR]; 10, avenue Garennière, F-94260 Fresnes (FR). LESUISSE, Dominique [BE/BE]; 11, rue des Fédérés, F-93100 Montreuil (FR). EL-AHMAD, Youssef [FR/FR]; 11, avenue de Verdun, F-94000 Créteil (FR).

(74) Agente : BOURGOUIN-MULLER, Alessandra; Aventis Pharma S.A., 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR)..

(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, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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, LV, 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).

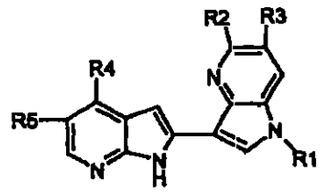
Publicada:

— *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

[Sigue en la página siguiente]

(54) Título: NUEVOS DERIVADOS BIS-AZAINDÓLICOS, SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN FARMACÉUTICA COMO INHIBIDORES DE CINASAS



(I)

(57) Resumen: La invención se refiere a nuevos productos de fórmula (I), en la que: R1 representa hidrógeno, alquilo y alquenilo opcionalmente sustituidos; R2 representa alcoxi y R3 representa alquilo o alcoxi; R4 representa hidrógeno, halógeno, dioxolano, -CH=O, -CH=N-OH, -CH=N-fenilo con el fenilo opcionalmente sustituido, ciano, alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos; R5 representa hidrógeno o halógeno, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos, estando estos productos en todas las formas isómeras y las sales, como medicamentos.

WO 2006/037875 A1

Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada índice regular del Boletín PCT.

NUEVOS DERIVADOS BIS-AZAINDÓLICOS, SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN FARMACÉUTICA COMO INHIBIDORES DE CINASAS

La presente invención se refiere a nuevos derivados bis-azaidólicos, su procedimiento de preparación, su aplicación como medicamentos, las composiciones farmacéuticas que los contienen y la utilización farmacéutica de tales derivados para la prevención y el tratamiento de las afecciones que pueden ser moduladas por la inhibición de la actividad de las proteínas cinasas.

La presente invención se refiere a nuevos derivados bis-azaindólicos que poseen efectos inhibidores de las proteínas cinasas.

Los productos de la presente invención pueden utilizarse especialmente de este modo para la prevención o el tratamiento de afecciones capaces de ser moduladas por la inhibición de la actividad de las proteínas cinasas.

La inhibición y la regulación de las proteínas cinasas constituyen un nuevo mecanismo de acción potente para el tratamiento, principalmente, de un gran número de tumores sólidos.

Tales afecciones que pueden tratar los productos de la presente solicitud son, por lo tanto, muy especialmente los tumores sólidos.

Tales proteínas cinasas pertenecen principalmente al grupo siguiente:

IGF1, Raf, EGF, PDGF, VEGF, Tie2, KDR, Flt1-3, FAK, Src, Abl, cKit, cdk1-9, Aurora1-2, cdc7, Akt, Pdk, S6K, Jnk, IR, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, PLK, Pyk2, CDK7, CDK2 y EGFR.

Tales proteínas cinasas pertenecen más particularmente al grupo siguiente: IGF1, cdc7, Aurora1-2, Src, Jnk, FAK, KDR, IR, Tie2, CDK7, CDK2 y EGFR.

Se indica especialmente la proteína cinasa IGF1 (factor de crecimiento insulínico 1).

La presente invención se refiere de este modo especialmente a nuevos inhibidores del receptor IGF-1R que pueden utilizarse para tratamientos en oncología.

El cáncer sigue siendo una enfermedad para la que los tratamientos que existen son claramente insuficientes. Algunas proteínas cinasas tienen un papel importante en numerosos cánceres. La inhibición de tales proteínas cinasas es potencialmente importante en la quimioterapia de los cánceres, principalmente para suprimir el crecimiento o la supervivencia de los tumores. La presente invención se

refiere por lo tanto a la identificación de nuevos productos que inhiben tales proteínas cinasas.

Las proteínas cinasas participan en los acontecimientos de señalización que controlan la activación, el crecimiento y la diferenciación de las células como respuesta bien a mediadores extracelulares o bien a cambios del entorno. En general, estas cinasas pertenecen a dos grupos: las que fosforilan preferentemente los restos de serina y/o treonina, y las que fosforilan preferentemente los restos de tirosina [S. K.Hanks, T. Hunter, *FASEB. J.*, 1.995, 9, páginas 576-596]. Las serina/treonina cinasas son, por ejemplo, las isoformas de las proteínas cinasas C [A. C.Newton, *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, páginas 28495-28498] y un grupo de cinasas dependientes de las ciclinas, como cdc2 [J. Pines, *Trends in Biochemical Sciences*, 1995, 18, páginas 195-197]. Las tirosina cinasas comprenden los receptores de los factores de crecimiento como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) [S. Iwashita, M. Kobayashi, *Cellular Signalling*, 1992, 4, páginas 123-132], y las cinasas citosólicas como p56tck, p59fYn, ZAP-70 y las cinasas csk [C. Chan et. al., *Ann. Rev. Immunol.*, 1994, 12, páginas 555-592].

Los niveles anormalmente elevados de la actividad proteína cinasa se han implicado en numerosas enfermedades que resultan de funciones celulares anormales. Esto puede provenir bien directa o bien indirectamente de una disfunción en los mecanismos de control de la actividad cinasa, unida por ejemplo a una mutación, una sobre-expresión o una activación inapropiada de la enzima, o por una sobre- o sub-producción de citocinas o de los factores de crecimiento, igualmente implicados en la transducción de las señales anteriores o posteriores a las cinasas. En todos estos casos, una inhibición selectiva de la acción de las cinasas permite esperar un efecto beneficioso.

El receptor de tipo 1 del factor de crecimiento insulinoide (IGF-I-R) es un receptor transmembranario con actividad tirosina cinasa que se une en primer lugar al IGF-I pero también al IGF-II y a la insulina con una afinidad más débil. La unión del IGF1 a su receptor conlleva una oligomerización del receptor, la activación de la tirosina cinasa, la autofosforilación intermolecular y la fosforilación de sustratos celulares (principales sustratos: IRS1 y Shc). El receptor activado por su ligando induce una actividad mitógena en las células normales. Sin embargo, el IGF-I-R tiene un papel importante en el crecimiento denominado anormal.

Varios informes clínicos subrayan el importante papel de la vía IGF-I en el

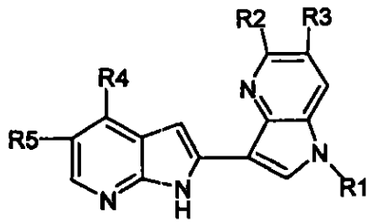
desarrollo de los cánceres humanos:

El IGF-I-R se encuentra a menudo sobreexpresado en numerosos tipos de tumores (mama, colon, pulmón, sarcoma, mieloma,...) y su presencia se asocia a menudo a un fenotipo más agresivo.

La concentración elevada de IGF1 en circulación se correlaciona de forma importante con un riesgo de cáncer de próstata, de pulmón y de mama.

Además, se ha documentado ampliamente que se necesita el IGF-I-R para establecer y mantener el fenotipo transformado tanto *in vitro* como *in vivo* [Baserga R., *Exp. Cell. Res.*, 1999, 253, páginas 1-6]. La actividad cinásica del IGF-I-R es esencial para la actividad transformadora de numerosos oncogenes: EGFR, PDGFR, el antígeno T grande del virus SV40, Ras activado, Raf, y v-Src. La expresión del IGF-I-R en los fibroblastos normales induce un fenotipo neoplásico, que puede a continuación conllevar la formación de un tumor *in vivo*. La expresión del IGF-I-R desempeña una función importante en el crecimiento independiente del sustrato. El IGF-I-R ha sido mostrado igualmente como un protector en la apoptosis inducida por quimioterapia, radioterapia y la apoptosis inducida por citocinas. Además, la inhibición del IGF-I-R endógeno por un dominante negativo, la formación de una triple hélice o la expresión de un antisentido provoca una supresión de la actividad transformadora *in vitro* y la disminución del crecimiento de tumores en los modelos animales.

La presente invención tiene como objetivo los productos de fórmula (I):



(I)

en la que:

R1 representa el átomo de hidrógeno, alquilo y alquenilo opcionalmente sustituidos;

R2 representa alcoxi opcionalmente sustituido y R3 representa alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos;

R4 representa el átomo de hidrógeno, los átomos de halógeno, el radical dioxolano, los radicales -CH=O, -CH=N-OH, -CH=N-fenilo con el fenilo opcionalmente sustituido, y los radicales ciano, alquilo y alcoxi opcionalmente

sustituidos;

R5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

estando los radicales fenilo, alquilo, alquenilo y alcoxi que representan o contienen R1, R2, R3 o R4 opcionalmente sustituidos con uno o más radicales idénticos o diferentes escogidos entre los átomos de halógeno y los radicales ciano, hidroxilo, oxo, nitro, -NR6R7, -C(=O)-NR6R7, -C(=O)-R9, -C(=O)-OR10, -N(R11)-C(=O)-R9, -N(R11)-C(=O)-OR10, -N(R11)-C(=O)-NR6R7, -S(O)n-R9, -N(R11)-S(O)n-R9, -S(O)n-NR6R7, -N(R11)-S(O)n-NR6R7, alquilo, alcoxi, alquiltio, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, arilo, ariloxi y heteroarilo, opcionalmente sustituidos;

R6 y R7, idénticos o diferentes, se eligen entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, aril-alquilo y heteroaril-alquilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos, o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico insaturado o bien parcial o totalmente saturado, constituido por 3 a 10 enlaces y que comprende uno o varios heteroátomos elegidos entre O, S, N y NR8, estando este radical opcionalmente sustituido;

n representa un número entero de 0 a 2;

R8 representa el átomo de hidrógeno y los radicales acilo, alquilo y arilo opcionalmente sustituidos;

R9 representa alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, aril-alquilo y heteroaril-alquilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

R10 representa los valores de R9 e hidrógeno;

R11 representa hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

todos estos radicales alcoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo que pueden representar R6, R7, R8, R9, R10 o R11, o que pueden constituir sustituyentes de R1, R2, R3 y R4 así como el radical heterocíclico que pueden formar R6 y R7 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, estando opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, nitro, ciano, cicloalquilo, acilo, carboxi libre o esterificado, alcoxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido con uno o dos radicales idénticos o diferentes elegidos

entre los radicales acilo, carboxi libre o esterificado, alquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, alquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos;

estando los radicales antes mencionados alcoxi, alquilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, y los radicales hidroxilo, oxo, nitro, ciano, alquilo, hidroxi-alquilo, CF3, alcoxi, hidroxi-alcoxi, OCF3, carboxi libre o esterificado, amino, mono o dialquil-amino, fenilo, fenil-alquilo, pirrolidinilo, piperidilo y piridilo;

estando además todos los radicales arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo antes mencionados opcionalmente sustituidos con un radical alquilenodioxi;

siendo todos los radicales alquilo, alquenilo, alcoxi y alquiltio antes mencionados, lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono;

comprendiendo todos los radicales cicloalquilo antes mencionados como máximo 7 átomos de carbono;

comprendiendo todos los radicales arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo antes mencionados como máximo 10 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así como objeto los productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente en la que:

R1 representa alquilo y alquenilo opcionalmente sustituidos;

R2 representa alcoxi opcionalmente sustituido y R3 representa alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos;

R4 representa el átomo de hidrógeno, los átomos de halógeno y los radicales ciano, alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos;

R5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

p representa un número entero de 2 a 4;

estando los radicales alquilo, alquenilo y alcoxi que representan R1, R2, R3 o R4 opcionalmente sustituidos con uno o más radicales idénticos o diferentes escogidos entre los átomos de halógeno y los radicales ciano, hidroxilo, oxo, nitro, -

NR6R7, -C(=O)-NR6R7, -C(=O)-R9, -C(=O)-OR10, -N(R11)-C(=O)-R9, -N(R11)-C(=O)-OR10, -N(R11)-C(=O)-NR6R7, -S(O)n-R9, -N(R11)-S(O)n-R9, -S(O)n-NR6R7, -N(R11)-S(O)n-NR6R7, alquilo, alcoxi, alquiltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituidos;

R6 y R7, idénticos o diferentes, se eligen entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, aril-alquilo y heteroaril-alquilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos, o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico insaturado o bien parcial o totalmente saturado, constituido por 3 a 10 enlaces y que comprende uno o varios heteroátomos elegidos entre O, S, N y NR8, estando este radical heterocíclico opcionalmente sustituido;

n representa un número entero de 0 a 2;

R8 representa el átomo de hidrógeno y los radicales acilo, alquilo y arilo opcionalmente sustituidos;

R9 representa alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, aril-alquilo y heteroaril-alquilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

R10 representa los valores de R9 e hidrógeno;

R11 representa hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

estando todos estos radicales alcoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo que pueden representar R6, R7, R8, R9, R10 o R11, o que pueden constituir sustituyentes de R1, R2, R3 y R4 así como el radical heterocíclico que pueden formar R6 y R7 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, nitro, ciano, cicloalquilo, acilo, carboxi libre o esterificado, alcoxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido con uno o dos radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales acilo, alquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, alquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos;

estando los radicales antes mencionados alcoxi, alquilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, y los radicales hidroxilo,

oxo, nitro, ciano, alquilo, hidroxi-alquilo, CF3, alcoxi, hidroxi-alcoxi, OCF3, carboxi libre o esterificado, amino, mono o dialquil-amino, fenilo, fenil-alquilo, pirrolidinilo, piperidilo y piridilo;

estando además todos los radicales arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo antes mencionados opcionalmente sustituidos con un radical alquilenodioxi;

siendo todos los radicales alquilo, alquenilo, alcoxi y alquiltio antes mencionados lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono;

comprendiendo todos los radicales cicloalquilo antes mencionados como máximo 7 átomos de carbono;

comprendiendo todos los radicales arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo antes mencionados como máximo 10 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

En los productos de fórmula (I) y en la parte que sigue de este texto, los términos indicados tienen los significados siguientes:

- el término «Hal», «Halo» o halógeno designa los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

- el término «radical alquilo» o «alk» designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono, elegido entre los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, *terc*-pentilo, *neo*-pentilo, hexilo, isohexilo, *sec*-hexilo, *terc*-hexilo e igualmente heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados.

Se citan más especialmente los radicales alquilo que tienen como máximo 6 átomos de carbono y principalmente los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo lineal o ramificado y hexilo lineal o ramificado.

- El término «radical alquenilo» designa un radical lineal o ramificado que comprende 12 átomos de carbono como máximo y preferiblemente 4 átomos de carbono elegidos, por ejemplo, entre los valores siguientes: etenilo o vinilo, propenilo o alilo, 1-propenilo, n-butenilo, i-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, ciclohexil-butenilo y decenilo así como sus isómeros de

posición lineales o ramificados.

Entre los valores alquenilo, se citan más especialmente los valores alilo o butenilo.

- El término «radical alcoxi» u «O-alquilo» designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono y preferentemente 6 átomos de carbono, elegido por ejemplo entre los radicales metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi, hexoxi y heptoxi, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados.

- El término «radical alcoxi-carbonilo» o «alquil-O-CO-» designa un radical lineal o ramificado que comprende 12 átomos de carbono como máximo en el que el radical alquilo tiene el significado indicado anteriormente: se pueden citar, por ejemplo, los radicales metoxi y etoxi-carbonilo.

- El término «radical alquilenodioxi» u «-O-alquileno-O-» designa un radical lineal o ramificado que comprende 12 átomos de carbono como máximo en el que el radical alquileno tiene el significado indicado anteriormente: se pueden citar, por ejemplo, los radicales metilenodioxi y etilenodioxi.

- El término «alquil-sulfinilo» o «alquil-SO-» designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono en el que el radical alquilo tiene el significado indicado anteriormente y comprende preferentemente 4 átomos de carbono.

- El término «alquil-sulfonilo» o «alquil-SO2-» designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono en el que el radical alquilo tiene el significado indicado anteriormente y comprende preferentemente 4 átomos de carbono.

- El término «alquil-sulfonil-carbamoílo» o «alquil-SO2-NH-C(=O)-» designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono en el que el radical alquilo tiene el significado indicado anteriormente y comprende preferentemente 4 átomos de carbono.

- El término «alquiltio» o «alquil-S-» designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono y representa principalmente los radicales metiltio, etiltio, isopropiltio y heptiltio.

- El término «radical cicloalquilo» designa un radical carbocíclico monocíclico o bicíclico que comprende de 3 a 10 enlaces y designa principalmente los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- El término «radical -O-cicloalquilo» designa un radical en el que el radical cicloalquilo tiene el significado indicado anteriormente.

- El término «radical cicloalquenilo» designa un radical carbocíclico monocíclico o bicíclico no aromático que contiene al menos un doble enlace y comprende de 3 a 10 enlaces y designa principalmente los radicales ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo.

- El término «radical cicloalquilalquilo» designa un radical en el que el cicloalquilo y el alquilo se eligen entre los valores indicados anteriormente: este radical designa así, por ejemplo, los radicales ciclopropil-metilo, ciclopentil-metilo, ciclohexil-metilo y cicloheptil-metilo.

- El término «radical acilo» «r-CO-» designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono en el que el radical r representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, teniendo estos radicales los valores opcionalmente sustituidos indicados anteriormente o a continuación: así el radical acilo representa principalmente CO-alquilo, CO-arilo o CO-heteroarilo. Se citan, por ejemplo, los radicales formilo, acetilo, propionilo, butirilo o benzoílo, o además valerilo, hexanolilo, acriloílo, crotonoílo, carbamoílo, pirrolidinil-carboxi o también furil-carboxi.

- Por «radical aciloxi» se entiende los radicales acil-O- en los que el «acil» tiene el significado indicado anteriormente: se citan, por ejemplo, los radicales acetoxi o propioniloxi.

- Por radical «acilamino», se entienden los radicales acil-NH- en los que «acil» tiene el significado indicado anteriormente.

- El término «radical arilo» designa los radicales insaturados, monocíclicos o constituidos por ciclos condensados y carbocíclicos. Como ejemplos de tal radical arilo se pueden citar los radicales fenilo o naftilo.

Se cita más especialmente el radical fenilo.

- Por «aril-alquilo» se entiende los radicales que surgen de la combinación la combinación de los radicales alquilo citados con anterioridad opcionalmente sustituidos y los radicales arilos igualmente citados anteriormente, opcionalmente sustituidos: se citan, por ejemplo, los radicales bencilo, fenil-etilo, 2-fenetilo, trifenil-metilo o naftaleno-metilo.

- Por «ariloxi» se entiende los radicales aril-O- en los que los radicales arilo

se eligen entre los radicales arilos citados anteriormente, opcionalmente sustituidos: se citan, por ejemplo, los radicales fenoxi y naftiloxi.

- Por «ariltio» se entiende los radicales aril-S- en los que los radicales arilo se eligen entre los radicales arilos citados anteriormente, opcionalmente sustituidos: se citan, por ejemplo, los radicales feniltio y naftiltio.

- Por «heteroariltio» se entiende los radicales heteroaril-S- en los que los radicales heteroarilo se eligen entre los radicales heteroarilos citados anteriormente, opcionalmente sustituidos: se citan, por ejemplo, los radicales tiofentio.

- El término «radical heterocíclico» designa un radical carbocíclico saturado (heterocicloalquilo) o insaturado (heteroarilo), constituido como máximo por 6 enlaces interrumpidos por uno o varios heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

Como radicales heterocicloalquilo se pueden citar principalmente los radicales dioxolano, dioxano, ditiolano, tiooxolano, tiooxano, oxiranilo, oxolanilo, dioxolanilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo o también tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piperidinilo, perhidropiranilo, pirindolinilo, tetrahidroquinoleinilo, tetrahidroisoquinoleinilo o tioazolidinilo, piperidilo; tetrahidro-furan-2-ilo, imidazolinilo, dihidropirrolilo, tetrahidropirrolilo, diazepina, perhidro-1,4-diazepina, tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-ona, tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-1,3-diona y 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos.

Entre los radicales heterocicloalquilo se pueden citar principalmente los radicales piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, tioazolidinilo, piperidilo; tetrahidro-furan-2-ilo, imidazolinilo, dihidropirrolilo, tetrahidropirrolilo, diazepina, perhidro-1,4-diazepina, tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-ona, tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-1,3-diona y 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos.

- Por radical «heterocicloalquilalquilo» se entienden los radicales en los que los restos heterocicloalquilo y alquilo tienen los significados precedentes.

Entre los radicales heteroarilo de 5 enlaces se pueden citar los radicales furilo, como el 2-furilo, tienilo, como los 2-tienilo y 3-tienilo, pirrolilo, diazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, isotiazolilo, oxazolilo oxadiazolilo, 3- ó 4-isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo e isoxazolilo.

Entre los radicales heteroarilo de 6 enlaces se pueden citar principalmente

los radicales piridilo, como los 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, pirimidilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y tetrazolilo.

Como radicales heteroarilo condensados que contienen al menos un heteroátomo elegido entre el azufre, el nitrógeno y el oxígeno, se pueden citar, por ejemplo, benzotienilo, como el 3-benzotienilo, benzofurilo, benzopiranilo, benzofuranilo, benzopirrolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, tionaftilo, indolilo, purinilo, quinoleinilo, isoquinoleinilo y naftiridinilo.

Entre los radicales heteroarilo condensados, se pueden citar más especialmente los radicales benzotienilo, benzofuranilo, indolilo o quinoleinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, furilo, imidazolilo, indolizinilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y grupos triazolilo, estando estos radicales opcionalmente sustituidos como se ha indicado para los radicales heteroarilos.

- El término «amina cíclica» designa un radical cicloalquilo que comprende de 3 a 8 enlaces en el que un átomo de carbono se reemplaza por un átomo de nitrógeno, teniendo el radical cicloalquilo el significado indicado anteriormente y pudiendo comprender también otro u otros heteroátomos elegidos entre O, S, SO2, N o NR9, con R9 tal y como se ha definido anteriormente, como ejemplos de tales aminas cíclicas se pueden citar, por ejemplo, los radicales pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, indolinilo, pirindolinilo o tetrahidroquinoleinilo, estando estos radicales opcionalmente sustituidos.

El término «paciente» designa a los seres humanos y también los otros mamíferos.

El término «profármaco» designa un producto que puede ser transformado *in vivo* por mecanismos metabólicos (como la hidrólisis) en un producto de fórmula (I). Por ejemplo, un éster de un producto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede convertirse por hidrólisis *in vivo* en su molécula precursora. O también, un éster de un producto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi puede convertirse por hidrólisis *in vivo* en su molécula precursora.

Se pueden citar como ejemplo productos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo, tales como acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isotionatos, di-p-toluiltartratos, metano-sulfonatos,

etano-sulfonatos, benceno-sulfonatos, p-tolueno-sulfonatos, ciclohexil-sulfamatos y quinatos.

Los ésteres de los productos de fórmula (I) particularmente útiles que contienen un grupo hidroxilo se pueden preparar a partir de restos ácidos como los descritos por Bundgaard et. al., *J. Med. Chem.*, 1989, 32, páginas 2503-2507: estos ésteres incluyen principalmente los (amino-metil)-benzoatos sustituidos, dialquil-amino-metil-benzoatos en los que los dos grupos alquilo pueden estar unidos juntos o pueden estar interrumpidos por un átomo de oxígeno o por un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido bien por un átomo de nitrógeno alquilado o también por morfolino-metil-benzoatos, y (4-alquilpiperazin-1-il)-benzoatos, p. ej. 3- ó 4-(4-alquilpiperazin-1-il)-benzoatos.

El o los radicales carboxi de los productos de fórmula (I) pueden estar salificados o esterificados por distintos grupos conocidos por el experto en la técnica, entre los que se pueden citar, como ejemplos no licitantes, los compuestos siguientes:

- entre los compuestos de salificación, bases minerales tales como las formadas, por ejemplo, con un equivalente de sodio, de potasio, de litio, de calcio, de magnesio o de amonio o las bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, etanolamina, piridina, picolina, diciclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina y N-metilglucamina,

- entre los compuestos de esterificación, los radicales alquilo para formar grupos alcoxi-carbonilo como, por ejemplo, metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, *terc*-butoxi-carbonilo o benciloxi-carbonilo, pudiendo estar estos radicales alquilo sustituidos con radicales elegidos, por ejemplo, entre los átomos de halógeno, radicales hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo, como por ejemplo, en los grupos clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo, metiltiometilo, dimetil-amino-etilo, bencilo o fenetilo.

Por carboxi esterificado se entiende, por ejemplo, radicales como los radicales alquiloxicarbonilo, por ejemplo metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, propoxi-carbonilo, butil o *terc*-butiloxi-carbonilo, ciclobutiloxi-carbonilo, ciclopentiloxi-carbonilo o ciclohexiloxi-carbonilo.

Igualmente, se pueden citar los radicales formados con los restos ésteres

fácilmente escindibles como los radicales metoximetilo y etoxi-metilo, los radicales aciloxi-alquilo como pivaloiloximetilo, pivaloiloxietilo, acetoxi-metilo o acetoxi-etilo, los radicales alquiloxi-carboniloxi-alquilo como los radicales metoxi-carboniloxi-metilo o -etilo, los radicales isopropiloxi-carboniloxi-metilo o -etilo.

Se puede encontrar una lista de tales radicales ésteres, por ejemplo, en la patente europea EP0034536.

Por carboxi amidado se entienden los radicales del tipo -CONR6R7, tal y como se define con anterioridad o a continuación.

Por radical alquil- o dialquil-amino, se entienden los radicales en los que el o los radicales alquilo tienen preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono como los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo: así tenemos, por ejemplo, los radicales metil-amino, etil-amino, propil-amino o butil-amino, lineal o ramificado, los radicales dimetil-amino, dietil-amino y metil-etilamino.

Los radicales amino pueden comprender igualmente uno o dos heterociclos que pueden opcionalmente comprender un heteroátomo suplementario. Se pueden citar, por ejemplo, los radicales pirrolilo, imidazolilo, indolilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo, y especialmente los radicales piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

Por «carboxi salificado» se entienden las sales formadas, por ejemplo, con un equivalente de sodio, de potasio, de litio, de calcio, de magnesio o de amonio. Se pueden citar igualmente las sales formadas con las bases orgánicas, tales como metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina y trietilamina. Se prefiere la sal de sodio.

Cuando los productos de fórmula (I) comprenden un radical amino salificable con un ácido, se entiende que estas sales de ácido forman parte igualmente de la invención. Se pueden citar las sales obtenidas con los ácidos clorhídrico o metano-sulfónico, por ejemplo.

Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de productos de fórmula (I) pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcano-monosulfónicos, tales como por ejemplo ácido metano-sulfónico, ácido etano-sulfónico, ácido propano-sulfónico, los ácidos alcano-disulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido metano-disulfónico, ácido alfa,beta-etano-disulfónico, los ácidos aril-monosulfónicos, tales

como ácido benceno-sulfónico, y ácidos aril-disulfónicos.

Se puede recordar que la estereoisomería se puede definir en un sentido amplio como la isomería de los compuestos que tienen las mismas fórmulas desarrolladas pero en las que los diferentes grupos ocupan diferentes posiciones en el espacio, tal como ocurre en particular en los ciclohexanos monosustituidos, cuyo sustituyente puede estar en posición axial o ecuatorial, y las diferentes conformaciones rotacionales posibles de los derivados del etano. Sin embargo, existe otro tipo de estereoisomería, debido a las diferentes disposiciones espaciales de los sustituyentes fijos, bien sobre dobles enlaces o sobre ciclos, que suele denominarse isomería geométrica o isomería *cis-trans*. El término «estereoisómero» se utiliza en la presente solicitud en su sentido más amplio y se refiere, por tanto, al conjunto de compuestos indicados anteriormente.

La presente invención tiene así como objetivo los productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente y en la presente invención, en la que:

R1 representa alquilo y alquenilo opcionalmente sustituidos;

R2 representa alcoxi opcionalmente sustituido y R3 representa alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos;

R4 representa el átomo de hidrógeno, los átomos de halógeno y los radicales ciano, alcoxi y alquilo opcionalmente sustituidos;

R5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

estando los radicales alquilo, alquenilo y alcoxi que representan R1, R2, R3 o R4 opcionalmente sustituidos con uno o más radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, nitro, -NR6R7, -C(=O)-NR6R7, -C(=O)-R9, -C(=O)-OR10, -N(R11)-C(=O)-R9, -N(R11)-C(=O)-OR10, -N(R11)-C(=O)-NR6R7, alquilo, alcoxi, alquiltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos;

R6 y R7, idénticos o diferentes, se eligen entre hidrógeno y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico insaturado o bien parcial o totalmente saturado constituido por 3 a 10 enlaces y que comprende uno o varios heteroátomos elegidos entre O, S, N y NR8, estando este radical heterocíclico opcionalmente sustituido;

R8 representa hidrógeno, acilo, alquilo y fenilo, opcionalmente sustituidos;

R9 representa alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

R10 representa los valores de R9 e hidrógeno;

R11 representa hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

estando los radicales alcoxi, alquiltio, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo, que pueden representar R6, R7, R8, R9, R10 o R11, o que pueden constituir sustituyentes de R1, R2, R3 y R4 así como el radical heterocíclico que pueden formar R6 y R7 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, nitro, ciano, cicloalquilo, carboxi libre o esterificado, alcoxi, OCF3, hidroxialcoxi, estando el amino opcionalmente sustituido con uno o dos radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales acilo, alquilo, fenilo y fenil-alquilo ellos mismos opcionalmente sustituidos; pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los radicales hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi libre o esterificado, fenilo y fenil-alquilo, y alquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos;

estando los radicales antes mencionados alquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, CF3, alcoxi, hidroxialcoxi, OCF3, carboxi libre o esterificado, amino, mono- y dialquil-amino, fenilo, pirrolidinilo y piridilo;

estando además los radicales fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos con un radical dioxol;

siendo todos los radicales alquilo, alquenilo, alcoxi y alquiltio antes mencionados lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 4 átomos de carbono;

comprendiendo todos los radicales cicloalquilo antes mencionados como máximo 6 átomos de carbono;

comprendiendo todos los radicales heteroarilo y heterocicloalquilo antes mencionados como máximo 10 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas

de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así como objeto los productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente y en la presente invención, en la que:

R1 representa alquilo o alquenilo opcionalmente sustituidos;

R2 representa alcoxi opcionalmente sustituido;

R3 representa alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos;

R4 representa el átomo de hidrógeno, los átomos de halógeno y los radicales ciano y alquilo opcionalmente sustituidos;

R5 representa hidrógeno o halógeno;

estando los radicales alquilo, alquenilo y alcoxi que representan R1, R2, R3 o R4 opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, y los radicales hidroxilo, -NR6R7, –CO-NR6R7, carboxi libre o esterificado, alcoxi, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, CF3, carboxi libre o esterificado, alcoxi y fenilo;

R6 y R7 idénticos o diferentes se eligen entre hidrógeno y los radicales alquilo, cicloalquilo, fenilo y heterocíclicos, tales como pirrolidinilo, piperidilo, pirimidinilo, tienilo, tiazolilo, pirano, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidro-furan-2-ilo, imidazolinilo, piperazinilo, indolilo, pirrol, benzopirano, quinolilo, piridilo, purinilo y morfolinilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico elegido entre los radicales pirrolidinilo, imidazolilo, tiazolilo, diazepina, piperidilo, morfolinilo, piperazinilo, perhidro-1,4-diazepina, espiro [4.5]decano, pirrolilo, dihidropirrolilo, tetrahidropirrolilo, tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrolilo, 1-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-ona, piperidinilo, indolinilo, pirindolinilo, tetrahidro-quinoleinilo, tiazolidinilo, naftiridilo, azetidina o quinazolinilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

estando los radicales alquilo, fenilo y heterocíclicos que pueden representar R6 y R7 así como el heterociclo que pueden formar R6 y R7 con el átomo de nitrógeno al que están unidos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, alcoxi, OCF3, amino opcionalmente sustituido con uno o dos radicales idénticos o diferentes elegidos entre acilo, alquilo, hidroxialquilo,

alcoxialquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos; pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, alquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos;

estando los radicales antes mencionados alquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, CF3, alcoxi, hidroxialcoxi, carboxi libre o esterificado, fenilo y piridilo;

siendo todos los radicales alquilo y alcoxi lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 4 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así como objeto los productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente en la que:

R1, R2, R3, R4 y R5 tienen los significados indicados anteriormente y R6 y R7, idénticos o diferentes, se eligen entre los radicales hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, pirrolidinil-alquilo, piperidil-alquilo, piperazinil-alquilo, fenilo y fenil-alquilo en los que los radicales alquilo, fenilo y piperazinilo están opcionalmente sustituidos;

o bien R6 y R7 pueden formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico elegido entre los radicales siguientes: tiazolilo, diazepina, perhidro-1,4-diazepina, 1-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-ona, piperidilo, morfolinilo, piperazinilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

estando los radicales antes mencionados alquilo, fenilo y piperazinilo así como el heterociclo que pueden formar R6 y R7 con el átomo de nitrógeno al que están unidos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, oxo, piperidilo, alquilo y fenilo ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alcoxi e hidroxialcoxi;

estando además los radicales fenilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales alquilo;

comprendiendo los radicales alquilo y alcoxi como máximo 4 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así como objeto los productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente en la que:

R1a representa hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, el radical alcoxi él mismo opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi, el radical NR6R7 o el radical -C(=O)-NR6R7 tal y como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones;

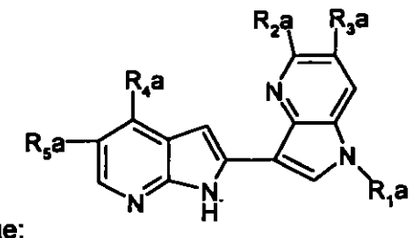
R2a y R3a idénticos o diferentes representan alcoxi;

R4a representa el átomo de hidrógeno, los átomos de halógeno, el radical dioxolano, los radicales -CH=O, -CH=N-OH, -CH=N-fenilo con el fenilo opcionalmente sustituido con -OH o alcoxi, y los radicales ciano y alquilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, fenoxi, tiofenil-sulfanilo y el radical NR6R7 tal y como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones;

R5a representa el átomo de hidrógeno y los átomos de cloro y de flúor;

estando dichos productos de fórmula (Ia) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente que responden a la fórmula (Ia):



(Ia)

en la que:

R1a representa alquilo opcionalmente sustituido con el radical NR6R7 tal y como se definió anteriormente;

R2a y R3a idénticos o diferentes representan alcoxi;

R4a representa el átomo de hidrógeno, los átomos de halógeno y los radicales ciano y alquilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alcoxi y el radical NR6R7 tal y como se define anteriormente

R5a representa el átomo de hidrógeno y los átomos de cloro y de flúor;

estando dichos productos de fórmula (Ia) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ia).

R6 y R7 pueden formar, principalmente, con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico elegido entre los radicales siguientes: tiazolilo, diazepina, piperidilo, morfolinilo y piperazinilo, estando estos radicales opcionalmente sustituidos como se indica anteriormente;

Así, R6 y R7 pueden formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical tiazolilo, diazepina opcionalmente sustituida con hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo o piperidilo, morfolinilo y piperazinilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales oxo, alquilo y fenilo ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo, alcoxi e hidroxialcoxi.

Más particularmente, R6 y R7 pueden formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical morfolinilo o piperazinilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales oxo, alquilo y fenilo ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo, alcoxi e hidroxialcoxi;

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tal y como se definen anteriormente en la que R1, R2, R3 y R5 tienen los significados indicados anteriormente,

y R4 se elige entre el átomo de hidrógeno y los átomos de cloro y de flúor,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

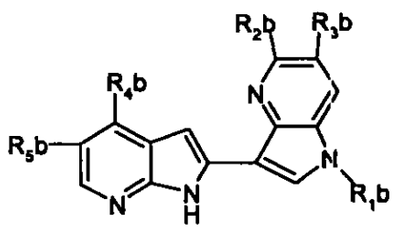
La presente invención tiene así como objeto los productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente

en la que R1, R2, R3 y R4 tienen los significados indicados anteriormente,

y R5 representa hidrógeno y flúor,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente que responden a la fórmula (Ib):



(Ib)

en la que:

R1b representa alquilo que comprende de 1 a 2 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un radical morfolino y piperazinilo él mismo opcionalmente sustituido con un radical alquilo,

R2b y R3b idénticos o diferentes representan alcoxi

(particularmente OCH3)

R4b representa el átomo de hidrógeno, los átomos de halógeno y los radicales CH2NR6R7, en los que R6 y R7 son tal y como se definieron anteriormente,

R5b representa hidrógeno y flúor,

estando dichos productos de fórmula (Ib) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ib).

Entre los productos preferidos de la invención, se pueden citar más particularmente los productos de fórmula (I) cuyos nombres son los siguientes:

- la 5,6-dimetoxi-1-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1H-pirrolo [3,2-*b*]piridina, (16)

- la 5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)3-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1H-pirrolo [3,2-*b*]piridina, producto 20

- la 5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etil]-3-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1H-pirrolo [3,2-*b*]piridina, (22)

- la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-*b*]-piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-*b*]-piridina, (30)

- la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo [3,2-*b*]-piridina, (34)

- la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etil]-1H-pirrolo [3,2-b]piridina, (36)

- la 3-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- la 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

Entre los productos preferidos de la invención, se pueden citar particularmente los productos de fórmula (I) cuyos nombres son los siguientes:

- la 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- la 3-[4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- el 1-{3-[3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-ol

- la C-(1-{2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etil}-piperidin-4-il)-metilamina

- la 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona

- la {3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-dietil-amina

- la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- el 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo, ejemplo 32

- la 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-N-metoxi-N-metil-acetamida

- la [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina

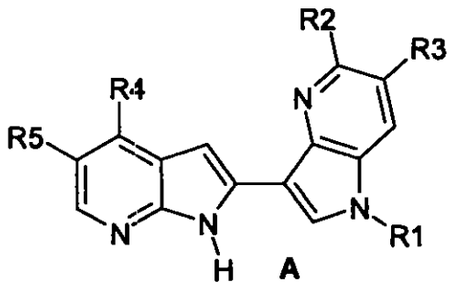
- la oxima de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído

- el 4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-fenol

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene igualmente como objeto un procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tal y como los descritos anteriormente de la siguiente manera:

- Las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general A según la presente invención:



A

en la cual R1, R2, R3, R4 y R5 se definen como más arriba, se pueden preparar según los esquemas que siguen más abajo.

Las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general A se pueden obtener por desprotección de las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general B que posean un grupo protector en la posición 1. El grupo protector podrá ser todos los grupos conocidos por el experto en la técnica, como un tosilo, un SEM y un BOC. Más especialmente, las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general 1 se pueden obtener por desprotección de los derivados de fórmula general 2 en las condiciones clásicas descritas por Greene y Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a edición,

Wiley-Interscience, 1999.

En el caso en el que el grupo protector es un grupo p-tolueno-sulfonilo, la N-desprotección de los derivados de fórmula general 2 se hace como, por ejemplo, por calentamiento en presencia de una base de sosa o de potasa en un disolvente tal como tolueno, metanol o etanol, o bien, por ejemplo, en presencia de fluoruro de tetrabutil-amonio en un disolvente como el tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente.



B A

Las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general B se pueden obtener por desprotección del grupo P2 seguida de una alquilación por cadenas del tipo R1 o sus precursores. El grupo protector podrá ser todos los grupos conocidos por el experto en la técnica, como un SEM o un BOC. La desprotección de los derivados de fórmula general B se realizará en las condiciones clásicas descritas por Greene y Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley-Interscience, 1999. Más particularmente, en el caso en el que el grupo protector sea un BOC, la desprotección se realizará en ácido trifluoroacético o en presencia de yoduro de trietil-sililo en diclorometano o ácido cloridrico.

Las alquilaciones se podrán realizar por tratamiento con un halogenuro de alquilo, como yoduro de metilo, o un bromo-cloro-alcano como bromo-cloro-etano, bromo-cloro-propano o bromo-cloro-butano en presencia de una base fuerte, como por ejemplo la potasa, el metóxido de sodio, el carbonato de potasio o el hidruro de sodio en un disolvente como dimetilformamida o metanol, a una temperatura comprendida entre 20° y 60°C. En el caso en el que el reactivo eletrófilo sea un bromo-cloro-alcano, el cloro que queda en la molécula se podrá sustituir con un yodo seguido luego de diversas aminas nucleófilas como las dialquil-aminas como dimetil-amina, dietilamina, o morfolina, piperidina, pirrolidina, homomorfolina, prolina y sus derivados.

Más especialmente, las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general B se pueden obtener por alquilación de los derivados de fórmula general C con un

halogenuro de alquilo opcionalmente sustituido en posición terminal por:

- una amina opcionalmente sustituida, cíclica o acíclica
- un carboxilato de alquilo
- un alquiléter
- un halógeno

como por ejemplo en las condiciones descritas por Oelgen D. et al. (*Pharmazie*, 57 (4), 238, 2002), en presencia de una base tal como el hidruro de sodio, en un disolvente tal como la dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

En el caso de los halogenuros de alquilo opcionalmente sustituidos en posición terminal con una amina opcionalmente sustituida, cíclica o acíclica, se pueden utilizar opcionalmente las condiciones descritas por D. Bogdal et al. (*Synthetic Communication*, 30 (18), 3341-3352, 2000) en el dicloroetano en presencia de bases tales como la potasa, el carbonato de potasio, de un amonio cuaternario tal como el bromuro de tetrabutil-amonio a una temperatura cercana a 20°C.

En el caso de los halogenuros de alquilo opcionalmente sustituidos en posición terminal con un carboxilato de alquilo, se pueden utilizar opcionalmente las condiciones descritas por Z. KALUZA et al. (*Synlett* 1996, (9), 895-896) en presencia de bases tales como la potasa, el carbonato de potasio, de un amonio cuaternario tal como el bromuro de tetrabutil-amonio a una temperatura cercana a 20°C.

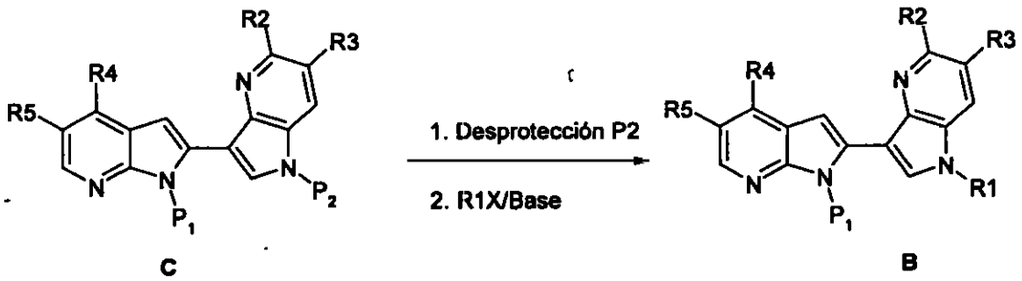
En el caso de los halogenuros de alquilo opcionalmente sustituidos en posición terminal con un carboxilato de alquilo, el éster se podrá saponificar en ácido dentro de un disolvente tal como el metanol en presencia de una base tal como la potasa, a una temperatura cercana a los 20°C.

El ácido así obtenido se podrá, a continuación, unir con las aminas HNR7R8, como por ejemplo en las condiciones descritas por S. VENDEVILLE, et al. (*Bioorg Med Chem Lett* 1999, 9 (3), 437-442) en dimetilformamida en presencia de una base como la diisopropil-etilamina y en presencia de un agente de unión como el 1-hidroxibenzo-triazol a una temperatura cercana a los 20°C.

En el caso de los halogenuros de alquilo opcionalmente sustituidos en posición terminal con un alquiléter, se pueden utilizar opcionalmente las condiciones descritas por E. BETAKIS et al. (*Synthesis*, 1988; 820-823), en presencia de bases

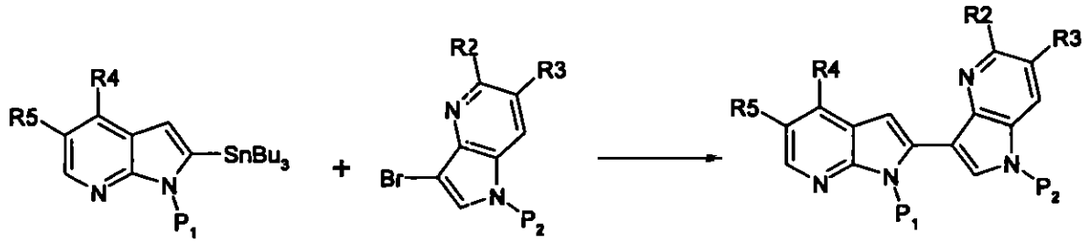
tales como la potasa, el carbonato de potasio, de un amonio cuaternario tal como el bromuro de tetrabutil-amonio a una temperatura cercana a los 20°C.

En el caso de los halogenuros de alquilo opcionalmente sustituidos en posición terminal con un átomo de cloro, el cloro se podrá desplazar por un yodo con yoduro de sodio o de potasio, como por ejemplo en las condiciones descritas por Allen C. F. H. et al. (*J. Org Chem*, 14, 754, 1949), en un disolvente tal como la metil-etilcetona a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Los yoduros obtenidos se podrán desplazar a continuación con las aminas HNR6R7, como por ejemplo en las condiciones descritas por Pujol M. D. et al. (*Eur. J. Med. Chem.*, 31 (11), 889, 1996), en presencia de una base tal como el carbonato de potasio, en un disolvente tal como el acetonitrilo, la dimetilformamida o bien la metil-etilcetona a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente.



C B

Las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general C se pueden obtener por unión entre las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas estañiladas en la posición 2 de fórmula general D y los 4-azaindoles bromurados en la posición 3 de fórmula general E. Estas uniones se realizarán en unas condiciones como las descritas por Stille (ref unión Stille) en presencia de catalizadores como el paladio tetrakis o el PdCl2(PPH3)2 en un disolvente como el tolueno o la DMF.



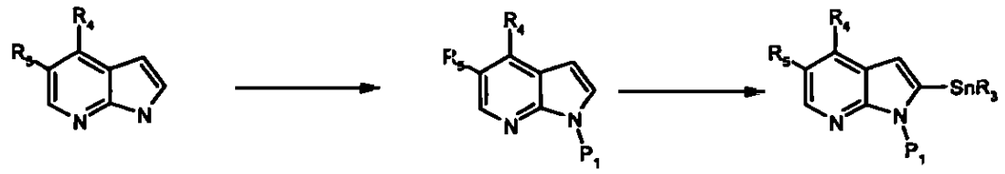
D E C

Las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas estañadas en la posición 2 de fórmula general

D se podrán obtener a partir de las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general F tras una reacción de protección del nitrógeno en 1 por un grupo susceptible de dirigir una reacción de ortometalación en la posición 2 y atrapamiento del anión en la posición 2 con un derivado electrófilo del estaño. Las bases utilizadas serán bases fuertes como los alquil-, *sec*-alquil- y *terc*-alquil-litio, o el amiduro de sodio. Los derivados del estaño serán bien el cloruro de tributil-estaño o bien el hexametil-diestañano.

Más especialmente, las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general G se pueden obtener en las condiciones descritas en la patente internacional WO 03/000688 A1 por protección del átomo de nitrógeno de los derivados de fórmula general F con un grupo como por ejemplo p-tolueno-sulfonilo o benceno-sulfonilo por tratamiento con los cloruros de sulfonilo correspondientes en presencia de una base fuerte como la sosa y de una sal de amonio cuaternario como el hidrogeno-sulfato de tetrabutil-amonio en una mezcla de agua y de un disolvente tal como el tolueno a una temperatura próxima a los 20°C.

Las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general D se pueden obtener como en las condiciones descritas en la patente citada anteriormente mediante tratamiento de los derivados de fórmula general G con una base fuerte como el n-butil-litio o el *terc*-butil-litio en un disolvente etéreo como el tetrahidrofurano seguido de adición de un derivado del estaño en disolución en un disolvente como el tetrahidrofurano, a una temperatura próxima a los –78°C. Los derivados del estaño podrán ser el cloruro de tributil-estaño o el hexametil-estañano.



F G D

Las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general F se podrán obtener a partir de las 2-amino-piridinas de fórmula general H mediante halogenación de la posición 3 seguida de una unión de Sonogashira con un trimetil-silil-acetileno. Alternativamente, y en el caso en el que R4 sea un átomo de cloro, se podrán obtener a partir de la 1H-pirrolo[2,3-b]piridina K comercial mediante oxidación seguida de una reorganización en presencia de un agente halogenador.

Más específicamente, el tratamiento de las 2-amino-piridinas de fórmula

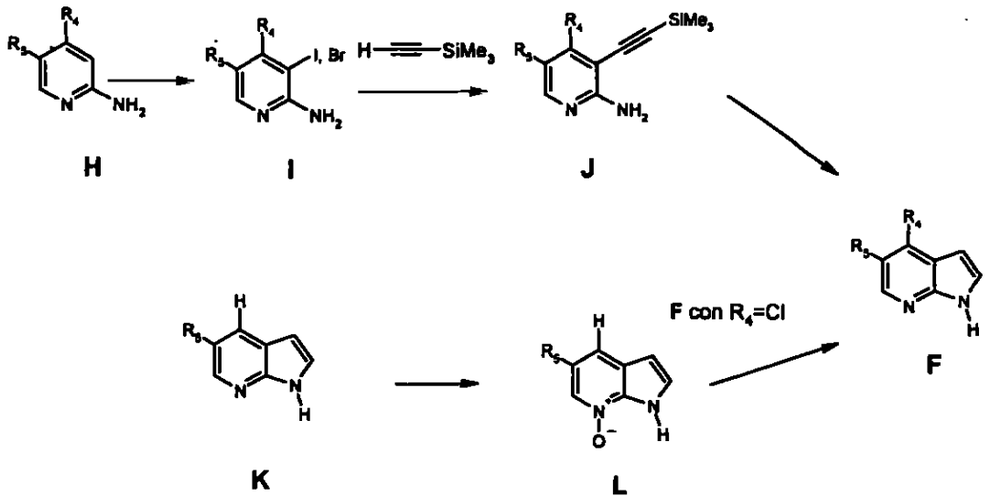
general H con la N-yodo-succinimida o la N-bromo-succinimida en un disolvente como el ácido acético a una temperatura comprendida entre 20°C y 80°C como por ejemplo las condiciones descritas por Fuss A. y Koch V. (*Synthesis*, 1990, 8, 681-5) produce las 3-halógeno-2-aminopiridinas de fórmula general I.

Más particularmente, las 3-trimetil-silanil-etinil-piridin-2-il-aminas de fórmula general J se pueden obtener por acoplamiento de tipo Sonogashira con etinil-trimetil-silano, como por ejemplo en las condiciones descritas por Knochel P. et al. (*Tetrahedron*, 2003, 59, 1571-1587) a partir de las 3-halógeno-2-amino-piridinas de fórmula general H en presencia de catalizadores tales como el cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) o el cloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio (II), de yoduro de cobre, de una base tal como la trietil-amina y opcionalmente de cloruro de litio en un disolvente tal como la dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20°C y 120°C.

Más particularmente, las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general F se pueden obtener por ciclación de los derivados de fórmula general J en presencia de una base fuerte tal como el *terc*-butilato de potasio o el hidruro de potasio, en un disolvente tal como la 1-metil-2-pirrolidinona a una temperatura comprendida entre 20°C y 120°C.

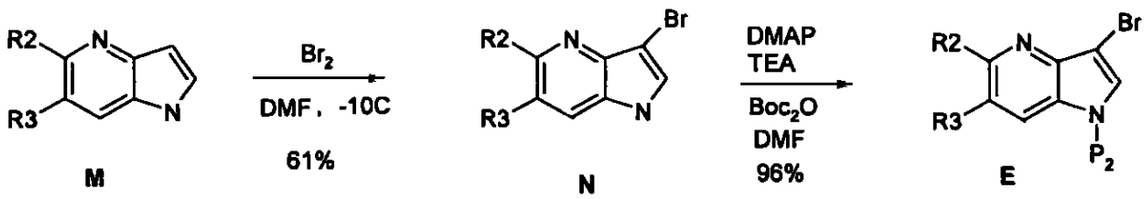
Más particularmente, los 7-óxidos de 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general L se pueden obtener mediante el tratamiento de los derivados de fórmula general K con ácido 3-cloro-peroxibenzoico en un disolvente etéreo tal como el 1,2-dimetoxi-etano a una temperatura próxima a los 20°C en las condiciones descritas en la patente WO 03/000688 A1;

las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general F con R_4 = Cl se pueden obtener a partir de los 7-óxidos de 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general L mediante el tratamiento con oxicloruro de fósforo a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C.



Los 4-azaindoles de fórmula general E se pueden obtener a partir de los derivados de fórmula general M tras la halogenación de la posición 3 para dar los 4-azaindoles de fórmula general N, seguido de una protección del átomo de nitrógeno en la posición 1 con un grupo protector tal como un BOC, un SEM o un acetilo.

Más particularmente, los 4-azaindoles de fórmula general M se pueden halogenar mediante agentes electrófilos halogenadores como el cromo, el NBS, el NIS o el yodo en un disolvente tal como el DMF o el dicloroetano. Los 4-azaindoles resultantes N se pueden proteger a continuación mediante diferentes grupos protectores tales como los descritos por Greene y Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a edición, Wiley-Interscience.



Los 4-azaindoles de fórmula general M se pueden obtener a partir de las 2-yodo-piridinas de fórmula general O tras la reacción de formilación seguida de una reacción de nitración y, finalmente, de la reacción de las 2-formil-piridinas resultantes P con el nitrometano.

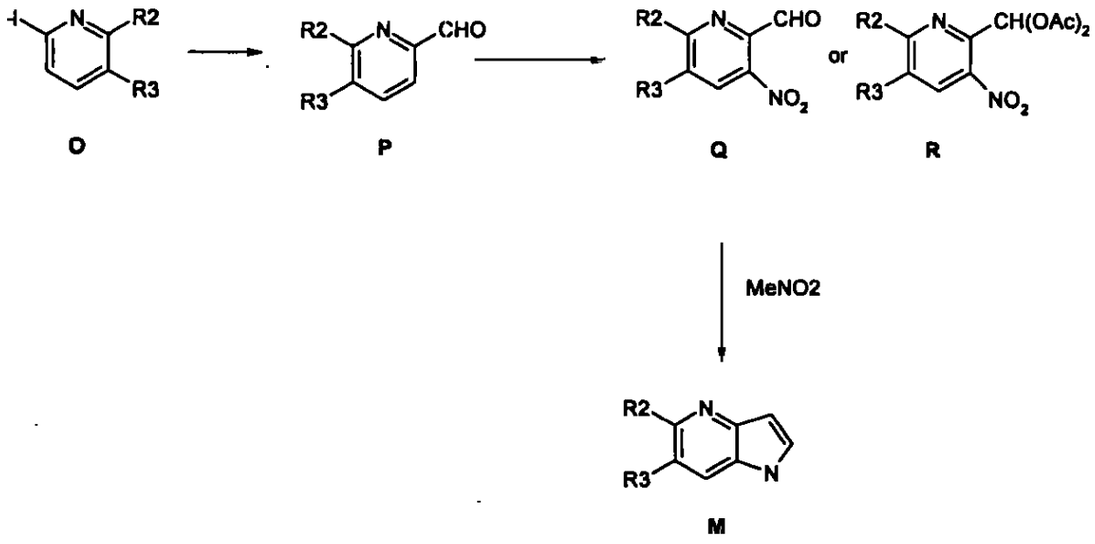
Se pueden citar, a modo de referencias relacionadas con esta reacción de Henry, los artículos siguientes: Rosini, G.; Ballini, R.; Sorrenti, P. *Synthesis* 1983, 1014-1016 así como: Henry, L. *C. R. Acad. Sci. Paris* 1895, *120*, 1265) e

igualmente: Novellino, L.; d'Ischia, M.; Prota, G. *Synthesis* 1999, 793-796.

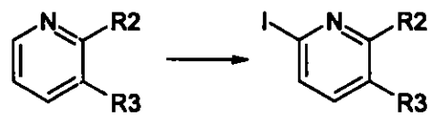
Más particularmente, las 2-yodo-piridinas de fórmula general O se podrán tratar con una base fuerte tal como el nBuLi, el *sec*BuLi o el *t*BuLi seguido de un reactivo de formilación como el DMF a una temperatura entre –78°C y la temperatura ambiente para proporcionar las 4-formil-piridinas de fórmula general P.

Más particularmente, las 2-formil-piridinas de fórmula general P se podrán nitrar a continuación en las condiciones clásicas de nitración electrófilas conocidas por el experto en la técnica, tal corno el ácido nítrico o el nitrato de cobre en ácido sulfúrico, o el anhídrido acético. En este último caso, el aldehído se podrá obtener en forma de su diacetil-acetal R.

Más particularmente, el diacetil-acetal R se podrá hacer reaccionar con el nitrometano en presencia de una base como el metóxido o el etóxido de sodio y, a continuación, se ciclará en condiciones ácidas y/o básicas como las del acetato de sodio en anhídrido acético o el ácido *para*-tolueno-sulfónico en presencia de un catalizador de hierro. La referencia para la modificación Borchardt de ciclación de los dinitroestirenos es la siguiente: Sinhababu, A. K.; Borchardt, R. T. *J. Org. Chem.* 1983, *48*, 3347-3349.

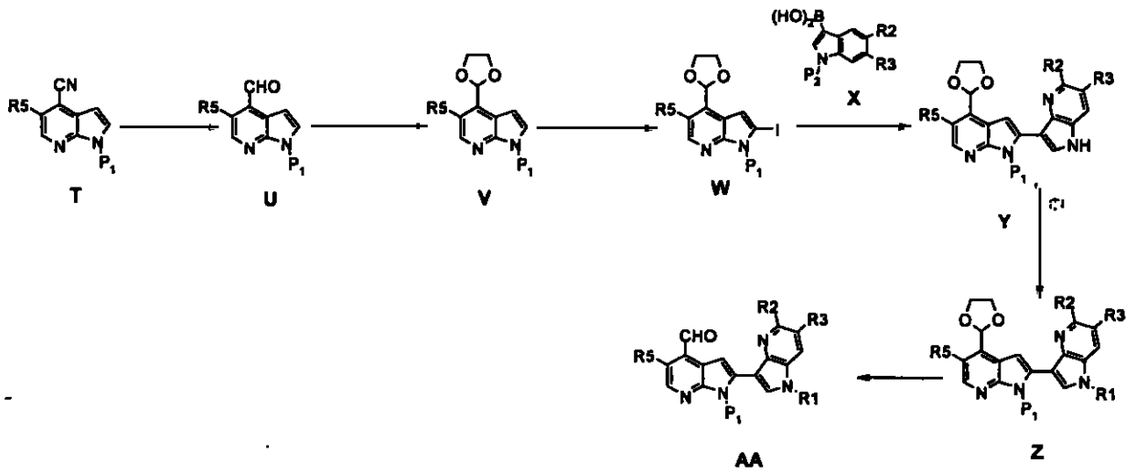


Las 2-yodo-piridinas de fórmula general O se pueden obtener a partir de las piridinas de fórmula general S en las condiciones clásicas de yodación en presencia de yodo y de una base como el carbonato de potasio a temperatura ambiente.



S O

Los productos de fórmula (I) de la presente invención como los descritos anteriormente se pueden preparar como se indica más arriba y, especialmente, como se indica en los esquemas de aquí en adelante: estos esquemas describen así las etapas de síntesis de los productos de fórmula (I) de la presente invención y forman parte de la presente invención.



T U V W X Y Z AA

Las 4-carbaldehído-1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general U se pueden obtener mediante el tratamiento de las 4-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general T con un reductor tal como el hidruro de diisobutil-aluminio (DIBAH), en un disolvente aprotónico como el tolueno a una temperatura comprendida entre -30°C y 20°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Anderson, B. A. et al. (*J. Org. Chem.*, 1997, 62(25), 8634-8639).

Más particularmente, las 4-(1,3-dioxolan)-1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general V se pueden obtener mediante la reacción de los derivados de fórmula general U con el etilenglicol en un disolvente tal como el tolueno, en presencia de un catalizador ácido como el ácido *para*-tolueno-sulfónico, a una temperatura comprendida entre 80°C y 120°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Pasto M. et al. (*Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, 6(9), 2329-2342).

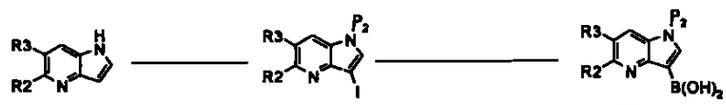
Las 4-(1,3-dioxolan)-2-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general W se pueden obtener como en las condiciones descritas en la patente internacional WO 03/000688 A1, por tratamiento de los derivados de fórmula general V con una

base fuerte como el n-butil-litio o el *terc*-butil-litio en un disolvente etéreo, tal como el tetrahidrofurano seguido de la adición de yodo en disolución en un disolvente tal como el tetrahidrofurano, a una temperatura próxima a los –78°C.

Más particularmente, las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general Y se pueden obtener por acoplamiento de tipo Suzuki entre los derivados de fórmula general X y los derivados de fórmula general W como por ejemplo en las condiciones descritas en la patente WO 03/000688 A1 en presencia de un catalizador tal como paladio tetrakis(trifenil-fosfina) y de una base tal como el hidrogeno-carbonato de sodio en disolución acuosa en un disolvente tal como la dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Más particularmente, las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general Z se pueden obtener a partir de los derivados de fórmula general Y como se describe anteriormente para los derivados de fórmula general B.

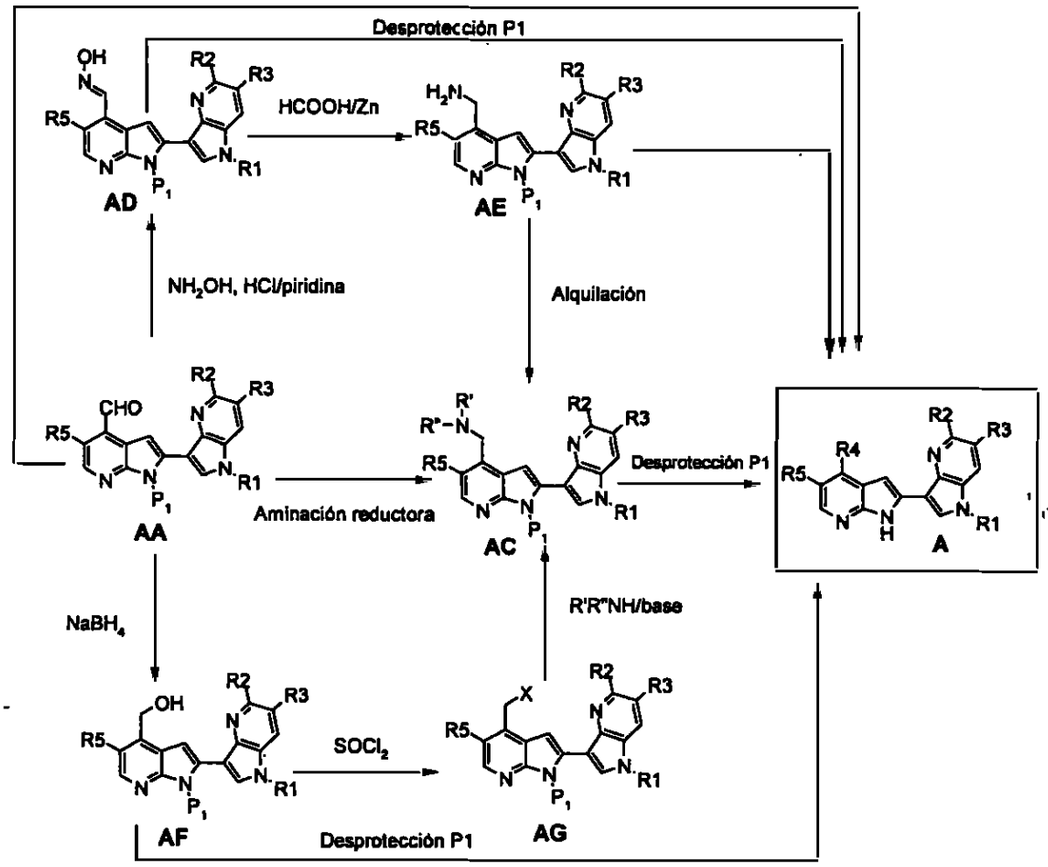
Más particularmente, las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general AA se pueden obtener mediante el tratamiento de los derivados de fórmula general Z en presencia de un ácido tal como el ácido clorhídrico, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre 20°C y 60°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Ishimaru K. et al. (*Heterocycles*, 2001, 55(8), 1591-1597).



Más particularmente, los 1H-indoles de fórmula general AB se pueden obtener a partir de los derivados de fórmula general M como en las condiciones descritas en la patente internacional WO 03/000688 A1 mediante el tratamiento con yodo en presencia de una base fuerte como por ejemplo la potasa y de una base orgánica tal como por ejemplo la 4-(dimetil-amino)-piridina seguido por la adición de dicarbonato de di-*terc*-butilo en un disolvente tal como la dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20°C y 60°C.

Más particularmente, los 1H-indoles de fórmula general X se pueden obtener a partir de los derivados de fórmula general AB como en las condiciones descritas en la patente internacional WO 03/000688 A1 mediante el tratamiento con una base fuerte como por ejemplo el n-butil-litio y un éster de boro como por ejemplo el borato

de tributilo en un disolvente etéreo tal como el tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre –100°C y 20°C.



Más particularmente, las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general AC se pueden obtener mediante el tratamiento de los derivados de fórmula general AA con una amina, en presencia de un hidruro como el borohidruro de sodio y de un agente deshidratante como el sulfato de magnesio, en un disolvente como el etanol a una temperatura cercana a los 20°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Patra, P. K. et al. (*Eur J Org. Chem*, 2001, 22, 4195-4206).

Estas 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general AC se pueden obtener también:

- bien por tratamiento con los derivados de fórmula general AE con un halogenuro o un mesilato, en presencia de una base como el carbonato de sodio, en un disolvente como el acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kaneko, T. et al (*Chem Pharm Bull*, 2002, 50(7), 922-929).

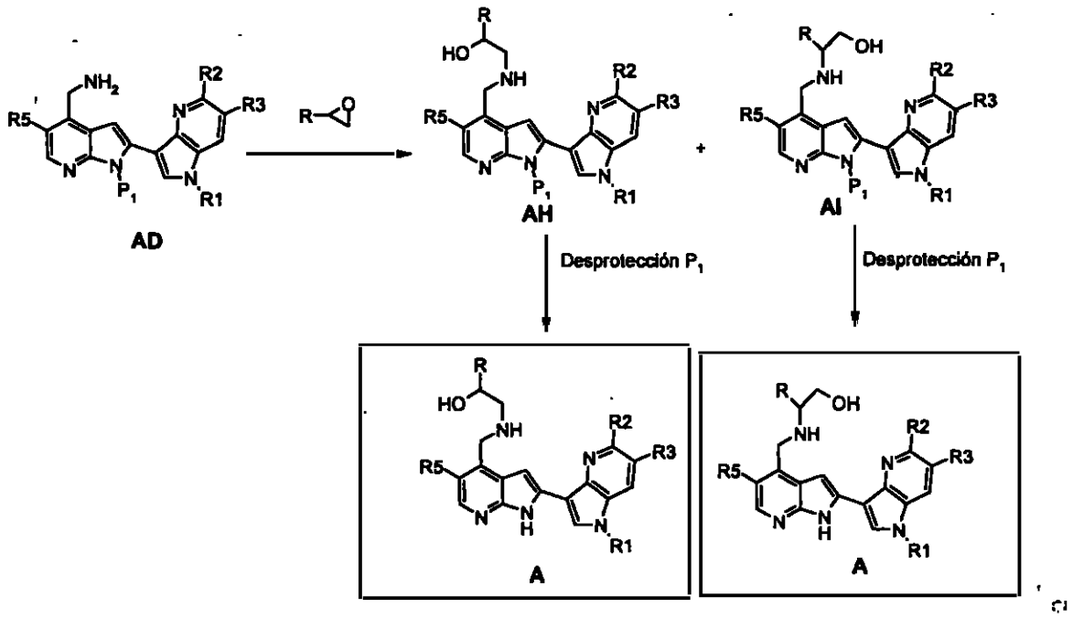
- bien por tratamiento de los derivados de fórmula general AG con una amina, en presencia de una base como el carbonato de sodio, en un disolvente como el acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente, como por ejemplo en las condiciones descritas anteriormente.

Las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general AD se pueden obtener a partir de las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general AA mediante el tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina, en un disolvente tal como la piridina, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Schroeder, M. C. et al. (*J Heterocyclic Chem*, 1992, 29(6), 1481-1498).

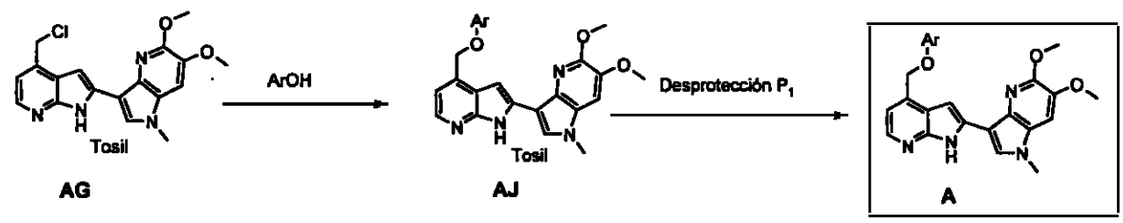
Más particularmente, las 4-aminometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general AE se pueden obtener mediante la reducción de la oxima AD con un metal como el cinc en presencia de un ácido como el ácido acético o el ácido fórmico, en un disolvente tal como el agua y/o el etanol y a una temperatura cercana a los 20°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Prasitpan, N. et al. (*Synth Commun*, 1990, 20(22), 3459-3466).

Los 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-metanoles de fórmula general AF se pueden obtener mediante la reducción de los derivados de fórmula general AA con un hidruro tal como el borohidruro de sodio, en un disolvente etéreo tal como el tetrahidrofurano, a una temperatura cercana a los 20°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Wand, E. C. et al. (*Heterocycles*, 2002, 57(11), 2021-2033).

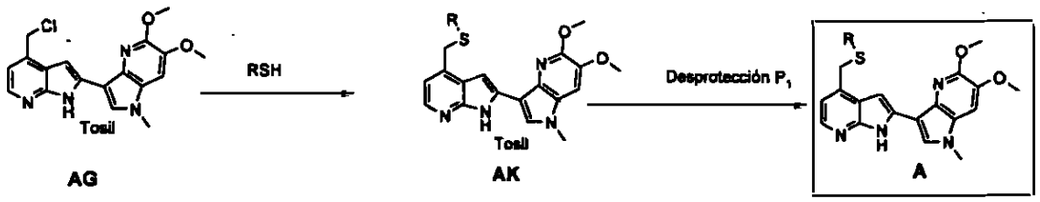
Más particularmente, las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general AG, con X = Cl se pueden obtener a partir de los 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-metanoles de fórmula general AF, como en las condiciones descritas por Fucase K. et al. (*Tetrahedron Lett*, 1991, 32(32), 4019-4022), mediante el tratamiento del cloruro de tionilo en presencia de DMF en un disolvente tal como el diclorometano a una temperatura comprendida entre 0°C y 20°C.



Más particularmente, las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general AH se pueden obtener a partir de las 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-metilaminas de fórmula general AD, como en las condiciones descritas por Batra S. et al. (*Indian J Chem Sect B*, 1996, 35(1), 36-39) mediante el tratamiento con un epóxido en un disolvente tal como el etanol a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.



Más particularmente, las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general AJ se pueden obtener a partir de las 4-clorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general AG, como en las condiciones descritas por Imbos R. et al. (*J Am Chem Soc*, 2002, 124(2), 184-185) mediante el tratamiento con un fenol en presencia de una base tal como el carbonato de potasio en un disolvente tal como el acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 0°C y al temperatura de ebullición del disolvente.



Más particularmente, las 1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general AK se pueden obtener a partir de las 4-clorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridinas de fórmula general AG, como en las condiciones descritas por Terashima K. et al. (*Chem Pharm Bull*, 1995, 43(11), 2021-2023) mediante el tratamiento con un tiol en las condiciones de transferencia de fase, en presencia de un amonio cuaternario tal como el bromuro de metil-trioctil-amonio y de una base tal como la sosa en un disolvente tal como el diclorometano y el agua a una temperatura comprendida entre 0°C y 20°C.

Se puede señalar que en las reacciones de preparación de los productos de fórmula (I) según la presente invención y especialmente en las reacciones indicadas en los esquemas de aquí en adelante, los productos intermedios o los productos de fórmula (I) pueden estar, si es necesario, en forma protegida, estando las eventuales funciones reactivas opcionalmente protegidas por grupos protectores.

Los productos intermedios o los productos de fórmula (I), en forma protegida o no, se pueden someter, si se desea y si fuera necesario, para obtener productos de fórmula (I) u otros productos de fórmula (I) a una o varias de las reacciones de transformación siguientes, en cualquier orden:

a) una reacción de esterificación de la función ácido,

b) una reacción de saponificación de la función éster en función ácido,

c) una reacción de oxidación del grupo alquiltio en el sulfóxido o la sulfona correspondiente,

d) una reacción de transformación de la función cetona en función oxima,

e) una reacción de reducción de la función carboxi libre o esterificada en función alcohol,

f) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo o también de la función hidroxilo en función alcoxi,

g) una reacción de oxidación de la función alcohol en función aldehído, ácido o cetona,

h) una reacción de transformación del radical nitrilo en tetrazolilo,

i) una reacción de reducción de los compuestos nitrados en compuestos aminados,

j) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar funciones reactivas protegidas,

k) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,

l) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en productos desdoblados,

estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras;

Se puede señalar que tales reacciones de transformación de sustituyentes en otros sustituyentes se pueden realizar igualmente sobre los productos iniciales así como sobre los intermedios, tal y como se han definido anteriormente, antes de proseguir la síntesis según las reacciones indicadas en el procedimiento descrito anteriormente.

Los productos de fórmula (I) según la presente invención se podrían preparar también mediante la aplicación o la adaptación de los métodos conocidos y especialmente de los métodos descritos en la bibliografía como, por ejemplo, los descritos por R. C. Larock en: *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

Para preparar los productos de fórmula (I), puede ser necesario por lo tanto proteger los grupos funcionales reactivos, tales como por ejemplo los grupos hidroxi, amino, imino, tio o carboxi, cuando éstos se necesitan en el producto final pero cuando su participación en las reacciones de síntesis de los productos de fórmula (I) no es deseable. Se pueden utilizar especialmente los grupos protectores convencionales de acuerdo con las prácticas habituales estándares de protección o desprotección como las descritas por ejemplo por T. W. Greene y P. G. M. Wuts en «Protective Groups in Organic Chemistry» John Wiley and Sons, 1991 o también la 3ª edición, Wiley-Interscience, 1999.

Se puede destacar que, en el caso en que el grupo protector es un grupo p-tolueno-sulfonilo, la N-desprotección de los derivados se realiza como, por ejemplo, en presencia de potasa en un disolvente como el metanol a una temperatura comprendida entre los 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Así, las diversas funciones reactivas que pueden llevar determinados

compuestos de las reacciones definidas anteriormente se pueden proteger, si es necesario: se trata, por ejemplo, de los radicales hidroxilo, acilo, carboxi libres o, también, amino y monoalquil-amino que pueden estar protegidos por los grupos protectores apropiados.

Se puede citar la lista siguiente, no exhaustiva, de ejemplos de protección de funciones reactivas:

- los grupos hidroxilo se pueden proteger por ejemplo con radicales alquilo tales como *terc*-butilo, trimetil-sililo, *terc*-butil-dimetil-sililo, metoximetilo, tetrahidropiranilo, bencilo o acetilo,

- los grupos amino se pueden proteger por ejemplo con radicales acetilo, tritilo, bencilo, *terc*-butoxicarbonilo, benciloxi-carbonilo, ftalimido u otros radicales conocidos en la química de los péptidos,

- los grupos acilo, tal como el grupo formilo, se pueden proteger por ejemplo en forma de cetales o de tiocetales cíclicos o no cíclicos, tales como el dimetil- o dietil-cetal o el etilen-dioxicetal o el dietil-tiocetal o el etilen-ditiocetal,

- las funciones ácido de los productos descritos anteriormente se pueden, si se desea, amidar con una amina primaria o secundaria, por ejemplo en cloruro de metileno en presencia, por ejemplo, de hidrocloruro de 1-etil-3-(dimetil-amino-propil)-carbo-diimida a temperatura ambiente,

- las funciones ácido se pueden proteger por ejemplo en forma de ésteres formados con los ésteres fácilmente digeribles, tales como los ésteres bencílicos o *terc*-butílicos o de ésteres conocidos en la química de los péptidos.

Se pueden realizar estas reacciones a) a k) indicadas anteriormente, como se indica a continuación:

a) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser el objeto, sobre las eventuales funciones carboxi, de las reacciones de esterificación que pueden realizarse según los métodos usuales conocidos por el experto en la técnica.

b) Las transformaciones opcionales de las funciones éster en función ácido de los productos descritos anteriormente se pueden, si se desea, realizar en las condiciones usuales conocidas por el experto en la técnica, principalmente por hidrólisis ácida o alcalina, por ejemplo con sosa o potasa en medio alcohólico tal como, por ejemplo, en metanol o también con ácido clorhídrico o sulfúrico.

c) Los grupos alquiltio opcionales de los productos descritos anteriormente,

en los que el radical alquilo está opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, principalmente flúor, se pueden transformar, si se desea, en las funciones sulfóxido o sulfona correspondientes en las condiciones usuales conocidas por el experto en la técnica, tales como por ejemplo con perácidos, como por ejemplo el ácido peracético o el ácido metacloro-perbenzoico, o también con ozono, oxono, peryodato de sodio en un disolvente tal como por ejemplo cloruro de metileno o dioxano a temperatura ambiente.

La obtención de la función sulfóxido se puede favorecer con una mezcla equimolar del producto que comprende un grupo alquiltio y el reactivo, tal como principalmente un perácido.

La obtención de la función sulfona se puede favorecer con una mezcla del producto que comprende un grupo alquiltio con un exceso del reactivo, tal como principalmente un perácido.

d) La reacción de transformación de una función cetona en oxima se puede realizar en las condiciones usuales conocidas por el experto en la técnica, tal como principalmente una reacción en presencia de una hidroxilamina, opcionalmente O-sustituida, en un alcohol, tal como por ejemplo etanol, a temperatura ambiente o calentando.

e) Las posibles funciones carboxi libre o esterificado de los productos descritos anteriormente se pueden, si se desea, reducir a función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica: las posibles funciones carboxi esterificadas se pueden, si se desea, reducir a función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica y, especialmente, con el hidruro de litio y del aluminio en un disolvente tal como, por ejemplo, el tetrahidrofurano o, también, el dioxano o el etiléter.

Las funciones carboxi libre opcionales de los productos descritos anteriormente se pueden reducir, si se desea, a función alcohol especialmente con hidruro de boro.

f) Las funciones alcoxi opcionales, tales como principalmente metoxi, de los productos descritos anteriormente se pueden transformar, si se desea, en función hidroxilo en las condiciones usuales conocidas por el experto en la técnica por ejemplo con tribromuro de boro en un disolvente, tal como por ejemplo cloruro de metileno, con hidrobromuro o hidrocloruro de piridina o también con ácido bromhídrico o clorhídrico en agua o con ácido trifluoroacético a reflujo.

g) Las funciones alcohol opcionales de los productos descritos anteriormente se pueden transformar, si se desea, en función aldehído o ácido por oxidación en las condiciones usuales conocidas por el experto en la técnica, tales como por ejemplo por acción del óxido de manganeso para obtener los aldehídos o del reactivo de Jones para obtener los ácidos.

h) Las funciones nitrilo opcionales de los productos descritos anteriormente se pueden transformar, si se desea, en tetrazolilo en las condiciones usuales conocidas por el experto en la técnica, tales como por ejemplo por la cicloadición de un aziduro metálico, tal como por ejemplo el aziduro de sodio, o un aziduro de trialquil-estaño sobre la función nitrilo, tal y como se indica en el método descrito en el articulo cuya referencia se da a continuación:

J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S. et al.

Se puede señalar que la reacción de transformación de un carbamato en urea y especialmente de un sulfonil-carbamato en sulfonil-urea se puede realizar por ejemplo a reflujo de un disolvente, como por ejemplo tolueno, en presencia de la amina adecuada.

Se entiende que las reacciones descritas anteriormente se pueden realizar como se ha indicado o también, si llega el caso, según otros métodos usuales conocidos por el experto en la técnica.

i) La eliminación de grupos protectores tales como, por ejemplo, los indicados anteriormente se puede realizar en las condiciones usuales conocidas por el experto en la técnica, como se indicó anteriormente, o una vez más, como se indicó en la bibliografía: principalmente por una hidrólisis ácida o básica realizada con un ácido tal como el ácido clorhídrico, benceno-sulfónico o *para*-toluenosulfónico, fórmico o trifluoroacético o también por una hidrogenación catalítica o por una base, tal como la potasa, la sosa o el fluoruro de tetrabutil-amonio.

El grupo ftalimido se puede eliminar con hidrazina.

Por ejemplo, en la patente BF 2 499 995 se encontrará una lista de los diferentes grupos protectores que se pueden utilizar.

j) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto de reacciones de salificación, por ejemplo con un ácido mineral u orgánico o con una base mineral u orgánica, según los métodos usuales conocidos por el experto en la técnica.

k) Las formas ópticamente activas opcionales de los productos descritos anteriormente se pueden preparar por desdoblamiento de los racémicos según los métodos usuales conocidos por el experto en la técnica.

Las posibles funciones reactivas pueden ser las funciones hidroxi o amino: para proteger estas funciones, se utilizan los grupos protectores usuales. Se puede citar, por ejemplo, los grupos protectores del radical amino siguientes: *terc*-butilo, *terc*-amilo, tricloro-acetilo, cloro-acetilo, benzhidrilo, tritilo, formilo, benciloxi-carbonilo, paratolueno-sulfonilo, acetilo, benceno-sulfonilo o benzoílo.

Como grupo protector del radical hidroxi se pueden citar los radicales tales como formilo, bencilo, acetilo, cloro-acetilo, tetrahidropiranilo, trimetil-sililo, *terc*-butil-dimetil-sililo.

Se entiende que la lista antes mencionada no es limitativa y que se pueden utilizar otros grupos protectores, por ejemplo, conocidos en la química de los péptidos. Una lista de tales grupos protectores se encuentra por ejemplo en la patente francesa BF 2 499 995 cuyo contenido se incorpora aquí como referencia.

Las reacciones opcionales de eliminación de los grupos protectores se realizan con se indica en dicha patente BF 2 499 995. La forma preferida de eliminación es la hidrólisis ácida por medio de ácidos elegidos entre los ácidos clorhídrico, benceno-sulfónico o *para*-tolueno-sulfónico, fórmico o trifluoroacético. Se prefiere el ácido clorhídrico.

La reacción de hidrólisis opcional del grupo >C=NH en grupo cetona se realiza igualmente de forma preferente por medio de un ácido tal como el ácido clorhídrico acuoso, por ejemplo a reflujo.

El grupo protector *terc*-butil-dimetil-sililo se puede eliminar, por ejemplo, por medio del ácido clorhídrico.

La esterificación opcional de un radical OH libre se realiza en las condiciones clásicas. Se puede utilizar, por ejemplo, un ácido o un derivado funcional, por ejemplo un anhídrido tal como el anhídrido acético en presencia de una base tal como la piridina.

La esterificación o la salificación opcional de un grupo COOH se realiza en las condiciones clásicas conocidas por el experto en la técnica.

La amidación opcional de un radical COOH libre se realiza en condiciones clásicas. Se puede utilizar una amina primaria o secundaria sobre un derivado funcional del ácido por ejemplo un anhídrido simétrico o mixto.

Los productos objeto de la presente invención están dotados de propiedades farmacológicas interesantes: se ha constatado que poseían, especialmente, propiedades inhibitorias de las proteínas cinasas.

Entre estas proteínas cinasas se cita principalmente la IGF1R.

Los ensayos dados en la parte experimental a continuación ilustran la actividad inhibidora de los productos de la presente invención frente a tales proteínas cinasas.

Estas propiedades hacen por lo tanto que los productos de fórmula general (I) de la presente invención se puedan utilizar como medicamentos para el tratamiento de tumores malignos.

Los productos de fórmula (I) pueden igualmente utilizarse en el campo veterinario.

La invención tiene por lo tanto por objeto la aplicación, como medicamentos, de los productos de fórmula general (I) farmacéuticamente aceptables.

La invención tiene por objeto particularmente la aplicación, a modo de medicamentos, de los productos de la fórmula (I) descritos en los ejemplos de la parte experimental y, especialmente, aquellos cuyos nombres vienen a continuación:

- la 5,6-dimetoxi-1-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1H-pirrolo [3,2-*b*]piridina;
- la 5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)3-(1H-pirrolo[2,3-*b*]-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[3,2-*b*]-piridina;
- la 5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etil]-3-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1H-pirrolo [3,2-*b*]piridina;
- la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo [3,2-*b*]piridina;
- la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo [3,2-*b*]-piridina;
- la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
- la 3-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina);
- la 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

así como sus profármacos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene especialmente como objeto la aplicación, como medicamentos, de los productos de fórmula(I) cuyos nombres se citan a continuación:

- la 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina
- la 3-[4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina
- el 1-{3-[3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-ol
- la C-(1-{2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etil}-piperidin-4-il)-metil-amina
- la 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona
- la {3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-dietil-amina
- la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina
- el 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo, ejemplo 32
- la 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-N-metoxi-N-metil-acetamida
- la [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
- la oxima de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído
- el 4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-fenol

así como sus profármacos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así

como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

Los productos se pueden administrar por vía parenteral, bucal, perlingual, rectal o tópica.

La invención tiene también por objeto las composiciones farmacéuticas, caracterizadas por comprender, como principio activo, al menos uno de los medicamentos de fórmula general (I).

Estas composiciones pueden presentarse en forma de disoluciones, de suspensiones inyectables, de comprimidos, comprimidos revestidos, de cápsulas, de jarabes, de supositorios, de cremas, de pomadas y de lociones. Estas fórmulas farmacéuticas se preparan según los métodos usuales. El principio activo puede incorporarse a los excipientes empleados habitualmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como los vehículos acuosos o no, el talco, la goma arábiga, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, la manteca de cacao, las grasas de origen animal o vegetal, los derivados parafínicos, los glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

La dosis usual, variable según el sujeto tratado y la afección que se va a tratar, puede ser, por ejemplo, de 10 mg a 500 mg por día en humanos, por vía oral.

La presente invención se refiere también a la utilización de productos de fórmula (I) tal y como se han definido anteriormente o de sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos destinados a inhibir la actividad de las proteínas cinasas y particularmente de una proteína cinasa.

La presente invención se refiere así a la utilización de productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), en la que la proteína cinasa es una proteína tirosina-cinasa.

La presente invención se refiere así a la utilización de productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), en la que la proteína cinasa se elige entre el grupo siguiente:

IGF1, Raf, EGF, PDGF, VEGF, Tie2, KDR, Flt1-3, FAK, Src, Abl, cKit, cdk1-9, Aurora1-2, cdc7, Akt, Pdk, S6K, Jnk, IR, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4,

FGFR5, PLK, Pyk2, CDK7, CDK2 y EGFR.

La presente invención se refiere así a la utilización de productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), en la que la proteína cinasa se elige más particularmente entre el grupo siguiente:

IGF1, cdc7, Aurora1-2, Src, Jnk, FAK, KDR, IR, Tie2, CDK7, CDK2 y EGFR.

La presente invención se refiere así especialmente a la utilización de productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), en la que la proteína cinasa es IGF1R.

La presente invención se refiere igualmente a la utilización de productos de fórmula (I), tal y como se ha definido anteriormente, o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), en la que la proteína cinasa está en un cultivo celular e igualmente a esta utilización en un mamífero.

La presente invención se refiere así a la utilización de productos de fórmula (I), tal y como se ha definido anteriormente, o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar una enfermedad caracterizada por el mal funcionamiento de la actividad de una proteína cinasa y, particularmente, de tal enfermedad en un mamífero.

La presente invención se refiere a la utilización de productos de la fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente o las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de la fórmula (I), para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar una enfermedad que pertenezca al grupo siguiente: trastornos de proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de las células mesangiosas, acromegalia, trastornos metabólicos, alergias, asma, enfermedad de Crohn, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatías, psoriaris, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular, geriatría, degeneración muscular debida a la edad, enfermedades en oncología, neoplasias malignas.

La presente invención se refiere así a la utilización de productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un

medicamento destinado a tratar enfermedades en oncología.

La presente invención se refiere especialmente a la utilización de productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a tratar cánceres.

Entre estos cánceres, la presente invención se refiere muy especialmente al tratamiento de tumores sólidos o al tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos.

Entre estos cánceres, la presente invención se refiere muy especialmente al tratamiento del cáncer de mama, de estómago, de colon, de pulmones, de ovarios, de útero, de cerebro, de riñón, de laringe, del sistema linfático, del tiroides, del aparato genitourinario, el conducto que incluye la vesícula y la próstata, del cáncer de huesos, del páncreas y de melanomas.

La presente invención se refiere también más especialmente al tratamiento del cáncer de mama, de colon y de pulmones.

La presente invención se refiere también a la utilización de productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a la quimioterapia de los cánceres.

Como medicamentos según la presente invención destinados a la quimioterapia contra los cánceres, los productos de fórmula (I) según la presente invención se pueden utilizar solos o en asociación con quimioterapia o radioterapia o alternativamente en asociación con otros fármacos terapéuticos.

La presente invención se refiere así principalmente a composiciones farmacéuticas tales como las definidas anteriormente que contienen además principios activos de otros medicamentos de quimioterapia contra el cáncer.

Tales agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales utilizados comúnmente.

Como ejemplos de inhibidores conocidos de proteínas cinasas, se pueden citar principalmente la butirolactona, el flavopiridol, la 2-(2-hidroxietilamino)-6-bencil-amino-9-metil-purina, la olomucina, el Glivec, así como la Iressa.

Los productos de fórmula (I) según la presente invención se pueden igualmente utilizar así ventajosamente en combinación con los fármacos antiprofilerativos: como ejemplos de tales agentes antiproliferativos pero sin limitarse

sin embargo a esta lista, se pueden citar los inhibidores de la aromatasa, los antiestrógenos, los inhibidores de la topoisomerasa I, los inhibidores de la topoisomerasa II, los agentes activos sobre los microtúbulos, los agentes alquilantes, los inhibidores de la histona-desacetilasa, los inhibidores de la farnesil-transferasa, los inhibidores de la COX-2, los inhibidores de la MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, inhibidores de COX-2, inhibidores de MMP, inhibidores del mTOR, los antimetabolitos antineoplásicos, los compuestos de platino, los compuestos que hacen disminuir la actividad de las proteínas cinasas e igualmente compuestos antiangiogénicos, los agonistas de la gonadorrelina, los antiandrógenos, las bengamidas, los bifosfonatos y el trastuzumab.

Se pueden citar también como ejemplos, los agentes antimicrotubulínicos como los taxoides, los alcaloides de vinca, los agentes alquilantes tales como la ciclofosfamida, los agentes intercalantes del DNA como el *cis*-platino, los agentes que interaccionan sobre la topoisomerasa como la camptotecina y derivados, las antraciclinas como la adriamicina, los antimetabolitos como el 5-fluoroacilo y derivados y análogos.

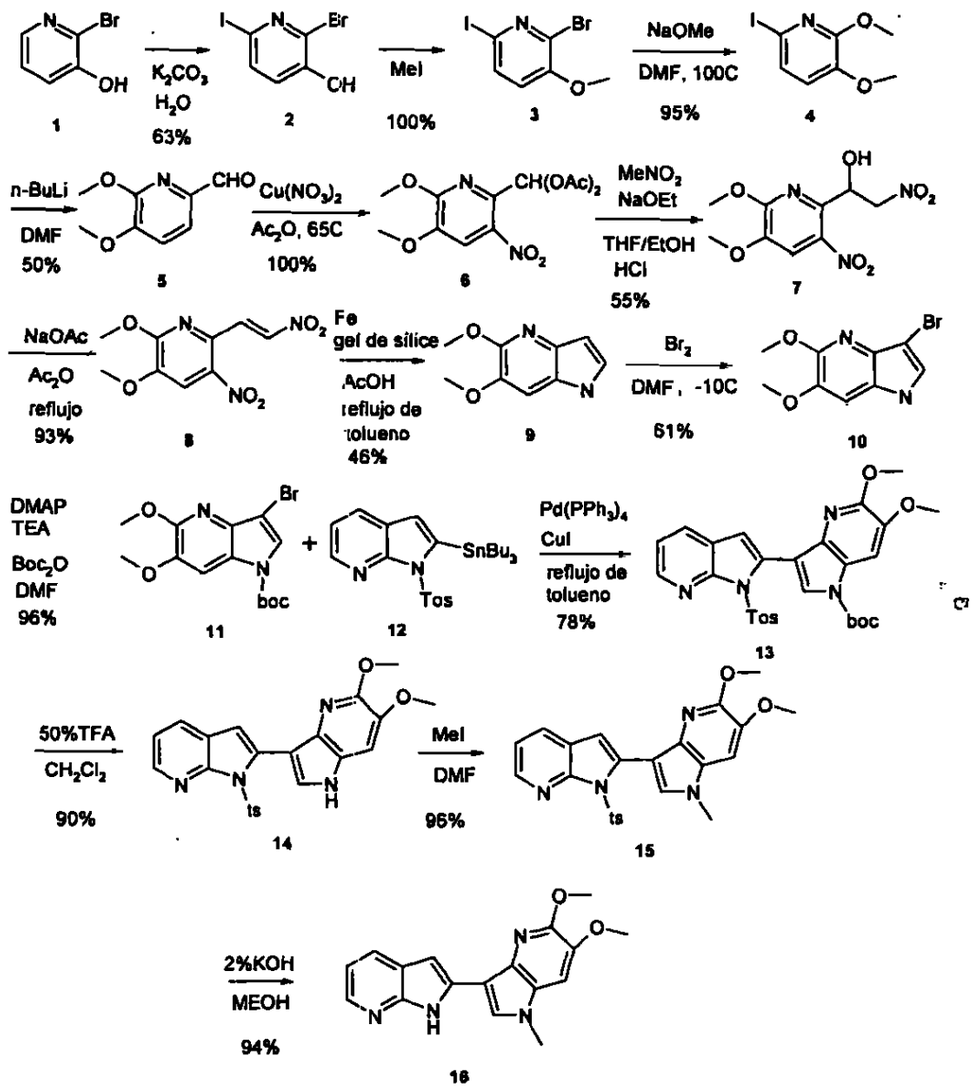
La presente invención se refiere por lo tanto a productos de fórmula (I) como inhibidores de proteínas cinasas, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), así como sus profármacos.

La presente invención se refiere especialmente a los productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente como inhibidores de IGF1R.

Los productos de partida de la síntesis de los productos de fórmula (I) según la presente invención pueden ser conocidos, descritos en los documentos del experto en la técnica y disponibles en el comercio, o se pueden preparar según métodos usuales conocidos por el experto en la técnica o también según los métodos descritos en los esquemas adjuntos.

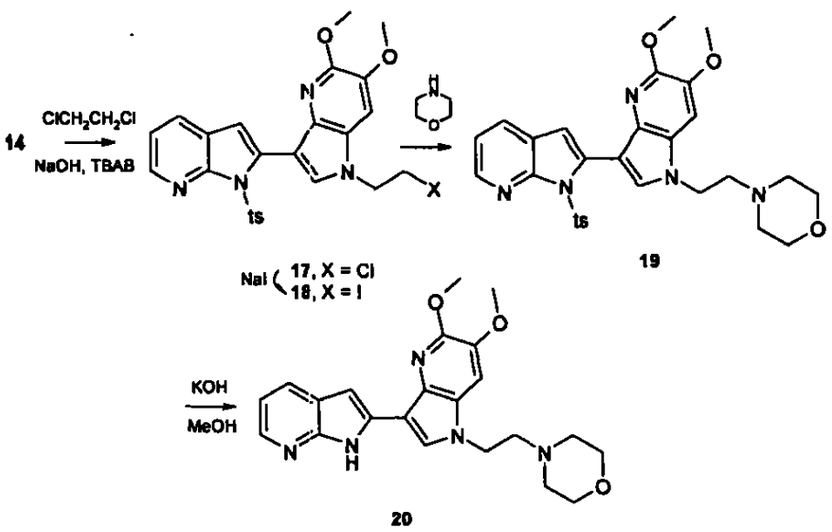
La parte experimental de aquí en adelante ofrece más particularmente una ilustración de los ejemplos 1 a 67 de la presente solicitud.

<u>Esquema 1</u>: Síntesis de la 5,6-dimetoxi-1-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (ejemplo 1 o el producto 16)



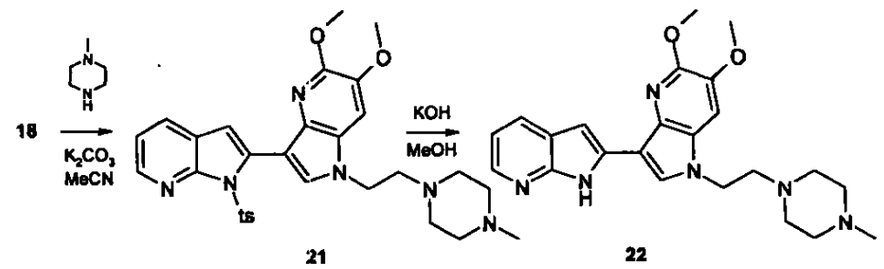
Esquema 1

Esquema 2: Síntesis de la 5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)3-1H-pirrolo[2,3 *b*]piridin-2-il)-1H-pirrolo-[3,2-*b*]piridina (ejemplo 2 o el producto 20)



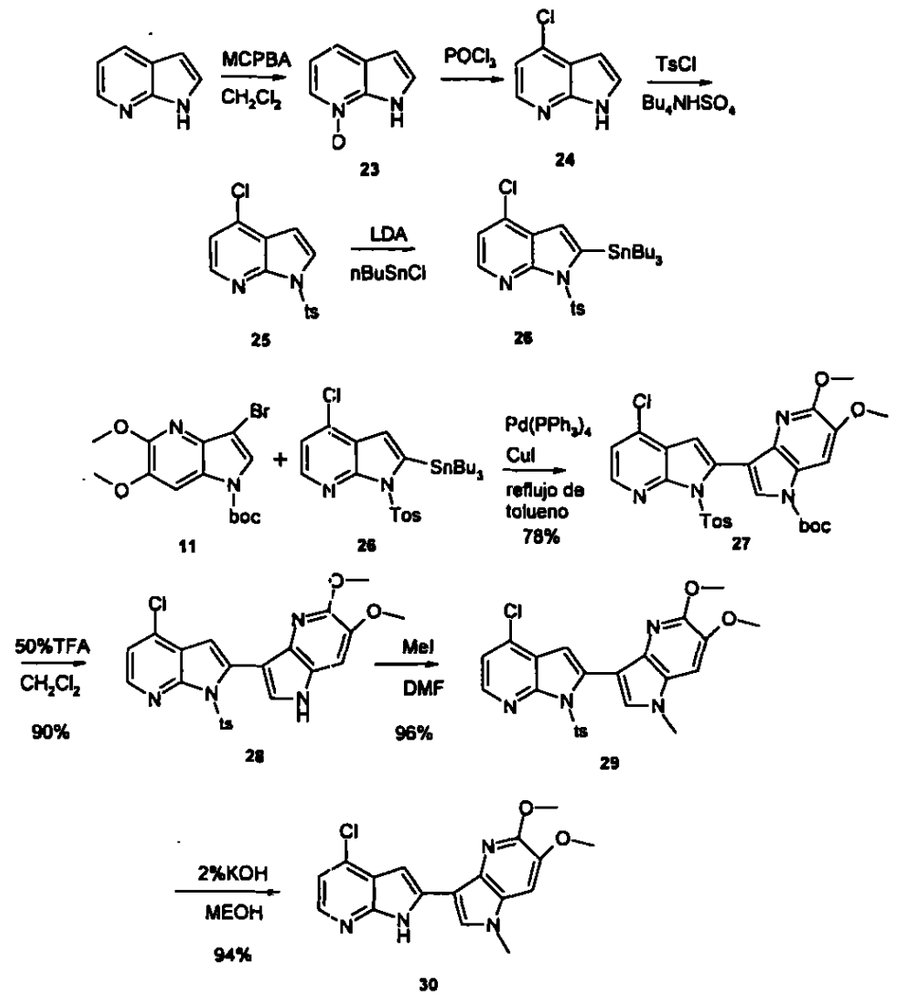
Esquema 2

Esquema 3: Síntesis de la 5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etil]-3-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1H-pirrolo-[3,2-b]piridina (ejemplo 3 o el producto 22)



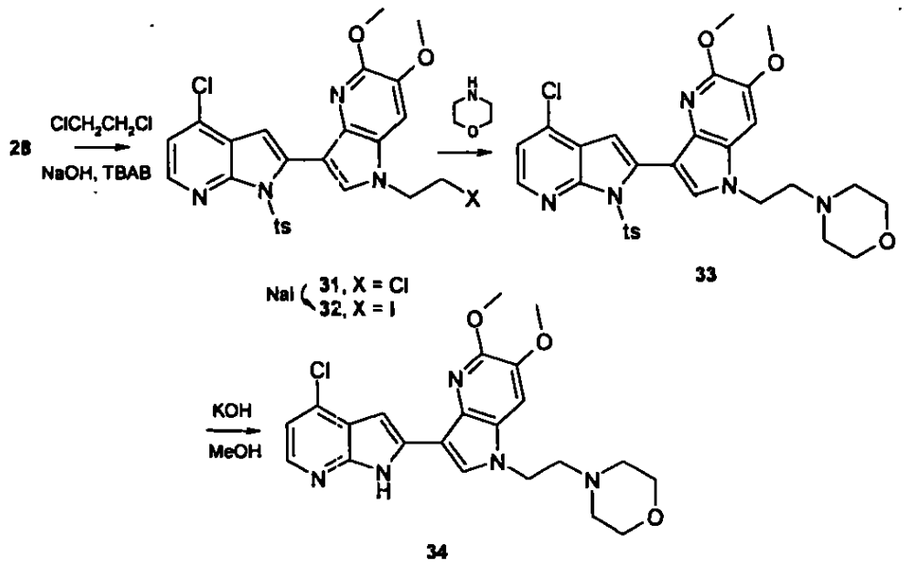
Esquema 3

Esquema 4: Síntesis de la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridina (ejemplo 4 o el producto 30)



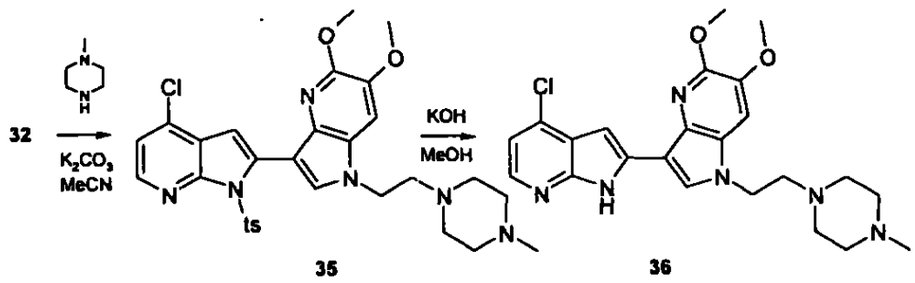
Esquema 4

<u>Esquema 5</u>: síntesis de la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo [3,2-*b*]-piridina, 34. (Ejemplo 5 o el producto 34)



Esquema 5

Esquema 6: Síntesis de la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etil]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina, 36. (Ejemplo 6 o el producto 36)



Esquema 6

En las preparaciones que se citan a continuación de los ejemplos 1 a 8 para la espectrometría de masas, los espectros se han realizado en impacto electrónico (IE) y/o en desorción/ionización química (IC) (gas reactante: amoniaco) sobre un espectrómetro Finnigan SSQ 7000.

Métodos de síntesis generales para la preparación de los ejemplos 1 a 8. Salvo indicación contraria, los productos se han obtenido de fabricantes industriales y se han empleado sin otra purificación. Todas las reacciones se han llevado a cabo en una atmósfera inerte con reactivos y disolventes anhidros. La cromatografía relámpago se ha realizado sobre un Isco CombiFlash Companion™ en el medio de

cartuchos de sílice llenados previamente con Advantage FlashReady™ y los sistemas de disolventes descritos. La cromatografía sobre capa fina se ha realizado con placas 60F-254 recubiertas de gel de sílice de 0,25 mm (EM) y visualizadas con vapor de yodo, luz UV o un reactivo colorante tal como una disolución de $KMnO_4$.

Los espectros infrarrojos (IR) se han registrado en un espectrómetro IR-TF Nexus 670 (Nicolet) con muestras preparadas de la manera indicada, y se expresan en números de onda (cm^{-1}). Los espectros de RMN-^{1}H se han registrado en espectrómetros Varian Gemini y/o Mercury 300, Unity 400 o Unity plus y/o Inova a 500 MHz, expresándose los desplazamientos químicos (δ) en ppm en relación al tetrametil-silano (0,0 ppm) o al cloroformo ($CDCl_3$, 7,26 ppm) como referencia. Los espectros de RMN-^{13}C se han registrado en un instrumento Varian Unity (frecuencia 13C de 100,57 MHz), expresándose los desplazamientos químicos (δ) en ppm en relación al $CDCl_3$ (77,0 ppm), salvo que se indique otra cosa. Los espectros de masa (SM) se han obtenido en un espectrómetro de masas Finnigan MAT modelo TSQ 700 por ionización química a 120 eV con metano (CI, 120 eV). La cromatografía líquida-espectrometría de masa (CL-SM) se ha realizado sobre un LCT Micromass dotado de una interfaz con un gestor de líquidos Gilson 215. El análisis por espectrometría de masas de gran resolución (espectros de masa exactos) se ha realizado en modo ESI con una resolución másica de 10000 por medio de un espectrómetro de masa Micromass QTOF. Los valores exactos de las masas se han determinado por los iones moleculares protonados (M + 1) donde M designa el ion molecular.

Los ejemplos cuya preparación sigue, se trate de preparaciones de productos o de preparaciones de composiciones farmacéuticas, ilustran la presente invención pero sin limitarla.

EJEMPLO 1: 5,6-dimetoxi-1-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridina, 16

Fase 1(a): 2-Bromo-6-yodo-piridin-3-ol, 2.

A una disolución de 2-bromo-3-piridinol (14,0 g, 80,8 mmol) y de K_2CO_3 (22,3 g, 161 mmol) en H_2O (180 mL) se le añade I_2 (21,0 g, 82,7 mmol) en forma de sólido, poco a poco, durante 5 minutos. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se enfría (hielo/H_2O) entre 0 y 5°C y se neutraliza a pH 6 añadiendo HCl 2N. Se forma un precipitado que se filtra, se lava con H_2O y se seca al vacío a 70°C para producir **2** (19,48, 80,7%) en forma de

sólido de color marfil: RMN-1H ($CDCl_3$) d 7,54 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,55 (s ancho, 1H); m/z obs. = 299,4 (M+1).

Fase 1(b): 2-Bromo-6-yodo-3-metoxi-piridina, 3.

Al 2-bromo-6-yodopiridin-3-ol, **2** (14,9 g, 49,5 mmol), disuelto en DMF (30 mL), se le añaden K_2CO_2 (6,22 g, 45,1 mmol) y yoduro de metilo (24,6 g, 10,77 mL, 173,3 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 100°C durante 2 h, luego se deja enfriar a temperatura ambiente. A continuación, se detiene la reacción con H_2O y se agita durante 30 min más. El precipitado se filtra a continuación, se lava con H_2O y se seca al aire para producir **3** (15,7 g, 100%) en forma de un sólido marrón claro: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 7,61 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,93 (s, 3H); m/z obs. = 314 (M+1), 315.

Fase 1(c): 6-yodo-2,3-dimetoxi-piridina, 4.

A la 2-bromo-6-yodo-3-metoxi-piridina, **3** (4,95 g, 15,76 mmol) disuelta en DMF (10 mL), se le añade NaOMe (1,4 equiv., 1,25 g, 23,14 mmol) y se agita la mezcla de reacción mientras se calienta a 100°C en N_2 durante 1 h. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se reparte entre $NaHCO_3$ saturado y CH_2C_{l2}, y la fase orgánica se seca ($MgSO_4$) y se concentra. Una purificación sobre SiO_2 (EtOAc al 10%/heptano) produce **4** (3,13 g, 74,9%) en forma de un sólido blanco: RMN-1H ($CDCl_3$) d 7,25 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,03 (s, 3H), 3,87 (s, 3H); m/z obs. = 266 (M+1).

Fase 1(d): 5,6-dimetoxi-piridina-2-carboxi-aldehído, 5.

A la 6-yodo-2,3-metoxi-piridina, **4** (1,5 g, 5,66 mmol) disuelta en DMF (30 mL) y agitada a -70°C en N2, se le añade nBuLi (2,5 M, 1,2 equiv., 2,72 mL, 6,8 mmol), gota a gota, durante 10 min. Se agita la mezcla de reacción durante 30 min a -70°C, luego se deja recalentar a 0°C, después de lo cual se añade DMF (1,32 mL) y se continúa la agitación a 0°C durante 1 h. A continuación, se deja recalentarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se la agita durante 1 h y luego se detiene la reacción con NH_4Cl/H_2O (2,0 g/5 mL). Un procedimiento habitual (EtOAc/solución salina, secado con $MgSO_4$) dar lugar a un aceite bruto se somete a una cromatografía relámpago (SiO_2, EtOAc a 10%/heptano) para producir **5** (0,47 g, 50%) en forma de un sólido blanco: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 9,86 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,10 (s, 3H), 3,96 (s, 3H); m/z obs. = 168 (M+1).

Fase 1(e): Acetato de acetoxi-(5,5-dimetoxi-3-nitro-piridin-2-il)metilo, 6.

Al 5,6-dimetoxi-piridina-2-carboxialdehído, **5** (200 mg, 1,2 mmol) disuelto en

anhídrido acético (13 mL) y calentado a 65°C, se le añade nitrato cúprico (0,7 g, 2,47 mmol). Al cabo de 2 h, la reacción es incompleta por TLC (EtOAc al 40%/heptano), lo que hace que se añada una cantidad suplementaria de nitrato cúprico (400 mg) y se prosiga la agitación calentando a 65°C durante 1 h más. A continuación, se deja enfriar la mezcla de reacción, se vierte sobre una mezcla hielo/H_2O, se la neutraliza con $NaHCO_3$ sólido, se la extrae con EtOAc, se la lava con $NaHCO_3$, se la seca ($MgSO_4$) y se la concentra para obtener **6** (0,337 g, 100%), en forma de un sólido amarillo: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,09 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,20 (s, 6H); Rf (EtOAc al 40%/heptano) = 0,30.

Fase 1(f): 1-(5,6-Dimetoxi-3-nitro-piridin-2-il)-2-nitro-etanol, 7.

Al acetato de acetoxi-(5,5-dimetoxi-3-nitro-piridin-2-il)metilo, **6** (270 mg, 0,957 mmol) disuelto en EtOH al 50%/THF (20 mL), se le añade $MeNO_2$ (83 µL, 1,53 mmol), luego se le añade NaOEt (135 mg, 1,9 mmol) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Al cabo de 16 h, se concentra la mezcla de reacción al vacío, se añade HCl 2N hasta alcanzar pH 4 y luego $NaHCO_3$ saturado, se la extrae con EtOAc (3 veces), se lava con $NaHCO_3$ saturado, se seca ($MgSO_4$) y se concentra para obtener un sólido bruto que da, después de una cromatografía relámpago (EtOAc al 20%/heptano), **7** en forma de un sólido amarillo claro: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 7,84 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,01 (dd, 1H, J = 12,4, 4,0 Hz), 4,76 (dd, 1H, J = 6,9, 12,6 Hz), 4,30 (d, 1H, J = 8,1), 4,16 (s, 3H), 4,02 (s, 3H); Rf (EtOAc al 40%/heptano) = 0,20; m/z obs. = 274 (M+1).

Fase 1(g): 2,3-Dimetoxi-5-nitro-6-(2-nitrovinil)-piridina, 8.

Se llevan a reflujo el 1-(5,6-dimetoxi-3-nitro-piridin-2-il)-2-nitro-etanol, **7** (173 mg, 0,63 mmol) y NaOAc (208 mg, 2,53 mmol) en Ac_2O (5,0 mL) y se sigue la reacción por CL-SM. Al cabo de 45 min, la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla hielo/H_2O, se neutraliza con $NaHCO_3$, se extrae EtOAc, se lava con $NaHCO_3$ saturado, se seca ($MgSO_4$) y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía relámpago (EtOAc al 20%/heptano) para producir **8** (144, mg, 89,2%) en forma de un sólido de color marfil, que es una mezcla de isómeros 8:2: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,68 (d, 0,8 H, J = 12,9 Hz), 8,57 (d, 1,6 H, J = 13 Hz), 7,99 (d, 0,83 H, J = 12,9 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,3 (d, 0,15 H, J = 12 Hz), 4,18 (s, 2,6 H), 4,15 (s, 0,56 H), 4,05 (s, 2,8 H), 3,97 (0,54 H); Rf (EtOAc al 40%/heptano, dos manchas) = 0,4 y 0,42; m/z obs. = 256 (M+1).

Fase 1(h): 5,6-Dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridina, 9. Se calienta la mezcla

de 2,3-dimetoxi-5-nitro-6-(2-nitrovinil)-piridina, **8** (144 mg, 0,565 mmol), de Fe (0,6 g, 0,565 mmol), de SiO_2 (0,565 g) a reflujo en AcOH (3,4 mL) y tolueno (5,7 mL). Al cabo de 1 h, se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el sólido se lava con CH_2Cl_2 y se tira. A continuación, el filtrado se lava con Na_2SO_3 acuoso al 1%/$Na_2S_2O_5$ y luego con $NaHCO_3$ saturado, se seca ($MgSO_4$) y se concentra al vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía relámpago (EtOAc al 40%/heptano) para producir **9** (46 mg, 46%) en forma de un sólido de color gamuzado: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,04 (s ancho, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,90 (s, 3H); Rf (EtOAc al 40%/heptano) = 0,10; m/z obs. = 178,94 (M+1).

Fase 1(i): 3-bromo-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridina, 10.

A la 5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridina, **9** (165 mg, 0,927 mmol), y KOH (1,10 equiv., 67 mg, 1,02 mmol) disuelto en DMF (10 mL), se le añade Br (1,08 equiv., 160 mg, 0,936 mmol) en DMF (5 mL) a una temperatura de -5 a –10°C en el espacio de 45 min. Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc (200 mL), se lava con $NaHCO_3$ saturado, se seca ($MgSO_4$) y se concentra al vacío. El producto bruto se somete a una cromatografía relámpago sobre SiO_2 (EtOAc al 20%/heptano) para producir **10** (147 mg, 61%) en forma de un sólido de color marfil: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,10 (s ancho, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,11 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,93 (s, 3H); Rf (EtOAc al 40%/heptano) = 0,15; m/z obs. = 258 (M+1).

Fase 1(j): 3-bromo-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-carboxilato de t-butilo, 11.

A la 3-bromo-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridina, **10** (37 mg, 0,144 mmol) en DMF (5,0 mL), se le añade DMAP (0,075 equiv., 1,3 mg, 0,0108 mmol), Et_3N (1,2 equiv., 17,5 mg, 24 µL, 0,1728 mmol) y Boc_2O (1,25 equiv., 40 mg, 0,18 mmol) a 0°C. Se deja recalentar la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 2 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con $NaHCO_3$ saturado,se seca ($MgSO_4$) y se concentra para producir **11** (51 mg, 100%) en forma de un sólido blanco: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 7,89 (s ancho, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,90 (s, 3H); Rf (EtOAc al 40%/heptano) = 0,10; m/z obs. = 178,94 (M+1).

Fase 1(k): 1-(tolueno-4-sulfonil)-2-tributil-estañil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 12.

A una solución de N-tosil-7-azaindol (0,5 g, 1,84 mmol) en THF (20 mL) a

-78°C, se le añade n-BuLi (2,5 M, 0,85 mL) gota a gota en el espacio de 10 min. Después de haber agitado la mezcla de reacción durante 30 min a -78°C, se le añade gota a gota Bu_3SnCl (0,575 mL, 2,12 mmol) y se deja que la reacción vuelva progresivamente a la temperatura ambiente. Al cabo de 16 h, la mezcla de reacción se detiene con H_2O y se extrae con EtOAc, se lava con solución salina, se seca ($MgSO_4$) y se concentra, para dar un aceite bruto al que se somete inmediatamente a una cromatografía relámpago sobre SiO_2 pretratado con Et_3N/CH_2Cl_2 y que se lava con CH_2Cl_2. La elución con EtOAc al 5%/heptano permite obtener **12** (0,62 g, 60%) en forma de un aceite incoloro: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,27 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,98 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 9), 7,23 (d, 2H, J = 12), 7,07 (dd, 1H, J = 4,8, 7,8 Hz), 6,67 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,58 (m, 6H), 1,38 (m, 6H), 1,27 (m, 6H), 0,89 (m, 9H). TLC (EtOAc al 10%/heptano) Rf = 0,15, m/z obs. = 562 (M+1).

Fase 1(l): 5,6-dimetoxi-3-[1-(tolueno-4-sulfanil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]pirrolo[3,2-*b*]piridina-1-carboxilato de t-butilo, 13.

Se disuelven el 4-azaindol **11** (435 mg, 1,22 mmol) y el 7-azaindol **12** (752 mg, 1,34 mmol) en tolueno (20 mL) y se hace pasar N_2 por la mezcla de reacción durante 30 min, después de lo cual se le añaden $Pd(PPh_3)_4$ (141 mg, 0,122 mmol) y CuI (23,2 mg, 0,122 mmol) y se calienta la mezcla de reacción a 120°C durante 20 h. Al término de la reacción, según una CL-SM, la mezcla de reacción se concentra al vacío y se purifica por cromatografía relámpago (EtOAc al 15%/heptano) para dar **13** (519,6 mg, 77,8%) en forma de un sólido amarillo claro: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,40 (dd, 1H, J = 4,8, 1,8 Hz), 7,95 (s ancho, 1H), 7,83 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,77 (dd, 2H, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,13 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 3,97 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,71 (s, 9H). TLC (EtOAc al 40%/heptano) Rf = 0,35, m/z obs. = 549,28 (M+1).

Fase 1(m): 5,6-dimetoxi-3[1-(tolueno-4-sulfanil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridina, 14.

Se trata el bisazaindol **13** (0,52 g, 0,95 mmol) con TFA al 50%/CH_2Cl_2 (25 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 2,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentra al vacío para dar un aceite amarillo que se solidifica cuando se le añade Et_2O. El sólido se disuelve en EtOAc, se lava con $HaHCO_3$ saturado, se seca ($MgSO_4$) y se concentra para dar **14** (384 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,48 (s ancho, 1H), 8,38 (dd, 1H, J = 4,8, 1,5 Hz), 7,73 (m, 3H), 7,54 (s ancho, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,05 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 6,95 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). TLC (EtOAc al 40%/heptano) Rf = 0,05, m/z obs.

= 449 (M+1).

Fase 1(n): 5,6-dimetoxi-1-metil-3-[1-(tolueno-4-sulfanil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridina, 15.

Al bisazaindol **14** (248 mg, 0,554 mmol) y NaOH (5,0 equiv., 111 mg, 2,77 mmol disueltos en 1,0 mL de agua), agitados en DMF (20 mL) a 0°C, se le añade yodometano (1,5 equiv., 118 mg, 52 µL, 0,83 mmol) y se sigue la reacción por CL-SM. Al cabo de 1,5 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc (200 mL), se lava con $NaHCO_3$ saturado, se seca ($MgSO_4$) y se concentra al vacío. El producto bruto se somete a una cromatografía relámpago para dar **15** (245 mg, 95,7%) en forma de un sólido blanco: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,35 (dd, 1H, J = 4,8, 1,8 Hz), 7,69 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,03 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,97 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). TLC (EtOAc al 40%/heptano) Rf = 0,05, m/z obs. = 463,29 (M+1).

Fase 1(o): 5,6-dimetoxi-1-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-*b*]-piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-*b*]-piridina, 16.

Se trata el bisazaindol **15** (245 mg, 0,53 mmol) con KOH (0,9 g) en MeOH (40 mL) y se lo calienta a reflujo en N2 durante 7 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se diluye con EtOAc (200 mL), se lava con $NaHCO_3$ saturado, se seca ($MgSO_4$) y se concentra. Una cromatografía relámpago permite obtener **16** (154 mg, 94,5%) en forma de un sólido blanco: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 10,76 (s ancho, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). TLC (MeOH al 5%/CH2Cl2) Rf = 0,2, m/z obs. = 309,36 (M+1).

Ejemplo 2: Síntesis de la 5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, 20

Fase 2(a): 1-(2-cloro-etil)-5,6-dimetoxi-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-1H-pirrolo[3,2-*b*]-piridina, 17.

Al bisazaindol **14** (120 mg, 0,268 mmol) se le añade 1,2-dicloroetano (1,4 mL) seguido de NaOH (500 mg en 1,4 mL de H_2O) y de bromuro de tetrabutil-amonio (8,0 mg, 0,025 mmol). Se calienta el medio de reacción a 50°C durante 16 h. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se la extrae con CH_2Cl_2 (3 veces) y lo extraído se junta y se seca ($MgSO_4$), y se concentra al vacío. El producto bruto se somete a una cromatografía relámpago para dar **17** (93 mg, 68%) en forma de un sólido de color marfil: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,40 (dd, 1H, J = 4,8,

1,5 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 5, 1,2 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,04 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,01 (s, 1H), 4,52 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 3,92 (t, 2H), 2,3 (s, 3H). TLC (EtOAc al 40%/heptano) Rf = 0,05, m/z obs. = 512 (M+1).

Fase 2(b): 1-(2-yodo-etil)-5,6-dimetoxi-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-1H-pirrolo[3,2-*b*]-piridina, 18.

Al bisazaindol **17** (93 mg, 0,182 mmol) en 2-butanona (10 mL) se le añade NaI (1,10 equiv., 30 mg, 0,20 mmol). Después de 16 h de reflujo, la mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se disuelve en EtOAc (100 mL), se lava con solución salina, se seca ($MgSO_4$) y se concentra para dar **18** (105 mg, 91%) en forma de un sólido de color marfil: TLC (EtOAc al 40%/heptano) Rf = 0,08, m/z obs. = 604 (M+1).

Fase 2(c): 5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-1H-pirrolo[3,2-*b*]-piridina, 19.

Se agitan el yoduro de bisazaindol **18** (52 mg, 0,0862 mmol), la morfolina (1,10 equiv., 8,26 mg, 8,3 µL, 0,0948 mmol) y K_2CO_3 (13 mg, 0,0942 mmol) calentando a 60°C en CH_3CN (6 mL) bajo N_2, durante 24. Una CL-SM indica que la reacción no se ha completado más que al 50%. Se añade una cantidad suplementaria de morfolina (17 µL) y se prosigue la agitación a 60°C. Al cabo de 48 h, la mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se somete a una cromatografía relámpago para dar **19** (48 mg, 99%) en forma de un sólido blanco: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,38 (dd, 1H, J = 4,5, 1,2 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 4,5, 1,2 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,05 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,02 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 2,90 (t, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,29 (s, 3H). TLC (EtOAc al 4%/CH2Cl2, 0,25% de NH_3) Rf = 0,65, m/z obs. = 562,15 (M+1).

Fase 2(d): 5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, 20

Se lleva a reflujo el bisazaindol **19** (48 mg, 0,0856 mmol) en KOH al 3%/MeOH durante 8 h y luego se continúa calentando a 55°C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentra al vacío, el residuo se diluye con EtOAc, se lava con $NaHCO_3$ saturado, se seca ($MgSO_4$) y se concentra hasta que se obtiene un aceite residual. Esta última se somete a una cromatografía relámpago para dar **20** (19,7 mg, 56,6%) en forma de un sólido blanco: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 10,77 (s ancho, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,57 (s, 1H),

7,13 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,57 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 4,23 (s, 3H), 4,22 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,70 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,77 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,49 (t, 4H, J = 4,6 Hz). TLC (EtOAc al 4%/CH2Cl2, 0,25% de NH_3) Rf = 0,20, m/z obs. = 408,26 (M+1).

Ejemplo 3: Síntesis de la 5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etil]-3-(1H-pirrolo[2,3-*b*]-piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina, 22.

Fase 3(a): 5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etil]-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina, 21.

Al yoduro de bisazaindol **18** (52 mg, 0,0862 mmol) en CH_3CN (6,0 mL) a 60°C se le añade K_2CO_3 (1,1 equiv., 13,2 mg, 0,095 mmol) seguido de 1-metil-piperazina (1,10 equiv., 9,515 mg, 10,55 µL, 0,095 mmol). Después de 2 h de agitación a 60°C, se le añade una cantidad suplementaria de K_2CO_3 (13,2 mg) y de 1-metil-piperazina (21 µL) y se prosigue la agitación a 60°C durante 30 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentra para dar un residuo que se extrae con HCl 2N y que se lava con CH_2Cl_2. A continuación, la fase acuosa se trata con NaOH 2N hasta alcanzar un pH >10 y se extrae con CH_2Cl_2, se seca ($MgSO_4$) y se concentra al vacío para dar **21** (10 mg, 20,2%) en forma de un sólido de color marfil: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,35 (dd, 1H, J = 4,4, 1,1 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 4,4, 1,1 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,03 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,98 (s, 1H), 5,28 (s, 3H), 4,26 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,86 (t, 2H), 2,55 (m ancho, 8H), 2,30 (s, 3H). TLC (EtOAc al 10%/CH_2Cl_2, 0,25% de NH_3) Rf = 0,35, m/z obs. = 575 (M+1).

Fase 3(b): 5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-3-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina, 22.

Se lleva a reflujo el bisazaindol **21** (10 mg, 0,017 mmol) en KOH al 3%/MeOH (10 mL) durante 5 h. Se concentra la mezcla de reacción, se diluye el residuo con H_2O, se añade HCl 2N para ajustar el pH a 8, se extrae con CH_2Cl_2, se seca ($MgSO_4$) y se concentra. Una purificación por cromatografía relámpago conduce a **22** (3,4 mg, 46,6%) en forma de un sólido de color marfil: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 10,77 (s ancho, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,58 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 4,73 (s, 3H), 4,25 (s, 3H) que se superpone a (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 2,51 (m ancho, 8H). TLC (MeOH al 10%/CH_2Cl_2, 0,25% de NH_3) Rf = 0,40, m/z obs. = 421,14 (M+1).

Ejemplo 4: Síntesis de la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, 30.

Fase 4(a): 1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-ol, 23.

A una solución de MCPBA (77%, 21,52 g, 96,0 mmol) en CH_2Cl_2 (140 mL) agitada a 0°C, en N_2, se le añade el 7-azaindol (5,67 g, 48,0 mmol) en solución de CH_2Cl_2 (47 mL), gota a gota durante 35 min. Se deja recalentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agita durante 1,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtra y se concentra al vacío. El aceite residual se trata con Et_2O (50 mL) y el precipitado sólido filtrado se pone en suspensión en H_2O (50 mL) y se alcaliniza con una solución acuosa saturada de K_2CO_3 hasta un pH de 10. A continuación, la fase acuosa se extrae con $CHCl_3$ (7 veces), se seca ($MgSO_4$) y se concentra para dar **23** (3,18 mg, 49%) en forma de un aceite marrón: RMN-1H (DMSO-d_6) d 12,5 (s ancho, 1H), 8,14 (s ancho, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 3,0 Hz), m/z obs. = 135,1 (M+1), 118,1 (M-16).

Fase 4(b): 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 24.

El azaindol **23** (3,18 g, 0,0237 mmol) se lleva a reflujo en $POCl_3$ (50 mL) durante 8 h, después de lo cual el $POCl_3$ se elimina de la mezcla de reacción por destilación al vacío y el residuo se trata con H_2O y $NaHCO_3$ saturado. El precipitado se recoge por filtración y se seca al aire. Una purificación por cromatografía relámpago conduce a **24** (0,84 mg, 22%) en forma de un sólido cristalino blanco: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 9,5 (s ancho, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 3,5, 2,3 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 6,61 (dd, 1H, J = 3,6, 1,8 Hz), TLC (EtOAc al 40%/heptano) Rf = 0,10, m/z obs. = 152,86 (M+1), 154,86, 193,93 (M+Na).

Fase 4(c): 4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina, 25.

A una solución de 4-cloroazaindol **24** (0,84 g, 5,50 mmol), de TsCl (1,154 g, 6,053 mmol) y de Bu_4NHSO_4 (16 µL, 50% en H_2O) en tolueno (16 mL), se le añade NaOH (3,6 g, 90,2 mmol) en forma de solución en H_2O (14 mL). Después de 2,5 h de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación se extrae la mezcla de reacción de dos fases con EtOAc (2 veces), se seca ($MgSO_4$) y se concentra al vacío. Una cromatografía relámpago produce **25** (1,33 mg, 78%) en forma de un sólido blanco: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,28 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,04 (dd, 2H, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 4,0 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 2,37 (s, 3H), TLC (EtOAc al 40%/heptano) Rf = 0,50, m/z obs. = 307 (M+1)308,9.

Fase 4(d): 4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-tributil-estañil-1H-pirrolo[2,3-

***b*]piridina, 26.**

Al azaindol 25 (0,3 g, 0,98 mmol) en THF (15 mL), agitado a 78°C, en N_2, se le añade LDA (1,5 equiv., 0,74 mL, 1,47 mmol) gota a gota durante 5 min. Después de 0,5 h de agitación de la mezcla de reacción, se añade gota a gota Bu_3SnCl (475 mg, 400 µL, 1,47 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 0,5 h más. A continuación se deja recalentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se detiene la reacción con H_2O, se diluye con EtOAc (200 mL), se lava con solución salina, se seca ($MgSO_4$) y se concentra. El residuo se somete a una cromatografía relámpago para dar **26** (0,46 mg, 79%) en forma de un aceite incoloro: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,15 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,97 (dd, 2H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 6,75 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,65-1,20 (m, 12H), 0,93 (t, 9H), TLC (EtOAc al 40%/heptano) Rf = 0,65.

<u>Fase 4(e)</u>: 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]-piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-*b*]piridina-1-carboxilato de t-butilo, 27.

En una solución del dimetoxi-azaindol **11** (0,025 g, 0,70 mmol) y del azaindol **26** (0,458 g, 0,77 mmol) en tolueno (15 mL) y se hace pasar N_2 durante 15 min, después de lo cual se le añaden CuI (14 mg, 0,07 mmol) y $Pd(PPh_3)$ (81 mg, 0,07 mmol), se agita la mezcla con un chorro de N_2 durante 0,5 h y luego se la calienta a 120°C en N_2 durante 20 h. Una purificación de la mezcla de reacción sobre SiO_2 (cromatografía relámpago, cartucho de 40 g, elución con EtOAc al 10-30%/heptano) produce el bisazaindol **27** (0,28 g, 68%) en forma de un sólido blanco: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,29 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,86 (s que aparece solapado con d, 3H), 7,15 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 3,97 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,71 (s, 9H), TLC (EtOAc al 40%/heptano) Rf = 0,40.

<u>Fase 4(f)</u>: 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridina, 28.

Se disuelve el bisazaindol **27** (0,28 g, 0,48 mmol) en TFA al 50%/CH_2Cl_2 (8,0 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se disuelve en EtOAC (100 mL), se lava con $NaHCO_3$ saturado (3 veces), se seca ($MgSO_4$) y se concentra para dar **28** (0,222 g, 96%) en forma de un sólido amorfo: TLC (EtOAc al 40%/heptano) Rf = 0,05.

<u>Fase 4(g)</u>: 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]-piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-*b*]-piridina, 29.

Al bisazaindol **28** (37,3 mg, 0,0772 mmol) agitado en DMF (5,0 mL) a 0°C se

le añade KOH (5,0 equiv., 21,6 mg) seguido de MeI (5,0 equiv., 55,0 mg, 24 µL) y se agita la mezcla de reacción durante 1,5 h. A continuación, se deja recalentar mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se la diluye con EtOAc, se la lava con $NaHCO_3$ saturado, se la seca ($MgSO_4$) y se la concentra para obtener **29** (40 mg, 100%) en forma de un sólido amorfo: TLC (EtOAc al 40%/heptano) Rf = 0,10.

Fase 4(h): 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-*b*]-piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-*b*]-piridina, 30.

Se lleva a reflujo el bisazaindol **29** (40 mg, 0,081 mmol) con KOH al 4%/MeOH (10 mL) durante 5,5 h y, a continuación, se concentra la reacción al vacío. Una purificación sobre SiO_2 (MeOH al 2.4%/ CH_2Cl_2) da lugar a **30** (13 mg, 47,3%) en forma de un sólido blanco: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 10,92 (s ancho, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,05 (s en aparente solapamiento con d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,62 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), TLC (EtOAc al 40%/heptano), Rf = 0,40, m/z obs. = 343,3 (M+1), 345,3.

Ejemplo 5: síntesis de la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]-piridina, 34.

Fase 5(a): 1-(2-cloro-etil)-3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina, 31.

Una mezcla del bisazaindol **28** (180 mg, 0,373 mmol), de 1,2-dicloroetano (2,0 mL), de NaOH 9N (2,0 mL) y de bromuro de tetrabutil-amonio (16 mg), en agitación, se calienta a 50°C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se la extrae con CH_2Cl_2 (3 veces), se la seca ($MgSO_4$) y se la concentra al vacío. Una purificación sobre SiO_2 por cromatografía relámpago produce **31** (110 mg, 54%) en forma de un sólido amarillo: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,40 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,06 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,02 (s, 1H), 4,51 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,06 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,30 (s, 3H), TLC (EtOAc al 40%/heptano) Rf = 0,20.

Fase 5(b): 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-yodo-etil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina, 32.

Se disuelve el bisazaindol **31** (110 mg, 0,202 mmol) y NaI (33,5 mg, 0,222 mmol) en 2-butanona (10 mL) y se lleva a reflujo durante 24 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentra al vacío, el residuo se disuelve en EtOAc, se lava con solución salina, se seca ($MgSO_4$) y se concentra para producir **32** (124 mg,

96,6%) en forma de un sólido amarillo: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,25 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,10 (m, 5H), 4,53 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,03 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,50 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,31 (s, 3H), TLC (EtOAc al 40%/heptano) Rf = 0,20, m/z obs. = 636,9 (M+1), 638,9, 639,94.

Fase 5(c): 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina, 33.

Al bisazaindol **32** (54 mg, 0,0848 mmol) en CH_3CN (6,0 mL), se le añade morfolina (3,5 equiv., 25,9 mg, 26,1 µmol, 0,30 mmol) y K_2CO_3 (11,7 mg, 0,085 mmol). Después de haber calentado a 60°C durante 30 h, la mezcla de reacción se calienta al vacío y el residuo del producto bruto se somete a una cromatografía relámpago sobre SiO_2 (MeOH al 2-4%/CH_2Cl_2) para obtener **33** (40 mg, 79,2%) en forma de un sólido de color marfil: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,26 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,09 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 4,29 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,05 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 2,86 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,55 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), TLC (MeOH al 4%/CH_2Cl_2, 0,25% de NH_3) Rf = 0,25, m/z obs. = 597,56 (M+1).

Fase 5(d): 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo [3,2-*b*]-piridina, 34.

Se trata el bisazaindol **33** (40 mg, 0,067 mmol) con KOH al 3%/MeOH (10 mL) y se lleva a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se reparte entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se lava con $NaHCO_3$ saturado, se seca ($MgSO_4$) y se somete a una cromatografía relámpago sobre SiO_2 (MeOH al 2-4%/CH_2Cl_2) para obtener **34** (19,0 mg, 64,2%) en forma de un sólido blanco: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 10,94 (s ancho, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 4,23 (s superpuesto a t, 5H, J = 6,4 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,70 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,79 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,50 (t, 4H, J = 4,6 Hz), TLC (MeOH al 4%/CH_2Cl_2, 0,25% de NH_3) Rf = 0,25, m/z obs. = 442,1 (M+1).

Ejemplo 6: Síntesis de la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etil]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina, 36.

Fase 6(a): 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etil]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina, 35.

Al bisazaindol **32** (64 mg, 0,10 mmol) en CH_3CN (6,0 mL), se le añade 1-metil-piperazina (3,5 equiv., 35,2 mg, 39,1 µmol, 0,352 mmol) y K_2CO_3 (13,8 mg,

0,10 mmol). Después de haber calentado a 60°C durante 48 h, la mezcla de reacción se calienta al vacío y el residuo del producto bruto se somete a una cromatografía relámpago sobre SiO_2 (MeOH al 2-4%/CH_2Cl_2/heptano) para obtener **35** (40 mg, 64,3%) en forma de un sólido blanco: RMN-^{1}H ($CDCl_3$) d 8,23 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,10 (m, 5H), 4,25 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,01 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,83 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,57-2,46 (m ancho, 8H), 2,28 (s, 3H), TLC (MeOH al 10%/CH_2Cl_2, 0,25% de NH_3) Rf = 0,45, m/z obs. = 609,04 (M+1).

Fase 6(b): 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etil]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina, 36. Se lleva a reflujo el bisazaindol **35** (40 mg, 0,066 mmol) en KOH al 3%/MeOH (10 mL) durante 16 h y, a continuación, se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc, se lava con $NaHCO_3$ saturado, se seca (Na_2SO_4) y se somete a una cromatografía relámpago sobre SiO_2 (MeOH al 4%/CH_2Cl_2, 0,25% de NH_3) para obtener **36** (18 mg, 60,2%) en forma de un sólido blanco: RMN-^{1}H ($CDCl_3$ d 10,94 (s ancho, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 2 Hz), 4,23 (s superpuesto a t, 5H, J = 6,5 Hz), 3,97 (s, 3H), 2,79 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,55-2,45 (m ancho, 8H), 2,29 (s, 3H), TLC (MeOH al 10%/CH_2Cl_2, 0,25% de NH_3) Rf = 0,35, m/z obs. = 455,11 (M+1).

Ejemplo 7: 3-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Fase 7(a): 5-fluoro-3-yodo-piridin-2-il-amina.

La 5-fluoro-3-yodo-piridin-2-il-amina se puede preparar de la siguiente manera:

Una mezcla de 9,9 g de 5-fluoro-piridin-3-il-amina y de 21,85 g de N-yodo-succinimida en 400 cm^3 de ácido acético se agita unas 6 horas a une temperatura cercana a los 70°C. Después de concentrar hasta secarlo a baja presión (13 kPa), el residuo se recupera con 250 cm^3 de agua; el pH se lleva cercano a 8 con la adición de hidrogeno-carbonato de sodio. La fase acuosa se extrae cinco veces con 150 cm^3 de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan tres veces con 100 cm^3 de agua y luego cinco veces con 50 cm^3 de una disolución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran hasta secarla a baja presión (13 kPa). Se obtienen así, después de una cromatografía flash en una columna de sílice (eluyente: diclorometano), 11g de 5-fluoro-3-yodo-piridin-2-il-amina en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 76°C (banco Köfler)

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz)– δ en ppm- en DMSO-d6: 5,98 (s ancho, 2H); de 7,93 a 7,98 (m, 2H).

- Espectro de masas: SM-EI: 238(+) = M(+)

Fase 7(b): 5-fluoro-3-trimetil-silanil-etinil-piridin-2-il-amina

La 5-fuoro-3-trimetil-silanil-etinil-piridin-2-il-amina se puede preparar de la manera siguiente:

A una solución de 14 g de 5-fluoro-3-yodo-piridin-2-il-amina en 440 cm^3 de dimetilformamida, desgasificada con argón, se añaden 12,47 cm^3 de etinil-trimetil-silano, 2,24 g de yoduro de cobre, 2,74 g de cloruro de litio, 41,33 cm^3 de trietilamina y 2,15 g de cloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio (II). La disolución obtenida se lleva a una temperatura cercana a los 55°C durante 5 horas aproximadamente. Después de volver a una temperatura cercana a los 20°C, la mezcla se concentra a presión reducida (13 kPa); el residuo se recoge en 300 cm^3 de agua y se extrae por tres veces con 100 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan tres veces con 100 cm^3 de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a baja presión (13 kPa). Se obtienen así, después de una cromatografía flash en una columna de sílice (eluyente: diclorometano), 7,91g de 5-fluoro-3-trimetil-silanil-etinil-piridin-2-il-amina en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 65°C (banco Köfler)

- espectro de masas: IE m/z = 208 M^+.; m/z = 193 $(M - CH_3)^+$ pico de base

Fase 7(c): 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

La 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina se puede preparar de la manera siguiente:

Una mezcla de 3,80 g de 5-fluoro-3-trimetil-silanil-etinil-piridin-2-il-amina y de 3,40 g de *terc*-butilato de potasio en 100 cm^3 de 1-metil-pirrolidin-2-ona se lleva a aproximadamente 130°C durante unas 4 horas. Después de volver a una temperatura próxima a 20°C, la mezcla se vierte sobre 1.000 cm^3 de una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio y se extrae 5 veces con 250 cm^3 de óxido de dietilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan sucesivamente con 5 veces 100 cm^3 de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (13 kPa). Se

obtienen así 2,35 g de 5-fluoro-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 110°C (banco Köfler)
- espectro de masas: IE m/z = 136 M^+ pico de base m/z = 109 $(M - HCN)^+$

Fase 7(d): 5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

La 5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina se puede preparar de la manera siguiente:

Un mezcla de 2,30 g de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b] piridina, de 3,54 g de cloruro de 4-metil-benceno-sulfonilo, de 7,56 g de hidróxido de sodio disuelto en 55 cm^3 de agua y de 0,115 g de hidrogeno-sulfato de tetrabutil-amonio en 125 cm^3 de tolueno se agita durante unas 24 horas a aproximadamente 20°C. La mezcla se diluye en 500 cm^3 de acetato de etilo; la fase orgánica se lava tres veces con 200 cm^3 de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra hasta secarla a baja presión (13 kPa). El residuo se purifica por cromatografía flash en una columna de sílice [eluyente: diclorometano]. Se obtienen 3,85 g de 5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 160°C (banco Köfler)
- espectro de masas: IE m/z=290 M^+.; m/z=226 $(M - SO_2)^+$.; m/z=155 $C_7H_7O_2S^+$; m/z=91 $C_7H_7^+$ pico de base

Fase 7(e): 5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-tributil-estañil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

La 5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-tributil-estañil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina se puede preparar como en el ejemplo 1, fase 1(k), pero a partir de 2 g de 5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, de 2,58 g de cloruro de tributil-estaño, de 4,95 cm^3 de una solución 1,6M de n-butil-litio en hexano en 100 cm^3 de tetrahidrofurano. Así, después de una cromatografía flash en una columna de sílice [eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 5/95 en volúmenes)], se obtienen 2,70 g de 5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-tributil-estañil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un aceite cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo/trietilamina (95/5/1 en volúmenes)] = 0,41
- Espectro de RMN ^1H (400 MHz) - δ en ppm- en DMSO-d6: 0,89 (t, J = 7,0

Hz, 9H); de 1,15 a 1,70 (m, 18H); 2,37 (s, 3H); 6,87 (m, 1H); 7,43 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,86 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,90 (dd, J = 3,0 y 9,0 Hz, 1H); 8,26 (dd, J = 1,5 y 3,0 Hz, 1H).

- Espectro de masas: SM-EI: 579(+) = M(+)

Fase 7(f): 3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de t-butilo

El 3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de t-butilo se puede preparar como en el ejemplo 1, fase 1(l), pero a partir de 1,30 g de 5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-tributil-estañil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, de 0,73 g de 3-bromo-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de t-butilo, de 0,039 g de yoduro de cobre, de 0,236 g de paladio tetrakis(trifenil-fosfina) en 60 cm^3 de tolueno. Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (70/30 en volúmenes)], se obtienen 0,48 g de 3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de una espuma cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volúmenes)] = 0,39

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) -δ en ppm- en DMSO-d6: 1,71 (s, 9H); 2,33 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 7,03 (s, 1H); 7,34 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,76 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,91 (s, 1H); 7,96 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,36 (dd, J = 1,5 y 2,5 Hz, 1H).

Fase 7(g): 3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

La 3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina se puede preparar como en el ejemplo 1, fase 1(m), pero a partir de 0,78 g de 3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo, de 10 cm^3 de ácido trifluoroacético en 45 cm^3 de diclorometano. Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/acetato de etilo (95/5 en volúmenes)], se obtienen 0,40 g de 3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/acetato de etilo (90/10 en

volúmenes)] = 0,29

- Espectro de RMN ^{1}H (300 MHz) -δ en ppm- en DMSO-d6: 2,31 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 6,98 (s, 1H); 7,28 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,40 (s ancho, 1H); 7,67 (m, 3H); 7,86 (dd, J = 3,0 y 8,5 Hz, 1H); 8,28 (dd, J = 1,5 y 3,0 Hz, 1H); 11,4 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas: SM-EI: 466(+) = M(+)

Fase 7(h): 1-(2-cloro-etil)-3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

La 1-(2-cloro-etil)-3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 2, fase 2(a), pero a partir de 0,40 g de 3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, de 0,0055 g de bromuro de tetrabutil-amonio, de 0,32 g de hidróxido de potasio y de 0,276 g de carbonato de potasio en 30 cm^3 de 1,2-dicloro-etano. Se obtienen así 0,45 g de 1-(2-cloro-etil)-3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de una espuma cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/acetato de etilo (90/10 en volúmenes)] = 0,68

- Espectro de RMN ^{1}H (300 MHz) -d en ppm -en DMSO-d6: 2,31 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 4,08 t, J = 6,0 Hz, 2H); 4,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 6,97 s, 1H); 7,27 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,67 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,87 (dd, J = 3,0 y 9,0 Hz, 1H); 8,30 (dd, J = 1,5 y 3,0 Hz, 1H).

-Espectro de masas: SM-EI: 528(+)/...=M(+)/...(1 Cl presente)

Fase 7(i): 3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1(2-yodo-etil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

La 3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1(2-yodo-etil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 2, fase 2(b), pero a partir de 0,45 g de 1-(2-cloro-etil)-3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,19 g de yoduro de sodio en 40 cm^3 de 2-butanona. Se obtienen así 0,53 g de 3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-yodo-etil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de una espuma cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/acetato de etilo (95/5 en volúmenes)]

= 0,48

- Espectro de RMN ^{1}H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 2,31 (s, 3H); 3,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 3,87 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 4,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 6,96 (s, 1H); 7,28 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,68 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,88 (dd ancho, J = 3,0 y 8,5 Hz, 1H); 8,31 (m, 1H).

- Espectro de masas: SM-EI: 620(+) = M(+)

Fase 7(j): 3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

La 3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 2, fase 2(c), pero a partir de 0,53 g de 3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-yodo-etil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, de 0,13 g de carbonato de potasio y de 0,150 g de morfolina en 60 cm^3 de acetonitrilo. Se obtienen así 0,47 g de 3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de una resina cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)] = 0,52

- Espectro de RMN ^{1}H (400 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 2,30 (s, 3H); 2,49 (*m parcialmente enmascarado*, 4H); 2,76 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,57 (*m*, 4H); 3,87 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 4,38 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 6,97 (s ancho, 1H); 7,24 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,63 (m, 3H); 7,76 (s, 1H); 7,87 (dd ancho, J = 3,0 y 9,5 Hz, 1H); 8,29 (dd, J = 2,0 y 3,0 Hz, 1H).

Fase 7(k): 3-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

La 3-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina se puede preparar como en el ejemplo 2, fase 2(d), pero a partir de 0,470 g de 3-[5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, de 1 g de hidróxido de potasio en 100 cm^3 de metanol. Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)], se obtienen 0,180 g de 3-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 218°C (banco Köfler)

- Espectro de RMN ^{1}H (400 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 2,47 (m, 4H); 2,71 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 3,58 (m, 4H); 3,89 (s, 3H); 4,07 (s, 3H); 4,33 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,75 (dd, J = 2,5 y 9,5 Hz, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,06 (dd, J = 1,5 y 2,5 Hz, 1H); 11,85 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas: SM-EI: 425(+) = M(+)

Ejemplo 8: 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Fase 8(a): 7-óxido de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina .

El 7-óxido de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina se puede obtener como en el ejemplo 4, fase 4(a), pero a partir de 2,7 g de 5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina y de 6,22g de ácido 3-cloro-*per*-benzoico en 70 cm3 de dimetoxi-etano. Así, después de una cromatografía flash en una columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol 95/5 en volúmenes)], se obtienen 1,70 g del 7-óxido de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un polvo cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 178°C (banco Köfler)

- espectro IR: KBr 3128; 3085; 2919; 2863; 2734; 2629; 2406; 1588; 1507; 1349; 1256; 1206; 1129; 1077; 990; 804; 723; 670 y 466 cm^{-1}

Fase 8(b): 4-cloro-5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

La 4-cloro-5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina se puede obtener como en el ejemplo 4, fase 4(b), pero a partir del 7-óxido de 1,7 g de 5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina en 10 cm^3 de oxicloruro de fósforo. Se obtienen así 1,3 g de 4-cloro-5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)] = 0,19

- Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 6,56 (m, 1H); 7,70 (m, 1H); 8,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 12,15 (m ancho, 1H)

- Espectro de masas: SM-EI: 170(+) = M(+)

Fase 8c: 4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

La 4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina se puede preparar como en el ejemplo 7, fase 7(d), pero a partir de 1,30 g de 4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, de 1,60 g de cloruro de 4-metil-benceno-sulfonilo, de 3,40 g de hidróxido de sodio disuelto en 16 cm^3 de agua, de 0,052 g de hidrogenosulfato de tetrabutil-amonio en 200 cm^3 de tolueno. Así, después de una cromatografía flash en una columna de sílice [eluyente: diclorometano], se obtienen 1,90 g de 4-cloro-5-

fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un polvo cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 125°C (banco Köfler)

- espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 2,36 (s, 3H); 6,93 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 7,44 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 7,99 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 8,12 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 8,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H)

- Espectro de masas: SM-EI: 324(+) = M(+)

Fase 8(d): 4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-tributil-estañil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

La 4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-tributil-estañil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina se puede preparar como en el ejemplo 7, fase 7(e), pero a partir de 3,8 g de 4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, de 3,65 cm^3 de cloruro de tributil-estaño, de 7,92 cm^3 de una solución 1,6 M de *terc*-butil-litio en hexano en 100 cm^3 de tetrahidrofurano. Así, después de una cromatografía flash en una columna de sílice [eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 5/95 en volúmenes)], se obtienen 5,66 g de 4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-tributil-estañil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un aceite cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volúmenes)] = 0,73

- espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ *en ppm- en* DMSO-d6: 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 9H); de 1,10 a 1,70 (m, 18H); 2,35 (s, 3H); 6,82 (m, 1H); 7,43 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 7,84 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H)

- Espectro de masas: SM-EI: 614(+) = M(+)

Fase 8(e): 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de t-butilo

El 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de t-butilo se puede preparar como en el ejemplo 7, fase 7(f), pero a partir de 5,20 g de 4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-tributil-estañil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, de 3,10 g de 3-bromo-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de t-butilo, de 0,146 g de yoduro de cobre, de 0,889 g de paladio tetrakis (trifenil-fosfina) en 160 cm^3 de tolueno. Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volúmenes)], se obtienen 3,30 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato

de *terc*-butilo en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volúmenes)] = 0,32

- Espectro de RMN ^{1}H (300 MHz) -δ en ppm- en DMSO-d6: 1,71 (s, 9H); 2,32 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 7,13 (s, 1H); 7,34 (d ancho, 2H); 7,79 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 7,90 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H)

- Espectro de masas: SM-EI: 600(+) = M(+)

Fase 8(f): 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

La 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina se puede preparar como en el ejemplo 7, fase 7(g), pero a partir de 3,2 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo y de 30 cm^3 de ácido trifluoroacético en 150 cm^3 de diclorometano. Se obtienen así 2,50 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volúmenes)] = 0,34

- Espectro de RMN ^{1}H (300 MHz) -δ en ppm- en DMSO-d6: 2,31 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 7,07 (s, 1H); 7,30 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,70 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,73 (s, 1H); 8,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 11,45 (s ancho, 1H)

- Espectro de masas: SM-EI: 501(+) = M(+)

Fase 8(g): 1-(2-cloro-etil)-3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

La 1-(2-cloro-etil)-3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 7, fase 7(h), pero a partir de 0,50 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, de 0,0065 g de bromuro de tetrabutil-amonio, de 0,44 g de hidróxido de potasio y de 0,32 g de carbonato de potasio en 50 cm^3 de 1,2-dicloro-etano. Se obtienen así 0,56 g de 1-(2-cloro-etil)-3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (90/10 en volúmenes)] = 0,43

- Espectro de RMN ^{1}H (400 MHz) -δ en ppm- en DMSO-d6: 2,30 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 4,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 4,64 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 7,06 (s, 1H); 7,29 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); de 7,68 a 7,73 (m, 3H); 7,85 (s, 1H); 8,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H)

- Espectro de masas: SM-EI: 562(+) = M(+)

Fase 8(h): 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-yodo-etil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

La 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1(2-yodo-etil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 7, fase 7(i), pero a partir de 0,56 g de 1-(2-cloro-etil)-3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,22 g de yoduro de sodio en 80 cm^3 de 2-butanona. Se obtienen así 0,36 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-yodo-etil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (98/2 en volúmenes)] = 0,44

- Espectro de RMN ^{1}H (300 MHz) -δ en ppm- en DMSO-d6: 2,30 (s, 3H); 3,67 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 4,64 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 7,03 (s, 1H); 7,30 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); de 7,67 a 7,73 (m, 3H); 7,84 (s, 1H); 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H)

- Espectro de masas: SM-EI: 654(+) = M(+)

Fase 8(i): 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

La 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 7, fase 7(j), pero a partir de 0,35 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-yodo-etil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, de 0,082 g de carbonato de potasio y de 0,093 g de morfolina en 44 cm^3 de acetonitrilo. Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)], se obtienen 0,22 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(2-

morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de una resina cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)] = 0,16

- Espectro de RMN ^{1}H (300 MHz) -δ en ppm- en DMSO-d6: 2,30 (s, 3H); de 2,45 a 2,55 (m oculto, 4H); 2,76 (m, 2H); 3,55 (m, 4H); 3,83 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 4,38 (m, 2H); 7,07 (s, 1H); 7,28 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); de 7,62 a 7,69 (m, 3H); 7,83 (s, 1H); 8,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H)

- Espectro de masas: SM-EI: 613(+) = M(+)

Fase 8(i): 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

La 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina se puede preparar como en el ejemplo 7, fase 7(k), pero a partir de 0,220 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,52 g de hidróxido de potasio en 40 cm^3 de metanol. Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)], se obtienen 0,128 g de 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 206°C (banco Köfler)

- Espectro de RMN ^{1}H (300 MHz) -δ en ppm- en DMSO-d6: 2,47 (m, parcialmente oculto, 4H); 2,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,58 (m, 4H); 3,88 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); 4,33 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 7,23 (s, 1H); 7,67 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 12,2 (m ancho, 1H)

- Espectro de masas: SM-EI: 459(+) = M(+)

Ejemplo 9: 3-[4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Una suspensión de 0,2 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,580 g de hidróxido de potasio en 40 cm^3 de metanol se lleva a reflujo durante aproximadamente 5 horas. Después de concentrarla a baja presión (13 kPa), el sólido se recupera en 50 cm^3 de agua, se filtra con succión y se lava con 10 cm^3 de agua. Después de recristalizar en 40 cm^3 de acetonitrilo, se obtienen 0,110 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en

forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 283-284°C (Buchi)

- espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 3,83 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 7,30 (s, 1H); 7,41 (s ancho, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 11,4 (m muy extendido, 1H); 12,15 (m extendido, 1H).

- espectro de masas: ES m/z = 347 MH^+ pico de base

Ejemplo 10: 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Fase 10(a): 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

La 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 2, fase 2(c), pero a partir de 0,18 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-yodo-etil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, de 0,042 g de carbonato de potasio y de 0,055 g de 1-metil-piperazina en 25 cm^3 de acetonitrilo. Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 0,065 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de una resina cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)] = 0,084

- espectro de masas: ES m/z = 627 M^+

Fase 10(b): 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

La 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina se puede preparar como en el ejemplo 2, fase 2(d), pero a partir de 0,065 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[24-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,116 g de hidróxido de potasio en 25 cm^3 de metanol. Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)], se obtienen 0,030 g de 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il-5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en

forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)] = 0,15

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 2,13 (s, 3H); 2,29 (m ancho, 4H); de 2,42 a 2,55 (m parcialmente oculto, 4H); 2,70 (t ancho, J = 6,5 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,31 (t ancho, J = 6,5 Hz, 2H); 7,26 (s ancho, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 12,15 (s ancho, 1H)

- Espectro de masas: IE m/z = 472 M^+; m/z = 113 $C_6H_{13}N_2^+$ pico de base; m/z = 70 $C_4H_8N^+$

Ejemplo 11: 3-[4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Fase 11(a): 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(3-cloro-propil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

La 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(3-cloro-propil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 2, fase 2(a), pero a partir de 1,8 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, de 0,046 g de bromuro de tetrabutil-amonio, de 1,34 g de hidróxido de potasio y de 1,16 g de carbonato de potasio en 150 cm^3 de 1-bromo-3-cloropropano. Se obtienen así 2 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(3-cloro-propil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de una resina cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volúmenes)] = 0,63

- Espectro de masas: ES m/z = 577 MH^+ pico de base

Fase 11(b): 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(3-yodo-propil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

La 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(3-yodo-propil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 2, fase 2(b), pero a partir de 2,07 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(3-cloro-propil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 1,07 g de yoduro de sodio en 150 cm^3 de 2-butanona. Se obtienen así 2,3 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(3-yodo-propil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de una resina cuyas

características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volúmenes)] = 0,67

- Espectro de masas: IE m/z = 668 M^+ pico de base; m/z = 513 (M – $C_7H_7SO_2)^+$; m/z = 386(m/z= 513 – I)$^+$

Fase 11(c): 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

La 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar de la siguiente manera:

una solución de 0,3 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(3-yodo-propil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,382 g de piperidina en 40 cm^3 de diclorometano se lleva a reflujo durante aproximadamente 6 horas. Después de diluir la mezcla con 100 cm^3 de diclorometano, la solución se lava tres veces con 40 cm^3 de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra hasta secarla a baja presión (13 kPa). Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)], se obtienen 0,175 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de una resina cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)] = 0,26

- Espectro de masas: ES m/z = 626 MH^+ pico de base

Fase 11(d): 3-[4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

La 3-[4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina se puede preparar como en el ejemplo 2, fase 2(d), pero a partir de 0,175 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]5,6-dimetoxi-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,314 g de hidróxido de potasio en 40 cm^3 de metanol. Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 0,086 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de un sólido

cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 110-114°C (banco Köfler)

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 1,37 (m, 2H); 1,50 (m, 4H); 1,95 (m, 2H); 2,20 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,28 (m, 4H); 3,88 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 12,1 (s ancho, 1H)

- Espectro de masas: IE m/z = 471 M^+; m/z = 360 $(M - C_7H_{13}N)^+$ pico de base; m/z = 98 $C_6H_{12}N^+$

Ejemplo 12: 1-{3-[3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-ol

Fase 12(a): 1-(3-{3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-ol

El 1-(3-{3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-ol se puede preparar como en el ejemplo 11, fase 11(c), pero a partir de 0,300 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(3-yodo-propil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,454 g de piperidin-4-ol en 40 cm^3 de diclorometano. Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 0,178 g de 1-(3-{3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-ol en forma de una espuma cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)] = 0,14

- Espectro de masas: ES m/z = 642 MH^+ pico de base

Fase 12(b): 1-{3-[3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-ol

El 1-{3-[3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-ol se puede preparar como en el ejemplo 2, fase 2(d), pero a partir de 0,178 g de 1-(3-{3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-ol y de 0,31 g de hidróxido de potasio en 40 cm^3 de metanol. Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)], se obtienen 0,102 g de 1-{3-[3-(4-

cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-ol en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 188°C (banco Köfler)

- Espectro de RMN ^{1}H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 1,41 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); de 1,88 a 2,00 (m, 4H); 2,20 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 2,65 (m, 2H); 3,43 (m, 1H); 3,88 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,23 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 4,52 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 12,15 (s ancho, 1H)

- Espectro de masas: IE m/z = 487 M^+; m/z = 360 (M - $C_7H_{13}NO)^+$ pico de base; m/z = 114 $C_6H_{12}NO^+$

Ejemplo 13: 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Fase 13(a): 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

La 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 11, fase 11(c), pero a partir de 0,300 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(3-yodo-propil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,512 g de 1-metil-perhidro-1,4-diazepina en 40 cm^3 de diclorometano. Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: cloroformo/metanol/amoniaco acuoso al 28% (24/3/0,5 en volúmenes)], se obtienen 0,145 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de una resina cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: cloroformo/metanol/amoniaco acuoso al 28% (24/3/0,5 en volúmenes)] = 0,33

- Espectro de masas: ES m/z = 655 MH^+ pico de base

Fase 13(b): 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

La 3-[4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 2, fase 2(d), pero a partir de 0,145 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-

4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,25 g de hidróxido de potasio en 40 cm^3 de metanol. Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: cloroformo/metanol amoniacal 2M (74/7 en volúmenes)], se obtienen 0,062 g de 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 140-145°C (banco Köfler)

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 1,70 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,39 (t, J = 6,5 Hz, 2H); de 2,47 a 2,55 (m parcialmente oculto, 4H); 2,60 (m, 4H); 3,88 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,24 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 7,26 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,17 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 12,15 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas: IE m/z = 500 M^+.; m/z = 360 $(M - C_8H_{16}N_2)^+$ pico de base

Ejemplo 14: 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Fase 14(a): 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

La 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 2, fase 2(c), pero a partir de 0,300 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-yodo-propil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, de 0,068 g de carbonato de potasio y de 0,078 g de morfolina en 40 cm^3 de acetonitrilo. Se obtienen así 0,255 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(3-cloro-propil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de una resina cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)] = 0,28

- Espectro de masas: IE m/z = 627 M^+; m/z = 514 $(M - C_6H_{11}NO)^+$; m/z = 472 $(M - C_7H_7SO_2)^+$; m/z = 359 $(m/z = 514 - C_7H_7SO_2)^+$ pico de base; m/z = 100 $C_5H_{10}NO^+$

Fase 14(b): 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

La 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina se puede preparar como en el ejemplo 2, fase

2(d), pero a partir de 0,255 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,455 g de hidróxido de potasio en 100 cm^3 de metanol. Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 0,100 g de 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 189°C (banco Köfler)

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) -δ en ppm- en DMSO-d6: 1,96 (m, 2H); 2,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,31 (m, 4H); 3,57 (m, 4H); 3,88 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); 4,26 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 7,27 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 12,15 (m extendido, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 474 MH^+ pico de base

Ejemplo 15: C-(1-{3-[3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-il)-metil-amina

Fase 15(a): C-[1-(3-{3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-il]-metil-amina

La C-[1-(3-{3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-il]-metil-amina se puede preparar como en el ejemplo 11, fase 11(c), pero a partir de 0,300 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(3-yodo-propil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,512 g de C-piperidin-4-il-metil-amina en 50 cm^3 de diclorometano. Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: cloroformo/metanol/amoniaco acuoso al 28% (12/3/0,5 en volúmenes)], se obtienen 0,150 g de C-[1-(3-{3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-il]-metil-amina en forma de una resina cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: cloroformo/metanol/amoniaco acuoso al 28% (12/3/0,5 en volúmenes)] = 0,60

- Espectro de masas: IC m/z = 655 MH^+ pico de base

Fase 15(b): C-(1-{3-[3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-il)-metil-amina

La C-(1-{3-[3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-

pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-il)-metil-amina se puede preparar como en el ejemplo 2, fase 2(d), pero a partir de 0,150 g de C[1-(3-{3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-piperidin-4-il]-metil-amina y de 0,256 g de hidróxido de potasio en 50 cm^3 de metanol. Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: cloroformo/metanol amoniacal 2 M (90/10 en volúmenes)], se obtienen 0,035 g de C-(1-{3-[3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-il)-metil-amina en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 135°C (banco Köfler)

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: de 1,01 a 1,21 (m, 3H); 1,65 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,21 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,40 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 2,80 (m, 2H); 3,88 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,23 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 7,26 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H); de 11,4 a 12,4 (m muy extendido, 1H).

- Espectro de masas: IE m/z = 500 M^+; m/z = 360 (M – $C_8H_{16}N_2)^+$.pico de base

<u>Ejemplo 16:</u> 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

***<u>Fase 16(a)</u>*: 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina**

La 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 2, fase 2(c), pero a partir de 0,300 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-yodo-propil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, de 0,068 g de carbonato de potasio y de 0,090 g de 1-metil-piperazina en 50 cm^3 de acetonitrilo. Se obtienen así 0,192 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de una resina cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)] = 0,23

- Espectro de masas: IE m/z = 640 M^+; m/z = 485 (M – $C_7H_7SO_2)^+$;

m/z = 385 ($m/z = 485\ C_5H_{12}N_2)^+$; m/z = 359 ($m/z = 485 - C_7H_{14}N_2)^+$ pico de base; m/z = 98 $C_6H_{12}N^+$

Fase 16(b): 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

La 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina se puede preparar como en el ejemplo 2, fase 2(d), pero a partir de 0,190 g de 3-[4-cloro-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,332 g de hidróxido de potasio en 50 cm^3 de metanol. Así, después de una cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)], se obtienen 0,054 g de 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 155°C (banco Köfler)
- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 1,95 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 2,23 (t, J = 7,0 Hz, 2H); de 2,25 a 2,40 (m ancho, 8H); 3,88 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 7,26 (s ancho, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 12,15 (s ancho, 1H).
- Espectro de masas: ES m/z = 487 MH^+ pico de base

Ejemplo 17: 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Fase 17(a): 3-(4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

La 3-(4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(a), pero a partir de 0,15 g de 3-(4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, de 10 cm^3 de 1-bromo-2-(2-metoxi-etoxi)-etano, de 0,116 g potasa y de 0,1 g de carbonato de potasio y de 0,002 g de bromuro de tetrabutil-amonio. Se obtienen así 0,384 g de 3-(4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)] = 0,27
- Espectro de masas: ES m/z = 585 MH^+ pico de base

Fase 17(b): 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[2-(2-

metoxi-etoxi)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

La 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(d), pero a partir de 0,082 g de 3-(4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]5,6-dimetoxi-1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,62 cm^3 de potasa acuosa 5 N en 10 cm^3 de metanol. Se obtienen así 0,021 g de 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en forma de un sólido verde cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz)– δen ppm- en DMSO-d6: 3,18 (s, 3H); 3,41 (m, 2H); 3,53 (m, 2H); 3,77 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 3,87 (s, 3H); 4,04 (s, 3H); 4,37 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 12,1 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 431 MH^+ pico de base

Ejemplo 18: {2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etil}-dietil-amina

Fase 18(a): {2-[3-(4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]-piridin-1-il]-etil}-dietil-amina

La {2-[3-(4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]-piridin-1-il]-etil}-dietil-amina se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(c), pero a partir de 0,2 g de 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-yodo-etil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en 20 cm^3 de CH_2Cl_2 y 0,82 cm^3 de dietilamina. Se obtienen así 0,107 g de {2-[3-(4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etil)-dietil-amina en forma de una resina anaranjada cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)] = 0,86

- Espectro de masas: ES m/z = 582 MH^+ pico de base

Fase 18(b): {2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etil}-dietil-amina

La {2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etil}-dietil-amina se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(d), pero a partir de 0,107 g de {2-[3-(4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]-piridin-1-il]-etil)-dietil-amina en 0,103 g de potasa en 40 cm^3 de metanol. Se obtienen así 0,063 g de {2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-

il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etil)-dietil-amina en forma de un polvo de color crema cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz)– δen ppm- en DMSO-d6: 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 6H); de 2,44 a 2,55 (m parcialmente oculto, 4H); 2,77 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 3,87 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,24 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 7,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,23 (s ancho, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 12,1 (s ancho, 1H).

- espectro de masas: IE m/z = 427 M^+.; m/z = 86 $C_5H_{12}N^+$ pico de base

Ejemplo 19: C-(1-{2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etil}-piperidin-4-il)-metil-amina

Fase 19(a): C-[1-(2-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-etil)-piperidin-4-il]-metil-amina

La C-[1-(2-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-etil)-piperidin-4-il]-metil-amina se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(c), pero a partir de 0,3 g de 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1-(2-yodo-etil)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en 40 cm^3 de CH_2Cl_2 y de 0,538 g de 4-amino-metil-piperidina. Se obtienen así 0,108 g de C-[1-(2-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-etil)-piperidin-4-il]-metil-amina en forma de una resina anaranjada cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: cloroformo/metanol/amoniaco (13/3/0,5 en volúmenes)] = 0,5

- Espectro de masas: IE m/z = 623 MH+

Fase 19(b): C-(1-{2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etil}-piperidin-4-il)-metil-amina

La C-(1-{2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etil}-piperidin-4-il)-metil-amina se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(d), pero a partir de 0,108 g de C-[1-(2-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-etil)-piperidin-4-il]-metil-amina y de 0,194 g de potasa en 30 cm^3 de metanol. Se obtienen así 0,04 g de C-(1-{2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etil}-piperidin-4-il)-metil-amina en forma de un polvo de color crema cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: IE m/z = 468 M^+; m/z = 127 $C_7H_{15}N_2^+$ pico de base; m/z = 110 $(m/z = 127 - NH_3)^+$

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: de 0,98 a 1,21 (m, 3H); 1,65 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 2,38 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 2,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 2,90 (m, 2H); 3,88 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); 4,29 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 7,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 12,1 (m extendido, 1H).

Ejemplo 20: 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

La 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(d), pero a partir de 0,2 g de 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,511 g de potasa en 20 cm^3 de metanol. Así se obtienen 0,0273 g de 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina en forma de un sólido gris cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: IE m/z = 328 M^+ (pico de base); m/z = 313 $(M - CH_3)^+$

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) -δ en ppm- en DMSO-d6: 3,84 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 7,12 (d, J = 5,5,Hz, 1H); 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,39 (s, 1H); 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 11,35 (m ancho, 1H); 12,1 (m ancho, 1H).

Ejemplo 21: [3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-acetato de potasio

Fase 21(a): [3-(4-cloro1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]-piridin-1-il]-acetato de *terc*-butilo

El [3-(4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]-piridin-1-il]-acetato de *terc*-butilo se prepara de la siguiente forma:

A una disolución de 0,5 g de 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 10 cm^3 de bromoacetato de *terc*-butilo, en una atmósfera inerte de argón a una temperatura próxima a los 20°C, se añaden 0,333 de carbonato de potasio, 0,387 g de potasa y 0,0067 g de bromuro de tetrabutil-amonio. Se agita el medio de reacción a la misma temperatura durante 16 horas. Se le añaden 100 cm^3 de diclorometano y la fase orgánica se lava con 3 x 100 cm^3 de agua. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra a baja presión. El residuo obtenido se

purifica por cromatografía ultrarrápida con columna rellena (sílice, acetato de etilo/ciclohexano 75/25 en volúmenes como eluyentes). Las fracciones que contienen el producto se concentran a presión reducida. Se obtienen así 0,51 g de 3-(4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-acetato de *terc*-butilo cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volúmenes)] = 0,14

- Espectro de masas: IE m/z = 596 M^+; m/z = 540 $(M - C_4H_8)^+$; m/z = 385 $(m/z = 540 - C_7H_7SO_2)^+$ pico de base; m/z = 341 $(m/z = 385 - CO_2)^+$

Fase 21(b): [3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-acetato de potasio

El [3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-acetato de potasio se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(d), pero a partir de 0,51 g de [3-(4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]-piridin-1-il]-acetato de *terc*-butilo y 3,34 g de potasa en 33,4 cm^3 de metanol. Se obtienen así 0,125 g de [3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-acetato de potasio en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: IE m/z = 386 M^+ pico de base; m/z = 341 $(M - CO_2H)^+$; m/z = 44 CO_2^+

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 3,82 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,67 (s, 2H); 7,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,23 (s, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 8,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 12,05 (m extendido, 1H).

Ejemplo 22: 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona

La 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona se prepara de la siguiente forma:

A una disolución de 0,15 g de 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-acetato de potasio en 4 cm^3 de dimetilformamida, en una atmósfera inerte de argón a una temperatura próxima a los 20°C, se le añaden 0,146 g de hexafluoro-fosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio. Se agita el medio de reacción a esta misma temperatura durante 1 hora. Se le añaden 0,046 g de 1-metilpiperazina y luego 0,067 cm^3 de diisopropil-

etil-amina. Después de 16 horas de agitación a la misma temperatura, se le añaden 20 cm^3 de agua y 40 cm^3 de diclorometano. Después de decantación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash (sílice, diclorometano/metanol 95/05 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto se concentran a baja presión. Se obtienen así 0,0647 g de 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 469 MH^+2 pico de base; m/z = 235 $(M + 2H)^{2+} / 2$

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 2,22 (s, 3H); 2,31 (m, 2H); 2,42 (m, 2H); 3,48 (m, 2H); 3,59 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); 5,25 (s, 2H); 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 12,05 (s ancho, 1H).

Ejemplo 23: 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanona

La 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanona se puede preparar como en el ejemplo 22, pero a partir de 0,15 g de 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-acetato de potasio en 4 cm^3 de dimetilformamida, de 0,146g de hexafuorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N',-tetrametil-uronio y de 0,046 g de 4-hidroxipiperazina. Se obtienen así 0,0546 g de 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanona cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: IE m/z = 469 M^+ pico de base; m/z = 341 $(M - C_6H_{10}NO_2)^+$

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: de 1,22 a 1,55 (m, 2H); de 1,69 a 1,92 (m, 2H); 3,11 (m, 1H); de 3,25 a 3,38 (m parcialmente oculto, 1H); de 3,72 a 3,94 (m, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); 4,78 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 5,24 (m, 2H); 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 12,05 (s ancho, 1H).

Ejemplo 24: 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-1-morfolin-4-il-etanona

La 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-

1-il]-1-morfolin-4-il-etanona se puede preparar como en el ejemplo 22, pero a partir de 0,15 g de 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-acetato de potasio en 4 cm^3 de dimetilformamida, de 0,046 g de 1-metilpiperazina, de 0,146 g de hexafuorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il-N,N,N',N',-tetrametil-uronio y de 0,040 g de morfolina. Se agita el medio de reacción a esta misma temperatura durante 1 hora. Se obtienen así 0,0612 g de 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-1-morfolin-4-il-etanona cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 456 MH^+ pico de base
- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) -δ en ppm- en DMSO-d6: 3,48 (m, 2H); 3,61 (m, 4H); 3,71 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); 5,27 (s, 2H); 7,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 12,1 (s ancho, 1H).

Ejemplo 25: 2-(1-{3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-il)-etanol

Fase 25(a): 1-(3-cloro-propil)-3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

La 1-(3-cloro-propil)-3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(a), pero a partir de 1,5 g de 3-(4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, de 75 cm^3 de 1,3-bromocloro-propano, de 1,37 g de potasa, de 1 g de carbonato de potasio y de 0,02 g de bromuro de tetrabutil-amonio. Se obtienen así 1,69 g de 1-(3-cloro-propil)-3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volúmenes)] = 0,57
- Espectro de masas: ES m/z = 559 MH^+ pico de base

Fase 25(b): 1-(3-yodo-propil)-3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

La 1-(3-yodo-propil)-3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(b), pero a partir de 1,65 g de 1-(3-cloro-propil)-3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,663

g de yoduro de sodio en 150 cm^3 de metil-etilcetona. Se obtienen así 2 g de 1-(3-yodo-propil)-3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volúmenes)] = 0,21

- Espectro de masas: IE m/z = 650 M^+ pico de base; m/z = 495 $(M - C_7H_7SO_2)^+$; m/z = 368(m/z= 495 – I)$^+$; m/z = 91 $C_7H_7^+$

Fase 25(c): 2-[1-(3-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-il]-etanol

El 2-[1-(3-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-il]-etanol se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(c), pero a partir de 0,5 g de 1-(3-yodo-propil)-3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, de 0,298 g de 4-piperidina-etanol y de 0,318 g de carbonato de potasio en 20 cm^3 de dimetilformamida. Así se obtienen 0,405 g de 2-[1-(3-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-il]-etanol cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)] = 0,19

- Espectro de masas: IE m/z = 651 M^+; m/z = 496 $(M - C_7H_7SO_2)^+$; m/z = 342 $(m/z = 496 - C_9H_{16}NO)^+$ pico de base; m/z = 142 $C_8H_{16}NO^+$

Fase 25(d): 2-(1-{3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-il)-etanol

El 2-(1-{3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-il)-etanol se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(d), pero a partir de 0,4 g de 2-[1-(3-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-il]-etanol y de 0,89 g de potasa en 25 cm^3 de metanol. Se obtienen así 0,22 g de 2-(1-{3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-il)-etanol cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: de 1,08 a 1,24 (m, 2H); de 1,28 a 1,41 (m, 3H); 1,61 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,21 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 2,79 (m, 2H); 3,42 (m, 2H); 3,88 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,23 (t, J = 6,5 Hz,

2H); 4,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,22 (s ancho, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 12,05 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas: IE m/z = 497 M^+; m/z = 342 (M - $C_9H_{17}NO)^+$ pico de base; m/z = 142 $C_8H_{16}NO^+$

Ejemplo 26: 1-{3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-ol

Fase 26(a): 1-(3-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-ol

El 1-(3-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-ol se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(c), pero a partir de 0,5 g de 1-(3-yodo-propil)-3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, de 0,233 g de 4-hidroxipiperidina y de 0,318 g de carbonato de potasio en 20 cm^3 de dimetilformamida. Se obtienen así 0,565 g de 1-(3-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-ol cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)] = 0,17

- Espectro de masas: IE m/z = 623 M^+; m/z = 496 (M – $C_7H_{13}NO)^+$; m/z = 341 (m/z = 496 – $C_7H_7SO_2)^+$ pico de base; m/z = 114 $C_8H_{12}NO^+$

Fase 26(b): 1-{3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-ol

El 1-{3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-ol se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(d), pero a partir de 0,368 g de 1-(3-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-ol y de 0,857 g de potasa en 25 cm^3 de metanol. Se obtienen así 0,188 g de 2-(1-{3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-il)-etanol cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 1,42 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); de 1,88 a 2,02 (m, 4H); 2,21 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 2,66 (m, 2H); 3,43 (m, 1H); 3,88 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,23 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 4,52 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,58 s, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 12,05 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas: IE m/z = 469 M^+; m/z = 342 (M - $C_7H_{13}NO)^+$ pico de base; m/z = 114 $C_6H_{12}NO^+$

Ejemplo 27: {3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-dietil-amina

Fase 27(a): (3-{3-[4-cloro-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]-piridin-1-il}-propil)-dietil-amina

La (3-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]-piridin-1-il}-propil)-dietil-amina se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(c), pero a partir de 0,15 g de 1-(3-yodo-propil)-3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y 0,101 cm^3 de dietilamina en 3 cm^3 de dimetilformamida. Se obtienen así 0,11 g de (3-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-dietil-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: IE m/z = 595 M^+; m/z = 496 $(M - C_6H_{13}N)^+$; m/z = 341 $(m/z = 496 - C_7H_7SO_2)^+$ pico de base; m/z = 86 $C_5H_{12}N^+$

Fase 27(b): {3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-dietil-amina

La {3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-dietil-amina se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(d), pero a partir de 0,11 g de (3-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]-piridin-1-il}-propil)-dietil-amina en 0,228 g de potasa en 30 cm^3 de metanol. Se obtienen así 0,06 g de 3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-dietil-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 0,93 (t, J = 7,0 Hz, 6H); 1,93 (m, 2H); 2,37 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,45 (q parcialmente oculto, J = 7,0 Hz, 4H); 3,87 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,23 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,24 (s ancho, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 12,1 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas: IE m/z = 441 M^+; m/z = 342 (M - $C_6H_{13}N)^+$ pico de base; m/z = 86 $C_5H_{12}N^+$

Ejemplo 28: C-(1-{3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-il)-metil-amina

Fase 28(a): C-[1-(3-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-

b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-il]-metil-amina

La C-[1-(3-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2 3-b]piridin-2-il]-5 6-dimetoxi-pirrolo[3 2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-il]-metil-amina se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(c) pero a partir de 0 30 g de 1-(3-yodo-propil)-3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2 3-b]piridin-2-il]-5 6-dimetoxi-1H-pirrolo[3 2-b]piridina y de 0,526 g de 4-amino-metil-pipendina en 30 cm^3 de diclorometano Así se obtienen 0,207 g de (C-[1 (3-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2 3-b]piridin-2-il]-5 6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-il]-metil-amina cuyas caracteristicas son las siguientes

- Rf TLC silice [eluyente cloroformo/metanol/amoniaco (12/3/0 5 en volumenes)] = 0,39

- Espectro de masas IC m/z = 637 MH^+ pico de base

<u>Fase 28(b)</u> C-(1-{3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-il)-metil-amina

La C-(1-{3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2 3-b]pindin-2-il)-5 6-dimetoxi-pirrolo[3 2-b]pindin-1-il]-propil}-piperidin-4-il)-metil-amina se puede preparar como en el ejemplo 5 fase 5(d) pero a partir de 0 26 g de C-[1-(3-{3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]pindin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3 2-b]piridin-1-il}-propil)-piperidin-4-il]-metil-amina y de 0 458 g de potasa en 50 cm^3 de metanol Se obtienen asi 0 108 g de C-(1-{3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2 3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3 2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-il)-metil-amina cuyas caracteristicas son las siguientes

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6 se 1 03 a 1 18 (m 3H), 1,66 (m, 2H), 1 80 (m, 2H) 1 96 (m, 2H), 2,21 (t J = 6,5 Hz 2H), 2 39 (d, J = 5 5 Hz 2H), 2,80 (m, 2H) 3,87 (s, 3H) 4 05 (s, 3H), 4,21 (t J = 6 5 Hz, 2H) 7 12 (d J = 5 5 Hz 1H) 7 25 (s 1H) 7 58 (s 1H) 8 02 (s 1H) 8 06 (d J = 5 5 Hz 1H) 12,0 (m extendido, 1H)

- Espectro de masas E m/z = 482 M^+ m/z = 342 (M – $C_8H_{18}N_2)^+$ pico de base

<u>Ejemplo 29</u> 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

<u>Fase 29(a)</u> 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

La 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(c), pero a partir de 0,835 g de 1-(3-yodo-propil)-3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 1,59 cm^3 (12,8 mmol) de 1-metil-perhidro-1,4-diazepina en 40 cm^3 de diclorometano. Así se obtienen 0,32 g de 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)] = 0,2
- Espectro de masas: ES m/z = 637 MH^+ pico de base

<u>Fase 29(b):</u> 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

La 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(d), pero a partir de 0,32 g de 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,62 g de potasa en 25 cm^3 de metanol. Se obtienen así 0,015 g de 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) –d en ppm- en DMSO-d6: 1,70 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,39 (t ancho, J = 6,5 Hz, 2H); de 2,43 a 2,55 (m parcialmente oculto, 4H); 2,60 (m, 4H); 3,88 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,24 (t ancho, J = 6,5 Hz, 2H); 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,24 (s ancho, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 12,05 (s ancho, 1H).
- Espectro de masas: ES m/z = 483 MH+; m/z = 242 $(M + 2H)^{2+}$ / 2 pico de base

<u>Ejemplo 30:</u> 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

<u>Fase 30(a)</u>: 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6–dimetoxi-1(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

La 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(c), pero a partir de 0,835 g de 1-(3-yodo-propil)-3-[4-cloro-1-

(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 1,26 cm^3 de piperidina en 40 cm^3 de diclorometano. Se obtienen así 0,39 g de 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)] = 0,24

- Espectro de masas: IE m/z = 607 M^+; m/z = 496 $(M - C_7H_{13}N)^+$; m/z = 452 $(M - C_7H_7SO_2)^+$; m/z = 341 $(m/z = 496 - C_7H_7SO_2)^+$ pico de base; m/z = 98 $C_8H_{12}N^+$

<u>Fase 30(b)</u>: 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

La 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(d), pero a partir de 0,39 g de 3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,792 g de potasa en 25 cm^3 de metanol. Se obtienen así 0,035 g de 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 1,38 (m, 2H); 1,51 (m, 4H); 1,95 (m, 2H); 2,20 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,28 (m ancho, 4H); 3,88 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,23 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 12,05 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 454 MH^+; m/z = 227,8 $(M + 2H)^{2+}$ / 2 pico de base

<u>Ejemplo 31</u>: 2-(5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo

<u>Fase 31(a)</u>: 1-(tolueno-4-sulfonil)-2-tributil-estañil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo

El 1-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-tributil-estañil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-4-carbonitrilo se puede preparar como en el ejemplo 4, fase 4(k), pero a partir de 0,5 g de 1-fluoro-(tolueno-4-sulfonil)H-pirrolo[2,3-b]-piridine-4-carbonitrilo, de 1,2 g de cloruro de tributil-estaño, de 0,52 cm3 de una solución M de n-butil-litio en hexano en 30 cm^3 de tetrahidrofurano. Se obtienen así 0,56 g de 1-(tolueno-4-sulfonil)-2-tributil-estañil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo cuyas características son las

siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volúmenes)] = 0,57

- Espectro de masas: IE m/z = 586 M^+.; m/z = 530 $(M - C_4H_8)^+$ pico de base; m/z = 416 $(m/z = 530 - 2C_4H_9)^+$; m/z = 262 $(m/z = 416 - C_7H_7SO_2 + H)^+$

El 1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo se prepara como se describe en la patente internacional WO 0147922A2.

Fase 31(b): 3-[4-ciano-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo

El 3-[4-ciano-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo se puede preparar como en el ejemplo 4, fase 4(e), pero a partir de 0,56 g de 1-(tolueno-4-sulfonil)-2-tributil-estañil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo, de 0,35 g de 4-cloro-1(tolueno-4-sulfonil)2-tributil-estañil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, de 0,0166 g de yoduro de cobre y de 0,1 g de paladio tetrakis (trifenilfosfina) en 30 cm^3 de tolueno. Se obtienen así 0,11 g de 3-[4-ciano-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano] = 0,29

- Espectro de masas: ES m/z = 574 MH^+ pico de base

Fase 31(c): 2-(5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo

El 2-(5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo se puede preparar como en el ejemplo 1, fase 1(m), pero a partir de 0,11 g de 3-[4-ciano-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo y de 1,1 cm^3 de ácido trifluoroacético en 25 cm^3 de metanol en 5 cm^3 de diclorometano. Se obtienen así 0,06 g de 2-(5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)] = 0,4

- Espectro de masas: ES m/z = 474 MH^+ pico de base

Fase 31(d): 2-(5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo

El 2-(5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(d), pero a partir de 0,06 g de 2-(5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo y de 0,156 g de potasa en 5 cm^3 de metanol. Se obtienen así 0,0195 g de 2-(5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 3,85 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); 7,38 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,23 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 11,5 (m extendido, 1H); 12,4 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas: IE m/z = 319 M^+ (pico de base); m/z = 304 $(M - CH_3)^+$

Ejemplo 32: 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo

Fase 32(a): 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo

El 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo se puede preparar como en el ejemplo 1, fase 1(n), pero a partir de 0,1 g de 2-(5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo, de 0,010g de hidruro de sodio y de 0,016 cm^3 de yoduro de metilo en 5 cm^3 de dimetilformamida. Se obtienen así 0,09 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo cuyas características son las siguientes:

- Rf TLC sílice [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)] = 0,31

- Espectro de masas: IE m/z = 487 M^+.; m/z = 332 $(M - C_7H_7SO_2)^+$ pico de base

Fase 32(b): 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo

El 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo se puede preparar como en el ejemplo 5, fase 5(d), pero a partir de 0,09 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo y de 0,228 g de potasa en 5 cm^3 de metanol. Se obtienen así 0,02 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) –δ en ppm- en DMSO-d6: 3,87 (s, 3H);

3,89 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); 7,36 (s, 1H); 7,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,63 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,23 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 12,4 (m extendido, 1H).

- Espectro de masas: IE m/z = 333 M^+ pico de base; m/z = 318 $(M - CH_3)^+$

Ejemplo 33: 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-N-metoxi-N-metil-acetamida

La 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-N-metoxi-N-metil-acetamida se prepara de la siguiente forma:

A una disolución de 1,8 g de ácido {3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]}-carboxílico en 30 cm^3 30 de dimetilformamida y 30 cm^3 de 1-,2-dicloroetano, a una temperatura próxima a los 20°C, se le añaden 0,692 g de 1-hidroxibenzo-triazol y 0,981 g de hidrocloruro de 1-(dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida. Se agita el medio de reacción a esta misma temperatura durante 1 hora. Se le añaden 0,5 g de hidrocloruro de N,O-dimetil-hidroxilamina y luego 2,2 cm^3 de trietilamina. Después de 20 horas de agitación a la misma temperatura, se le añaden 100 cm^3 de diclorometano, se lava la fase orgánica por 3 veces con 100 cm^3 de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y luego se lava por 2 veces con 100 cm^3 de agua. Después de decantación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash (sílice, diclorometano/metanol 98/02 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto se concentran a presión reducida. Se obtienen así 2,11 g de un bruto de 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-N-metoxi-N-metil-acetamida. Se recogen 0,1 g de este sólido en 2 cm^3 de pentano y luego se filtra con succión. A continuación se lava la torta por 2 veces con 1 cm^3 de pentano y luego se seca en la estufa a 35°C durante 8 h. Se obtienen así 0,062 g de 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-N-metoxi-N-metil-acetamida cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz) -δ en ppm- en DMSO-d6: 3,18 (s ancho, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,86 (s ancho, 3H); 4,05 (s, 3H); 5,29 (s ancho, 2H); 7,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); 8,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 12,1 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: IE m/z = 429 M^+ pico de base; m/z = 399 $(M - OCH_3 + H)^+$; m/z = 341 $(M - C_3H_6NO_2)^+$

Ejemplo 34: ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina

Fase 34(a): 4-ciano-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución de 10 g de 4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 200 cm^3 de N,N-dimetilacetamida, en una atmósfera inerte de argón, se le añaden 6,9 g de cianuro de cinc y 1,07 g de cinc en polvo. Después de 45 minutos de agitación a una temperatura cercana a los 20°C, se le añaden 2,4 g de PdCl2, dppf. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura próxima a los 140°C durante 1 hora y media. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se filtra por celita y luego se lava con diclorometano. Se añaden 150 cm^3 de agua sobre el filtrado. Después de decantación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y luego se concentra a presión reducida. Después de purificar por cromatografía flash sobre columna (sílice, ciclohexano/acetato de etilo 75/25 en volúmenes como eluyente, Ar), se obtienen 8,57 g de 4-ciano-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: IE m/z = 297 M^+ ; m/z = 233

$(M - SO_2)^+$. ; m/z = 91 $C_7H_7^+$ pico de base

El compuesto 1-tosil-4-cloro-pirrolo[2,3-b]piridina se prepara según el procedimiento descrito en la patente internacional WO 03000688A1.

Fase 34(b): 4-carbaldehído-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución de 10 g de 1-tosil-4-ciano-azaindol en 400 cm^3 de tolueno, en una atmósfera inerte de argón a una temperatura cercana a los -30°C, se le añaden, gota a gota, 50,5 cm^3 de DIBAH en solución al 20% en peso en tolueno (1 M). Después de 40 minutos de agitación a esta misma temperatura, se retira el baño de refrigeración. Se deja que la temperatura suba a 20°C. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a una temperatura próxima a los 20°C durante 1 hora. Se enfría el medio de reacción a 4 °C. Gota a gota, se añade el ácido clorhídrico 1 N hasta pH 6. El precipitado formado se filtra, luego se lava con 50 cm^3 de agua y 280 cm^3 de acetato de etilo. Después de decantar el filtrado, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, se concentra a baja presión y luego se purifica por cromatografía flash sobre una columna (sílice, diclorometano como eluyente, Ar). Las fracciones que contienen el producto se concentran a presión reducida. Se obtienen así 4,3 g de 4-carbaldehído-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: IE m/z = 300 M+ ; m/z = 236

$(M - SO_2)^{+\cdot}$; m/z = 91 $C_7H_7^+$ pico de base

Fase 34(d): 4-(1,3-dioxolan)-2-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución de 5,8 g de 4-carbaldehído-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 250 cm^3 de tolueno, en una atmósfera inerte de argón, se le añaden 2,15 cm^3 de etilenglicol y 0,735 g de ácido *para*-tolueno-sulfónico. Se calienta el medio de reacción a 120°C durante tres horas. Después de enfriar, se le añaden 50 cm^3 de agua y 50 cm^3 de acetato de etilo. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se tritura con etiléter. El sólido obtenido se filtra y luego se lava con 20 cm^3 de etiléter. Se obtienen así 5,3 g de 4-(1,3-dioxolan)-2-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: IE m/z = 344 M+ ; m/z = 237

$(M - C_7H_7SO_2)^+$ pico de base; m/z = 91 $C_7H_7^+$

Fase 34(d): 4-(1,3-dioxolan)-2-il-2-yodo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina

A una disolución de 5 g de 4-(1,3-dioxolan)-2-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 100 cm^3 de tetrahidrofurano anhidro, en una atmósfera inerte de argón a una temperatura próxima a los -78°C, se le añaden gota a gota 5,81 cm^3 de n-BuLi (2,5 M en hexano). La mezcla de reacción se agita a esta misma temperatura durante 25 minutos y luego se le añade, gota a gota, una solución de 7,37 g de yodo en 50 cm^3 de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 15 minutos. Se retira el baño de refrigeración. La temperatura sube a la del ambiente después de 2 horas de agitación. Se agita la mezcla de reacción a la temperatura durante 20 horas. Se añaden 15 cm^3 de agua y 15 cm^3 de acetato de etilo. Después de decantación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash (sílice/diclorometano como eluyente, argón). Las fracciones que contienen el producto se concentran a presión reducida. Se obtienen así 6,28 g de 4-(1,3-dioxolan)-2-il-2-yodo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 471 MH^+; pico de base

Fase 34(e): **1-t-butil-carbonil-3-yodo-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina**

A una solución de 8 g de 5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, en 150 cm^3 de DMF, en una atmósfera inerte de argón a una temperatura cercana a los 20°C, se le añaden gota a gota 12 g de yodo en 150 m^3 de DMF. La mezcla de reacción se agita a esta misma temperatura durante 2 horas y luego se le añade, gota a gota, una solución de 11,8 g de di-*terc*-butil-dicarbonato en 100 cm^3 de DMF. Se agita el medio de reacción a esta misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte sobre 300 cm^3 de agua helada. El sólido formado se filtra sobre un vidrio fritado y luego se lava con agua. El sólido se recoge con 250 cm^3 de diclorometano. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y luego se concentra a presión reducida. Se obtienen así 16,7 g de 1-t-butil-carbonil-3-yodo-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 405 MH^+; m/z = 349

$(M - C_4H_8 + H)^+$ pico de base

Fase 34(f): **ácido 1-t-butil-carbonil-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-borónico**

A una disolución de 16,6 g de 1-t-butil-carbonil-3-yodo-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en 300 cm^3 de tetrahidrofurano anhidro, en una atmósfera inerte de argón a una temperatura próxima a los -100°C, se le añaden gota a gota 14,41 cm^3 tributilborato y luego 41 cm^3 de n-BuLi (1,6 M en hexano). Se agita la mezcla de reacción a esta misma temperatura durante 90 minutos. Se retira el baño de refrigeración. La temperatura sube a –5°C. Se añaden 100 g de hielo y luego 100 cm^3 de agua y 300 cm^3 de acetato de etilo. Después de decantación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía (sílice, diclorometano/metanol 98/02 en volumen como eluyentes, argón). Las fracciones que contienen el producto se concentran a presión reducida. Se obtienen así 8,32 g de ácido 1-t-butil-carbonil-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-borónico cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 323 MH^+; m/z = 267

$(M - C_4H_8 + H)^+$ pico de base

Fase 34(g): **2-(5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-4-(1,3-dioxolan)-2-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina**

A una disolución de 12,12 g de 4-(1,3-dioxolan)-2-il-2-yodo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, de 240 cm^3 de DMF anhidra y de 8,3 g de ácido 1-*terc*-butiloxi-carbonil-5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-borónico, en una atmósfera inerte de argón a una temperatura próxima a los 20°C, se le añaden 60 cm^3 de una disolución saturada de bicarbonato de sodio y 1,49 g de paladio tetrakis (trifenilfosfina). Se calienta la mezcla de reacción a 130°C durante 3 horas. Después de enfriamiento, el medio de reacción se concentra a presión reducida. El aceite obtenido se recoge en 150 cm^3 de agua y 100 cm^3 de acetato de etilo. Después de decantación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash (sílice, acetato de etilo/diclorometano 10/90 en volúmenes como eluyentes, argón). Las fracciones que contienen el producto se concentran a presión reducida. Se obtienen así 11,18 g de 2-(5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-4-(1,3-dioxolan)-2-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 521 MH^+; pico de base

<u>Fase 34(h)</u>: 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-4-(1,3-dioxolan)-2-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina

A una disolución de 13,5 g de 2-(5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-4-(1,3-dioxolan)-2-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 450 cm^3 de dimetilformamida anhidra, en una atmósfera inerte de argón a una temperatura próxima a los 20°C, se añaden 1,25 g de hidruro de sodio al 60% en una suspensión de aceite. Se agita la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 45 minutos. Gota a gota, se le añaden 1,94 cm^3 de yoduro de metilo. Se agita el medio de reacción a esta misma temperatura durante 3 horas. Se añaden 900 cm^3 de agua y 400 cm^3 de acetato de etilo. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra a baja presión. El sólido obtenido se tritura con etiléter, luego se filtra y se seca para dar 13,3 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-4-(1,3-dioxolan)-2-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: IE m/z = 534 M^+ pico de base; m/z = 379 $(M - C_7H_7SO_2)^+$

<u>Fase 34(i)</u>: 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído

A una disolución de 13,2 g de 2-[5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-4-(1,3-dioxolan)-2-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 250 cm^3 de tetrahidrofurano, a una temperatura próxima a los 20°C, se le añaden 49,4 cm^3 de ácido clorhídrico 5 N. Se agita el medio de reacción a esta misma temperatura durante 5 horas. Se añaden 100 cm^3 de agua y 200 cm^3 de diclorometano. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra a baja presión y luego se purifica sobre una columna de sílice que se eluye con una mezcla de diclorometano y de acetato de etilo 95/05 en volumen. Las fracciones que contiene el producto se reúnen y se concentran hasta secarlas a baja presión para dar 9,9 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 491 MH^+; pico de base; m/z = 336 $(M - C_7H_7SO_2 + H)^+$

<u>Fase 34(j)</u>: Preparación de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina

A una disolución de 0,141 cm^3 de ciclopropilamina en 6 cm^3 de diclorometano, en una atmósfera inerte de argón a una temperatura próxima a los 20°C, se le añaden 0,2 g 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído y 0,4 g de sulfato de sodio. La agitación se mantiene durante 48 horas a la temperatura ambiente. Se le añaden 6 cm^3 de metanol y 0,031 g de borohidruro de sodio. Se agita la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 24 horas. Se añaden 100 cm^3 de diclorometano. El precipitado formado se filtra y el filtrado se concentra a baja presión y luego se purifica por cromatografía flash en una columna (SiO2, diclorometano/acetato de etilo 80/20 en volúmenes como eluyentes), se obtienen 0,110 g de ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: IE m/z = 531 M^+; m/z = 475 $(M - C_3H_6N)^+$; m/z = 376 $(M - C_7H_7SO_2)^+$; m/z = 321 $(m/z= 376 - C_3H_6N)^+$ pico de base

<u>Fase 34(k):</u> ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina

A una disolución de 0,11 g de ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina en 20 cm^3 de metanol, a una temperatura próxima a los 20°C, se le añade 1 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 20 cm^3 de agua. El sólido formado se filtra sobre vidrio fritado. El sólido obtenido se recoge con 80 cm^3 de diclorometano y 3 cm^3 de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra a baja presión para dar 0,075 g de ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz), $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 0,32 (m, 2H); 0,38 (m, 2H); 2,15 (m, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,01 (s ancho, 2H); 4,07 (s, 3H); 6,99 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,03 (d, J= 5,5 Hz, 1H); 11,6 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: IE m/z = 377 M^+ ; m/z = 321

$(M - C_3H_6N)^+$ pico de base

<u>Ejemplo 35</u>: [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina

<u>Fase 35(a)</u>: [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (c), a partir de 0,15 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído y de 0,272 g de 4-morfolin-4-il-fenil-amina en lugar de la ciclopropilamina utilizada en el ejemplo 34, fase (j). Después de purificación por cromatografía flash con columna rellena (sílice, diclorometano/acetato de etilo 80/20 en volúmenes como eluyentes), se obtienen 0,06 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(4-morfolin-4-il-fenil)-imina.

La imina obtenida se pone en solución en 20 cm^3 de metanol, a una temperatura próxima a los 20°C. Se le añaden 0,014 g de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a la temperatura durante 24 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en 5 cm^3

de agua y 20 cm^3 de acetato de etilo. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra a presión reducida. Se obtienen así 0,05 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 653 MH^+; m/z = 327 $(M + 2H)^{2+}/2$; m/z = 249,8 $(M - C_7H_7SO_2 + 2H)^{2+}$ / 2 pico de base

Fase 35(b): [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina

a) El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,05 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 0,4 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Se obtienen así 0,04 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2,86 (m, 4H); 3,67 (m, 4H); 3,85 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 4,51 (d ancho, J = 6,0 Hz, 2H); 5,92 (t ancho, 1H); 6,53 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 6,70 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 6,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,01 (d, J= 5,5 Hz, 1H); 11,65 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 499 MH^+; m/z = 250 $(M + 2H)^{2+}$ / 2 pico de base

Ejemplo 36: 2-(5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-4-(1,3-dioxolan)-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una disolución de 0,125 g de 2-[5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-4-(1,3-dioxolan)-2-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 5 cm^3 de THF, a una temperatura próxima a los 20°C, se le añaden 1,2 cm^3 de TBAF. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 2 cm^3 de agua y 4 cm^3 de diclorometano. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash con columna rellena (sílice,

diclorometano/metanol 98/02 en volúmenes como eluyentes) para dar 0,028 g de 2-(5,6-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-4-(1,3-dioxolan)-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 3,83 (s, 3H); de 4,01 a 4,19 (m, 4H); 4,05 (s, 3H); 6,07 (s, 1H); 7,03 (d, J = 5,5,Hz, 1H); 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 8,09 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 11,25 (m ancho, 1H); 11,75 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 367 MH^+; pico de base

Ejemplo 37: 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-4-(1,3-dioxolan)-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,05 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-4-(1,3-dioxolan)-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 0,37 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Se obtienen 0,030 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-4-(1,3-dioxolan)-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 3,84 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); de 4,03 a 4,16 (m, 4H); 6,07 (s, 1H); 7,04 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 11,75 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas: IE m/z = 380: M^+ pico de base; m/z = 337 $(M - C_2H_3O)^+$

Ejemplo 38: 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,1 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 0,82 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Se obtienen 0,1 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm):

3,88 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 7,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 10,35 (s, 1H); 12,15 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: IE m/z = 336 M^+; pico de base

Ejemplo 39: [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-metanol

A una disolución de 0,07 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído en 7 cm^3 de metanol y 20 cm^3 de diclorometano, a una temperatura próxima a los 20°C, se le añaden 0,012 g de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a la temperatura durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en 10 cm^3 de agua y 20 cm^3 de acetato de etilo. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra a presión reducida. Se obtienen 0,045 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-metanol cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm):

3,84 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,82 (d ancho, J = 6,0 Hz, 2H); 5,32 (t ancho, J = 6,0 Hz, 1H); 7,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,07 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 11,6 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 339 MH^+ pico de base

Ejemplo 40: [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-metil-amina

Fase 40(a): oxima de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído

A una disolución de 1 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído en 50 cm^3 de piridina, a una temperatura próxima a los 20°C, se le añaden 0,46 g de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 24 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 20 cm^3 de agua y 50 cm^3 de diclorometano. Después de decantación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra a presión reducida. Se obtienen 0,510 g de la oxima de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído cuyas

características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 506 MH^+; pico de base

Fase 40(b): [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-metil-amina

A una disolución de 0,56 g de la oxima de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído en 30 cm^3 de etanol y de 25 cm^3 de agua, a una temperatura próxima a los 20°C, se le añaden 0,216 g de cinc y 12 cm^3 de ácido fórmico concentrado. Se le añaden de nuevo 0,216 g de cinc y se la deja en agitación durante 24 horas más. Se agita la mezcla de reacción a esta misma temperatura durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtra sobre celita y el filtrado se concentra a baja presión. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash en columna rellena (SiO_2, diclorometano/metanol 95/05, a continuación diclorometano/metanol/trietilamina 100/10/1 y luego diclorometano/metanol/amoniaco al 28% 100/10/2 en volúmenes como eluyentes, Ar). El residuo obtenido se purifica de nuevo sobre una cromatografía flash en columna rellena (SiO_2, diclorometano/metanol/amoniaco al 28% 460/40/1,5 en volúmenes como eluyentes, Ar). Se obtienen 0,03 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-metil-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm):

3,83 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,02 (s ancho, 2H); 4,05 (s, 3H); 7,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,21 (s ancho, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 8,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 11,6 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: IE m/z = 337 M^+; pico de base

Ejemplo 41: oxima de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,1 g de la oxima de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 1 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Después de purificar LC/MS preparativa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético como eluyentes) se obtienen 0,040 g de la oxima de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2-3-b]piridin-

4-carbaldehído cuyas características con las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 3,86 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,08 (s, 3H); 7,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,41 (s, 1H); 11,55 (s ancho, 1H); 11,85 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 352 MH^+ pico de base; m/z = 257,2 $(M + 2H)^{2+} / 2$

Ejemplo 42: [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(4-morfolin-4-il-bencil)-amina

Fase 42(a): [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(4-morfolin-4-il-bencil)-amina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (j), a partir de 0,1 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído y de 0,196 cm^3 de morfolino-bencil-amina en lugar de la ciclopropilamina utilizada en el ejemplo 34, fase (j). Después de purificar por cromatografía flash con columna rellena (sílice, diclorometano/metanol 98/2 en volúmenes como eluyentes), se obtienen 0,031 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(4-morfolin-4-il-bencil)-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 667; MH^+; pico de base

Fase 42(b): [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(4-morfolin-4-il-bencil)-amina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,03 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(4-morfolin-4-il-bencil)-amina en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 0,18 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Se obtienen así 0,013 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(4-morfolin-4-il-bencil)-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm):

3,06 (m, 4H); 3,68 (s ancho, 2H); 3,72 (m, 4H); 3,83 (s, 3H); 3,88 (s, 3H);

3,98 (s ancho, 2H); 4,01 (s, 3H); 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,24 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 11,6 (s, 1H)

- Espectro de masas: ES m/z=513 MH^+; pico de base

Ejemplo 43: [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-amina

Fase 43(a): [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-amina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (j), a partir de 0,1 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído y de 0,209 cm^3 de 4-(4-metil-piperazino)-bencil-amina en lugar de la ciclopropilamina utilizada en el ejemplo 34, fase (j). Después de purificar por cromatografía flash con columna rellena (sílice, diclorometano/metanol 90/10 en volúmenes como eluyentes), se obtienen 0,083 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 680 MH^+; m/z = 340,7 $(M + 2H)^{2+}/2$ pico de base; m/z = 263,2 $(M - C_7H_7SO_2 + 2H)^{2+} / 2$

Fase 43(b): [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-amina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,08 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-amina en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k) y de 0,471 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Se obtienen 0,008 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm):

2,20 (s, 3H); 2,43 (m ancho, 4H); 3,08 (m ancho, 4H); 3,67 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,97 (s, 2H); 4,01 (s, 3H); 6,88 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,07 (d

ancho, J = 5,0 Hz, 1H); 7,21 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,04 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H); 11,6 (s, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 526 MH^+; m/z = 263,7

$(M + 2H)^{2+}$ / 2 pico de base

Ejemplo 44: [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(3-piperidin-1-il-propil)-amina

Fase 44(a): [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(3-piperidin-1-il-propil)-amina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (j), a partir de 0,1 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído y de 0,145 g de piperidino-propil-amina en lugar de la ciclopropilamina utilizada en el ejemplo 34, fase (j). Después de purificar por cromatografía flash con columna rellena (sílice, diclorometano/metanol/amoniaco (28%) 40/5/0,5 en volúmenes como eluyentes), se obtienen 0,05 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(3-piperidin-1-il-propil)-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 617 MH^+ ; m/z = 309,3 $(M + 2H)^{2+}$/2 pico de base; m/z = 231,7 $(M - C_7H_7SO_2 + 2H)^{2+}$ / 2

Fase 44(b): [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(3-piperidin-1-il-propil)-amina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,050 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(3-piperidin-1-il-propil)-amina en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k) y de 0,324 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Se obtienen 0,012 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(3-piperidin-1-il-propil)-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm):

1,32 (m, 2H); 1,42 (m, 4H); 1,60 (m, 2H); 2,27 (m, 6H); 2,59 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 3,98 (s ancho, 2H); 4,06 (s, 3H); 7,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 11,6

(m ancho, H).

- Espectro de masas: IE m/z = 462 : M^+; m/z = 322 $(M - C_8H_{16}N_2)^+$ pico de base; m/z = 98 $C_6H_{12}N^+$

Ejemplo 45: [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil)-amina

Fase 45(a): [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(3-(4-metil-piperazin-1-il-propil)-amina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (j), a partir de 0,1 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído y de 0,160 g de 1-(3-amino-propil)-4-metil-piperazina en lugar de la ciclopropilamina utilizada en el ejemplo 34, fase (j). Después de purificar por cromatografía flash con columna rellena (sílice, diclorometano/metanol/amoniaco (28%) 40/05/0,5 en volúmenes como eluyentes), se obtienen 0,028 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(3-(4-metil-piperazin-1-il-propil)-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: IC m/z = 632 MH^+; pico de base

Fase 45(b): [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil)-amina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,025 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(3-(4-metil-piperazin-1-il-propil)-amina en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 0,158 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Después de purificar por LC/MS preparativa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético como eluyentes), se obtienen 0,002 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil)-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm):

1,79 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); de 2,20 a 2,55 (m muy extendido, 8H); 2,46 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,83 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,15 (s ancho, 2H); 4,20 (s, 3H); 7,03 (s, 1H); 7,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,09 (d,

J = 5,0 Hz, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 478 MH^+; m/z = 239,7 $(M + 2H)^{2+}$ / 2 pico de base

Ejemplo 46: [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amina

Fase 46(a): [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (j), a partir de 0,3 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído y de 0,348 g de 4-amino-1-metil-piperidina en lugar de la ciclopropilamina utilizada en el ejemplo 34, fase (j). Después de purificar por cromatografía flash con columna rellena (sílice, diclorometano/metanol 98/02 en volúmenes como eluyentes), se obtienen 0,28 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 589 MH^+ pico de base; m/z = 295,7 $(M + 2H)^{2+}$ / 2

Fase 46(b): [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,250 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amina en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 2 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Después de purificar por cromatografía flash con columna rellena (sílice, diclorometano/metanol 90/10 en volúmenes como eluyentes), se obtienen 0,170 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm):

1,33 (m, 2H); 1,84 (m, 4H); 1,99 (m ancho, 1H); 2,10 (s, 3H); 2,42 (m ancho, 1H); 2,68 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,00 (d ancho, J = 5,5 Hz, 2H); 4,05 (s,

3H); 7,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 11,6 (s ancho, H).

- Espectro de masas: IE m/z = 434 M^+; m/z = 336 $(M - C_8H_{12}N)^+$; m/z = 322 $(M - C_8H_{12}N_2)^+$ pico de base

Ejemplo 47: [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-etil]-amina

Fase 47(a): [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-[2-(3-metil-3-imidazol-4-il)-etil]-amina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (j), a partir de 0,06 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído y de 0,05 g de diclorhidrato de 3-metil-histamina en lugar de la ciclopropilamina utilizada en el ejemplo 34, fase (j). Después de purificar por cromatografía flash con columna rellena (sílice, diclorometano/metanol 98/02 en volúmenes como eluyentes), se obtienen 0,070 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-[2-(3-metil-3-imidazol-4-il)-etil]-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 600 MH^+; m/z = 300,4 $(M + 2H)^{2+} / 2$; m/z = 223 $(M - C_7H_7SO_2 + 2H)^{2+} / 2$ pico de base

Fase 47(b): [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-etil]-amina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,070 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-[2-(3-metil-3-imidazol-4-il)-etil]-amina en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 0,5 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Se obtienen 0,048 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-etil]-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm):

2,25 (m extendido, 1H); 2,71 (m, 2H); 2,81 (m, 2H); 3,51 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,03 (s ancho, 5H); 6,62 (s, 1H); 7,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,29 (s ancho,

1H); 7,43 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 8,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 11,6 (m ancho, H).

- Espectro de masas: ES m/z = 446 MH+; m/z = 223,9 $(M + 2H)^{2+}$ / 2 pico de base

Ejemplo 48: trifluoroacetato del ácido 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-2-metil-propiónico

Fase 48(a): 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-2-metil-propionato de metilo

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (j), a partir de 0,3 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído y de 0,468 g de clorhidrato de 2,2-dimetil-glicinato de metilo en lugar de la ciclopropilamina utilizada en el ejemplo 34, fase (j). Se obtienen 0,3 g de 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(2-metil-propionato de metilo)-imina.

- La imina obtenida se pone en solución en 30 cm^3 de etanol, a una temperatura próxima a los 20°C. Se le añaden 0,1 g de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a la temperatura durante 24 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge con una mezcla de diclorometano/metanol 98/02 en volumen y luego se filtra. El filtrado se concentra a baja presión. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash con columna rellena (sílice, diclorometano/metanol 98/02 en volúmenes como eluyentes), se obtienen 0,250 g de 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-propionato de metilo cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: IC m/z = 606 M_1H^+; m/z = 592 MH^+; m/z = 491 M_2H^+ pico de base

Fase 48(b): trifluoroacetato del ácido 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-2-metil-propiónico

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,250 g de 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-

3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-metil-propionato de metilo en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 2 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Después de purificar por LC/MS preparativa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético como eluyentes), se obtienen 0,050 g de trifluoroacetato del ácido 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-2-metil-propiónico cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm):

1,64 (s, 6H); 3,86 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,09 (s, 3H); 4,42 (m ancho, 2H); 7,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 8,19 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,37 (m ancho, 2H); 11,95 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas: IC m/z = 424 MH^+; pico de base

Ejemplo 49: 4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-fenol

A una disolución de 0,085 g de 4-{[1-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-met-(E)-ilideno]-amino}-fenol en 20 cm^3 de metanol, a una temperatura próxima a los 20°C, se le añaden 0,013 g de cloruro de cinc y 0,013 g de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 4 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en 10 cm^3 de agua y 25 cm^3 de diclorometano y luego se alcaliniza con sosa 0,1 N. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra a baja presión para dar 0,04 g de 4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-fenol cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm):

3,85 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,48 (d ancho, J = 6,0 Hz, 2H); 5,71 (t ancho, J = 6,0 Hz, 1H); 6,43 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 6,49 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 6,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,37 (s, 1H); 11,7 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 430 MH^+; pico de base

Ejemplo 50: 4-{[1-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-met-(E)-ilideno]-amino}-fenol

Fase 50(a): 4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-met-(E)-ilideno]-amino}-fenol

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (j), a partir de 0,3 g de 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído y de 0,334 g de 4-aminofenol en lugar de la ciclopropilamina utilizada en el ejemplo 34, fase (j). Después de purificar por cromatografía flash con columna rellena (sílice, diclorometano/metanol 98/02 en volúmenes como eluyentes), se obtienen 0,340 g de 4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-met-(E)-ilideno]-amino}-fenol cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: IC m/z = 582 MH^+; pico de base

Fase 50(b): 4-{[1-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-met-(E)-ilideno]-amino}-fenol

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,340 g de 4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-met-(E)-ilideno]-amino}-fenol en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 2,5 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Se obtienen así 0,100 g de 4-{[1-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-met-(E)-ilideno]-amino}-fenol cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz), $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 3,86 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 4,11 (s, 3H); 6,86 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,30 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 8,08 (s ancho, 1H); 8,21 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,89 (s, 1H); 9,60 (m muy extendido, 1H); 11,9 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas: IE m/z = 427 M^+ .; m/z = 109 $C_6H_7NO^+$ pico de base

Ejemplo 51: Hidrocloruro de N-1-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-etano-1,2-diamina

A una disolución de 0,095 g de (2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-etil)-carbamato de *terc*-butilo en 6 cm^3 2 de metanol y 2 cm^3 de diclorometano, a una temperatura próxima a los 20°C, se le añaden 2 cm^3 de ácido clorhídrico (4 N en dioxano). La mezcla de reacción se agita a la temperatura durante 24 horas. El medio de reacción se

concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 5 cm^3 de etiléter. El sólido obtenido se filtra sobre un vidrio fritado y luego se seca al vacío para dar 0,126 g de hidrocloruro de N-1-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-etano-1,2-diamina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 3,20 a 3,55 (m parcialmente oculto, 4H); 3,87 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,53 (m, 2H); 7,32 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,33 (s ancho, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); 8,19 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 8,22 (m extendido, 3H); 9,77 (m extendido, 2H); 12,0 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 381 MH^+; m/z = 321

$(M - C_2H_8N_2 + H)^+$ pico de base; m/z = 59 $C_2H_7N_2^+$

Ejemplo 52: (2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-etil)-carbamato de *terc*-butilo

Fase 52(a): [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-metanol

A una disolución de 4,9 g de 2-[5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído en 100 cm^3 de metanol, a una temperatura próxima a los 20°C, se le añaden 0,57 g de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a la temperatura durante 3 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en 100 cm^3 de agua y 100 cm^3 de acetato de etilo. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra a presión reducida. Se obtienen 4,92 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-metanol cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 493 MH^+; pico de base

Fase 52(b): 3-[4-cloro-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

A una disolución de 4,2 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-metanol en 50 cm^3 de diclorometano, a una temperatura próxima a los 20°C, se le añaden 0,747 cm^3 de cloruro de tionilo y 0,3 cm^3 de DMF. La mezcla de reacción se agita a esta misma temperatura durante 2 horas. Se le añade hielo y luego la mezcla de reacción se

neutraliza con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de decantación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra a presión reducida. Después de purificar por cromatografía flash con columna rellena (sílice, diclorometano/acetato de etilo 95/05 en volúmenes como eluyentes), se obtienen 2,64 g de 3-[4-cloro-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: IE m/z = 510 M^+; ; m/z = 355

$(M - C_7H_7SO_2)^+$ pico de base

Fase 52(c): (2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-etil)-carbamato de *terc*-butilo

A una disolución de 0,3 d de 3-[4-cloro-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en 15 cm^3 de acetonitrilo, a una temperatura cercana a los 20°C, se le añaden 0,232 cm^3 N-BOC-etilenodiamina, 0,406 g de carbonato de potasio y 0,088 g de yoduro de sodio. La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante tres horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtra sobre un vidrio fritado y el filtrado se concentra a baja presión. El residuo obtenido se recoge con 5 cm^3 de agua y 10 cm^3 de diclorometano. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra a presión reducida. Después de purificar sobre un cartucho Biotage flash (SiO_2, diclorometano/metanol 99,5/ 0,5, luego diclorometano/metanol 99/ 01, luego diclorometano/metanol 98,5/1,5 y luego diclorometano/metanol 98/ 02 en volúmenes como eluyentes), se obtienen 0,196 g de 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-etil)-carbamato de *terc*-butilo cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: IE m/z = 634 M^+; m/z = 560

$(M - C_4H_{10}O)^+$.; m/z = 405 (m/z = 560 – $C_7H_7SO_2)^+$; m/z = 321 (m/z = 405 – $C_3H_4N_2O)^+$; m/z = 59 $C_2H_7N_2^+$ pico de base

Fase 52(d): (2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-etil)-carbamato de *terc*-butilo

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,19 g de (2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-

3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-etil)carbamato de *terc*-butilo en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 1,2 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Se obtienen 0,120 g de (2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-etil)-carbamato de *terc*-butilo cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,34 (s, 9H); 2,25 (m extendido, 1H); 2,61 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 3,05 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,99 (s ancho, 2H); 4,05 (s, 3H); 6,72 (t ancho, J = 6,0 Hz, 1H); 7,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,03 (d, J= 5,5 Hz, 1H); 11,6 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: IE m/z = 480 M^+; m/z = 321

$(M - C_7H_{15}N_2O_2)^+$ pico de base

Ejemplo 53: Clorhidrato de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-piperidin-4-il-metil-amina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 51 a partir de 0,115 g de 4-({[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar del (2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-etil)-carbamato de *terc*-butilo utilizado en el ejemplo 51 y de 1,3 cm^3 de ácido clorhídrico 5 N en dioxano. Se obtienen 0,101 g del clorhidrato de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-piperidin-4-il-metil-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,40 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,10 (m extendido, 1H); 2,84 (m, 2H); 2,99 (m, 2H); 3,28 (m, 2H); 3,87 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,48 (m, 2H); de 7,32 a 7,39 (m, 2H); 7,61 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 8,19 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,65 (m extendido, 1H); 8,83 (m extendido, 1H); 9,44 (m extendido, 2H); 12,1 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: IE m/z = 434 M^+; m/z = 322

$(M - C_6H_{14}N_2)^+$; m/z = 36 HCl^+. pico de base

Ejemplo 54: 4-({[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Fase 54(a): 4-({[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 52, fase (c), a partir de 0,3 g de 3-[4-cloro-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,315 g de 4-(amino-metil)-1-N-Boc-piperidina en lugar de la N-Boc-etileno-diamina utilizada en el ejemplo 52, fase (c). Se obtienen 0,197 g de 4-({[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: IC m/z = 689 MH^+; pico de base

Fase 54(b): 4-({[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,340 g de 4({[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-metil)-piperidina-1carboxilato de *terc*-butilo en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 1,13 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Se obtienen 0,140 g de 4-({[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm):0,98 (m, 2H); 1,37 (s, 9H); 1,60 (m, 1H); 1,72 (m, 2H); 2,11 (m, 1H); 2,45 (m parcialmente oculto, 2H); 2,66 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,91 (m parcialmente oculto, 1H); 3,98 (s, 2H); 4,05 (s, 3H); 7,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 11,6 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas: IE m/z = 534 M^+; m/z = 322

$(M - C_{11}H_{20}N_2O_2)^+$. pico de base; m/z = 57 $C_4H_9^+$

Ejemplo 55: Clorhidrato de N-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-ciclohexano-1,4-diamina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo

51 a partir de 0,120 g de (4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-ciclohexil)-carbamato de *terc*-butilo en lugar del (2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-etil)-carbamato de *terc*-butilo utilizado en el ejemplo 51 y de 2 cm^3 de ácido clorhídrico 5 N en dioxano. Se obtienen 0,133 g del clorhidrato de N-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-ciclohexano-1,4-diamina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,40 (m, 2H); 1,59 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 2,31 (m, 2H); 2,99 (m, 1H); 3,12 (m, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,47 (m, 2H); 7,36 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,41 (s ancho, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 8,09 (m ancho, 3H); 8,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 9,48 (m ancho, 2H); 12,15 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 435 MH^+; m/z = 418 $(M + H - NH_3)^+$; m/z = 218,3 $(M + 2H)^{2+}$ / 2; m/z = 209,8 $(M - NH_3 + 2H)^{2+}$ / 2 pico de base

Ejemplo 56: (4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-ciclohexil)-carbamato de *terc*-butilo

Fase 56(a): (4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-ciclohexil)-carbamato de *terc*-butilo

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 52, fase (c), a partir de 0,3 g de 3-[4-cloro-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,315 g de 4-(amino-ciclohexil)-carbamato de *terc*-butilo en lugar de la N-Boc-etileno-diamina utilizada en el ejemplo 52, fase (c). Se obtienen 0,237 g de (4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-ciclohexil)-carbamato de *terc*-butilo cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 689 MH^+; pico de base

Fase 56(b): (4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-ciclohexil)-carbamato de *terc*-butilo

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,235 g de (4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-

1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 1,36 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Se obtienen 0,145 g de (4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-ciclohexil)-carbamato de *terc*-butilo cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,10 (m, 4H); 1,36 (s, 9H); 1,72 (m, 2H); 1,95 (m, 3H); 2,35 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,00 (s ancho, 2H); 4,06 (s, 3H); 6,62 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,30 (s ancho, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 11,6 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas: IC m/z = 535 MH^+ pico de base

Ejemplo 57: Hidrocloruro de azetidin-3-il-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 51 a partir de 0,075 g de 3-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar del (2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-etil)-carbamato de *terc*-butilo utilizado en el ejemplo 51 y de 1,2 cm^3 de ácido clorhídrico 5 N en dioxano. Se obtienen 0,077 g del hidrocloruro de azetidin-3-il-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 3,87 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 4,10 (m extendido parcialmente oculto, 2H); 4,11 (s, 3H); 4,30 (m extendido, 2H); 4,48 (s, 2H); 7,26 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,38 (s ancho, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 8,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 9,05 (m extendido, 1H); 9,21 (m extendido, 1H); 10,35 (m muy extendido, 2H); 12,1 (s ancho, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 393 MH^+; m/z = 321

$(M - C_3H_8N_2 + H)^+$; m/z = 197,3 $(M + 2H)^{2+}$ / 2 pico de base

Ejemplo 58: 3-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Fase 58(a): 3-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo

52, fase (c), a partir de 0,3 g de 3-[4-cloro-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,253 g de 3-amino-1N-Boc-azetidina en lugar de la N-Boc-etileno-diamina utilizada en el ejemplo 52, fase (c). Se obtienen 0,203 g de 3-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 647 MH^+ pico de base

Fase 58(b): 3-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,2 g de 3-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 1,24 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Se obtienen 0,1 g de 3-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,36 (s, 9H); 2,88 (m ancho, 1H); 3,56 (m, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,90 (s ancho, 4H); 4,07 (s, 3H); 6,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,04 (d, J= 5,5 Hz, 1H); 11,65 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 493 MH^+ pico de base; m/z = 436$(M - C_4H_8 + H)^+$; m/z = 321 $(M - C_8H_{16}N_2O_2 + H)^+$

Ejemplo 59: Hidrocloruro de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-piperidin-4-il-amina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 51 a partir de 0,080 g de 4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar del (2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-etil)-carbamato de *terc*-butilo utilizado en el ejemplo 51 y de 1,2 cm^3 de ácido clorhídrico 5 N en dioxano. Se obtienen 0,087 g del hidrocloruro de azetidin-3-il-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,92 (m ancho, 2H); 2,37 (m, 2H); 2,45 (m parcialmente oculto, 1H); 2,94 (m, 2H); 3,40 (m parcialmente oculto, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,49 (m, 2H); 7,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 8,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H); de 8,80 a 9,03 (m extendido, 2H); 9,62 (m ancho, 2H); 12,1 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: IE m/z = 420 M^+ ; m/z = 322

$(M - C_5H_{10}N_2)^+$; m/z = 36 HCl^+. pico de base

Ejemplo 60: 4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Fase 60(a): 4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 52, fase (c), a partir de 0,3 g de 3-[4-cloro-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,253 g de 4-amino-1-Boc-piperidina en lugar de la N-Boc-etileno-diamina utilizada en el ejemplo 52, fase (c). Se obtienen 0,161 g de 4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: IE m/z = 674 M^+ ; m/z = 519

$(M - C_7H_7SO_2)^+$; m/z=321 (m/z=519 - $C_{10}H_{18}N_2O_2)^+$ pico de base

Fase 60(b): 4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,160 g de 4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 0,95 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Se obtienen 0,104 g de 4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm):1,20 (m, 2H); 1,40

(s, 9H); 1,85 (m, 2H); 2,10 (m extendido, 1H); 2,64 (m, 1H); 2,80 (m, 2H); 3,81 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 4,02 (s ancho, 2H); 4,06 (s, 3H); 7,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 11,6 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: IC m/z = 521 MH^+ pico de base

Ejemplo 61: Trifluoroacetato del ácido {[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-acético

Fase 61(a): {[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-acetato de *terc*-butilo

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 52, fase (c), a partir de 0,3 g de 3-[4-cloro-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y de 0,193 g de glicinato de *terc*-butilo en lugar de la N-Boc-etileno-diamina utilizada en el ejemplo 52, fase (c). Se obtienen 0,174 g de {[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-acetato de *terc*-butilo cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 606 MH^+ pico de base

Fase 61(b): Trifluoroacetato del ácido {[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-acético

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,170 g de {[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-acetato de *terc*-butilo en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 1,12 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Después de purificar por LC/MS preparativa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético como eluyentes), se obtienen 0,034 g de trifluoroacetato del ácido {[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-acético cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 3,86 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,00 (s ancho, 2H); 4,11 (s, 3H); 4,49 (s ancho, 2H); 7,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,50 (m extendido, 2H); 11,95 (m ancho, 1H); 13,9 (m muy extendido, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 396 MH^+ pico de base

Ejemplo 62: 5,6-dimetoxi-1-metil-3-[4-(tiofen-2-il-sulfanil-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Fase 62(a): 5,6-dimetoxi-1-metil-3-[4-(tiofen-2-il-sulfanil-metil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina

A una disolución de 0,1 d de 3-[4-cloro-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y 0,04g de tiofen-2-tiol en 5 cm3 de diclorometano, a una temperatura cercana a los 20°C, se le añaden 1 g de cloruro de metil-trioctil-amonio, 10 cm^3 de agua y 0,015 g de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se agita a la temperatura durante 18 horas. Después de decantación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra a presión reducida. Después de purificar por cromatografía flash con una columna (sílice, diclorometano/metanol 98/02 en volúmenes como eluyentes), se obtienen 0,11 g de 5,6-dimetoxi-1-metil-3-[4-(tiofen-2-il-sulfanil-metil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 591 MH^+ pico de base

Fase 62(b): 5,6-dimetoxi-1-metil-3-[4-(tiofen-2-il-sulfanil-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,110 g de 5,6-dimetoxi-1-metil-3-[4-tiofen-2-il-sulfanil-metil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 0,8 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Se obtienen 0,080 g de 5,6-dimetoxi-1-metil-3-[4-(tiofen-2-il-sulfanil-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 3,85 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 4,09 (s, 3H); 4,33 (s ancho, 2H); 6,79 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 6,97 (dd, J = 3,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,17 (dd, J = 1,5 y 3,5 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,57 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,98 (d, J= 5,5 Hz, 1H); 11,7 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 437 MH^+ pico de base

Ejemplo 63: 5,6-dimetoxi-1-metil-3-(4-fenoxi-metil-1H-pirrolo[2,3-

b]piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Fase 63(a): 5,6-dimetoxi-1-metil-3[4-fenoxi-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

A una disolución de 0,3g de 3-[4-cloro-1-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en 30 cm3 de acetonitrilo, a una temperatura cercana a los 20°C, se le añaden 0,066 cm^3 de fenol y 0,486 g de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtra sobre un vidrio fritado y el filtrado se concentra a baja presión. El residuo obtenido se recoge con 5 cm^3 de agua y 10 cm^3 de diclorometano. Después de decantar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra a presión reducida. Después de purificar por cromatografía flash con una columna (sílice, diclorometano/acetato de etilo 97,5/2,5 en volúmenes como eluyentes), se obtienen 0,140 g de 5,6-dimetoxi-1-metil-3-[4-fenoxi-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 569 MH^+ pico de base

Fase 63(b): 5,6-dimetoxi-1-metil-3-(4-fenoxi-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,140 g de 5,6-dimetoxi-1-metil-3-[4-fenoxi-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 1,2 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Se obtienen 0,095 g de 5,6-dimetoxi-1-metil-3-(4-fenoxi-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm):

3,83 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,97 (s, 3H); 5,42 (s, 2H); 6,93 (t ancho, J =7,5 Hz, 1H); de 7,03 a 7,09 (m, 3H); 7,30 (m, 2H); 7,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 8,09 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 11,75 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 415 MH^+ pico de base

Ejemplo 64: trifluoroacetato de 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-2-fenil-etanol

Fase 64(a): [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-

(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-metil-amina

A una disolución de 0,5 g de la oxima de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído en 30 cm^3 de etanol y de 25 cm^3 de agua, a una temperatura cercana a los 20°C, se le añaden 0,65 g de cinc y 17,5 cm^3 de ácido fórmico concentrado. La mezcla de reacción se agita a la temperatura durante ocho horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recupera en metanol, alcalinizado con sosa (30%) hasta un pH de 9 a 10, y luego se filtra sobre celita. El filtrado se concentra a baja presión y el residuo obtenido se purifica de nuevo sobre una cromatografía flash en columna rellena (SiO_2, diclorometano/metanol 95/05 en volúmenes como eluyentes). Se obtienen 0,1 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-metilamina cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2,29 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 3,89 (s, 6H); 3,92 (s ancho, 2H); 6,99 (s, 1H); 7,28 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,30 (m parcialmente oculto, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,77 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 8,21 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

y 0,04 g de N-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-formamida cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 3,84 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,07 (s, 3H); 4,61 (d ancho, J = 6,0 Hz, 2H); 6,90 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,21 (s ancho, 1H); 8,56 (t ancho, J = 6,0 Hz, 1H); 11,7 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 366 MH^+ pico de base

<u>Fase 64(b)</u>: 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-1-fenil-etanol

y

2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-2-fenil-etanol

A una disolución de 0,09 g de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-metil-amina en 20 cm^3 de etanol, a una temperatura cercana a los 20°C, se le añaden 0,022 g de óxido de estireno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante cinco días. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido

se purifica por cromatografía flash con columna rellena (sílice, diclorometano/metanol 95/05 en volúmenes como eluyentes), se obtienen 0,008 g de 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-2-fenil-etanol cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 612 MH^+ pico de base

y 0,01 g de 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-1-fenil-etanol cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: ES m/z = 612 MH^+ pico de base

Fase 64(c): trifluoroacetato de 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-2-fenil-etanol

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,008 g de 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-2-fenil-etanol en lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 1,2 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Después de purificar sobre LC/MS preparativa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético como eluyentes) se obtienen 0,008 g de trifluoroacetato de 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-2-fenil-etanol cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 3,85 (s, 3H); 3,89 (s, 5H); 4,00 (s, 3H); 4,22 (m extendido, 1H); 4,45 (m extendido, 2H); 5,63 (m extendido, 1H); 7,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,48 (m, 3H); 7,53 (m, 2H); 7,60 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,53 (m extendido, 2H); 11,95 (m ancho, 1H).

- Espectro de masas: ES m/z = 458 MH^+ pico de base; m/z = 321 $(M - C_7H_7SO_2 + H)^+$

Ejemplo 65: trifluoroacetato de 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-1-fenil-etanol

El producto se prepara siguiendo el modo de operar descrito en el ejemplo 34, fase (k), a partir de 0,010 g de 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-1-fenil-etanol en

lugar de la ciclopropil-[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amina utilizada en el ejemplo 34, fase (k), y de 0,008 cm^3 de hidróxido de potasio 5 N. Después de purificar por LC/MS preparativa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético como eluyentes), se obtienen 0,008 g de trifluoroacetato de 2-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-1-fenil-etanol cuyas características son las siguientes:

- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm):

De 3,05 a 3,30 (m parcialmente oculto, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,55 (m, 2H); 4,97 (m, 1H); 6,20 (m, 1H); 7,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H); de 7,27 a 7,42 (m, 6H); 7,59 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 9,20 (m ancho, 2H); 11,95 (m ancho, H).

- Espectro de masas: IE y ES m/z = 458 MH^+; pico de base; m/z = 321 $(M - C_8H_{11}NO + H)^+$

EJEMPLO 66: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

Se preparan comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

Producto del ejemplo 1..... ..... 0,2 g

Excipiente para un comprimido c. s. p. ..... 1 g

(desglose del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

EJEMPLO 67: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

Se preparan comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

Producto del ejemplo 8..... ..... 0,2 g

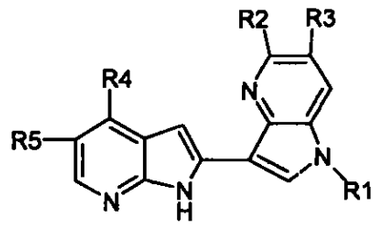
Excipiente para un comprimido c. s. p. ..... 1 g

(desglose del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Las composiciones farmacéuticas antes mencionadas que constituyen los ejemplos 66 y 67 de la presente invención se pueden preparar de la misma manera con los otros productos de fórmula (I) según la presente invención y, particularmente, con los productos que aparecen en los ejemplos de la parte experimental antes mencionada.

REIVINDICACIONES

1) Productos de fórmula (I):



(I)

en la que:

R1 representa el átomo de hidrógeno, alquilo y alquileno opcionalmente sustituidos;

R2 representa alcoxi opcionalmente sustituido y R3 representa alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos;

R4 representa el átomo de hidrógeno, los átomos de halógeno, el radical dioxolano, los radicales -CH=O, -CH=N-OH, -CH=N-fenilo con el fenilo opcionalmente sustituido, y los radicales ciano, alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos;

R5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

estando los radicales alquilo, alquenilo y alcoxi que representan R1, R2, R3 o R4 opcionalmente sustituidos con uno o más radicales idénticos o diferentes escogidos entre los átomos de halógeno y los radicales ciano, hidroxilo, oxo, nitro, -NR6R7, -C(=O)-NR6R7, -C(=O)-R9, -C(=O)-OR10, -N(R11)-C(=O)-R9, -N(R11)-C(=O)-OR10, -N(R11)-C(=O)-NR6R7, -S(O)n-R9, -N(R11)-S(O)n-R9, -S(O)n-NR6R7, -N(R11)-S(O)n-NR6R7, alquilo, alcoxi, alquiltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, ariloxi y heteroarilo, opcionalmente sustituidos;

R6 y R7, idénticos o diferentes, se eligen entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquil-alquilo, aril-alquilo y heteroaril-alquilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos, o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico insaturado o bien parcial o totalmente saturado, constituido por 3 a 10 enlaces y que comprenden uno o varios heteroátomos elegidos entre O, S, N y NR8, estando este radical heterocíclico opcionalmente sustituido;

n representa un número entero de 0 a 2;

R8 representa el átomo de hidrógeno y los radicales acilo, alquilo y arilo

opcionalmente sustituidos;

R9 representa alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquil-alquilo, aril-alquilo y heteroaril-alquilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

R10 representa los valores de R9 e hidrógeno;

R11 representa hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

estando todos estos radicales alcoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquil-alquilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo que pueden representar R6, R7, R8, R9, R10 o R11, o que pueden constituir sustituyentes de R1, R2, R3 y R4 así como el radical heterocíclico que pueden formar R6 y R7 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, nitro, ciano, cicloalquilo, acilo, carboxi libre o esterificado, alcoxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido con uno o dos radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales acilo, carboxi libre o esterificado, alquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, alquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos;

estando los radicales antes mencionados alcoxi, alquilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, fenilo y fenil-alquilo, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, y los radicales hidroxilo, oxo, nitro, ciano, alquilo, hidroxi-alquilo, CF3, alcoxi, hidroxi-alcoxi, OCF3, carboxi libre o esterificado, amino, mono o dialquil-amino, fenilo, fenil-alquilo, pirrolidinilo, piperidilo y piridilo;

estando además todos los radicales arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo antes mencionados opcionalmente sustituidos con un radical alquilenodioxi;

siendo todos los radicales alquilo, alquenilo, alcoxi y alquiltio antes mencionados lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono;

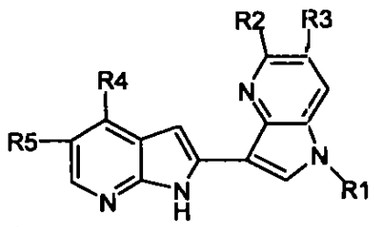
comprendiendo todos los radicales cicloalquilo antes mencionados como máximo 7 átomos de carbono;

comprendiendo todos los radicales arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo antes mencionados como máximo 10 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras

posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

2) Productos de fórmula (I):



(I)

en la que:

R1 representa alquilo y alquenilo opcionalmente sustituidos;

R2 representa alcoxi opcionalmente sustituido y R3 representa alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos;

R4 representa el átomo de hidrógeno, los átomos de halógeno y los radicales ciano, alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos;

R5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

p representa un número entero de 2 a 4;

estando los radicales alquilo, alquenilo y alcoxi que representan R1, R2, R3 o R4 opcionalmente sustituidos con uno o más radicales idénticos o diferentes escogidos entre los átomos de halógeno y los radicales ciano, hidroxilo, oxo, nitro, -NR6R7, -C(=O)-NR6R7, -C(=O)-R9, -C(=O)-OR10, -N(R11)-C(=O)-R9, -N(R11)-C(=O)-OR10, -N(R11)-C(=O)-NR6R7, -S(O)n-R9, -N(R11)-S(O)n-R9, -S(O)n-NR6R7, -N(R11)-S(O)n-NR6R7, alquilo, alcoxi, alquiltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituidos;

R6 y R7, idénticos o diferentes, se eligen entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquil-alquilo, aril-alquilo y heteroaril-alquilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos, o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterociclico insaturado o bien parcial o totalmente saturado, constituido por 3 a 10 enlaces y que comprenden uno o varios heteroátomos elegidos entre O, S, N y NR8, estando este radical heterocíclico opcionalmente sustituido;

n representa un número entero de 0 a 2;

R8 representa el átomo de hidrógeno y los radicales acilo, alquilo y arilo

opcionalmente sustituidos;

R9 representa alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquil-alquilo, aril-alquilo y heteroaril-alquilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

R10 representa los valores de R9 e hidrógeno;

R11 representa hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

estando todos estos radicales alcoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquil-alquilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo que pueden representar R6, R7, R8, R9, R10 o R11, o que pueden constituir sustituyentes de R1, R2, R3 y R4 así como el radical heterocíclico que pueden formar R6 y R7 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, nitro, ciano, cicloalquilo, acilo, carboxi libre o esterificado, alcoxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido con uno o dos radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales acilo, alquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, alquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos;

estando los radicales antes mencionados alcoxi, alquilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, fenilo y fenil-alquilo,

opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, y los radicales hidroxilo, oxo, nitro, ciano, alquilo, hidroxi-alquilo, CF3, alcoxi, hidroxi-alcoxi, OCF3, carboxi libre o esterificado, amino, mono o dialquil-amino, fenilo, fenil-alquilo, pirrolidinilo, piperidilo y piridilo;

estando además todos los radicales arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo antes mencionados opcionalmente sustituidos con un radical alquilenodioxi;

siendo todos los radicales alquilo, alquenilo, alcoxi y alquiltio antes mencionados lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono;

comprendiendo todos los radicales cicloalquilo antes mencionados como máximo 7 átomos de carbono;

comprendiendo todos los radicales arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo antes mencionados como máximo 10 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras

posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

3) Productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:

R1 representa alquilo y alquenilo opcionalmente sustituidos;

R2 representa alcoxi opcionalmente sustituido y R3 representa alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos;

R4 representa el átomo de hidrógeno, los átomos de halógeno y los radicales ciano, alcoxi y alquilo opcionalmente sustituidos;

R5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

estando los radicales alquilo, alquenilo y alcoxi que representan R1, R2, R3 o R4 opcionalmente sustituidos con uno o más radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, nitro, -NR6R7, -C(=O)-NR6R7, -C(=O)-R9, -C(=O)-OR10, -N(R11)-C(=O)-R9, -N(R11)-C(=O)-OR10, -N(R11)-C(=O)-NR6R7, alquilo, alcoxi, alquiltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos;

R6 y R7, idénticos o diferentes, se eligen entre hidrógeno y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico insaturado o bien parcial o totalmente saturado constituido por 3 a 10 enlaces y que comprenden uno o varios heteroátomos elegidos entre O, S, N y NR8, estando este radical heterocíclico opcionalmente sustituido;

R8 representa hidrógeno, acilo, alquilo y fenilo, opcionalmente sustituidos;

R9 representa alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

R10 representa los valores de R9 e hidrógeno;

R11 representa hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

estando los radicales alcoxi, alquiltio, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo, que pueden representar R6, R7, R8, R9, R10 o R11, o que pueden constituir sustituyentes de R1, R2, R3 y R4 así como el radical heterocíclico que pueden formar R6 y R7 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, nitro, ciano, cicloalquilo,

carboxi libre o esterificado, alcoxi, OCF3, hidroxialcoxi, amino que está opcionalmente sustituido con uno o dos radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales acilo, alquilo, fenilo y fenil-alquilo ellos mismos opcionalmente sustituidos; pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los radicales hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi libre o esterificado, fenilo y fenil-alquilo, y alquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos;

estando los radicales antes mencionados alquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, CF3, alcoxi, hidroxialcoxi, OCF3, carboxi libre o esterificado, amino, mono- y di-alquil-amino, fenilo, pirrolidinilo y piridilo;

estando además los radicales fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos con un radical dioxol;

siendo todos los radicales alquilo, alquenilo, alcoxi y alquiltio antes mencionados lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 4 átomos de carbono;

comprendiendo todos los radicales cicloalquilo antes mencionados como máximo 6 átomos de carbono;

comprendiendo todos los radicales heteroarilo y heterocicloalquilo antes mencionados como máximo 10 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

4) Productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:

R1 representa alquilo o alquenilo opcionalmente sustituidos;

R2 representa alcoxi opcionalmente sustituido;

R3 representa alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos;

R4 representa el átomo de hidrógeno, los átomos de halógeno y los radicales ciano y alquilo opcionalmente sustituidos;

R5 representa hidrógeno o halógeno;

estando los radicales alquilo, alquenilo y alcoxi que representan R1, R2, R3 o R4 opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes

elegidos entre los átomos de halógeno, y los radicales hidroxilo, -NR6R7, –CO-NR6R7, carboxi libre o esterificado, alcoxi, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, CF3, carboxi libre o esterificado, alcoxi y fenilo;

R6 y R7, idénticos o diferentes, se eligen entre:

hidrógeno y los radicales alquilo, cicloalquilo, fenilo y heterocíclicos, tales como pirrolidinilo, piperidilo, pirimidinilo, tienilo, tiazolilo, pirano, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidro-furan-2-ilo, imidazolinilo, piperazinilo, indolilo, pirrol, benzopirano, quinolilo, piridilo, purinilo y morfolinilo, estando estos radicales opcionalmente sustituidos;

o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico elegido entre los radicales pirrolidinilo, imidazolilo, tiazolilo, diazepina, piperidilo, morfolinilo, piperazinilo, perhidro-1,4-diazepina, espiro-[4.5]decano, pirrolilo, dihidropirrolilo, tetrahidropirrolilo, tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrolilo, 1-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-ona, piperidinilo, indolinilo, pirindolinilo, tetrahidro-quinoleinilo, tiazolidinilo, naftiridilo, azetidina o quinazolinilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

estando los radicales alquilo, fenilo y heterocíclicos que pueden representar R6 y R7 así como el heterociclo que pueden formar R6 y R7 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, alcoxi, OCF3, amino opcionalmente sustituido con uno o dos radicales idénticos o diferentes elegidos entre acilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos; pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, alquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos;

estando los radicales antes mencionados alquilo, fenilo y fenil-alquilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, CF3, alcoxi, hidroxialcoxi, carboxi libre o esterificado, fenilo y piridilo;

siendo todos los radicales alquilo y alcoxi lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 4 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de

adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

5) Productos de fórmula (I) según se definen en una cualquiera de las otras reivindicaciones, en la que R1, R2, R3, R4 y R5 tienen los significados indicados en una cualquiera de las otras reivindicaciones, y

R6 y R7 idénticos o diferentes se eligen entre los radicales hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, pirrolidinil-alquilo, piperidil-alquilo, piperazinil-alquilo, fenilo y fenil-alquilo en los cuales los radicales alquilo, fenilo y piperazinilo están opcionalmente sustituidos;

o bien R6 y R7 pueden formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico elegido entre los radicales siguientes: tiazolilo, diazepina, perhidro-1,4-diazepina, 1-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-ona, piperidilo, morfolinilo, piperazinilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

estando los radicales antes mencionados alquilo, fenilo y piperazinilo así como el heterociclo que pueden formar R6 y R7 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, oxo, piperidilo, alquilo y fenilo ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alcoxi e hidroxialcoxi;

estando además los radicales fenilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales alquilo;

comprendiendo los radicales alquilo y alcoxi como máximo 4 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

6) Productos de fórmula (I) según se definen en una cualquiera de las otras reivindicaciones, en la que:

R1a representa hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, el radical alcoxi él mismo opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi, el radical NR6R7 o el radical -C(=O)-NR6R7 tal y como se definen en una cualquiera de las otras

reivindicaciones;

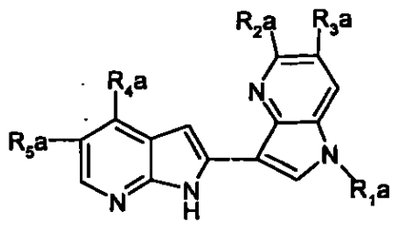
R2a y R3a idénticos o diferentes representan alcoxi;

R4a representa el átomo de hidrógeno, los átomos de halógeno, el radical dioxolano, los radicales -CH=O, -CH=N-OH, -CH=N-fenilo con el fenilo opcionalmente sustituido con -OH o alcoxi; y los radicales ciano y alquilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, fenoxi, tiofenil-sulfanilo y el radical NR6R7 tal y como se define en una cualquiera de las otras reivindicaciones;

R5a representa el átomo de hidrógeno y los átomos de cloro y de flúor;

estando dichos productos de fórmula (Ia) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

7) Productos de fórmula (Ia):



(Ia)

En la que R1a representa alquilo opcionalmente sustituido con el radical NR6R7 tal y como se define en una cualquiera de las otras reivindicaciones;

R2a y R3a idénticos o diferentes representan alcoxi;

R4a representa el átomo de hidrógeno, los átomos de halógeno y los radicales ciano y alquilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alcoxi y el radical NR6R7 tal y como se define en una cualquiera de las otras reivindicaciones;

R5a representa el átomo de hidrógeno y los átomos de cloro y de flúor;

estando dichos productos de fórmula (Ia) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ia).

8) Productos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones

precedentes, en la que R1, R2, R3, R4 y R5 tienen los significados indicados en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes

y R4 se elige entre el átomo de hidrógeno y los átomos de cloro y de flúor,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

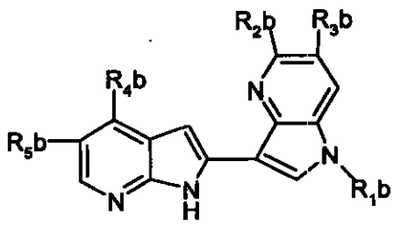
9) Productos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes:

en la que R1, R2, R3 y R4 tienen los significados indicados en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes

y R5 representa hidrógeno y flúor,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

10) Productos de fórmula (Ib):



(Ib)

en la que:

R1b representa alquilo que comprende de 1 a 2 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un radical morfolino y piperazinilo él mismo opcionalmente sustituido con un radical alquilo,

R2b y R3b idénticos o diferentes representan alcoxi,

R4b representa el átomo de hidrógeno, los átomos de halógeno y los radicales CH2NR6R7, con NR6R7 tal y como se define en una cualquiera de las otras reivindicaciones;

R5b representa hidrógeno y flúor,

estando dichos productos de fórmula (Ib) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de

adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ib).

11) Productos de fórmula (I) según una cualquiera de las otras reivindicaciones, cuyos nombres son los siguientes:

- la 5,6-dimetoxi-1-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1H-pirrolo [3,2-*b*]piridina;
- la 5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)3-(1H-pirrolo[2,3-*b*]-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[3,2-*b*]-piridina;
- la 5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etil]-3-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridina;
- la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo [3,2-*b*]piridina;
- la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo [3,2-*b*]piridina;
- la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
- la 3-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina;
- la 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-(2-morfolin-4-il-etil)1H-pirrolo[3,2-b]piridina;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

12) Productos de fórmula (I) según una cualquiera de las otras reivindicaciones, cuyos nombres son los siguientes:

- la 3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina
- la 3-[4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina
- el 1-{3-[3-(4-cloro-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-piperidin-4-ol
- la C-(1-{2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-etil}-piperidin-4-il)-metilamina

- la 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona

- la {3-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-propil}-dietil-amina

- la 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1-[3-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-propil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

- el 2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo, ejemplo 32

- la 2-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-5,6-dimetoxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-N-metoxi-N-metil-acetamida

- la [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina

- la oxima de [2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbaldehído

- el 4-{[2-(5,6-dimetoxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il-metil]-amino}-fenol

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

13) Como medicamentos, los productos de fórmula (I), de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, así como sus profármacos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

14) Como medicamentos, los productos de fórmula (I), de acuerdo con las reivindicaciones 11 y 12, así como sus profármacos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

15) Las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los medicamentos de acuerdo con las reivindicaciones 13 y 14.

16) Las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los medicamentos de acuerdo con la reivindicación 14.

17) Composiciones farmacéuticas de acuerdo con las otras reivindicaciones, que contienen además principios activos de otros medicamentos de quimioterapia contra el cáncer.

18) Composiciones farmacéuticas según una cualquiera de las otras reivindicaciones, caracterizadas por que se utilizan como medicamentos, en particular para la quimioterapia de cánceres.

19) Utilización de productos de fórmula (I) según una cualquiera de las otras reivindicaciones, o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos destinados a inhibir la actividad de proteínas cinasas y particularmente de una proteína cinasa.

20) Utilización de productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación precedente o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) en la que la proteína cinasa es una proteína tirosina-cinasa.

21) Utilización de productos de fórmula (I) según una cualquiera de las otras reivindicaciones o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), en la que la proteína cinasa se elige entre el grupo siguiente:

IGF1, Raf, EGF, PDGF, VEGF, Tie2, KDR, Flt1-3, FAK, Src, Abl, cKit, cdk1-9, Aurora1-2, cdc7, Akt, Pdk, S6K, Jnk, IR, FLK-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, PLK, Pyk2, CDK7, CDK2 y EGFR.

22) Utilización de los productos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las otras reivindicaciones o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), en la que la proteína cinasa se elige entre el grupo siguiente: IGF1, cdc7, Aurora1-2, Src, Jnk, FAK, KDR, IR, Tie2, CDK7, CDK2 y EGFR.

23) Utilización de productos de fórmula (I) según una cualquiera de las otras reivindicaciones o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), en la que la proteína cinasa es IGF1R.

24) Utilización de productos de fórmula (I) según una cualquiera de las otras reivindicaciones o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), en la que la proteína cinasa está en un cultivo celular.

25) Utilización de productos de fórmula (I) según una cualquiera de las otras reivindicaciones o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos

de fórmula (I), en la que la proteína cinasa está en un mamífero.

26) Utilización de productos de fórmula (I) según una cualquiera de las otras reivindicaciones o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar una enfermedad caracterizada por el mal funcionamiento de la actividad de una proteína cinasa.

27) Utilización de productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación precedente, en la que la enfermedad que se va a prevenir o a tratar es de un mamífero.

28) Utilización de productos de fórmula (I) según una cualquiera de las otras reivindicaciones o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar una enfermedad que pertenece al grupo siguiente: trastornos de proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de las células mesangiosas, acromegalia, trastornos metabólicos, alergias, asma, enfermedad de Crohn, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatías, psoriaris, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular, geriatría, degeneración muscular debida a la edad, enfermedades en oncología, cánceres.

29) Utilización de productos de fórmula (I) según una cualquiera de las otras reivindicaciones o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a tratar enfermedades en oncología.

30) Utilización de productos de fórmula (I) según una cualquiera de las otras reivindicaciones o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a tratar los cánceres.

31) Utilización de productos de fórmula (I) según la reivindicación precedente, en la que la enfermedad que se va a tratar es un cáncer de tumores sólidos.

32) Utilización de productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación precedente, en la que la enfermedad que se va a tratar es un cáncer resistente a los agentes citotóxicos.

33) Utilización de productos de fórmula (I) según una cualquiera de las otras reivindicaciones o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos

de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a tratar los cánceres, entre ellos los cánceres de mama, de estómago, de colon, de pulmones, de ovarios, de útero, de cerebro, de riñón, de laringe, del sistema linfático, del tiroides, del aparato genitourinario, del conducto que incluye la vesícula y la próstata, del cáncer de huesos, del páncreas y melanomas.

34) Utilización de productos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación precedente, en la que la enfermedad que se va a tratar es un cáncer de mama, de colon o de pulmones.

35) Utilización de productos de fórmula (I) según una cualquiera de las otras reivindicaciones o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a la quimioterapia de cánceres.

36) Utilización de productos de fórmula (I) según una cualquiera de las otras reivindicaciones o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres utilizados solos o en asociación.

37) Utilización de productos de fórmula (I) según una cualquiera de las otras reivindicaciones o de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos destinados a utilizarse solos o en asociación con quimioterapia o radioterapia o alternativamente en asociación con otros fármacos terapéuticos.

38) Utilización de productos de fórmula (I) según la reivindicación precedente, en la que los fármacos terapéuticos pueden ser los fármacos antitumorales utilizados comúnmente.

39) Productos de fórmula (I) según una cualquiera de las otras reivindicaciones, como inhibidores de proteínas cinasas, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I), así como sus profármacos.

40) Productos de fórmula (I) según una cualquiera de las otras reivindicaciones como inhibidores del IGF1R.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2005/002410

257

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D519/00 A61K31/437 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/000688 A (AVENTIS PHARMA LIMITED; COX, PAUL, JOSEPH; MAJID, TAHIR, NADEEM; LAI,) 3 January 2003 (2003-01-03) Revendications 1-252; Formules (I), (Ia); exemples	1-40
A	WO 03/000695 A (AVENTIS PHARMA LIMITED; COX, PAUL, JOSEPH; MAJID, TAHIR, NADEEM; AMEND) 3 January 2003 (2003-01-03) Revendications 1-25; Formule (I); exemples	1-40
A	WO 03/024969 A (MERCK & CO., INC; ARRINGTON, KENNETH, L; FRALEY, MARK, E; HANNEY, BARB) 27 March 2003 (2003-03-27) Revendications 1-39; Formule (I); Tableaux 1-10; exemples	1-40

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 March 2006	23/03/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Kirsch, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2005/002410

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/044015 A (THE INSTITUTES FOR PHARMACEUTICAL DISCOVERY, LLC; VAN ZANDT, MICHAEL,) 30 May 2003 (2003-05-30) Revendications 1-10; exemples	1-40

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad (31) ***No. Priodidad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
0410386 **01/10/2004** **FR**

(51) Int Cl: **C07D 519/00**

(71)Solicitante(s) **AVENTIS PHARMA S.A.**

(72) Inventor(es) **CONCEPCION NEMECEK Y OTROS**

(74) Apoderado: **EMILIO FERRERO**

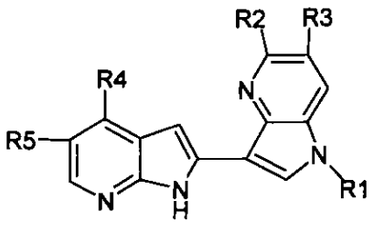
(85) Fecha límite inicio fase nacional: *01/05/2007*
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *29/09/2005*
No. de solicitud *PCT/FR2005/002410*

(87) Publicación internacional
Fecha: *13/04/2006*
N° publicación: ***WO 2006/037875 A1***

(54) Título: **NUEVOS DERIVADOS BIS-AZAINDÓLICOS, SU PREPARACION Y SU UTILIZACION FARMACÉUTICA COMO INHIBIDORES DE CINASAS.**

Reivindicación(es):

1) Productos de fórmula (I):



(I)

en la que:

R1 representa el átomo de hidrógeno, alquilo y alquileno opcionalmente sustituidos;

R2 representa alcoxi opcionalmente sustituido y R3 representa alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos;

R4 representa el átomo de hidrógeno, los átomos de halógeno, el radical dioxolano, los radicales -CH=O, -CH=N-OH, -CH=N-fenilo con el fenilo opcionalmente sustituido, y los radicales ciano, alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos;

R5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

estando los radicales alquilo, alquenilo y alcoxi que representan R1, R2, R3 o R4 opcionalmente sustituidos con uno o más radicales idénticos o diferentes escogidos entre los átomos de halógeno y los radicales ciano, hidroxilo, oxo, nitro, -NR6R7, -C(=O)-NR6R7, -C(=O)-R9, -C(=O)-OR10, -N(R11)-C(=O)-R9, -N(R11)-C(=O)-OR10, -N(R11)-C(=O)-NR6R7, -S(O)n-R9, -N(R11)-S(O)n-R9, -S(O)n-NR6R7, -N(R11)-S(O)n-NR6R7, alquilo, alcoxi, alquiltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, ariloxi y heteroarilo, opcionalmente sustituidos;

R6 y R7, idénticos o diferentes, se eligen entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquil-alquilo, aril-alquilo y heteroaril-alquilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos, o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical heterocíclico insaturado o bien parcial o totalmente saturado, constituido por 3 a 10 enlaces y que comprenden uno o varios heteroátomos elegidos entre O, S, N y NR8, estando este radical heterocíclico opcionalmente sustituido;

n representa un número entero de 0 a 2;

R8 representa el átomo de hidrógeno y los radicales acilo, alquilo y arilo opcionalmente sustituidos;

R9 representa alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquil-alquilo, aril-alquilo y heteroaril-alquilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

R10 representa los valores de R9 e hidrógeno;

R11 representa hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

759

Item		Expediente No 07-031448	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA X	7	L
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

ARTE FINAL.

260

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-031448- -00000-0000
Fec: 2007-03-28 15:53:37 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 250

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 20,997
FECHA : MARZO 12 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55800344	12/03/2007	34,564,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL : $	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____ COLO 12457 841 016 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-031448- -00000-0000
Fec: 2007-03-28 16:53:37 Dep: 2020 NUEVCREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 250

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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 [X]
- ◇ 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 28 MAR. 2007

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
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

262

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	7 31448
	Solicitud internacional	PCT/FR2005/002410
	Fecha inicio fase nacional	01/05/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8884

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. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

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 27 JUL. 2007
adpa11